

Potensi Antivirus dari Bakteri Asam Laktat

Luthfia Hastiani Muharram¹⁾, Muhammad Fauzi¹⁾, Rizki Fika Saputri¹⁾

¹⁾Bioteknologi Universitas Muhammadiyah Bandung

Jl. Soekarno-Hatta No.752, Cipadung Kidul, Panyileukan, Bandung City, Jawa Barat 40614

e-mail: ¹⁾hastiani.0209@gmail.com

Abstrak

Virus bermutasi dan berevolusi dengan sangat cepat, resistensi agen antivirus yang muncul menjadi permasalahan kesehatan masyarakat yang berkembang di seluruh dunia. Penggunaan mikroorganisme probiotik dan produk sampingnya merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk pengobatan penyakit virus. Permintaan agen antivirus baru semakin meningkat sebagai potensi sumber obat baru dan alternatif obat yang saat ini telah digunakan. Berbagai literatur menjelaskan mengenai potensi bakteri asam laktat (BAL) dan bakteriosinnya sebagai agen antivirus. Probiotik BAL dapat mempromosikan kesehatan bagi tubuh manusia dengan (1) interaksi langsung probiotik-virus; (2) produksi dari metabolit penghambat antivirus; dan / atau (3) melalui stimulasi sistem kekebalan. Tujuan dari artikel ini adalah untuk mengkaji potensi BAL yang menghasilkan aktivitas antivirus.

Kata kunci : Bakteri Asam Laktat, agen antiviral, bakteriosin

Abstract

Viruses mutate and evolve very rapidly, antiviral agent resistance is emerging as a growing public health problem around the world. The demand for new antiviral agents is increasing as a potential source of new drugs and alternative drugs that are currently being used. Various literature describes the potential of lactic acid bacteria (LAB) and bacteriocins as antiviral agents. LAB probiotics can promote health for the human body by (1) direct probiotic-virus interactions; (2) production of antiviral inhibiting metabolites; and / or (3) through stimulation of the immune system. The purpose of this article is to examine the potential for LAB that produce antiviral activity.

Keywords: *Lactic Acid Bacteria, antiviral agents, bacteriocins*

1. Pendahuluan

Bakteri Asam Laktat (BAL) adalah mikroorganisme yang memproduksi asam laktat sebagai produk aktivitas metabolismenya. BAL memiliki peran yang multifungsi dalam sektor pertanian, makanan dan kesehatan. Bakteri asam laktat digunakan dalam banyak fermentasi makanan dengan fermentasi menggunakan bakteri ini adalah salah satu seni pengawetan makanan yang paling konvensional dan diakui. Pencarian strain bakteri asam laktat untuk mencari karakteristik dan khasiat yang unggul untuk meningkatkan kualitas sensorik dan produk terutama untuk peningkatan kesehatan manusia [1]. BAL memiliki sifat fungsional aktivitas antibakteri dan antivirus yang melawan beragam virus pada manusia dan hewan. Penghambatan yang signifikan terhadap HIV, H1N1, RV, TGEV (Transmissible Gastroenteritis Virus) secara invitro dan penurunan multiplikasi virus secara invivo [2].

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat kesehatan bagi makhluk hidup inang [3]. Bakteri Asam Laktat (BAL) pertama kali diisolasi dari susu kemudian ditemukan dalam produk fermentasi seperti daging, sayuran, minuman, roti dan produk susu [4]. Probiotik dianggap sebagai nutraceutical, juga dapat berfungsi sebagai obat-obatan bila diberikan di bawah pengawasan profesional medis. Konsep probiotik telah diperkenalkan oleh Hippocrates, yang menulis: 'Biarkan makanan menjadi obatnya, dan obat menjadi makanannya'. Secara historis, kematian

yang meningkat dari infeksi merupakan menurunnya kualitas nutrisi. Selama dekade terakhir, pengkajian telah menunjukkan hubungan yang jelas antara nutrisi, fungsi kekebalan dan laju terjadinya penyakit menular [5]. Pengkajian dan penelitian semakin meningkat mengenai mekanisme penghambatan yang diproduksi oleh BAL meliputi bakteriosin, asam laktat dan hidrogen peroksida [6].

Pendekatan manipulasi genetik dari BAL menciptakan jalan untuk pengembangan strain rekombinan dengan mengekspresikan antigen yang mengarah pada induksi imunitas untuk meningkatkan ketahanan terhadap infeksi [2]. Pada kasus ini, BAL juga dianggap sebagai "olahan yang layak dalam makanan atau suplemen makanan untuk meningkatkan kesehatan manusia dan hewan" [8]. Penggunaan probiotik BAL sebagai agen antivirus juga relevan untuk budidaya akuakultur [9], industri unggas [10] dan aplikasi medis untuk pengobatan berbagai infeksi virus. Tujuan dari artikel ini adalah untuk mengulas potensi antivirus dari probiotik BAL.

2. Bakteri Asam Laktat dalam Penghambatan Aktivitas Virus

Pengobatan infeksi virus biasanya disertai pengobatan gejala sekunder yang luas seperti penggunaan antiinflamasi, obat analgesik dan antipiretik. Pencegahan dan pengobatan alternatif dibutuhkan untuk menghadapi munculnya virus menular baru dan peningkatan resistensi melawan obat antivirus yang tersedia. Probiotik BAL mungkin menggunakan antivirusnya efek oleh beberapa mekanisme termasuk interaksi langsung dengan virus, produksi zat penghambat antivirus atau / dan dengan stimulasi sistem kekebalan [5]. Analisis dari berbagai studi menunjukkan bahwa probiotik memiliki efek antivirus berdasarkan pada jenis strainnya. Probiotik BAL utama dan aktivitas antivirusnya digambarkan pada Tabel 1.

Tabel 1 Mekanisme inaktivasi virus oleh probiotik BAL yang paling banyak dilaporkan

Referensi	Virus yang diujikan	Probiotik BAL	Sumber BAL	Interaksi Virus & BAL
[11]	vesicular stomatitis virus (VSV)	<i>L. paracasei</i> A14 <i>L. Paracasei</i> F19 <i>L. paracasei/rhamnosus</i> Q8 <i>L. plantarum</i> M1.1 <i>L. reuteri</i> DSM12246	Manusia dan hewan	Mekanisme Trapping
[12]	influenza viruses	<i>E. faecium</i> NCIMB 10415	Feses bayi baru lahir	Interaksi langsung secara fisik
[12], [13]	herpes simplex type 2 (HSV-2)	<i>L. gasseri</i> CMUL57 <i>L. brevis</i>	Flora Vagina	mekanisme trapping & Inaktivasi
[5]	Human Adenovirus-5	Genus <i>Pediococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> and <i>Lactobacillus</i>	Pickle apel, pickle jus tomat, saurkreaut	Eksopolisakarida (EPS) memediasi efek antivirus (menghambat viral progeny)
[14]	Influenza Virus (H1N1)	<i>L. plantarum</i> YU	Produk makanan	Aktivasi respon imun Th 1, komponen nonprotein dinding sel menurunkan replikasi virus.
[15]	Influenza Virus (H1N1)	<i>L. plantarum</i> L- 137	Makanan Fermentasi	Aktivitas Proinflamatory Meningkatkan respon antibody
[16]	Influenza Virus	<i>L. fermentum</i>	Air Susu Ibu	Meningkatkan respon antibody
[17]	Influenza Virus	CECT5716 <i>L. casei</i> DN114-001	Air Susu Ibu	Immunomodulasi
[18]	Menurunkan infeksi umum	<i>L.gasseri</i> PA 16/8	Probiotik komersial	Immunomodulasi

[19]	TGEV, Infeksi RV1 dan RV	<i>B. longum</i> SP07/3	Flora usus manusia	
[20], [22]	Mengurangi infeksi RV1	<i>B. bifidum</i> MF 20/5	Probiotik komersial	Kolonisasi
		<i>L. rhamnosus</i> GG	Flora usus	Immunomodulasi
[21]	Mengurangi simptom influenza	<i>B. animals subsp. Lactis</i> BB-12	Feses bayi baru lahir	Produksi IFN- γ dan Ils
[7], [23]	RSV	<i>B. animalis subsp. Lactis</i> B1-07	Probiotik Komersial	
	Mengurangi infeksi mukosal		Manusia	
[24], [25]	Influenza virus, RV, TGEV	<i>L. rhamnosus</i> CRL 1505	Produk fermentasi	Aktivasi sistem imun
		<i>L. casei</i> Shirota	Teh terfermentasi	Immunomodulasi
[26]	Influenza virus (H1N1)		Flora usus bayi	
[12]	Influenza virus	<i>L. Pentosus b240</i>		Meningkatkan IL 10, menurunkan TNF- α
		<i>E. faecium</i> NCIMB 10415		Immunomodulasi
[27]	Diare non rota virus	<i>L. paracasei</i> ST11		
			Makanan fermentasi	
[28]	Enteric Virus	<i>E. faecium</i> PCK38 <i>L. fermentum</i> ACA-DC179, <i>L. Pentosus</i> PCA227, <i>L. Plantarum</i> PCA236 & PCS22	-	Meningkatkan produksi NO $_2$,- ROS dan H $_2$ O $_2$
[29]	HPV (Human Paviloma Virus)	<i>B. adolescentis</i> SPM1005-A		Supresi ekspresi encogen E6 dan E7
[30]	HSV-1	<i>L. rhamnosus</i>	Flora usus	
				Menginduksi viabilitas makrofag
[31]	HIV-1	<i>L. curvatus</i> VM25 <i>L. fermentum</i> VM21 <i>P. pentosaceous</i> VM95 <i>P. pentosaceous</i> VM21 <i>L. salivarius</i> VM5 <i>L. gasseri</i> VM22	Air Susu Ibu	Perlindungan mucosal dengan imunitas

2.1. Interaksi Langsung Virus - Probiotik

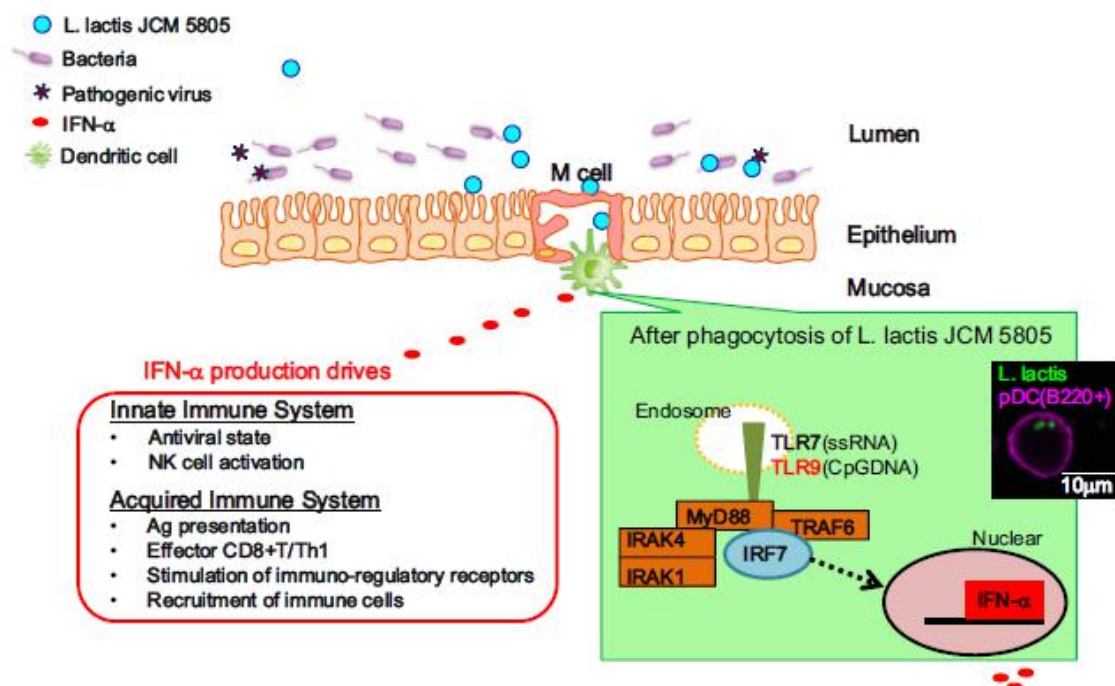
Mekanisme adsorptif atau perangkap merupakan cara inaktivasi virus oleh probiotik BAL yang sering dilaporkan, misalnya, Botić et al. [11] menunjukkan bahwa probiotik dapat menjebak virus stomatitis vesikuler (VSV) melalui interaksi langsung antara sel BAL termasuk *L. paracasei* A14, *L. Paracasei* F19, *L. paracasei* / *rhamnosus* Q8, *L. plantarum* M1.1 dan *L. reuteri* DSM12246 dengan kapsid envelope VSV. Selain itu, Wang et al. [12] melaporkan kemampuan *E. faecium* NCIMB 10415 mampu menghambat virus influenza secara interaksi fisik langsung. Sedangkan *L. gasseri* CMUL57 yang diisolasi dari mikrobiota vaginamampu menghambat selubung herpes simpleks tipe 2 (HSV-2) tetapi bukan coxsackievirus telanjang (CVB4E2) melalui mekanisme perangkap [13].

2.2. Stimulasi Sistem Kekebalan Tubuh

Probiotik BAL terutama spesies *Lactobacillus*, memainkan peran penting dalam aktivitas antivirus dan antimikroba, yaitu sebagai kontributor penting untuk sistem kekebalan tubuh mahluk hidup inang. *L. plantarum* strain YU, diisolasi dari produk makanan, menunjukkan aktivitas induksi interleukin 12- di makrofag peritoneal tikus. Strain YU meningkatkan aktivitas sel natural killer dalam sel spleen dan produksi IgA dari sel patch Peyer. Selanjutnya, aktivasi respon imun Th1 dan produksi IgA menginduksi aktivitas anti virus influenza H1N1 [15].

Salah satu contoh mekanisme aksi BAL dalam aktivasi sistem imun sebagai contoh dalam artikel ini dijelaskan tentang aksi *Lactococcus lactis* JCM 5805 dalam suatu kasus penyakit. Ketika dosis mematikan virus parainfluenza (mPIV1) diinokulasi secara intranasal ke mencit yang diberi *L. lactis* JCM5805, tingkat kelangsungan hidup secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol (69% kelangsungan hidup pada *L. lactis* JCM 5805 dan kelangsungan hidup 0% pada kelompok kontrol pada hari ke 15 setelah inokulasi). Dalam pDC usus dari tikus yang ditreatmen dengan *L. lactis* JCM 5805, ekspresi IFN tipe 1 meningkat secara signifikan, sementara efek pencegahan yang luar biasa terhadap infiltrasi neutrofil ke jaringan paru-paru diamati. Peningkatan yang signifikan dalam ekspresi gen dengan aktivitas antivirus termasuk mRNA yang diinduksi IFN seperti *Isg15*, *Oasl2* (2'-5' oligoadenylate synthetase-like 2), dan *Rsad2* (radikal S-adenosyl methionine domain yang mengandung 2) diamati pada pengobatan dengan *L. lactis* JCM 5805. Meskipun paru-paru jauh terletak dari situs kontak (patch Peyer usus) dan *L. lactis* JCM 5805 tidak dapat menstimulasi pDC lokal di paru secara langsung, pengobatan oral *L. lactis* JCM 5805 menghasilkan resistensi yang kuat terhadap infeksi virus parainfluenza in vivo [50].

Seperti diketahui, IFN- α memainkan peran penting dalam respon imun antivirus dengan menginduksi aktivitas sitotoksik sel NK, yang berkontribusi pada pertahanan tubuh terhadap infeksi virus [51, 52]. Suzuki dkk. melaporkan bahwa *L. lactis* JCM5805 mengaktifkan sel NK baik secara in vitro maupun in vivo [53]. Selanjutnya, efek *L. lactis* JCM5805 pada sel NK bergantung pada aktivitas sel dendritik [54]. Di antara sejumlah faktor aktivasi untuk sel NK termasuk IFN- α , IL-2, IL-15, dan IL-18, IFN- α dianggap sebagai salah satu faktor aktivasi sel NK yang paling efisien [55]. Selain itu, dilaporkan bahwa produksi IFN- α oleh pDC yang distimulasi virus secara nyata meningkatkan aktivitas sitotoksik sel NK [56].



Gambar 1. Mekanisme efek antivirus *L. lactis* JCM 5805 melalui aktivasi sel dendritik plasmacytoid (pDCs) [57].

Keberadaan bakteri dan virus dideteksi dengan pDC menggunakan keluarga Toll-like receptor (TLR) tertentu, terutama TLR9 untuk pengenalan mikroba asam nukleat dengan mendeteksi motif CpG DNA dan TLR7 yang tidak termetilasi untuk mengenali RNA mikroba atau analog guanosisin sintetis. Aktivasi dari pDC dengan ligan yang mengikat ke TLR mengarah ke produksi IFN tipe 1. *L. lactis* JCM 5805 secara khusus

diambil oleh pDCs dan ekstrak DNA-nya produksi IFN yang diinduksi kuat. Pengamatan ini menunjukkan bahwa fagositosis *L. lactis* JCM 5805 oleh pDCs berperan dalam mengaktifkan pDCs dan menginduksi produksi IFN melalui pensinyalan TLR9 / MyD88. IFN- α memainkan peran penting dalam memediasi respon imun antivirus dengan menginduksi aktivitas sitotoksik sel pembunuh alami, yang berkontribusi pada pertahanan yang melawan infeksi virus [58].

2.3. Produk Agen Antiviral Nonproteinaceous dari BAL

Lactobacillus sp menghasilkan senyawa hidrogen peroksida (H_2O_2) yang memainkan peran penting sebagai mikrobisida alami di dalam ekosistem vagina dan beracun bagi sejumlah organisme, termasuk human immunodeficiency virus tipe 1 (HIV-1) dan HSV-2 [32],[33]. Produk akhir dari metabolisme karbohidrat adalah asam laktat, diproduksi oleh semua spesies *Lactobacillus* dan bertanggung jawab dalam homeostasis pH vagina selain itu pH asam menonaktifkan HIV [34] dan HSV-2 [35]. HSV-2 dapat dinonaktifkan secara permanen oleh konsentrasi asam laktat pada nilai pH yang sesuai dengan yang diamati pada kesehatan vagina manusia [33]. *Lactobacillus* dapat menghasilkan senyawa yang dapat membantu sel inang menentang replikasi virus. Komponen dinding sel nonprotein yang diekstrak dari strain vagina *L. Brevis* signifikan mengurangi replikasi HSV-2 dalam kultur sel [36], sedangkan produk metabolisme asam *Lactobacillus* menurunkan aktivasi, yang dapat menyebabkan kerentanan limfosit terhadap infeksi HIV-1 [37].

2.4. Produk Agen Antiviral Proteinaceous dari BAL

Bakteriosin merupakan senyawa peptida ampifilik yang memiliki karakteristik antimikroba. Senyawa ini menyerang secara terarah terhadap spesies mikroba yang terkait erat [38]. Terdapat empat kelas bakteriosin berdasarkan biokimia, karakteristik genetik, struktur dan mekanisme tindakan [39]. Cotter dkk. [40] mengelompokkan ulang menjadi dua kelompok yang disederhanakan yaitu Kelas I (lantibiotik) dan Kelas II (non-lantibiotik). Kebanyakan bakteriosin bekerja dengan membentuk pori-pori di membran sel target [41],[42], menyebabkan penurunan pH intraseluler dan menghambat proses enzimatik [43]. Bakteriosin kelas I (lantibiotik) seperti nisin, telah menunjukkan penikatan terhadap lipid II, subunit peptidoglikan transporter dari sitoplasma terhadap dinding sel, sehingga mencegah pembentukan dinding sel yang menyebabkan kematian sel [40]. Selanjutnya, lipid II digunakan sebagai molekul docking untuk menginisiasi proses insersi membran dan pembentukan pori yang menyebabkan kematian sel berjalan cepat [40]. Kelas II mencakup subkelas IIa (bakteriosin mirip pediosin), subkelas IIb (dua peptida bakteriosin) dan subkelas IIc (bakteriosin sirkuler). Cara kerja dari bakteriosin kelas II yang berbeda dirangkum dalam Drider dan Rebuffat [44].

Aktivitas antibakterial dan antiviral bakteriosin masih menyisakan pertanyaan untuk dapat difahami. Kehadiran bakteriosin seolah menjadi peran yang membawa berkah dengan adanya aktivitas antivirus termasuk sebagian yang telah dilaporkan dan atau berspekulasi tentang modelnya yang belum diketahui. Bakteriosin termasuk staphylococcin 188, enterocin AAR-71, enterocin AAR-74 dan erwinocin NA4 telah dievaluasi terhadap virus HSA koliphage yang diisolasi dari sampel air limbah mentah (dikumpulkan dari limbah lokal pabrik pengolahan). Staphylococcin 188 dan enterocin AAR- 74 terbukti mengurangi keturunan virus hingga sepuluh kali lipat, sementara enterocin AAR-71 dan erwinocin NA4 sepenuhnya menghapus keturunan virus [45]. Selain itu, staphylococcin 188 aktif melawan virus influenza dan penyakit virus Newcastle ketika dipelajari menggunakan model in vitro dan in vivo [46]. HSV-2 terbukti rentan terhadap peptida ST4V, tergantung dosis [47]. Aktivitas antivirus diperoleh dengan 40 dan 400 $\mu g / ml$, sedangkan sitotoksitas (CC_{50}) pada sel vero diamati dengan konsentrasi ST4V lebih tinggi dari 1.600 $\mu g / ml$ [47]. Data ini sangat berbeda dari yang dilaporkan untuk dua lainnya yaitu enterocins (ST5Ha dan CRL35). Aktivitas antiviral dirancang dengan nilai EC_{50} (efektif 50% konsentrasi) ST5Ha terhadap HSV-1, adalah 50 lg / ml [48], sedangkan CRL35 melawan HSV-2 15 lg / ml [49].

Daftar Pustaka

- [1] Ayivi, Raphael & Ibrahim, Salam & Gyawali, Rabin & Krastanov, Albert & Tahergorabi, Reza & Aljaloud, Sulaiman & Worku, Mulumebet & Silva, Roberta. "Lactic Acid Bacteria: Food Safety and Human Health Applications". *Dairy*. 1. 2020.
- [2] Y. Yang , H. Song, W. Li , W. Dong and Z. Yang. "Antiviral Effects of a Probiotic Metabolic Products against Transmissible Gastroenteritis Coronavirus". *Journal of Probiotics & Health*, vol. 5, no. 3, p. 6p, 2017.
- [3] FAO/WHO (2002) Joint working group report on guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada
- [4] Liu SQ. "Practical implications of lactate and pyruvate metabolism by lactic acid bacteria in food and beverage fermentations". *Int J Food Microbiol* 83:115–131. 2003.
- [5] Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Chihib NE, Drider D. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. "Probiotics Antimicrob Proteins". Vol. 6(3-4), pp. 177-185. 2014. doi: 10.1007/s12602-014-9162-6. PMID: 24880436.
- [6] Biliavska, Liubov et al. "Antiviral Activity of Exopolysaccharides Produced by Lactic Acid Bacteria of the Genera *Pediococcus*, *Leuconostoc* and *Lactobacillus* against Human Adenovirus Type 5." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 55,9 519. 22 Aug. 2019, doi:10.3390/medicina55090519
- [7] Villena J, Oliveira ML, Ferreira P, Salva S, Alvarez S. "Lactic acid bacteria in the prevention of pneumococcal respiratory infection: future opportunities and challenges". *Int Immunopharmacol*, 11:1633–1645. 2011
- [8] Harzallah D, Belhadj H. "Lactic acid bacteria as probiotics: characteristics, selection criteria and role in immunomodulation of human GI mucosal barrier". Chapter 8. Book: *198 Lactic Acid Bacteria – R & D for Food, Health and Livestock Purposes*, 2013. Inteck edition
- [9] Lakshmi B, Viswanath B, Sai Gopal DV (2013) Probiotics as antiviral agents in shrimp aquaculture. *J Pathog* 2013:424123. doi:[10.1155/2013/424123](https://doi.org/10.1155/2013/424123)
- [10] Seo BJ, Rather IA, Kumar VJ, Choi UH, Moon MR, Lim JH, Park YH. "Evaluation of *Leuconostoc mesenteroides* YML003 as a probiotic against low-pathogenic avian influenza (H9N2) virus in chickens". *J Appl Microbiol*.vol 113, pp163–17. 2013.
- [11] Botic' T, Klingberg TD, Weingartl H et al (2007) A novel eukaryotic cell culture model to study antiviral activity of potential probiotic bacteria. *Int J Food Microbiol* 115:227–234
- [12]. Wang Z, Chai W, Burwinkel M, Twardziok S, Wrede P, Palissa C, Esch B, Schmid MFG (2013) Inhibitory influence of *Enterococcus faecium* on the propagation of swine influenza a virus in vitro. *PLoS One* 8:e53043
- [13]. Al Kassaa I, Hamze M, Hober D et al (2014) Identification of vaginal lactobacilli with potential probiotic properties isolated from women in North Lebanon. *Microb Ecol* 67:722–734
- [14] Mastromarino P, Cacciotti F, Masci A, Mosca L (2011) Antiviral activity of *Lactobacillus brevis* towards herpes simplex virus type 2: role of cell wall associated components. *Anaerobe* 17:334–336
- [15]. Kawashima T, Kyoko H, Akemi K, Megumi K et al (2011) *Lactobacillus plantarum* strain YU from fermented foods.
- [16] Maeda N, Nakamura R, Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Kase T, Yoshikai Y (2009) Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *Int Immunopharmacol* 9:1122–1125
- [17]. Boge T, Remigy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S (2009) A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine* 27:5677–5684
- [18]. Olivares M, Diaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, Rodriguez JM, Xaus J (2007) Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 23:254–260
- [19]. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J (2006) Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. *Vaccine* 24:6670–6674
- [20]. Rautava S, Salminen S, Isolauri E (2009) Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 101:1722–1726
- [21]. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC (2009) Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics* 124:e172–e179

- [22]. Chiba E, Tomosada Y, Guadalupe MVP, Salva S (2013) Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* improves resistance of infant mice against respiratory syncytial virus infection. *Int Immunopharmacol* 17:373–382
- [23] Salva S, Nun˜ez M, Villena J, Ramo˜n A, Font G, Alvarez S (2011) Development of a fermented goats' milk containing *Lactobacillus rhamnosus*: in vivo study of health benefits. *J Sci Food Agric* 91:2355–2362
- [24] Yasui H, Kiyoshima J, Hori T (2004) Reduction of influenzavirus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 11:675–679
- [25] Maragkoudakis PA, Chingwaru W, Gradisnik L, Tsakalidou E, Cencic A (2010) Lactic acid bacteria efficiently protect human and animal intestinal epithelial and immune cells from enteric virus infection. *Int J Food Microbiol* 141:S91–S97
- [26] Kiso M, Takano R, Sakabe S, Katsura K, Shinya K, Uraki R (2013) Protective efficacy of orally administered, heat-killed *Lactobacillus pentosus* b240 against influenza A virus. *Sci Rep* 3:1563
- [27] Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, Alam NH, Azim T, Brussow H, Hammarstrom L (2005) *Lactobacillus paracasei* strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics* 116:e221–e228
- [28] Maragkoudakis PA, Chingwaru W, Gradisnik L, Tsakalidou E, Cencic A (2010) Lactic acid bacteria efficiently protect human and animal intestinal epithelial and immune cells from enteric virus infection. *Int J Food Microbiol* 141:S91–S97
- [29] Cha MK, Lee DK, An HM, Lee SW, Shin SH, Kwon JH, Kim KJ, Ha NJ (2012) Antiviral activity of *Bifidobacterium adolescentis* SPM1005-A on human papillomavirus type 16. *BMC Med* 10:72
- [30] Khania S, Motamedifara M, Golmoghaddam H, Hosseinic HM, Hashemizadeha Z (2012) In vitro study of the effect of a probiotic bacterium *Lactobacillus rhamnosus* against herpes simplex virus type 1. *Braz J Infect Dis* 16:129–135
- [31] Martin V, Maldonado A, Fernandez L, Rodriguez JM, Connor RI (2010) Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by lactic acid bacteria from human breastmilk. *Breastfeed Med* 5:153–158
- [32] Klebanoff SJ, Coombs RW (1991) Viricidal effect of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. *J Exp Med* 174:289–292
- [33] Conti C, Malacrino C, Mastromarino P (2009) Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal lactobacilli. *J Physiol Pharmacol* 6:19–26
- [34] Martin LS, McDougal JS, Loskoski SL (1985) Disinfection and inactivation of the human lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *J Infect Dis* 152:400–403
- [35] Tuyama AC, Cheshenko N, Carlucci MJ, Li JH, Goldberg CL, Waller DP, Anderson RA, Profy AT, Klotman ME, Keller MJ, Herold BC (2006) Acidform inactivates herpes simplex virus and prevents genital herpes in a mouse model: optimal candidate for microbicide combinations. *J Infect Dis* 194:795–803
- [36] Mastromarino P, Cacciotti F, Masci A, Mosca L (2011) Antiviral activity of *Lactobacillus brevis* towards herpes simplex virus type 2: role of cell wall associated components. *Anaerobe* 17:334–336
- [37] Hill JA, Anderson DJ (1992) Human vaginal leukocytes and the effects of vaginal fluid lymphocyte and macrophage defense functions. *Am J Obstet Gynecol* 166:720–726.
- [38] Ennahar S, Sashihara T, Sonomoto K, Ishizaki A (2000) Class Iia bacteriocins: biosynthesis, structure and activity. *FEMS Microbiol Rev* 24:85–106
- [39] Klaenhammer TR (1993) Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 12:39–86
- [40] Cotter PD, Hill C, Ross RP (2005) Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol* 3:777–788
- [41] Abee T (1995) Pore-forming bacteriocins of Gram-positive bacteria and self-protection mechanisms of producer organisms. *FEMS Microbiol Lett* 129:1–10
- [42] Abee T, Krockel L, Hill C (1995) Bacteriocins: modes of action and potentials in food preservation and control of food poisoning. *Int J Food Microbiol* 28:169–185
- [43] Moll GN, Konings WN, Driessen AJM (1999) Bacteriocins: mechanism of membrane insertion and pore formation. *Antonie Van Leeuwenhoek* 76:185–198
- [44] Drider D, Rebuffat S (2011) Prokaryotic antimicrobial peptides: from genes to applications. Springer, New York, ISBN 9781441976918

- [45] Humaira Q, Sadia S, Ahmed S, Ajaz Rasool S (2006) Coliphage hsa as a model for antiviral studies/spectrum by some indigenous bacteriocin like inhibitory substances (BLIS). Pak J Pharma Sci 19:182–187
- [46] Saeed S, Rasool RA, Ahmad S, Zaidi SZ, Rehmani S (2007) Antiviral activity of Staphylococcin 188: a purified bacteriocinlike inhibitory substance isolated from Staphylococcus aureus AB188. Res J Microbiol 2:796–806
- [47] Todorov SD, Wachsman MB, Knoetze H, Meincken M, Dicks LMT (2005) An antibacterial and antiviral peptide produced by Enterococcus mundtii ST4V isolated from soya beans. Int J Antimicrob Agents 25:508–513
- [48] Todorov SD, Wachsman M, Tome' E, Dousset X, Destro MT, Dicks LM, Franco BD, Vaz-Velho M, Drider D (2010) Characterisation of an antiviral pediocin-like bacteriocin produced by Enterococcus faecium. Food Microbiol 27:869–879
- [49] Wachsman MB, Farias ME, Takeda E, Sesma F, De Ruiz Holgado AP, de Torres RA, Coto CE (1999) Antiviral activity of enterocin CRL against herpes virus. Int J Antimicrob Agents 12:293–299.
- [50] Jounai K, Sugimura T, Ohshio K, Fujiwara D. Oral administration of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805 enhances lung immune response resulting in protection from murine parainfluenza virus infection. PLoS One 2015; 10: e0119055.
- [50] Trinchieri G, Santoli D. Anti-viral activity induced by culturing lymphocytes with tumor-derived or virus-transformed cells. Enhancement of human natural killer cell activity by interferon and antagonistic inhibition of susceptibility of target cells to lysis. J Exp Med 1978; 147: 1314-33.
- [51] Guo Z, Tilburgs T, Wong B, Strominger JL. Dysfunction of dendritic cells in aged C57BL/6 mice leads to failure of natural killer cell activation and of tumor eradication. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 14199-204.
- [52] Suzuki H, Ohshio K, Fujiwara D. *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805 activates natural killer cells via dendritic cells. Biosci Biotechnol Biochem 2016; 80: 798-800.
- [53] Lee CK, Rao DT, Gertner R, *et al.* Distinct requirements for IFNs and STAT1 in NK cell function. J Immunol 2000; 165: 3571-7.
- [54] Gerosa F, Gobbi A, Zorzi P, *et al.* The reciprocal interaction of NK cells with plasmacytoid or myeloid dendritic cells profoundly affects innate resistance functions. J Immunol 2005; 174: 727-34.
- [55] Salminen S, Nybom S, Meriluoto J, *et al.* Interaction of probiotics and pathogens--benefits to human health? Curr Opin Biotechnol 2010; 21: 157-67.
- [56] Kanauchi O, Andoh A, AbuBakar S, Yamamoto N. Probiotics and Paraprobiotics in Viral Infection: Clinical Application and Effects on the Innate and Acquired Immune Systems. Curr Pharm Des. 2018;24(6):710-717. doi: 10.2174/1381612824666180116163411. PMID: 29345577; PMCID: PMC6006794.
- [58] Sugimura T, Jounai K, Ohshio K, *et al.* Immunomodulatory effect of *Lactococcus lactis* JCM5805 on human plasmacytoid dendritic cells. Clin Immunol 2013; 149: 509-18.