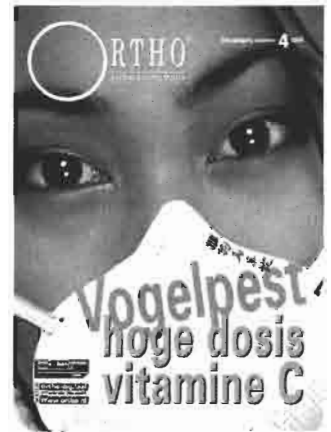


Lactoferrine: een alleskunner

De Nederlandse overheid heeft in september bijna 5 miljoen anti-virale kuren tegen griep besteld, met het oog op een dreigende pandemie. In de vorige Ortho was te lezen dat het veel goedkopere vitamine C eveneens een krachtige virusremmer is. In dit nummer aandacht voor een ander alternatief: lactoferrine.

DOOR: P.J.VAN DER SCHAAR EN R.B PAHLPLATZ

Internationaal Biomedisch Centrum, Leende



Lactoferrine blijkt een van de meest indrukwekkende voedingssupplementen van de laatste tijd te zijn. Het is afkomstig uit de wei van de melk. Van wei was al bekend dat deze werkzaam is in de aanvullende behandeling van kanker en HIV en een aantal andere aandoeningen. In de sportwereld wordt wei wel aangewend om het energieniveau van atleten te verhogen. Wei is een van de twee voornaamste eiwitten die in melk gevonden worden. Het andere eiwit is caseïne. Wei is een complex eiwit dat bestaat uit vele peptiden, waaronder bèta-lactoglobuline, alfa-lactoglobuline, immuno-globulines (IgG's), glycomacropetides, bovine serumalbumine en kleinere peptiden zoals lactoperoxidasen, lysozyme en lactoferrine.

Elk van deze subfracties heeft zijn eigen unieke biologische eigenschappen. Het op grotere schaal scheiden

van deze subfracties was tot voor enkele jaren onmogelijk of erg kostbaar. Met moderne filtertechnieken is men er echter in geslaagd actieve subfracties, zoals lactoferrine, af te scheiden. Een Nederlands bedrijf heeft uit koemelk een recombinant variant van lactoferrine ontwikkeld, voor zowel oraal als intraveneus gebruik. Naar eigen zeggen kan een kudde van twintig koeien de jaarproductie voor de behoefte van de gehele Verenigde Staten leveren. Vele van de subfracties, zoals lactoferrine, worden slechts voor minder dan 1% in koemelk aangetroffen. Moedermelk daarentegen bevat ongeveer 15% lactoferrine en colostrum van de moeder bevat de hoogste concentraties. Lactoferrine blijkt dan de subfractie te zijn met de best gedocumenteerde antivirale, antimicrobiële, antitumorale en immu-

niteitmodulerende eigenschappen. Lactoferrine is een glycoproteïne dat behoort tot de ijzertransportfamilie, zoals transferrine. Lactoferrine bevat 703 aminozuren en heeft een moleculair gewicht van 78 kilodaltons. Er zijn drie iso-vormen van lactoferrine geïsoleerd: lactoferrine alfa, bèta en gamma. Lactoferrine bèta en gamma vertonen RNase activiteit (RNase is een transportenzym dat de hydrolyse van ribonucleïnezuur katalyseert). Lactoferrine oefent zijn activiteit uit via lactoferrinereceptoren. Deze worden gevonden op monocyten, lymfocyten, neutrofielen en op intestinaal weefsel, maar bovendien op bepaalde bacteriën. De belangrijkste activiteiten van lactoferrine kunnen onderscheiden worden in immuunmodulerende, antivirale, antitumorale, antibacteriële en anti-inflammatoire én antioxidatieve eigenschappen.

Immuunmodulatie

Lactoferrine kan worden beschouwd als de eerste verdedigingslinie in het menselijke lichaam. Hoewel het een bestanddeel is van de moedermelk wordt lactoferrine ook in alle secreties van slijmvliezen aangetroffen zoals speeksel, tranen, secreties van bronchi, neus, gal en pancreas.

Lactoferrine is bijvoorbeeld te vinden in de mondholte, waar het in direct contact komt met pathogene virussen, bacteriën, etc. Deze worden dan gedood of hun activiteit wordt sterk onderdrukt.

Hoe lactoferrine dat doet, is nog niet geheel duidelijk maar wel is bekend dat het de immuniteit zowel direct als passief stimuleert. Lactoferrine activeert direct vele belangrijke immunocellen zoals lymfocyten, monocyten en macrofagen, en het stimuleert ook de Natural Killer Cell-activiteit. De meeste onderzoekers beschouwen lactoferrine meestal echter meer als een (indirecte) immuunmodulator dan als een (directe) eenvoudige immuunstimulant. Het lijkt namelijk ook een rol te spelen in de regulering van cytokines en lymfokines, zoals de Tumor Necrosis Factor-alfa en Interleukine-6.

In een studie is onderzocht hoe de immunrespons op een endotoxine is waarvan bekend is dat die een ernstige septische shock veroorzaakt. Wanneer muizen tevoren lactoferrine kregen toegediend, verminderde de letaliteit drastisch en verbeterden de immunrespons parameters.¹

Een ander experimenteel onderzoek bij muizen toonde aan dat slechts 17% overleed na toediening van de endotoxine en het voederen van lactoferrine, tegenover 74% die geen lactoferrine hadden gekregen.² Dit is een belangrijke bevinding, want septische shock is in frequentie van voorkomen

de dertiende doodsoorzaak op intensive care afdelingen.

Twee onderzoeken bij gezonde vrijwilligers lieten zien dat de inname van lactoferrine uit koeienmelk een positief immuunregulerende invloed heeft die specifiek is voor de proefpersoon. Dit betekent dat lactoferrine de immunrespons versterkte, afhankelijk van het initiële profiel van het immuunsysteem van elke persoon. De onderzoekers meenden uit deze gegevens te concluderen dat bovine lactoferrine in de kliniek kan worden toegepast om het immuunsysteem van patiënten te verbeteren.³ Een soortgelijk onderzoek bij tien proefpersonen die lactoferrine hadden ingenomen, leidde tot de uitspraak dat 'deze resultaten suggereren dat lactoferrine de primaire activering van het immuunsysteem beïnvloedt'.⁴

Gezondere darm

Lactoferrine blijkt in het bijzonder een rol te spelen in de gezondheid en het functioneren van de darm. Het is vastgesteld dat het zeer duidelijk de ontstekingsverschijnselen vermindert in aandoeningen als Inflammatory Bowel Disease. De darm kan grofweg worden gezien als een ecologisch systeem met een balans tussen 'slechte' en 'goede' microflora. Een overmaat aan 'slechte' bacteriën kan talrijke ernstige aandoeningen veroorzaken waardoor grote aantallen pro-inflammatoire mediators kunnen vrijkomen. Deze kunnen in het gehele lichaam problemen veroorzaken.

Ingenomen lactoferrine blijkt een dramatische toename van groei van de goede microflora te bewerkstelligen, zoals bifidus. Tegelijkertijd ontstaat een afname van de hoeveelheid slechte bacteriën, zoals de E.coli,



Moedermelk bevat maar liefst 15% lactoferrine

Streptococcus, Clostridium en andere. Een uitgebreid onderzoek op dit terrein leidde tot de volgende conclusie: 'Lactoferrine beperkt de zelfvernietigende ontstekingsreactie; dit levert voor de toekomst een middel dat systemische ontstekingen kan beheersen'.⁵

Er is ook onderzoek dat suggereert dat lactoferrine in staat is intestinale celgroei te stimuleren, wat zou kunnen leiden tot betere spijsverteringsfuncties en bovendien tot verbetering van de groei van goede flora in de darmen. Er bestaat weinig twijfel over dat, in aanvulling op de immuunmodulerende eigenschappen, deze natuurlijke peptide uit de wei een krachtige probiotische werking heeft.

Antivirale effecten

Lactoferrine blijkt zowel direct als indirect verschillende virussen te remmen. Het remt direct door het binden van de virale receptorplaatsen, en voorkomt zodoende dat het virus gezonde cellen infecteert. Er is bijvoorbeeld bij in vitro-studie gevonden dat lactoferrine zich sterk bindt aan de V3-lus van de glycoproteïne 120 receptor van HIV-1 en HIV-2, dat resulteert in remming van

Natuurarts Paul van Meerendonk:

'Goede ervaringen met antiviraal protocol'

Natuurarts Paul van Meerendonk maakt voor de behandeling van virusziekten gebruik van een antiviraal protocol, waarvan ook vitamine C deel uitmaakt. 'Het protocol is ontwikkeld door Jim Fernand (D.O.) en bijzonder effectief, met name door de Crotalus Injeel', aldus Van Meerendonk. 'Verder gebruik ik ook Proboost. In het verleden gebruikte ik hoge doseringen vitamine C per infuus (tot 75 gram), hetgeen duidelijk minder goed werkte dan mijn huidige behandeling. Ook vitamine C tot maximale darmtolerantie heb ik wel toegepast, maar ook dit was minder effectief. Honderden ME/CVS-patiënten zijn in de afgelopen drie jaar volledig hersteld door dit antiviraal protocol. Dat geeft maar weer eens aan hoe belangrijk persisterende virale infecties zijn bij ME/CVS.'

Antiviraal protocol

1. Crotalus

Werking: antiviraal

Dosis: 1 ampul om de dag. 's Ochtends nuchter innemen: ampul breken, vloeistof in een klein beetje water oplossen en vervolgens twee minuten onder de tong houden, dan doorslikken en glas water drinken. Daarna circa vijftien minuten niet eten of drinken.

2. Lymphomyosot

Werking: lymfedrainage

Dosis: om de dag (op de dag van de Crotalus) tweemaal daags 4 tabletten of om de dag tweemaal daags 30 druppels.

3. Taurine

Werking: immuunstimulerend

Dosis: om de dag (niet de dag van Crotalus en Lymphomyosot) 1 capsule (500 mg) bij het ontbijt.

4. Vitamine C

Werking: ontgiftend, immuunstimulerend

Dosis: tweemaal daags 2 tabletten à 1000 mg of 2 maal daags een theelepel poeder (elke dag).

5. IJzer

Werking: ontgiftend

Dosis: tweemaal daags 2 tabletten (elke dag), bij misselijkheid of obstipatie dosis verlagen naar tweemaal daags 1 tablet van 25 mg.

6. Radinorm of Oxy 5000

Werking: ontgiftend

Dosis: tweemaal daags 2 tabletten (elke dag).

7. Selenomethionine 500 mcg

Werking: immuunstimulerend, ontgiftend

Dosis: eenmaal daags 1 (elke dag).

In het begin van de behandeling, en bij het verhogen van de dosis Crotalus na een maand, kunnen bijwerkingen optreden zoals hoofdpijn, vermoeidheid en griepigheid. Als deze bijwerkingen erg heftig zijn, betekent dit een te sterke aanval op het virus. In dit geval de dosis Crotalus verlagen naar een halve ampul (eventueel nog minder) en eventueel ook taurine stoppen. De overige middelen doorslikken.

Na een maand van de behandeling de dosis Crotalus verhogen naar twee ampullen, indien mogelijk. Bij een gunstig effect wordt de dosis na twee maanden naar drie ampullen verhoogd en zo nodig na drie maanden naar vier ampullen. De dosis Crotalus nooit verhogen als het slechter gaat! De totale kuur duurt meestal vier tot zes maanden.

de viruscellfusie en het binnendringen van het virus in de cellen.⁶ Bovendien doodt of remt lactoferrine virussen indirect door de systemische immuunrespons op een virusinvasie te vergroten.

Het is daarom interessant dat HIV-patiënten doorgaans een lactoferrine-deficiëntie vertonen. Bij een onderzoek werden 22 asymptomatische patiënten en 22 symptomatische HIV-patiënten onderzocht en vergeleken met 30 ge-

zonde controles. Bij de HIV-patiënten werd een te laag lactoferrineniveau in het plasma gevonden, wat naar verhouding gerelateerd was aan de ernst van de ziekte.⁷ Bij een ander onderzoek vond men dat het gebrek aan lacto-

ferrine (en secretorisch Iga) dat aanwezig was in de mondholte van HIV-patiënten, sterk correleerde met frequente infecties in dat gebied, zoals vaak gezien wordt bij aids.⁶

Ook werd in verschillende onderzoeken waargenomen dat lactoferrine uitgesproken antivirale effecten vertoonde tegen de vermeerdering van zowel het humane HIV- als cytomegalovirus, terwijl gezonde cellen ongemoeid werden gelaten. Ook is gevonden dat lactoferrine herpes simplex type 1 infecties van gezonde cellen remt. Dit laatste gebeurt waarschijnlijk door te verhinderen dat het virus zich aan gezonde cellen hecht via de blokkade van virale proteïnen en door directe immunoreacties met de Natural Killer Cells, lymfocyten en fagocyten.⁹⁻¹²

Gezien de belangrijke invloed die lactoferrine heeft op virusinfecties, is verder onderzoek en toepassing van lactoferrine door medici zeker gerechtvaardigd. Het lijkt geen twijfel dat lactoferrine een sleutelmolecuul is voor het immuunsysteem in het gevecht tegen virussen en andere microben. Het is een bijzonder belangrijk supplement voor personen met virusinfecties, wat in onze kliniek bevestigd kon worden.

Anti-tumor effecten

Mogelijk een van de meest veelbelovende toepassingen van lactoferrine is de niet-toxische aanvullende behandeling van kanker. Uitgebreide in vitro en in vivo onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat lactoferrine een krachtige anti-tumorwerking heeft.^{13,14} Bovendien bleek hieruit dat lactoferrine geen nadelige invloeden heeft op het epitheel van de darmwand. Een ander onderzoek bij muizen toonde aan dat kankergevoelige mui-

Dosering lactoferrine

De dagdosis lactoferrine varieert van 350 mg tot 3 gram. Enkele voorbeelden uit het Internationaal Biomedisch Centrum in Leende:

- Vrouw (65). Ernstige diabetes en perifere vaatafwijkingen, waarvoor al eens een onderbeenamputatie werd uitgevoerd. Langdurig MgEDTA chelatietherapie. De andere voet begon te ontsteken en voor nieuwe amputatie werd gevreesd. CRP 44.4. Na 3 weken lactoferrine was het gevaar geweken; CRP 4.2
- Vrouw (66). Coronaire sclerose, waarvoor MgEDTA chelatietherapie. Kreeg ernstige, door huisarts miskende, pneumonie. CRP 27.5. Na drie weken lactoferrine restloos genezen. CRP 2.5
- Man (67). Talloze malen recidief van erysipelas na oorlogstrauma, waarvoor elke 6 weken antibiotica. Nu, bij continue toediening lactoferrine, klachtenvrij.
- Vrouw (58). Herhaalde aanvallen van herpes zoster. Al weken last van een zich steeds verder uitbreidende pijnlijke aandoening. Met hoge dosering lactoferrine in 2 weken klachtenvrij.
- Vrouw (57). Bij bloedonderzoek werd een verhoogde CRP-waarde gevonden van 23.6. Geen duidelijke klachten. Na 2 weken lactoferrine CRP < 2.5.
- Vrouw (27). Recidiverende ontstekingen van maag, darm en kaak. Toxische metaalbelasting. Wordt behandeld met DMPS/DTPA maar verdraagt geen DMSA, waarschijnlijk door hoge metaalbelasting. De ontstekingen verdwijnen pas definitief met lactoferrine gedurende enkele maanden en langzamerhand wordt DMSA beter verdragen.
- Bij beginnende griep blijkt lactoferrine in hoge dosis (tot 3 gram per dag) een probaat middel om de griepaanval te couperen.

Contra-indicaties zijn er eigenlijk niet, tenzij iemand overgevoelig wordt bevonden. In onze praktijk hebben we dit nog niet meegemaakt, zelfs niet bij zeer hoge doseringen.

Farmacokinetiek

Over de farmacokinetiek van lactoferrine is nog niet zo veel bekend. Lactoferrine lijkt veel beter bestendig te zijn tegen proteolyse dan de meeste dieetproteïnen. Het wordt in de darmen omgezet tot het bioactieve eiwit lactoferricine. Veel van de activiteit van lactoferrine vindt plaats in de darm. Er zijn aanwijzingen dat een gedeelte van lactoferrine en lactoferricine wordt geabsorbeerd uit de darm, maar geheel duidelijk is dit nog niet. Er zijn aanwijzingen dat lactoferrine-hydrolysaat (door het toevoegen van pepsine) de omzetting van lactoferrine in het bioactieve lactoferricine bevordert, wat de immuniteit van het maagdarmslijmvlies ten goede komt.²²

Ozontherapie

Natuurarts Robert Trossel heeft bij de aanpak van acute virusinfecties goede ervaringen opgedaan met Ozontherapie. 'Het is zeer succesvol gebleken bij de acute antiseptische behandeling van zowel bacteriële, virale als schimmelinfecties'; vertelt hij.

'Naast Ozon (hyperbaar) intraveneus geef ik tevens 10 gram vitamine C, een B-complex, glutathion, magnesium SO4 1000 mg intraveneus en DMSO intraveneus. Daarna wordt doorgedaan met oraal 10 gram vitamine C per dag (5 x 2 gram) en eventueel een hoge dosis vitamine A voor enkele dagen (100.000 EH /dag), zink en de bekende immuunboosters.'

zen beduidend minder vaak tumoren kregen wanneer ze werden blootgesteld aan kankerveroorzakende chemicaliën nadat ze met lactoferrine waren gevoed. Ook hier konden geen toxische invloeden van lactoferrine op het darmwandepitheel worden gevonden. Bij een ander onderzoek bij kanker gevoelige muizen werd aanmerkelijk minder kanker en vasogeenese aangetroffen bij blootstelling aan carcinogenen, als de muizen tevoren gevoed waren met lactoferrine. Ook de vorming van long- en levermetastasen werd hierdoor duidelijk afgeremd.¹⁵

Verder toonde een ander onderzoek aan dat lactoferrine zeer effectief de groei van pancreaskankercellen remt,

wat voor de onderzoekers aanleiding was op te merken dat 'lactoferrine een van de belangrijkste aanvullende medicijnen zou kunnen worden voor de complementaire handeling van tumoren'.¹⁶ Een onderzoek waarin het effect van lactoferrine op chemisch geïnduceerd coloncarcinoom werd onderzocht, bevestigde de afwezigheid van toxische effecten van lactoferrine. Daarnaast werd een significante reductie gezien van zowel het optreden als het aantal adenocarcinomen van de dikke darm.¹³

Antibacteriële effecten

Lactoferrine is waarschijnlijk het best bekend als ijzerchelator. Wanneer lactoferrine aan ijzer gebonden is, wordt het hololactoferrine genoemd. In de ijzervrije vorm heet het apolactoferrine. Het blijkt dat de apolactoferrine

het meest krachtige antimicrobiële effect heeft. Lactoferrine kan de groei van een breed scala van pathogene microben remmen. De antibacteriële werking van lactoferrine kan ten dele verklaard worden doordat het zich sterk met ijzer kan binden. IJzer is essentieel voor de groei van een aantal pathogene bacteriën. Wanneer lactoferrine dit ijzer bindt, worden de bacteriën sterk geremd of gedood. Toch lijkt dit niet het enige mechanisme dat de antimicrobiële eigenschappen verklaart. De jarenlange toepassing in onze kliniek heeft ons geleerd dat ook ijzerhoudend lactoferrine krachtige antivirale en antimicrobiële eigenschappen heeft. Lactoferrine zou ook de hechting van bacteriën aan de celwand van de darm kunnen tegen gaan. Een afbraakproduct van lactoferrine, lactoferricine, is een bioactieve peptide met antibacteriële en ook antivirale eigenschappen. Een onderzoek naar de antibiotische eigenschappen van lactoferrine bevestigde dat lactoferrine de groei van *Helicobacter Pylori* sterk remt. De onderzoekers verklaarden dat bovine lactoferrine significante antimicrobiële activiteit ontplooidde tegen de *Helicobacter*, zowel in vitro als in vivo.¹⁷ Een ander onderzoek bevestigde dat muizen die 2% van hun calorische voedselopname in lactoferrine kregen, veel beter beschermd waren tegen nierinfecties met stafylokokken.¹⁸ Interessant is te vermelden dat

Een kudde van twintig koeien kan voorzien in de jaarbehoefte lactoferrine van de gehele Verenigde Staten.



sommige onderzoekers vonden dat bovine lactoferrine betere antibacteriële eigenschappen had dan humane lactoferrine.¹⁹

Diverse onderzoekingen tonen aan dat lactoferrine een breed spectrum van gram-positieve en gram-negatieve bacteriën, gisten en zelfs een aantal intestinale bacteriën remt. Cholera, E.coli, Shigella flexner, Staphylococcus epidermis, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans en andere organismen worden alle sterk of gedeeltelijk geremd door lactoferrine.^{19,20} Eigenlijk wordt dus de groei van elk micro-organisme dat voor mensen pathogeen is op zijn minst geremd door lactoferrine. Voorts is het zo dat de werking van antibiotica door lactoferrine versterkt kan worden, zodat deze mogelijk in lagere dosis en/of gedurende kortere tijd hoeven te worden gebruikt.

Lactoferrine als antioxidant

Lactoferrine is een antioxidant, een chelator die vrij ijzer bindt en voorkomt dat vrij ijzer bijdraagt tot de overmatige vorming van vrije radicalen, waardoor cellen beschermd worden tegen peroxidatie. Tevens is lactoferrine ook een ijzerdonor (afhankelijk van het milieu van de cel) wanneer het lichaam daarom vraagt. Bij een normale fysiologische pH wordt ijzer stevig gebonden door lactoferrine, waardoor dus oxidatieve stress door ijzer in vrije radicalen verminderd wordt. Het is dus vooral apolactoferrine dat lipiden peroxidatie voorkomen kan. Natuurlijk komt het ook voor dat ijzer nodig is om gecontroleerd vrije radicalen te genereren om micro-organismen uit te schakelen. Bij een lagere pH wordt lactoferrine dan een ijzerdonor.

Onderzoekers die de rol van weiproteïne, meervoudig gefermenteerde weiproteïne en lactoferrine in oxidatieve stress onderzochten, kwamen tot de conclusie dat als deze producten aan het dieet worden toegevoegd het goede remmers zijn van oxidatieve stress. Zij vinden zelfs dat overwogen dient te worden ze standaard te verwerken in het dieet voor HIV- en kankerpatiënten.²¹



1. Zhang GH, Mann DM, Tsai CM. Neutralization of endotoxin in vitro and in vivo by a human lactoferrin-derived peptide. *Infect Immun* 1999 Mar; 67(3):1353-1358
2. Lee WJ, Farmer JL, Hilty M, Kim YB. The Protective Effects of Lactoferrin Feeding against Endotoxin Lethal Shock in Germfree Piglets. *Infect Immun* Apr. 1999; Vol 66 No 4: 1421-1426
3. Zimecki M, Wlaszczyk A, Cheneau P, Brunel AS, Mazurier J, Spik G, Kubler A. Immunoregulatory effects of a nutritional preparation containing bovine lactoferrin taken orally by healthy individuals. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1998; 46(4):231-240
4. Yamauchi K, Wakabayashi H, Hashimoto S, Teraguchi S, Hayasawa H, Tomita M. Effects of orally administered bovine lactoferrin on the immune system of healthy volunteers. *Adv Exp Med Biol* 1998; 443:261-265
5. Kruzel ML, Harari Y, Chen CY, Castro GA. The gut. A key metabolic organ protected by lactoferrin during experimental systemic inflammation in mice. *Adv Exp Med Biol* 1998; 443:167-173
6. Swart PJ, Kuipers EM, Smit C, Van Der Strate BW, Harmsen MC, Meijer DK. Lactoferrin. Antiviral activity of lactoferrin. *Adv Exp Med Biol* 1998; 443:205-213
7. Defer MC, Dugas B, Picard O, Damais C. Impairment of circulating lactoferrin in HIV-1 infection. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1995 May; 41(3):417-421
8. Muller F, Holberg-Petersen M, Rollag H, Degre M, Brandtzaeg P, Froland SS. Nonspecific oral immunity in individuals with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(1):46-51
9. Puddu P, Borghi P, Gessani S, Valenti P, Belardelli F, Seganti L. Antiviral effect of bovine lactoferrin saturated with metal ions on early steps of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Int J Biochem Cell Biol* 1998 Sep; 30(9):1055-1062
10. Superti F, Ammendolia MG, Valenti P, Seganti L. Antiviral activity of milk proteins: lactoferrin prevents

- rotavirus infection in the enterocyte-like cell line HT-29. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1997 Oct; 186(2-3):83-91
11. Harmsen MC, Swart PJ, de Bethune MP, Pauwels R, De Clercq E, The TH, Meijer DK. Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis* 1995 Aug; 172(2):380-388
12. Percival M. Intestinal Health. *Clin. Nutri. Insights*. 1997; Vol 5. No 5:1-6
13. Tsuda H, Sekine K, Nakamura J, Ushida Y, Kuhara T, Takasuka N, Kim DJ, Asamoto M, Baba-Toriyama H, Moore MA, Nishino H, Kaki-zoe T. Inhibition of azoxymethane initiated colon tumor and aberrant crypt foci development by bovine lactoferrin administration in F344 rats. *Adv Exp Med Biol* 1998; 443:273-284
14. Ushida Y, Sekine K, Kuhara T, Takasuka N, Iigo M, Tsuda H. Inhibitory effects of bovine lactoferrin on intestinal polyposis in the Apc (Min) mouse. *Cancer Lett* 1998 Dec 25; 134(2):141-145
15. Yoo YC, Watanabe S, Watanabe R, Hata K, Shimazaki K, Azuma I. Bovine lactoferrin and lactoferricin, a peptide derived from bovine lactoferrin, inhibit tumor metastasis in mice. *Jpn J Cancer Res* 1997 Feb ;88(2):184-190
16. Sakamoto N. Antitumor effect of human lactoferrin against newly established human pancreatic cancer cell line SPA. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998 Aug; 25(10):1557-1563
17. Dial EJ, Hall LR, Serna H, Romero JJ, Fox JG, Lichtenberger LM. Antibiotic properties of bovine lactoferrin on *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1998 Dec; 43(12):2750-2756
18. Bhimani RS, Vendrov Y, Furmanski P. Influence of lactoferrin feeding and injection against systemic staphylococcal infections in mice. *J Appl Microbiol* 1999 Jan; 86(1):135-144
19. Vorland LH, Ulvatne H, Andersen J, Haukland H, Rekdal O, Svendsen JS, Gutteberg TJ. Lactoferricin of bovine origin is more active than lactoferricins of human, murine and caprine origin. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(5):513-517
20. Kuwata H, Yip TT, Tomita M, Hutchens TW. Direct evidence of the generation in human stomach of an antimicrobial peptide domain (lactoferricin) from ingested lactoferrin. *Biochim Biophys Acta* 1998 Dec 8; 1429(1):129-141
21. Stella V, Postaire E. Evaluation of the antiradical protector effect of multi-fermented milk serum with reiterated dosage in rats. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995; 189(6):1191-1197
22. Miyauchi H, Kaino A, Shinoda I, Fukuvatari Y, Hayasawa H. Immunomodulatory effect of bovine lactoferrin pepsin hydrolysate on murine splenocytes and Peyer's patch cells. *J Dairy Sci*. 1997 Oct; 80(10):2330-2339