

Biomedicine & Pharmacotherapy 133 (2021) 110974

Disponible en ligne le 11 novembre 2020 -0753-3322 / © 2020 The Authors. Edité par Elsevier Masson SAS.

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0753332220311665?token=7325C854EBEE35BA5043103A0E5A999291A89E915CDE270639EB33F1FCC9837BDB12DA4BF92BF7C68EBDBA5DOC17B3EA>

Il s'agit d'un article en libre accès sous licence CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) .Review Kefir: A protecteur dietary supplementation against viral infection Reham Samir Hamidaa, Ashwag Shamib, Mohamed Abdelaal Alic, Zakiah Nasser Almohawesb, Afrah E. Mohammedb, *, Mashael Mohammed Bin-Meferijb, * aMolecular Biology Unit, Department of Zoology, Faculty of Science, Alexandria University, Egypt bDepartment of Biology, College of Science, Princess Université Nourah bint Abdulrahman, Riyadh, Arabie saoudite Unité de biotechnologie, Département de la production végétale, Collège des sciences de l'alimentation et de l'agriculture, Université King Saud, Riyad, Arabie saoudite

INFORMATIONS SUR L'ARTICLE Mots-clés: Coronavirus Kefir Système immunitaire Activité antivirale Anti-inflammatoire

RÉSUMÉ

Maladie à coronavirus 2019 COVID-19) est une maladie infectieuse causée par un coronavirus récemment découvert appelé `` coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère " (SRAS-CoV-2).

Plusieurs chercheurs ont testé des médicaments et des composés antiviraux pour vaincre le COVID-19.

Le « kéfir» est une boisson lactée fermentée semblable à un yogourt fin à base de grains de kéfir.

Le kéfir et son contenu probiotique peuvent moduler le système immunitaire pour supprimer les infections virales (par exemple, Zika, hépatite C, grippe, rotavirus). Les mécanismes antiviraux du kéfir impliquent une augmentation de la production de macrophages, une augmentation de la phagocytose, une augmentation de la production d'amas de cellules à différenciation positive (CD4 +), CD8 +, immunoglobulines (Ig) G + et IgA + B, cellules T, neutrophiles, ainsi que des cytokines (par exemple, interleukine (IL) -2, IL-12, interféron gamma-y).

Le kéfir peut agir comme un agent anti-inflammatoire en réduisant l'expression de l'IL-6, de l'IL-1, du TNF- α et de l'interféron- γ . Par conséquent, le kéfir pourrait être un inhibiteur important de la «tempête de cytokines» qui contribue au COVID-19.

Ici, nous passons en revue plusieurs études avec un accent particulier sur l'effet de la consommation de kéfir et leur composition microbienne contre l'infection virale, ainsi que sur le développement ultérieur du kéfir en tant que complément alimentaire

protecteur contre l'infection par le SRAS-CoV-2 via la modulation de la réponse immunitaire.

1. Introduction

Les infections virales peuvent menacer la vie humaine [1]. Une infection aiguë des voies respiratoires est associée à des virus, des champignons et des bactéries et entraîne morbidité et mortalité chez les adultes, les enfants et les immunodéprimés [2].

Les virus des familles Paramyxoviridae, Orthomyxoviridae, Ade-noviridae, Picornaviridae et Coronaviridae peuvent provoquer des infections des voies respiratoires.

Les virus de la famille des Coronaviridae ont une enveloppe et un ARN simple brin. Les coronavirus (CoV) ont le plus grand génome d'ARN (30 kB) et infectent les humains et les animaux [3,4]. Les CoV peuvent infecter les voies respiratoires inférieures chez les personnes âgées, les personnes atteintes de maladies chroniques ainsi que les enfants [5].

Une infection au CoV peut également entraîner des troubles des systèmes nerveux gastro-intestinal, respiratoire, hépatique et central [6,7].

Les CoV étaient la principale raison de l'épidémie du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) en Arabie saoudite en 2012 et du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en Chine en 2002–2004 [8–10].

Différents CoV liés au SRAS ont été étudiés chez les chauves-souris en tant qu'hôte réservoir [7, 11,12].

Le 12 décembre 2019, une infection par un nouveau CoV entraînant une pneumonie a été reconnue à Wuhan (province du Hubei, Chine) [13].

Ce nouveau CoV s'est avéré avoir une similitude de 96% avec les CoV des chauves-souris lorsque le génome entier a été séquencé [14].

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a qualifié ce nouveau CoV de `` coronavirus syndrome respiratoire aigu sévère 2 '' (SARS-CoV-2) le 11 février 2020.

Le SRAS-CoV-2 a balayé la Chine dans un premier temps et s'est propagé dans le monde entier. L'OMS a nommé la maladie résultant de l'infection par le SRAS-CoV-2 « maladie à coronavirus 2019 » (COVID-19).

Au 25 octobre 2020, le COVID-19 a entraîné 42 624 910 cas confirmés et 1 149 928 décès dans le monde [15]. Les stratégies utilisées pour lutter contre les infections virales sont le développement d'un vaccin approprié ou d'un médicament antiviral efficace pour traiter les patients infectés [16]. Le mécanisme d'action de la plupart des vaccins est la promotion de T-helpe

.....
Abréviations:

µL, Microlitre - mg, milligramme - mL, millilitre - µg, microgramme - mM, millimolaire - h, heure - IL-2, interleukine-2-IL-12, interleukine-12; IFN γ , interféron gamma.

* Auteur correspondant. Adresses de courrier électronique: reham.hussein@alexu.edu.eg (RS Hamida), Ayshami@pnu.edu.sa (A. Shami), mali3@ksu.edu.sa (MA Ali), Znalmohawes@pnu.edu. sa (ZN Almohawes), AFAMohammed@pnu.edu.sa (AE Mohammed), mmbinmufayrij@pnu.edu.sa (MM Bin-Meferij). Listes des contenus

Biomédecine et pharmacothérapie 133 (2021) 1109742 cellules de type 1 (Th1 ou cluster de différenciation (CD) 4+) pour produire différentes cytokines, telles que l'interféron (IFN) - γ , l'interleukine (IL) -2 et l'IL-12.

Ce dernier stimule la maturation des cellules T tueuses et améliore la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles (NK) pour identifier et détruire les cellules infectées par le virus [17].

Buisman et coll. [18] ont rapporté que les vaccins induisent la production d'immunoglobulines (Ig) A pour protéger le corps.

Le mécanisme d'action des médicaments antiviraux repose principalement sur l'amélioration du système immunitaire, la suppression de l'attachement du virus aux cellules cibles ou l'arrêt des étapes de réplication [16].

Un médicament ou un vaccin efficace contre le COVID-19 n'est pas disponible. Cependant, une hygiène méticuleuse et le soutien du système immunitaire sont des stratégies de prévention possibles.

Par conséquent, des recherches pour découvrir des composés appropriés pour renforcer le système immunitaire et supprimer l'activité du SRAS-CoV-2 sont nécessaires de toute urgence car les médicaments antiviraux actuellement disponibles (par exemple, les virus de la grippe) ne sont pas efficaces contre le SRAS-CoV-2 [19,20].

Les produits naturels peuvent renforcer le système immunitaire et supprimer l'infection virale. **Le «kéfir»** est une boisson lactée fermentée semblable à un yogourt fin à base de grains de kéfir.

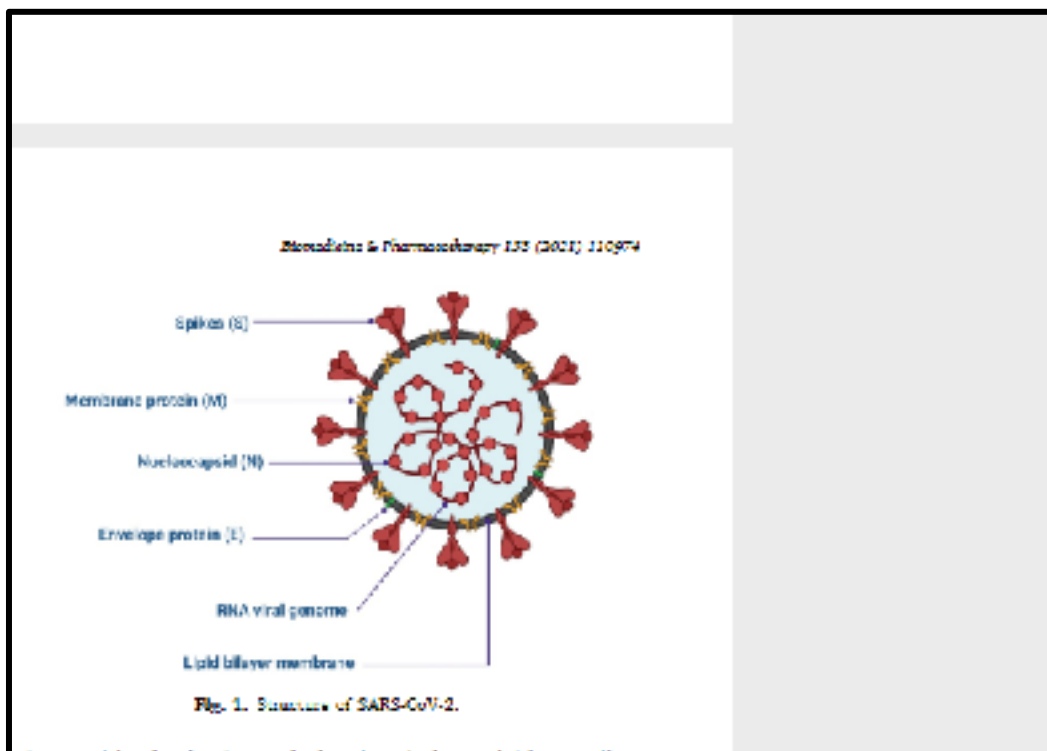
Le kéfir a acquis une acceptation mondiale en tant que probiotique sain (c'est-à-dire un micro-organisme vivant qui peut offrir des avantages pour la santé lorsqu'il est consommé en améliorant / en restaurant la flore intestinale) et a été fabriqué à une échelle commerciale [21].

En ce qui concerne la santé humaine, **le kéfir a un potentiel antiviral, antimicrobien et anti-inflammatoire. Il a été démontré que le kéfir inhibe les taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le métabolisme du cholestérol, accélère la cicatrisation des plaies, supprime la croissance tumorale et provoque des altérations du système immunitaire pour améliorer les symptômes de l'asthme et les allergies** [22–25].

Le kéfir et ses dérivés (par exemple, poly-saccharides, protéines, peptides) peuvent supprimer l'activité virale en modulant les réponses du système immunitaire et / ou en perturbant l'adhésion virale [26,27]. Ils agissent également comme agents anti-inflammatoires en inhibant l'activité des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , le facteur de nécrose tumorale (TNF) - α et l'IL-6 [27]. Par conséquent, **le kéfir et ses sous-produits pourraient être utilisés comme agents protecteurs contre les infections virales.**

Cette revue se concentre sur le mécanisme antiviral du kéfir et de ses sous-produits. Certaines suggestions ont été formulées concernant le potentiel du kéfir contre des virus tels que le SRAS-CoV-2 pour aider les chercheurs à dépister l'activité antivirale basée sur ce produit naturel.

2. Pathogenèse COVID-19



La pathogenèse COVID-19 est incomplètement comprise. Cependant, la comparaison avec le mode d'action de l'infection par le SRAS-CoV et le MERS-CoV pourrait offrir des informations permettant de comprendre l'infection causée par le SRAS-CoV-2.

Pour l'assemblage et l'infection des CoV, quatre protéines structurales sont utilisées. La protéine responsable de l'attachement viral-hôte est une glycoprotéine «spike» (S) [28].

La protéine membranaire (M) est responsable de la forme, de la membrane courbe et de la liaison à la nucléocapside du virus [29].

La libération de virus et la pathogenèse sont les rôles de la protéine d'enveloppe (E) [30,31].

La liaison du génome ARN du virus est de la responsabilité de la protéine nucléocapside (N), mais elle est également importante pour la réplication du virus (Fig. 1) [32].

Les CoV doivent atteindre le cytoplasme pour se répliquer [33], ils doivent donc interagir avec les récepteurs cellulaires [34,35].

Les glycoprotéines S du SRAS-CoV-2 interagissent avec les récepteurs ACE2 sur les membranes des cellules pulmonaires (similaire à celle observée avec le SRAS-CoV) [14].

Après la liaison récepteur-virus, le virus et la membrane cellulaire fusionnent après la dégradation des glycoprotéines S par des enzymes protéolytiques, conduisant ainsi à l'entrée du génome viral dans le cytoplasme [36].

Les sérine protéases transmembranaires de type II sont des protéines associées à l'ACE2 et peuvent améliorer la fusion virale [37,38].

Par la suite, la réplication de l'ARN génomique et la transcription de l'ARNm du virus se produisent, ce qui implique la synthèse d'ARN génomique à partir d'ARN à brin négatif (Fig. 2) [39]

Par conséquent, les protéines S, E et M sont nouvellement formées et incorporées dans le réticulum endoplasmique ou le corps de Golgi.

La protéine de nucléocapside et l'ARN génomique se combinent pour la formation de la nucléocapside.

3. Caractérisation et utilisation potentielle du kéfir

Le kéfir a d'abord été breveté en Europe de l'Est, dans les Balkans et dans le Caucase.

C'est un lait fermenté acide-alcool avec une texture crémeuse [44,45]. La gamme de diamètres des grains de kéfir est de 0,3 à 3,5 cm [46,47].

Les grains de kéfir comprennent des microorganismes probiotiques qui existent dans une matrice complexe de protéines et de polysaccharides [48,49].

Le kéfir est formé en mélangeant des grains de kéfir comprenant différentes populations de bactéries lactiques (LAB) et de levures avec du lait frais à température ambiante.

La période d'incubation offre une excellente opportunité pour la communauté microbienne des grains de kéfir de se développer et de s'étendre, ce qui entraîne l'ajout ou la perte de bactéries, de levures et de leurs gènes [22,24,25].

Le kéfir peut être formé facilement de diverses manières, y compris des approches traditionnelles et commerciales [50].

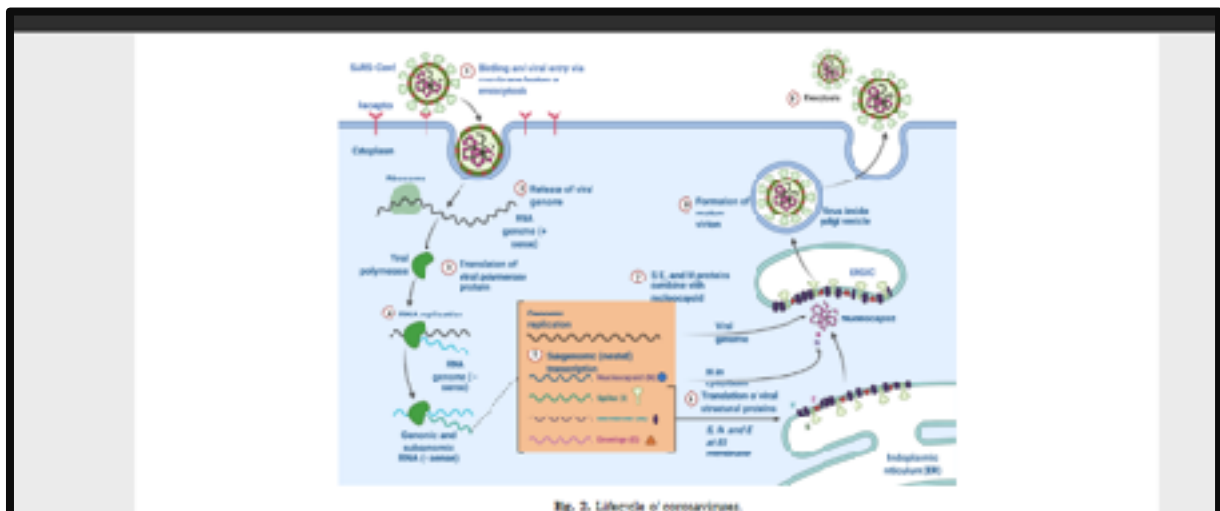
Le kéfir possède plusieurs avantages pour la santé [51–53] associés à sa communauté microbienne et à leurs rendements métaboliques, tels que les acides organiques [54,55].

En outre, l'intérêt commercial augmente l'utilisation du kéfir comme milieu nutritif pour favoriser la croissance de bactéries bénéfiques pour la santé [56–58].

Le principal polysaccharide dans les grains de kéfir est l'hétéropolysaccharide kéfiran, qui se compose de quantités équivalentes de galac-tose et de glucose qui sont principalement formées par *Lactobacillus kefirianofaciens* [59].

Le kéfiran augmente la viscosité du lait acide [60]. Le kéfiran peut produire des matériaux en gel avec une bonne viscosité à basse température et peut être utilisé pour améliorer les produits fermentés [61]. De plus, le kéfiran possède d'importantes propriétés antitumorales, antifongiques, antibactériennes [62,63], ainsi qu'une activité immunomodulatrice ou épithéliale [45], anti-inflammatoire [64], cicatrisante [53] et antioxydante [47].

Les genres bactériens les plus communs dans les grains de kéfir et le lait sont *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus lactis* sous-espèce *lactis*, *Lactobacillus delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. casei* sous-espèce *pseudoplantarum*, *L. skoffocir*, *L. thermophiles*, qui représentent environ 37 à 90% de la population microbienne (tableau 1) [22–25]. Depuis des siècles, ces bactéries sont connues pour avoir d'importants avantages pour la santé [65]. En outre, d'autres espèces bactériennes, telles que *Leuconostoc mesenteroides* ou des espèces de levures, pourraient dominer dans certaines Fig. 1. Structure du SRAS-CoV-2.



grains de kéfir [25]. La caractéristique qui distingue le kéfir des autres produits laitiers fermentés est que les grains de kéfir ont de nombreuses populations de levures [66,67]

La caractéristique qui distingue le kéfir des autres produits laitiers fermentés est que les grains de kéfir ont de nombreuses populations de levures [66,67].

La composition du kéfir dépend du type de lait (milieu de croissance) utilisé dans la fermentation.

L'importance nutritionnelle du kéfir est basée sur son enrichissement en diverses biomolécules (par exemple, minéraux, sucres, glucides, protéines, peptides, vitamines, graisses) ainsi que des métabolites secondaires (par exemple, catéchine, vanilline, acide férulique et acide salicylique)) [68]. Vitamines B1, B2, B5 et C, éléments en concentrations élevées (par exemple, calcium, magnésium, potassium, sodium) et en faibles concentrations (par exemple, zinc, cuivre, fer) ainsi que des acides aminés essentiels (par

exemple, sérine, thréonine, alanine, lysine, valine, isoleucine, méthionine, phénylalanine, tryptophane) sont présentes dans le kéfir [69–71].

Ces composants jouent un rôle important dans l'amélioration de l'immunomodulation, de la digestion, du métabolisme, de l'équilibre énergétique, de la guérison, du système nerveux central et de l'homéostasie [70–72].

Nisoli et coll. ont rapporté que les acides aminés contenant du kéfir prolongent la durée de vie en bonne santé des personnes âgées et améliorent l'état mental des patients souffrant d'un traumatisme crânien grave [73].

3.1. Réponse du système immunitaire à la supplémentation en kéfir

Le microbiome intestinal (GM) est la totalité des micro-organismes, bactéries, virus, protozoaires et champignons, et leur matériel génétique collectif, présents dans le tractus gastro-intestinal (GIT).

Le MG pourrait être appliqué pour le traitement / la prévention des maladies car il peut réguler les réponses immunitaires s'il est appliqué en quantités appropriées [65, 74].

Le GM a montré son efficacité contre les virus grippaux et *Streptococcus pneumoniae* dans des modèles animaux [75].

Différents probiotiques montrent des capacités différentes pour soutenir et réguler les systèmes immunitaires innés et adaptatifs [76]. Ils contiennent des fragments immunostimulateurs, y compris l'acide lipotéichoïque, les peptidoglycannes et les acides nucléiques [77].

Les probiotiques peuvent également réduire la gravité de différents types d'infections dans le GIT [76] et les voies respiratoires supérieures [78,79].

Les micro-organismes probiotiques peuvent supprimer l'activité virale et l'entrée du virus dans les cellules hôtes en se liant au virus [80].

Le mécanisme d'action antiviral potentiel de certains probiotiques pourrait être le piégeage direct, l'amélioration des composés immunitaires, ainsi que le développement de bactériocines, d'acide lactique et de peroxyde d'hydrogène comme agents antiviraux [81].

Les activités bénéfiques des microorganismes probiotiques peuvent opérer par un effet direct sur les cellules microbiennes vivantes ou un effet indirect par la sécrétion microbienne de métabolites (biomolécules) [82]. Moller et coll. ont démontré que les biomolécules présentes dans le lait de vache fermenté peuvent améliorer la production de lymphocytes et de molécules d'Ig [83].

Plusieurs chercheurs ont discuté de l'influence du kéfir sur le système immunitaire.

Dans un modèle murin, Yasui et al. ont étudié l'activité antivirale de *Bifidobacterium breve* lors d'une administration orale contre les virus grippaux [84]. Ils ont montré que *B. breve* protégeait les voies respiratoires inférieures de l'infection virale.

D'autres études ont montré que la population d'agents pathogènes nasaux était réduite après la consommation de lait fermenté [85, 86]. Vinder

Vinderola et coll. a indiqué l'efficacité du kéfir (et d'autres probiotiques) en tant que renfort du système immunitaire.

Ils ont montré que le kéfir peut réguler la réponse immunitaire en augmentant le nombre de cellules IgA + intestinales et bronchiques, mais aussi son potentiel phagocytaire pour les macrophages péritonéaux et pulmonaires, s'il est appliqué chez la souris [87].

En outre, ils ont signalé que l'expression des cytokines IL-4, IL-6 et IL-10 augmentait dans la lamina propria de l'intestin grêle des souris recevant du kéfir.

Perdigon et coll. ont rapporté que les souris nourries de lait fermenté présentaient des réponses immunitaires telles qu'une augmentation du nombre de cellules IgA +, l'activité des macrophages et des réponses anticorps spécifiques [88–90]. Can et coll. ont démontré que le niveau d'IgM augmentait après avoir donné du kéfir à la truite (? Truite ? A vérifier) Çoruh (*Salmo coruhensis*) [91].

Thoreux et Schmucker ont étudié l'activité immuno-modulatrice du kéfir chez de jeunes rats immunisés dans le duo-denum avec la toxine cholérique (CT) [92].

Ils ont constaté que le niveau d'IgA anti-CT était augmenté dans le sérum, les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques mésentériques, la rate et la lamina propria intestinale des rats nourris au kéfir par rapport à celui des rats du groupe CT.

Ils ont suggéré que le kéfir induit une réponse immunitaire de la muqueuse intestinale contre la CT chez les jeunes rats adultes, mais pas chez les rats sénescents.

D'autres études ont montré une amélioration de l'expression des cytokines IL-1 α , IFN- γ , TNF- α , IL-6 et IL-10 après l'administration de kéfir (produit par la microflore de kéfir *L. kefirifaciens*) à différents groupes de souris [26].

De même, des augmentations de la concentration sérique d'IFN- γ ont été observées en réponse à la vaccination antivariolique, suggérant un mode d'action similaire du kéfir à celui mentionné ci-dessus [93]. Indiquant la similitude entre le kéfir mécanisme et capacité du vaccin à traiter l'infection virale puisque les traitements à base d'IFN ont montré une capacité à traiter le patient infectant le virus de l'hépatite C [94,95].

L'effet immunomodulateur du kéfir s'étend également à ses dérivés.

Plusieurs études ont démontré la puissance des populations probiotiques de kéfir (par exemple, LAB) dans la modulation des réponses immunitaires spécifiques et non spécifiques [96].

La nouvelle souche probiotique *L. kefirifaciens* M1 présente dans les grains de kéfir a montré des activités immunorégulatrices, anti-allergiques, anti-asthmatiques et anti-colites in vitro et in vivo chez des souris sans germes [97].

L. reuteri et *L. plantarum* ont montré des effets positifs contre les souris infectées par le virus de la pneumonie [98].

Une période de 2 à 12 semaines de consommation de *L. plantarum* HEAL 9 et *L. paracasei* 8700 a montré une réduction du risque de contracter des rhumes provoqués par des rhinovirus humains via l'induction de cellules CD4 + et CD8 + [99].

Cavicchioli et coll. ont démontré que les bactériocines purifiées de la sous-espèce *L. lactis* avaient une activité inhibitrice notable contre her-pes poliovirus-1 [100].

De plus, Nanis et al. ont montré que l'administration de probiotiques tels que *Lactobacillus acidophilus* et les espèces *Bifidobacteria* améliorait la réponse de guérison aux traitements de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par régulation de l'IFN- α et de la ribavirine [95]. Weiss et coll. ont rapporté que l'administration de *L. acidophilus* NCFM entraînait une régulation à la hausse des gènes liés aux cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse murine via l'activation de l'expression de gènes de défense virale de manière dépendante du récepteur-2-IFN- β de type toll [101].

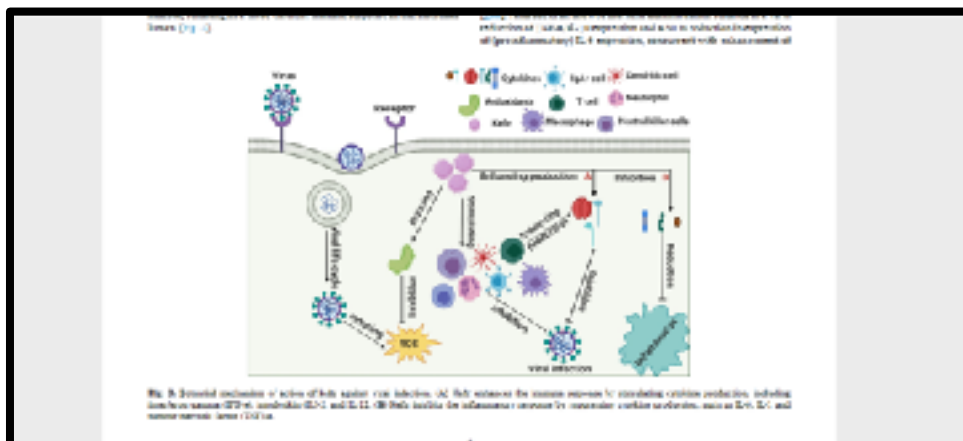
Adilović et coll. ont étudié l'effet de l'administration orale de kéfir sur le système immunitaire inné humain [102].

Ils ont fourni du kéfir à 18 participants sains pendant 6 semaines et mesuré les taux sériques de TNF- α , IL-1, IL-5, IL-8, facteur de croissance transformant- β , hémoglobine, créatinine et alanine aminotransférase.

Les résultats ont montré une augmentation de la polarisation de la réaction immunitaire pour le type Th1, une réduction de la réponse du type Th2 et, par conséquent, une réponse allergique.

En outre, une réduction de l'expression d'IL-8 après une supplémentation en kéfir pourrait contrôler la réponse inflammatoire en inhibant le chimiotactisme des neutrophiles.

En revanche, une augmentation de l'expression d'IL-5 pourrait améliorer la sécrétion d'IgA dans la muqueuse gastro-intestinale, entraînant une réponse immunitaire plus efficace dans la lumière intestinale (Fig.3)



3.2 -Activité anti-inflammatoire du kéfir

L'infection virale est associée à la surexpression des cytokines cellulaires.

Par exemple, COVID-19 est associé à une suractivation des cellules T effectrices et à une synthèse supplémentaire de cytokines inflammatoires (en particulier IL-6).

Cette action est appelée « tempête de cytokines » et a été désignée comme une complication potentiellement mortelle chez les patients traités par immunothérapie à base d'anticorps.

En outre, d'autres cytokines, telles que IL-1, TNF- α et IFN- γ , sont également formées.

Tous les produits participent aux événements pathologiques entraînant une fuite de plasma, une perméabilité vasculaire et une coagulation intra-vasculaire [103, 104].

Giavanni et coll. ont suggéré une relation entre la tempête de cytokines et les symptômes de pneumonie induite par le SRAS-CoV-2 [104].

Aucune augmentation de la pneumonie causée par le SRAS-CoV-2 n'a été rapportée chez les patients présentant des troubles immunitaires et prenant des inhibiteurs de cytokines.

Les chercheurs ont émis l'hypothèse que les patients atteints de maladies à médiation immunitaire prenant des inhibiteurs de l'IL-6 (ou des composés qui inhibent les voies

immunitaires se terminant par la production d'IL-6 ou la médiation de la signalisation de l'IL-6) pourraient être protégés contre la pneumonie causée par le SRAS-CoV-2

Outre la communauté microbienne présente dans le kéfir, d'autres produits de fermentation et métabolites ont des activités importantes.

Beaucoup de ces sous-produits peuvent avoir des effets importants chez l'hôte sans la présence d'une communauté microbienne [48].

Chen et coll. ont étudié les activités anti-inflammatoires et antioxydantes des peptides de kéfir contre les matières particulaires inférieures à 4 µm (PM4.0) induites par l'inflammation pulmonaire chez des souris transgéniques homozygotes à facteur nucléaire kappa B (NF-κB) -luciférase + / + [27].

Ils ont démontré que les peptides de kéfir avaient de puissants effets anti-inflammatoires grâce à la réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-1β, IL-4, IL-6 et TNF-α dans les tissus pulmonaires par inhibition de la signalisation NF-κB.

De plus, les peptides agissaient comme des agents antioxydants qui réduisaient les niveaux d'espèces réactives de l'oxygène par stimulation de l'activité de la superoxyde dismutase totale dans le poumon.

Rosa et coll. ont rapporté que 10 semaines d'alimentation au kéfir pouvaient diminuer l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β), des marqueurs de stress oxydatif (malon-dialdéhyde, hydroperoxydes) dans le tissu adipeux de rats hypertendus [105].

Andrade et coll. a montré que l'administration de kéfir entraînait une réduction de 42% de l'expression du TNF-α / IL-10 et une réduction de 50% de l'expression de l'expression (pro-inflammatoire) de l'IL-6, expression, concomitante à l'amélioration de l'Expression d'IL-10 (anti-inflammatoire) [106].

L'extrait poly-saccharidique lyophilisé de kéfir tibétain a montré une puissante action inhibitrice de la hyaluronidase avec une activité minimale à 2,08 mg / mL [105].

Seo et coll. ont rapporté que les vésicules extracellulaires générées par le kéfir réduisaient l'inflammation des cellules intestinales en supprimant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires [107].

En outre, ils ont signalé une diminution significative de la perte de poids corporel et des saignements rectaux lorsque des souris induites par une maladie inflammatoire de l'intestin étaient traitées avec des vésicules extracellulaires *Lactobacillus* dérivées du kéfir.

Une étude importante de Morsy et al. ont démontré que la consommation de kéfir pouvait être bénéfique pour les patients atteints d'une infection chronique par le VHC [108].

En outre, ils ont montré une amélioration considérable de l'infection par le VHC si le kéfir était pris par des patients, suggérant ainsi sa capacité à stimuler le système immunitaire en plus de ses effets anti-inflammatoires et antioxydants.

Carasi et coll. ont étudié l'activité anti-inflammatoire de *L. kefir* CIDCA 8348, qui a réduit l'expression des médiateurs pro-inflammatoires dans les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques, mais a amélioré la production d'IL-10 [109].

De plus, dans l'iléon, les gènes IL-10, chimiokine (motif CXC) ligand-1 et mucine 6 ont été induits alors que, dans le côlon, l'expression de la mucine-4 était régulée à la hausse et

l'expression de l'IFN-g, stimulant les colonies de granulocytes-macrophages facteur, et les gènes IL-1b étaient régulés à la baisse.

3.3. Activité antivirale du kéfir

Une augmentation considérable du nombre de maladies virales, en particulier celles dues aux nouveaux virus émergents (Chikungunya, Dengue, Ebola, Zika, SRAS-CoV-2) a fait des ravages sur la santé publique dans le monde [106,110].

En outre, il n'y a pas assez de médicaments en cours de développement pour arrêter le développement de la résistance aux antiviraux.

Une relation étroite entre la nutrition humaine, le système immunitaire et leur rôle dans l'apparition, le développement et la suppression des maladies infectieuses pourrait être un concept bénéfique pour la recherche de produits qui renforcent le système immunitaire [111].

Une méta-analyse a suggéré que les probiotiques et les prébiotiques peuvent améliorer l'immunogénicité des vaccins antigrippaux chez les adultes [112].

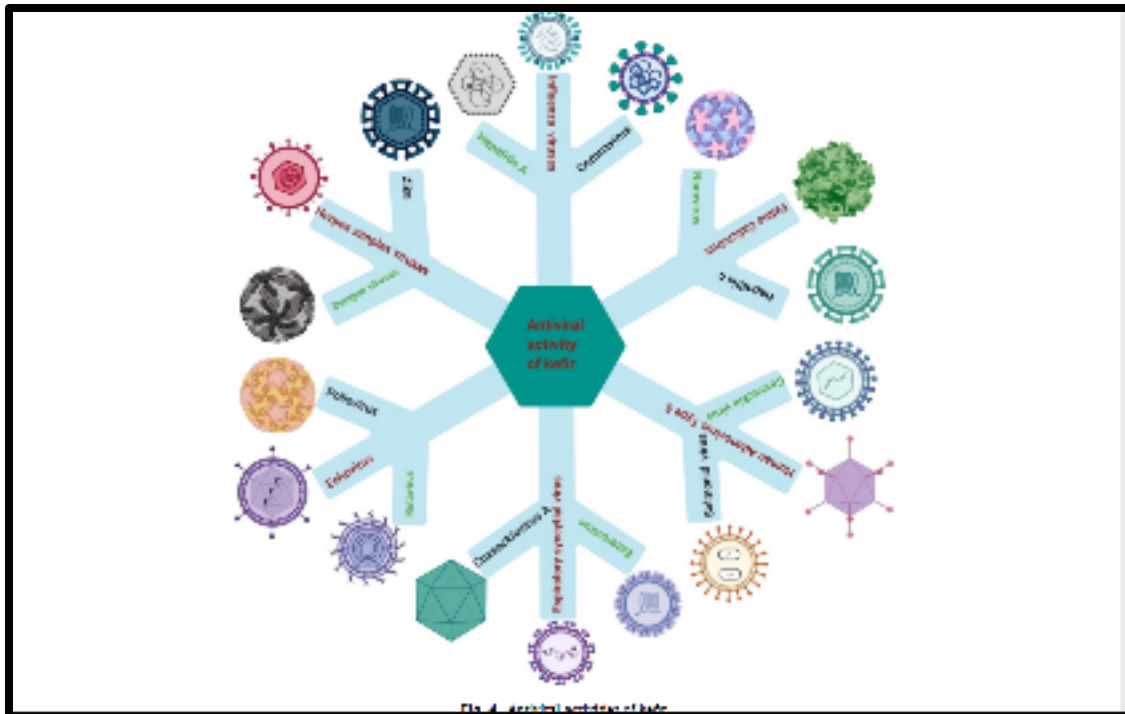
En ce qui concerne les médicaments antiviraux ayant peu d'effets secondaires, plusieurs chercheurs ont cherché à savoir si les produits probiotiques pouvaient être utilisés comme remèdes aux côtés d'agents antiviraux [113–115].

De Andrade et coll. ont démontré que la capacité du kéfir (37,5 µg / mL) contre le virus Zika se produisait par suppression de l'effet sur les cellules épithéliales, ou par antagonisme de l'impact du virus sur la prolifération des lymphocytes T [106].

Il a été démontré que l'emploi de *L. kefir* (100 µg / mL) améliore le développement de cytokines antivirales et de cellules dendritiques dérivées de monocytes humains afin qu'elles puissent être appliquées comme agents antiviraux et anticancéreux [116].

La levure, en tant que l'un des composants du kéfir, s'est avérée être un site de réplication de virus à ARN tels que le VHC et le SRAS; cette fonctionnalité peut aider à comprendre le mécanisme de réduction de la réplication virale.

Environ 100 gènes de levure non essentiels influencent la réplication des virus à ARN de certaines plantes (par exemple, le virus du stunt buissonnant de la tomate, le virus de la mosaïque du brome), de sorte que la levure pourrait également affecter d'autres virus à ARN humains [117, 118]. Parsons et ses collègues ont isolé le chlorhydrate d'amantadine de la levure et ont montré qu'il avait une capacité antivirale (Fig. 4) [119].



3.3.1. Pneumonie induite par le virus

Les virus grippaux provoquent régulièrement des flambées saisonnières chez l'homme qui peuvent être contrées par un traitement antiviral et des vaccins.

Néanmoins, ces actions thérapeutiques montrent souvent une efficacité limitée chez les personnes immunodéprimées ou âgées.

De plus, la grande flexibilité génétique des virus nuit à l'efficacité des vaccins actifs et des agents antiviraux [120].

Dans ces situations, l'administration circadienne de microbes probiotiques pourrait être utile contre les virus grippaux [121]

La souche bactérienne d'acide lactique *Enterococcus faecium* NCIMB 10 415 peut atténuer les effets des virus grippaux par contact direct et interactions [20].

Choi et coll. a étudié l'effet antiviral des surnageants acellulaires (CFS) de cinq yogourts fermentés sous incubation anaérobie avec *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium bifidum* comparé à celui de sept virus à ARN (y compris les virus de la grippe) (122).

Ils ont montré que les métabolites du yogourt fermentés avec des bactéries probiotiques pouvaient être utilisés pour améliorer les médicaments et les aliments à base de lait fermenté.

Maruo et coll. ont étudié le potentiel antiviral du lait fermenté avec *Lactococcus lactis* sous-espèce *cremoris* producteur d'exopolysaccharides chez la souris [123].

Ils ont démontré que les poumons de souris du groupe traité par *L. lactis* sous-espèce de lait fermenté *Cre-moris* présentaient une diminution significative du titre viral par rapport à

celui du groupe témoin. Goto et coll. ont étudié les résultats antiviraux de *L. acidophilus* non vivants et vivants chez des souris infectées par le virus de la grippe (H1N1).

Ils ont suggéré que l'amélioration de l'activité des cellules NK dans le poumon, provoquée par plusieurs cytokines et chimiokines antivirales après l'administration orale de *L. acidophilus* pourrait protéger contre l'infection par le virus de la grippe [124].

Une étude comparative entre un médicament disponible dans le commerce contre le virus de la grippe (H1N1) et des isolats de *L. plantarum* a montré que ce dernier avait une efficacité plus élevée [125].

La prise orale de *L. rhamnosus* a amélioré le taux de survie des souris en motivant les réponses immunitaires humorales et cellulaires et a présenté une résistance améliorée de l'hôte contre l'infection par le virus de la grippe [120].

De plus, Bae et ses collègues ont examiné les propriétés antivirales des probiotiques *L. plantarum* et *Leuconostoc mesenteroides* sur les virus de la grippe saisonnière humaine et les virus de la grippe aviaire [121].

Ils ont rapporté que la réplication virale dans les poumons de souris était contrôlée de manière significative par ces probiotiques.

Lactobacillus gasseri a plusieurs effets importants, [121] et montre une activité significative contre le virus respiratoire syncytial (RSV), qui est le principal pathogène causal de la pneumonie et de la bronchiolite chez les enfants [126].

Le titre de RSV dans les poumons de souris est considérablement réduit après le traitement par *L. gasseri*, et un schéma similaire est observé pour l'expression de cytokines pro-inflammatoires résultant d'une infection par le RSV.

Une étude protéomique cellulaire a montré que la pro-protéine activatrice de CBP liée au SNF2 était une molécule bioactive dans l'activité de *L. gasseri* par rapport au RSV [126].

De plus, les β -glucanes de *Saccharomyces cerevisiae* ont montré des effets contre le virus de la grippe porcine en augmentant la production d'IFN- γ et d'oxyde nitrique [127].

Frieman et coll. a conçu un test spécifique pour détecter les petites molécules responsables du blocage de la réplication du SRAS-CoV en fonction de leur suppression de la protéine 3 non structurale (nsp3) ou de la protéase de type papaïne (PLP).

La justification de ce criblage était que l'expression accrue de nsp3 dans *S. cerevisiae* provoquait une croissance remarquablement lente du phénotype [128]. Le PLP est crucial pour la réplication du virus.

Pour découvrir quelles molécules sont responsables de la suppression de la réplication du SRAS-CoV, un test à base de levure a été conçu pour l'activité PLP.

Un ensemble de molécules a été criblé pour tester leur effet inhibiteur du PLP et maintenir la croissance. NSC158362 a bloqué exclusivement la réplication du SRAS-CoV, mais aucun effet sur les activités protéase, deubiquitinease ou anti-IFN de nsp3 n'a été détecté, ce qui a suggéré un mécanisme inhibiteur de la réplication du SRAS-CoV dans lequel l'activité du PLP n'était pas clairement évidente. Au lieu de cela, on peut s'attendre à une inhibition directe via la modification de la fonction PLP.

De plus, l'activité des protéases PLP a été inhibée dans un test à base de cellules lorsqu'elles sont traitées avec le suppresseur NSC158011 (tableau 1).

3.3.2. Rotavirus Les

rotavirus sont la source de maladies diarrhéiques chez les nourrissons et les jeunes enfants. Plusieurs études ont démontré que *Lactobacillus* species (e. g., *L. casei* et *L. acidophilus*) et les espèces de *Bifidobacterium* (par exemple *B. longum*) ont une activité contre les rotavirus [114, 129, 130]. L'activité des espèces *L. casei* et *Bifidobacterium* contre l'infection à rotavirus a été observée par la construction de la protéine NSP4 et la libération de Ca^{2+} . L'étude a montré une diminution de l'influence de l'infection à rotavirus en réduisant la destruction des cellules (tableau 1) [114]. *Page Suivante*

Tableau 1 Micro-organismes probiotiques dans le kéfir et leur activité antivirale.

Microbial species	Antiviral activity	References
<i>Lactobacillus casei</i>	Rotavirus	[24,142,143,144]
<i>Lactobacillus brevis</i>	Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)	[24,25,142,143,145]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Echovirus E7 and E19, Influenza virus H1N1, Coxsackie virus, Influenza virus, Seasonal and Avian Influenza viruses	[23,54,142,145]
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Hepatitis C, Influenza virus, Rotavirus, Coxsackie	[142,143,145,146]
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Influenza A virus, Respiratory syncytial virus (RSV)	[142,143]
<i>Lactobacillus crispatus</i>	HSV-2	[142,147]
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	Echovirus E7 and E19	[142]
<i>L. rhamnosus</i>	Influenza virus, Herpes simplex virus type 1, Coxsackie	[142]
<i>L. sakei</i>	Salmonid viruses	[142]
<i>L. reuteri</i>	Coxsackievirus A and Enterovirus 71	[142]
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	Feline Calicivirus, norovirus (NV), Herpes simplex virus 1 (HSV-1) and Poliovirus (PV-1)	[22,24,25,54,143,144,147,148,149,150]
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	Influenza virus	[149,150,151]
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Coxsackie, Influenza virus	[122]
<i>Leuconostoc</i> spp.	Human Adenovirus Type 5	[[143]]
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Salmonid viruses, Seasonal and Avian Influenza viruses	[22,24,142,144,151]
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Rotavirus	[151]
<i>B. longum</i>	Rotavirus	[[146]]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Swine influenza virus, Coronaviruses	[24,25,128,143,147,152,153,154,155,156]
<i>Ganoderma lucidum</i>	Enterovirus 71	[152]
<i>Penicillium</i> sp. <i>Vega</i>	Dengue viruses	[152]

Virus de l'herpès simplex (HSV)

Le HSV est la principale cause d'infection herpétique, qui peut se développer dans de nombreuses parties du corps, mais le plus souvent sur les organes génitaux (HSV-2) ou la bouche (HSV-1) [100,131 –133].

Les sous-espèces *L. lactis lactis*, *L. rhamnosus* et *L. brevis* et *L. crispatus* ont une activité contre HSV-1 et HSV-2, respectivement [100].

Une étude récente a révélé que les bactériocines purifiées de la sous-espèce *L. lactis lactis* avaient une activité inhibitrice notable contre le HSV-1 et pouvaient être utilisées comme nouveaux agents antiviraux [100].

De plus, Khani et al. ont déclaré que *L. rhamnosus* améliorait la viabilité des macrophages pour l'élimination du HSV-1 [131]. *L. brevis* a un effet inhibiteur sur la reproduction du HSV-2 lié aux composés avec un poids moléculaire > 10 kDa qui est possible en raison d'un composant bactérien de surface cellulaire non protéique résistant à la chaleur [132]. Mousavi et coll. ont criblé l'activité inhibitrice de *L. crispatus* contre le HSV-2 dans des lignées cellulaires de mammifères Vero et HeLa: [133] *L. crispatus* semblait «attraper» les particules de HSV-2.

De plus, la réalisation de microcolonies de *L. crispatus* sur la surface cellulaire pourrait bloquer les récepteurs du HSV-2 et éviter l'entrée virale dans les cellules au cours de l'infection précoce (tableau 1).

3.3.4. Enterovirus

Les entérovirus sont à l'origine de nombreuses infections qui sont en général bénignes. Néanmoins, l'infection à entérovirus du système nerveux central peut entraîner de graves troubles de santé [134].

La plupart des entérovirus se reproduisent dans le GIT, donc LAB peut se défendre contre eux dans le GIT [134]. Les entérovirus se reproduisent dans le GIT, donc LAB peut se défendre contre eux dans le GIT [134].

De nombreuses études ont montré l'activité des probiotiques disponibles dans le commerce comme agents antiviraux contre des entérovirus sélectionnés [134, 135].

En 2016, deux probiotiques disponibles dans le commerce ont été étudiés pour leur activité antivirale :

- *Lactobacillus reuteri* Protectis et *Lactobacillus casei* Shirota ont été examinés contre l'entérovirus 71 (EV71), le virus coxsackie de type A (CA), la souche 6 (CA6) et le CA16 (le

principal agent pathogène responsable de la fièvre aphteuse) dans le côlon humain et les cellules musculaires squelettiques.

lignes. *L. reuteri* Protectis a montré une activité substantielle contre EV71 [135].

Les auteurs ont soutenu que le résultat antiviral était atteint grâce à une interaction physique entre les particules virales et les bactéries, qui a arrêté l'admission du virus dans la cellule hôte de mammifère.

Aucun résultat antiviral n'a été documenté pour *L. casei* Shirota.

Sunmola et coll. ont examiné l'activité antivirale du LAB *L. plantarum* et *L. amylovorus*, contre les entérovirus [134].

Ils ont démontré l'activité antivirale de *L. plantarum* et *L. amylovorus* dans des pastilles de cellules bactériennes, des CFS et des bouillons de culture contre les échovirus 7 (E7) et E19 avant et après le traitement. De plus, une activité inhibitrice contre les virus coxsackie a été mise en évidence par les souches de *L. plantarum*, *L. acidophilus* et *L. rhamnosus* et leurs dérivés (tableau 1) [122, 136].

3.3.5. Autres virus

Les virus d'origine alimentaire, tels que les norovirus (NV) et le virus de l'hépatite A, sont des problèmes de santé publique majeurs qui nécessitent la mise au point de méthodes nouvelles et efficaces pour arrêter les infections virales d'origine alimentaire [137].

Aboubakr et coll. ont déterminé l'activité antivirale du probiotique LAB contre le calicivirus félin (une alternative aux NV humaines) [137].

Ils ont démontré que l'utilisation de la sous-espèce *L. lactis lactis* entraînait une réduction des titres viraux. *L. reuteri* montre une activité significative contre l'AC par une interaction directe bactéries-virus qui a altéré l'entrée de l'AC dans les cellules hôtes [135].

De plus, une enquête sur l'administration de probiotiques tels que *L. acidophilus* et les espèces de bifidobactéries a révélé une réponse de guérison améliorée aux IFN- α et ribavirine (tableau 1) [95].

Conclusions et aspects futurs

La pandémie du COVID-19 fait des ravages dans le monde entier et constitue une préoccupation majeure pour toutes les communautés scientifiques.

Un vaccin spécifique contre le SRAS-CoV-2 n'est pas disponible, mais des antiviraux (ribavirine, acyclovir, ganciclovir, inhibiteurs de la neuraminidase) sont à l'étude [19].

Cependant, toute tentative de trouver un traitement approprié pour lutter contre le COVID-19 doit impliquer le système immunitaire.

Le kéfir et ses composants ont un rôle régulateur crucial dans la réponse immunitaire.

À cet égard, une activité a été signalée contre le virus Zika, le VHC, le virus de l'hépatite B, le virus de la grippe (H1N1), le HSV, les rhinovirus et les rétrovirus.

Il a été postulé que certains patients COVID-19 meurent après la réponse inflammatoire massive résultant d'une tempête de cytokines impliquant IL-6, IL-1, TNF- α et IFN- γ .

Une solution initiale proposée pour protéger les patients de la tempête de cytokines est le blocage de la fonction de l'IL-6 ou l'administration d'un composé pour supprimer l'inflammation.

Le kéfir peut inhiber l'activité des cytokines pro-inflammatoires. L'utilisation du kéfir (et de ses sous-produits) comme inhibiteur de l'expression des cytokines pro-inflammatoires chez les patients COVID-19 pourrait être une politique viable.

La réplication du SARS CoV-2 dépend du pH, donc il vaudrait la peine d'élucider le lien entre la consommation de kéfir et sa capacité à modifier le pH [44,45].

Des études ont rapporté que le pH du kéfir était acide (pH 4,6) [21,138].

Cette acidité est liée à différentes populations de bactéries acides [139,140].

Rea et coll. ont rapporté que le pH acide des grains de kéfir peut interférer avec les activités pathogènes [139].

En raison de sa capacité à produire des métabolites secondaires acides et à ce qu'ils ne soient pas dégradés, le kéfir peut modifier le pH dans une zone spécifique lorsqu'il est consommé.

La fusion des CoV se produit à un pH légèrement alcalin [141], il serait donc utile de déterminer le lien entre la consommation de kéfir et les modifications du pH dans un site corporel spécifique et une infection virale.

Sur la base de toutes les études menées sur le kéfir et ses microbes probiotiques, le kéfir peut agir comme un agent protecteur contre les infections virales.

Sources Numérotées au cours de cette étude :

- [1] O. Kanauchi, A. Andoh, S. AbuBakar, N. Yamamoto, Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems, *Curr. Pharm. Des.* 24 (6) (2018) 710–717. [2] D.T. Jamison, J.G. Breman, A.R. Measham, G. Alleyne, M. Claeson, D.B. Evans, et al., *Disease Control Priorities in Developing Countries*, The World Bank, 2006. [3] K. Pyrc, B. Berkhout, L. van der Hoek, Identification of new human coronaviruses, *Expert Rev. Anti. Ther.* 5 (2) (2007) 245–253. [4] Y. Chen, Q. Liu, D. Guo, Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis, *J. Med. Virol.* 92 (4) (2020) 418–423. [5] G. Gerna, G. Campanini, F. Rovida, E. Percivalle, A. Sarasini, A. Marchi, et al., Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients, *J. Med. Virol.* 78 (7) (2006) 938–949. [6] Y. Chen, D. Guo, Molecular mechanisms of coronavirus RNA capping and methylation, *Viol. Sin.* 31 (1) (2016) 3–11. [7] X.-Y. Ge, J.-L. Li, X.-L. Yang, A.A. Chmura, G. Zhu, J.H. Epstein, et al., Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor, *Nature* 503 (7477) (2013) 535–538. [8] A.M. Zaki, S. Van Boheemen, T.M. Bestebroer, A.D. Osterhaus, R.A. Fouchier, Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia, *N. Engl. J. Med.* 367 (19) (2012) 1814–1820. [9] J. Cui, F. Li, Z.L. Shi, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat. Rev. Microbiol.* 17 (3) (2019) 181–192. [10] Y. Fan, K. Zhao, Z.L. Shi, P. Zhou, Bat coronaviruses in China, *Viruses.* 11 (3) (2019). [11] B. Hu, L.P. Zeng, X.L. Yang, X.Y. Ge, W. Zhang, B. Li, et al., Discovery of a rich gene

pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus, *PLoS Pathog.* 13 (11) (2017), e1006698. [12]L. Yang, Z. Wu, X. Ren, F. Yang, G. He, J. Zhang, et al., Novel SARS-like betacoronaviruses in bats, China, 2011, *Emerg Infect Dis.* 19 (6) (2013) 989–991. [13]N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet* 395 (10223) (2020) 507–513. [14]P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature.* 579 (7798) (2020) 270–273. [15]Organization WH, Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic, 2020. [16]K. Dhama, K. Karthik, R. Khandia, S. Chakraborty, A. Munjal, S.K. Latheef, et al., Advances in designing and developing vaccines, drugs, and therapies to counter Ebola virus, *Front. Immunol.* 9 (2018) 1803. [17]P. Baskar, G. Collins, B. Dorsey-Cooper, R. Pyle, J. Nagel, D. Dwyer, et al., Serum antibodies to HIV-1 are produced post-measles virus infection: evidence for cross- reactivity with HLA, *Clin. Exp. Immunol.* 111 (2) (1998) 251. [18]A.-M. Buisman, F. Abbink, R.M. Schepp, J.A. Sonsma, T. Herremans, T. G. Kimman, Preexisting poliovirus-specific IgA in the circulation correlates with protection against virus excretion in the elderly, *The Journal of infectious diseases* 197 (5) (2008) 698–706. [19]X. Li, Y. Song, G. Wong, J. Cui, Bat origin of a new human coronavirus: there and back again, *Science China Life Sciences.* 63 (3) (2020) 461–462.

Biomedicine & Pharmacotherapy 133 (2021) 1109748[20]Z. Wang, W. Chai, M. Burwinkel, S. Twardziok, P. Wrede, C. Palissa, et al., Inhibitory influence of *Enterococcus faecium* on the propagation of swine influenza A virus in vitro, *PloS one* 8 (1) (2013). [21]B. Nielsen, G.C. Gurakan, G. Unlu, Kefir: a multifaceted fermented dairy product, *Probiotics Antimicrob Proteins.* 6 (3-4) (2014) 123–135. [22]H.C. Chen, S.Y. Wang, M.J. Chen, Microbiological study of lactic acid bacteria in kefir grains by culture-dependent and culture-independent methods, *Food Microbiol.* 25 (3) (2008) 492–501. [23]Miguel MGDCP, P.G. Cardoso, L. de Assis Lago, R.F. Schwan, Diversity of bacteria present in milk kefir grains using culture-dependent and culture-independent methods, *Food ResInt.* 43 (2010) 1523–1528. [24]E. Simova, D. Beshkova, A. Angelov, T. Hristozova, G. Frengova, Z. Spasov, Lactic acid bacteria and yeasts in kefir grains and kefir made from them, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 28 (1) (2002) 1–6. [25]R.C. Witthuhn, T. Schoeman, T.J. Britz, Isolation and characterization of the microbial population of different South African kefir grains, *Int JDairyTechnol* 57 (2004) 33–37. [26]G. Vinderola, G. Perdigon, J. Duarte, D. Thangavel, E. Farnworth, C. Matar, Effects of kefir fractions on innate immunity, *Immunobiology.* 211 (3) (2006) 149–156. [27]H.-L. Chen, K.-F. Hung, C.-C. Yen, C.-H. Laio, J.-L. Wang, Y.-W. Lan, et al., Kefir peptides alleviate particulate matter <math><4 \mu\text{m}</math> (PM 4.0)-induced pulmonary inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway using luciferase transgenic mice, *Sci. Rep.* 9 (1) (2019) 1–13. [28]M.A. Tortorici, D. Veessler, Structural insights into coronavirus entry, *Adv. Virus Res.* 105 (2019) 93–116. [29]B.W. Neuman, G. Kiss, A.H. Kunding, D. Bhella, M.F. Baksh, S. Connelly, et al., A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology, *J. Struct. Biol.* 174 (1) (2011) 11–22. [30]M.L. DeDiego, E. ´Alvarez, F. Almaz´an, M.T. Rejas, E. Lamirande, A. Roberts, et al., A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo, *J. Virol.* 81 (4) (2007) 1701–1713. [31]J.L. Nieto-Torres, M.L. DeDiego, C. Verdia-Baguena, J.M. Jimenez-Guardeno, J. A. Regla-Nava, R. Fernandez-Delgado, et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis, *PLoS Pathog.* 10 (5) (2014). [32]L. Cui, H. Wang, Y. Ji, J. Yang, S. Xu, X. Huang, et al., The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells, *J. Virol.* 89 (17) (2015) 9029–9043. [33]S. Belouzard, J.K. Millet, B.N. Licitra, G.R. Whittaker, Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein, *Viruses* 4 (6) (2012) 1011–1033. [34]S. Perlman, J. Netland, Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis, *Nat. Rev. Microbiol.* 7 (6) (2009) 439–450. [35]L. Enjuanes, F.

Almazán, I. Sola, S. Zúñiga, Biochemical aspects of coronavirus replication and virus-host interaction, *Annu. Rev. Microbiol.* 60 (2006) 211–230. [36]A.R. Fehr, S. Perlman, Coronaviruses: an Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*, Springer, 2015, pp. 1–23. [37]A. Shulla, T. Heald-Sargent, G. Subramanya, J. Zhao, S. Perlman, T. Gallagher, A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry, *J. Virol.* 85 (2) (2011) 873–882. [38]S. Bertram, I. Glowacka, M.A. Müller, H. Lavender, K. Gnirss, I. Nehlmeier, et al., Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease, *J. Virol.* 85 (24) (2011) 13363–13372. [39]S.R. Weiss, S. Navas-Martin, Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 69 (4) (2005) 635–664. [40]C.A. de Haan, P.J. Rottier, Molecular interactions in the assembly of coronaviruses, *Adv. Virus Res.* 64 (2005) 165–230. [41]E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster, SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses, *Nat. Rev. Microbiol.* 14 (8) (2016) 523. [42]G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann, Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents, *J. Hosp. Infect.* (2020). [43]O. Zolnikova, I. Komkova, N. Potskherashvili, A. Trukhmanov, V. Ivashkin, Application of probiotics for acute respiratory tract infections, *Ital. J. Med.* 12 (1) (2018) 32–38. [44]M.C.G. Fontán, S. Martínez, I. Franco, J. Carballo, Microbiological and chemical changes during the manufacture of Kefir made from cows' milk, using a commercial starter culture, *Int. Dairy J.* 16 (7) (2006) 762–767. [45]F. Serafini, F. Turrone, P. Ruas-Madiedo, G.A. Lugli, C. Milani, S. Duranti, et al., Kefir fermented milk and kefirin promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression, *Int. J. Food Microbiol.* 178 (2014) 50–59. [46]G.L. Garrote, A.G. Abraham, G.L. De Antoni, Microbial interactions in Kefir: a natural probiotic drink. *Biotechnology of Lactic Acid Bacteria: Novel Applications*, 2010, p. 327. [47]Z. Chen, J. Shi, X. Yang, B. Nan, Y. Liu, Z. Wang, Chemical and physical characteristics and antioxidant activities of the exopolysaccharide produced by Tibetan kefir grains during milk fermentation, *Int. Dairy J.* 43 (2015) 15–21. [48]B.C. Bourrie, B.P. Willing, P.D. Cotter, The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir, *Front. Microbiol.* 7 (2016) 647. [49]H. Radhouani, C. Goncalves, F.R. Maia, J.M. Oliveira, R.L. Reis, Biological performance of a promising Kefiran-biopolymer with potential in regenerative medicine applications: a comparative study with hyaluronic acid, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 29 (8) (2018) 124. [50]M. Bensmira, C. Nsabimana, B. Jiang, Effects of fermentation conditions and homogenization pressure on the rheological properties of Kefir, *LWT-Food Science and Technology.* 43 (8) (2010) 1180–1184. [51]D.Z. Vasiljević, A. Mansouri, L. Anzi, R. Sordan, G.M. Stojanović, Performance analysis of flexible ink-jet printed humidity sensors based on graphene oxide, *IEEE Sens. J.* 18 (11) (2018) 4378–4383. [52]P.P. McCue, K. Shetty, A model for the involvement of lignin degradation enzymes in phenolic antioxidant mobilization from whole soybean during solid- state bioprocessing by *Lentinus edodes*, *Process. Biochem.* 40 (3–4) (2005) 1143–1150. [53]K.L. Rodrigues, L.R.G. Caputo, J.C.T. Carvalho, J. Evangelista, J.M. Schneedorf, Antimicrobial and healing activity of kefir and kefirin extract, *Int. J. Antimicrob. Agents* 25 (5) (2005) 404–408. [54]G.L. Garrote, A.G. Abraham, G.L. De Antoni, Chemical and microbiological characterisation of kefir grains, *J. Dairy Res.* 68 (4) (2001) 639–652. [55]A.A. Ismaiel, M.F. Ghaly, A.K. El-Naggar, Milk kefir: ultrastructure, antimicrobial activity and efficacy on aflatoxin B1 production by *Aspergillus flavus*, *Curr. Microbiol.* 62 (5) (2011) 1602–1609. [56]G. Vinderola, G. Perdigón, J. Duarte, E. Farnworth, C. Matar, Effects of the oral administration of the products derived from milk fermentation by kefir microflora on immune stimulation, *J. Dairy Res.* 73 (4) (2006) 472–479. [57]M. Medrano, P.F. Pérez, A.G. Abraham, Kefiran antagonizes cytopathic effects of *Bacillus cereus* extracellular factors, *Int. J. Food Microbiol.* 122 (1–2) (2008) 1–7. [58]Leite AMdO, M.A.L. Miguel, R.S. Peixoto, A.S. Rosado, J.T. Silva, V.M. F. Paschoalin, Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage, *Braz. J. Microbiol.* 44 (2) (2013) 341–349.

[59]K. ZAJŠEK, M. Kolar, A. GORŠEK, Characterisation of the exopolysaccharide kefiran produced by lactic acid bacteria entrapped within natural kefir grains, *Int. J. Dairy Technol.* 64 (4) (2011) 544–548. [60]P.S. Rimada, A.G. Abraham, Kefiran improves rheological properties of glucono- δ -lactone induced skim milk gels, *Int. Dairy J.* 16 (1) (2006) 33–39. [61]K. Zajšek, A. Goršek, M. Kolar, Cultivating conditions effects on kefiran production by the mixed culture of lactic acid bacteria imbedded within kefir grains, *Food Chem.* 139 (1–4) (2013) 970–977. [62]A. Cevikbas, E. Yemni, F.W. Ezzedenn, T. Yardimici, U. Cevikbas, S. Stohs, Antitumoural antibacterial and antifungal activities of kefir and kefir grain, *Phytother. Res.* 8 (2) (1994) 78–82. [63]Y. Wang, Z. Ahmed, W. Feng, C. Li, S. Song, Physicochemical properties of exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* ZW3 isolated from Tibet kefir, *Int. J. Biol. Macromol.* 43 (3) (2008) 283–288. [64]K. Rodrigues, J. Carvalho, J. Schneedorf, Anti-inflammatory properties of kefir and its polysaccharide extract, *Inflammopharmacology.* 13 (5-6) (2005) 485–492. [65]C. Hill, F. Guarner, G. Reid, G.R. Gibson, D.J. Merenstein, B. Pot, et al., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11 (8) (2014) 506–514. [66]J.P. Tamang, K. Watanabe, W.H. Holzapfel, Review: diversity of microorganisms in global fermented foods and beverages, *Front. Microbiol.* 7 (2016) 377. [67]A.Y. Tamime, Fermented milks: a historical food with modern applications—a review, *Eur. J. Clin. Nutr.* 56 (Suppl 4) (2002) S2–S15. [68]M. Bensmira, B. Jiang, Total phenolic compounds and antioxidant activity of a novel peanut based kefir, *Food Sci. Biotechnol.* 24 (3) (2015) 1055–1060. [69]S. Sarkar, Potential of kefir as a dietetic beverage—a review, *Br. Food J.* (2007). [70]E. Simova, Z. Simov, D. Beshkova, G. Frengova, Z. Dimitrov, Z. Spasov, Amino acid profiles of lactic acid bacteria, isolated from kefir grains and kefir starter made from them, *Int. J. Food Microbiol.* 107 (2) (2006) 112–123. [71]D. Bakircioglu, N. Topraksever, S. Yurtsever, M. Kizildere, Y.B. Kurtulus, Investigation of macro, micro and toxic element concentrations of milk and fermented milks products by using an inductively coupled plasma optical emission spectrometer, to improve food safety in Turkey, *Microchem. J.* 136 (2018) 133–138. [72]U. Grohmann, V. Bronte, Control of immune response by amino acid metabolism, *Immunol. Rev.* 236 (1) (2010) 243–264. [73]F. Bifari, E. Nisoli, Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view, *Br. J. Pharmacol.* 174 (11) (2017) 1366–1377. [74]J. Heineman, S. Bubenik, S. McClave, R. Martindale, Fighting fire with fire: is it time to use probiotics to manage pathogenic bacterial diseases? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 14 (4) (2012) 343–348. [75]T. Ichinohe, I.K. Pang, Y. Kumamoto, D.R. Peaper, J.H. Ho, T.S. Murray, et al., Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108 (13) (2011) 5354–5359. [76]S. Guandalini, Probiotics for prevention and treatment of diarrhea, *J. Clin. Gastroenterol.* 45 (Suppl) (2011) S149–53. [77]P. Pimentel-Nunes, J.B. Soares, R. Roncon-Albuquerque Jr., M. Dinis-Ribeiro, A. F. Leite-Moreira, Toll-like receptors as therapeutic targets in gastrointestinal diseases, *Expert Opin. Ther. Targets* 14 (4) (2010) 347–368. [78]L. Lehtoranta, A. Pitkaranta, R. Korpela, Probiotics in respiratory virus infections, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33 (8) (2014) 1289–1302. [79]M.K. Park, V. Ngo, Y.M. Kwon, Y.T. Lee, S. Yoo, Y.H. Cho, et al., *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity, *PLoS One* 8 (10) (2013), e75368. R.S. Hamida et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 133 (2021) 1109749[80]S. Salminen, S. Nybom, J. Meriluoto, M.C. Collado, S. Vesterlund, H. El-Nezami, Interaction of probiotics and pathogens—benefits to human health? *Curr. Opin. Biotechnol.* 21 (2) (2010) 157–167. [81]I. Al Kassaa, D. Hober, M. Hamze, N.E. Chihib, D. Drider, Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins, *Probiotics Antimicrob. Proteins* 6 (3–4) (2014) 177–185. [82]T. Takano, Anti-hypertensive activity of fermented dairy products containing biogenic peptides, *Antonie Van Leeuwenhoek* 82 (1–4) (2002) 333–340. [83]N.P. Møller, K.E. Scholz-Ahrens, N. Roos, J. Schrezenmeir, Bioactive peptides and proteins from foods: indication for

health effects, *Eur. J. Nutr.* 47 (4) (2008) 171–182. [84]H. Yasui, J. Kiyoshima, T. Hori, K. Shida, Protection against influenza virus infection of mice fed *Bifidobacterium breve* YIT4064, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6 (2) (1999) 186–192. [85]R.C. de Gutierrez, V. Santos, M.E. Nader-Macías, Protective effect of intranasally inoculated *Lactobacillus fermentum* against *Streptococcus pneumoniae* challenge on the mouse respiratory tract, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 31 (3) (2001) 187–195. [86]C. Aldinucci, L. Bellussi, G. Monciatti, G. Passali, L. Salerni, D. Passali, et al., Effects of dietary yoghurt on immunological and clinical parameters of rhinopathic patients, *Eur. J. Clin. Nutr.* 56 (12) (2002) 1155–1161. [87]C.G. Vinderola, J. Duarte, D. Thangavel, G. Perdigon, E. Farnworth, C. Matar, Immunomodulating capacity of kefir, *J. Dairy Res.* 72 (2) (2005) 195–202. [88]G. Perdigon, M.E.N. de Macias, S. Alvarez, G. Oliver, A.A.P. De Ruiz Holgado, Prevention of gastrointestinal infection using immunobiological methods with milk fermented with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*, *J. Dairy Res.* 57 (2) (1990) 255–264. [89]G. Perdigon, M. De Macias, S. Alvarez, G. Oliver, A.P. de Ruiz Holgado, Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*, *Immunology* 63 (1) (1988) 17. [90]P.G. Cano, G. Perdigon, Probiotics induce resistance to enteropathogens in a re-nourished mouse model, *J. Dairy Res.* 70 (4) (2003) 433–440. [91]E. Can, F. Kutluyer, F.D. Sonay, "O K" use, The use of kefir as potential probiotic in Çoruh trout (*Salmo coruhensis*): effects on growth performance and immunoglobulin (IgM) levels, *Afr. J. Biotechnol.* 11 (30) (2012) 7775–7780. [92]K. Thoreux, D.L. Schmucker, Kefir milk enhances intestinal immunity in young but not old rats, *J. Nutr.* 131 (3) (2001) 807–812. [93]B.J. Umlauf, I.G. Ovsyannikova, I.H. Haralambieva, R.B. Kennedy, R.A. Vierkant, V.S. Pankratz, et al., Correlations between vaccinia-specific immune responses within a cohort of armed forces members, *Viral Immunol.* 24 (5) (2011) 415–420. [94]T.J. Braciale, Y.S. Hahn, Immunity to viruses, *Immunol. Rev.* 255 (1) (2013). [95]Nanis G. Allam, Mohamed L. Salem, Hassan Elbatae, Nabieh MM, *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacteria* spp having antibacterial and antiviral effects on chronic HCV infection, *Afr. J. Microbiol. Res.* 13 (5) (2018). [96]E. Isolauri, Y. Sütas, P. Kankaanpää, H. Arvilommi, S. Salminen, Probiotics: effects on immunity, *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (2) (2001) 444s–450s. [97]Y.-P. Chen, Y.-P. Chen, Effects of *Lactobacillus kefirifaciens* M1 isolated from kefir grains on germ-free mice, *PLoS One* 8 (11) (2013). [98]S.J. Gabryszewski, O. Bachar, K.D. Dyer, C.M. Percopo, K.E. Killoran, J. B. Domachowske, et al., *Lactobacillus*-mediated priming of the respiratory mucosa protects against lethal pneumovirus infection, *J. Immunol.* 186 (2) (2011) 1151–1161. [99]A. Berggren, I.L. Åhrén, N. Larsson, G. Öhning, Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections, *Eur. J. Nutr.* 50 (3) (2011) 203–210. [100]V.Q. Cavicchioli, O.V. Carvalho, J.C. Paiva, S.D. Todorov, A. Silva Junior, L. A. Nero, Inhibition of herpes simplex virus 1 (HSV-1) and poliovirus (PV-1) by bacteriocins from *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* and *Enterococcus durans* strains isolated from goat milk, *Int. J. Antimicrob. Agents* 51 (1) (2018) 33–37. [101]G. Weiss, S. Rasmussen, L.H. Zeuthen, B.N. Nielsen, H. Jarmer, L. Jespersen, et al., *Lactobacillus acidophilus* induces virus immune defence genes in murine dendritic cells by a Toll-like receptor-2-dependent mechanism, *Immunology.* 131 (2) (2010) 268–281. [102]A. Adiloğlu, N. Gönülates, M. Isler, A. Senol, The effect of kefir consumption on human immune system: a cytokine study, *Mikrobiyol. Bul.* 47 (2) (2013) 273–281. [103]C. Chen, X. Zhang, Z. Ju, W. He, Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies, *Zhonghua shaoshang za zhi=Zhonghua shaoshang zazhi=Chinese journal of burns* 36 (2020) E005. [104]G. Monteleone, P.C. Sarzi-Puttini, S. Ardizzone, Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *The Lancet Rheumatology*, 2020. [105]D.D. Rosa, Ł.M. Grzeńskowiak, C.L. Ferreira, A.C.M. Fonseca, S.A. Reis, M.M. Dias, et al., Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome, *Food Funct.* 7 (8) (2016) 3390–3401. [106]Gabrielle Ribeiro de Andrade, Irys

Viana Neves, Vaniky Duarte Marques, Monamaris Marques Borges, Tiago Antonio Martinhago Broring, Marina Tavaresdos Anjos, et al., Influence of a kefir-derived antimicrobial fraction on zika virus cytopathic effects and lymphocyte proliferation, *JOJ Immuno Virology*. 2 (2) (2017). [107]M. Seo, E. Park, S. Ko, E. Choi, S. Kim, Therapeutic effects of kefir grain *Lactobacillus*-derived extracellular vesicles in mice with 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced inflammatory bowel disease, *J. Dairy Sci.* 101 (10) (2018) 8662–8671. [108]B.M. Morsy, A.M. Mahmoud, M.I. Zanaty, A. Abdel-Moneim, M.A. Abo-Seif, Beneficial effects of milk kefir in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Int. J. Bioassays* 3 (6) (2014) 3086–3091. [109]P. Carasi, S.M. Racedo, C. Jacquot, D.E. Romanin, M. Serradell, M. Urdaci, Impact of kefir derived *Lactobacillus kefir* on the mucosal immune response and gut microbiota, *J. Immunol. Res.* 2015 (2015). [110]G. Spiteri, J. Fielding, M. Diercke, C. Campese, V. Enouf, A. Gaymard, et al., First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020, *Euro Surveill.* 25 (9) (2020). [111]J. Villena, M.L.S. Oliveira, P.C. Ferreira, S. Salva, S. Alvarez, Lactic acid bacteria in the prevention of pneumococcal respiratory infection: future opportunities and challenges, *Int. Immunopharmacol.* 11 (11) (2011) 1633–1645. [112]W.-T. Lei, P.-C. Shih, S.-J. Liu, C.-Y. Lin, T.-L. Yeh, Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Nutrients*. 9 (11) (2017) 1175. [113]K.P. Fernandez-Duarte, N.N. Olaya-Galan, S.P. Salas-Cardenas, J. Lopez-Rozo, M. F. Gutierrez-Fernandez, *Bifidobacterium adolescentis* (DSM 20083) and *Lactobacillus casei* (Lafti L26-DSL): probiotics able to block the in vitro adherence of rotavirus in MA104 cells, *Probiotics Antimicrob. Proteins* 10 (1) (2018) 56–63. [114]N.N. Olaya Galan, J.C. Ulloa Rubiano, F.A. Velez Reyes, K.P. Fernandez Duarte, S. P. Salas Cardenas, M.F. Gutierrez Fernandez, In vitro antiviral activity of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium adolescentis* against rotavirus infection monitored by NSP4 protein production, *J. Appl. Microbiol.* 120 (4) (2016) 1041–1051. [115]D. Starosila, S. Rybalko, L. Varbanetz, N. Ivanskaya, I. Sorokulova, Anti-influenza activity of a *Bacillus subtilis* probiotic strain, *Antimicrob. Agents Chemother.* 61 (7) (2017). [116]M. Ghoneum, N. Felo, S. Agrawal, A. Agrawal, A novel kefir product (PFT) activates dendritic cells to induce CD4+T and CD8+T cell responses in vitro, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 28 (4) (2015) 488–496. [117]T. Panavas, E. Serviene, J. Brasher, P.D. Nagy, Yeast genome-wide screen reveals dissimilar sets of host genes affecting replication of RNA viruses, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102 (20) (2005) 7326–7331. [118]D.B. Kushner, B.D. Lindenbach, V.Z. Grdzlishvili, A.O. Noueir, S.M. Paul, P. Ahlquist, Systematic, genome-wide identification of host genes affecting replication of a positive-strand RNA virus, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100 (26) (2003) 15764–15769. [119]A.B. Parsons, A. Lopez, I.E. Givoni, D.E. Williams, C.A. Gray, J. Porter, et al., Exploring the mode-of-action of bioactive compounds by chemical-genetic profiling in yeast, *Cell.* 126 (3) (2006) 611–625. [120]J.A. Song, H.J. Kim, S.K. Hong, D.H. Lee, S.W. Lee, C.S. Song, et al., Oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* M21 enhances the survival rate of mice lethally infected with influenza virus, *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 49 (1) (2016) 16–23. [121]J.Y. Bae, J.I. Kim, S. Park, K. Yoo, J.I.H. Kim, W. Joo, et al., Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Leuconostoc mesenteroides* probiotics on human seasonal and avian influenza viruses, *J. Microbiol. Biotechnol.* 28 (6) (2018) 893–901. [122]Hwa-Jung Choi, Jae-Hyoung Song, Young-Joon Ahn, Seung-Hwa Baek, D.- H. Kwon, Antiviral activities of cell-free supernatants of yogurts metabolites against some RNA viruses, *European Food Research and Technology* 228 (2009) 945–950. [123]T. Maruo, Y. Gotoh, H. Nishimura, S. Ohashi, T. Toda, K. Takahashi, Oral administration of milk fermented with *Lactococcus lactis* subsp. *Cremoris* FC protects mice against influenza virus infection, *Lett. Appl. Microbiol.* 55 (2) (2012) 135–140. [124]H. Goto, A. Sagitani, N. Ashida, S. Kato, T. Hirota, T. Shinoda, et al., Anti- influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* L-92 accompanied by the activation of innate immunity, *Br. J. Nutr.* 110 (10) (2013). [125]Irfan A. Rather, Kwang-Ho Choi, Vivek K. Bajpai, Y.-H. Park, Antiviral mode of action of *Lactobacillus plantarum* YML009 on Influenza

virus H1N1, *A Journal of the Bangladesh Pharmacological Society (BDPS)*. 10 (2015) 475–482. [126]K. Eguchi, N. Fujitani, H. Nakagawa, T. Miyazaki, Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055, *Sci. Rep.* 9 (1) (2019) 4812. [127]K. Jung, Y. Ha, S.K. Ha, D.U. Han, D.W. Kim, W.K. Moon, et al., Antiviral effect of *Saccharomyces cerevisiae* beta-glucan to swine influenza virus by increased production of interferon-gamma and nitric oxide, *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 51 (2) (2004) 72–76. [128]M. Frieman, D. Basu, K. Matthews, J. Taylor, G. Jones, R. Pickles, et al., Yeast based small molecule screen for inhibitors of SARS-CoV, *PLoS One* 6 (12) (2011). [129]J.Y. Kang, D.K. Lee, N.J. Ha, H.S. Shin, Antiviral effects of *Lactobacillus ruminis* SPM0211 and *Bifidobacterium longum* SPM1205 and SPM1206 on rotavirus- infected Caco-2 cells and a neonatal mouse model, *J. Microbiol.* 53 (11) (2015) 796–803. [130]D.K. Lee, J.E. Park, M.J. Kim, J.G. Seo, J.H. Lee, N.J. Ha, Probiotic bacteria, *B. Longum* and *L. Acidophilus* inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 39 (2) (2015) 237–244. [131]S. Khani, M. Motamedifar, H. Golmoghaddam, H.M. Hosseini, Z. Hashemizadeh, In vitro study of the effect of a probiotic bacterium *Lactobacillus rhamnosus* against herpes simplex virus type 1, *Braz. J. Infect. Dis.* 16 (2) (2012) 129–135. [132]P. Mastromarino, F. Cacciotti, A. Masci, L. Mosca, Antiviral activity of *Lactobacillus brevis* towards herpes simplex virus type 2: role of cell wall associated components, *Anaerobe*. 17 (6) (2011) 334–336. R.S. Hamida et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 133 (2021) 11097410[133]E. Mousavi, M. Makvandi, A. Teimoori, A. Ataei, S. Ghafari, A. Samarbaf-Zadeh, Antiviral effects of *Lactobacillus crispatus* against HSV-2 in mammalian cell lines, *J. Chin. Med. Assoc.* 81 (3) (2018) 262–267. [134]A.A. Sunmola, O.O. Ogbole, T.O.C. Faleye, A. Adetoye, J.A. Adeniji, F.A. Ayeni, Antiviral potentials of *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus amylovorus*, and *Enterococcus hirae* against selected Enterovirus, *Folia Microbiol (Praha)*. 64 (2) (2019) 257–264. [135]H. Kuang, P. Yang, L. Yang, Z.P. Aguilar, H. Xu, Size dependent effect of ZnO nanoparticles on endoplasmic reticulum stress signaling pathway in murine liver, *J. Hazard. Mater.* 317 (2016) 119–126. [136]M.P. Arena, F. Elmastour, F. Sane, D. Drider, D. Fiocco, G. Spano, et al., Inhibition of coxsackievirus B4 by *Lactobacillus plantarum*, *Microbiol. Res. (Pavia)* 210 (2018) 59–64. [137]H.A. Aboubakr, A.A. El-Banna, M.M. Youssef, S.A. Al-Sohaimy, S.M. Goyal, Antiviral effects of *Lactococcus lactis* on feline calicivirus, a human norovirus surrogate, *Food Environ. Virol.* 6 (4) (2014) 282–289. [138]R. Karaçalı, N. "Ozdem" Ir, A.H. Çon, Aromatic and functional aspects of kefir produced using soya milk and *Bifidobacterium* species, *Int. J. Dairy Technol.* 71 (4) (2018) 921–933. [139]M. Rea, T. Lennartsson, P. Dillon, F. Drinan, W. Reville, M. Heapes, et al., Irish kefir-like grains: their structure, microbial composition and fermentation kinetics, *J. Appl. Bacteriol.* 81 (1) (1996) 83–94. [140]N. Talib, N.E. Mohamad, S.K. Yeap, Y. Hussin, M.N.M. Aziz, M.J. Masarudin, et al., Isolation and characterization of *Lactobacillus* spp. From kefir samples in Malaysia, *Molecules*. 24 (14) (2019) 2606. [141]L.S. Sturman, C. Ricard, K. Holmes, Conformational change of the coronavirus peplomer glycoprotein at pH 8.0 and 37 degrees C correlates with virus aggregation and virus-induced cell fusion, *J. Virol.* 64 (6) (1990) 3042–3050. [142]U. Nalbantoglu, A. Cakar, H. Dogan, N. Abaci, D. Ustek, K. Sayood, et al., Metagenomic analysis of the microbial community in kefir grains, *Food Microbiol.* 41 (2014) 42–51. [143]L. Angulo, E. Lopez, C. Lema, Microflora present in kefir grains of the Galician region (North-West of Spain), *J. Dairy Res.* 60 (2) (1993) 263–267. [144]D.F. Zanirati, M. Abatemarco Jr, S.H. de Cicco Sandes, J.R. Nicoli, AC. Nunes, E. Neumann, Selection of lactic acid bacteria from Brazilian kefir grains for potential use as starter or probiotic cultures, *Anaerobe*. 32 (2015) 70–76. [145]A. Santos, M. San Mauro, A. Sanchez, J. Torres, D. Marquina, The antimicrobial properties of different strains of *Lactobacillus* spp. Isolated from kefir, *Syst. Appl. Microbiol.* 26 (3) (2003) 434–437. [146]A. Dobson, O. O'Sullivan, P.D. Cotter, P. Ross, C. Hill, High-throughput sequence- based analysis of the bacterial composition of kefir and an associated kefir grain, *FEMS Microbiol. Lett.* 320 (1) (2011) 56–

62. [147]C. Garofalo, A. Osimani, V. Milanović, L. Aquilanti, F. De Filippis, G. Stellato, et al., Bacteria and yeast microbiota in milk kefir grains from different Italian regions, *Food Microbiol.* 49 (2015) 123–133. [148]M.E. Pintado, J.L. Da Silva, P.B. Fernandes, F.X. Malcata, T.A. Hogg, Microbiological and rheological studies on Portuguese kefir grains, *Int. J. Food Sci. Technol.* 31 (1) (1996) 15–26. [149]I. Mainville, N. Robert, B. Lee, E.R. Farnworth, Polyphasic characterization of the lactic acid bacteria in kefir, *Syst. Appl. Microbiol.* 29 (1) (2006) 59–68. [150]Z. Yüksekdağ, Y. Beyatli, B. Aslim, Determination of some characteristics coccoid forms of lactic acid bacteria isolated from Turkish kefir with natural probiotic, *LWT Food Sci. Technol.* 37 (6) (2004) 663–667. [151]N. Korsak, B. Taminiau, M. Leclercq, C. Nezer, S. Crevecoeur, C. Ferauche, et al., Evaluation of the microbiota of kefir samples using metagenetic analysis targeting the 16S and 26S ribosomal DNA fragments, *J. Dairy Sci.* 98 (6) (2015) 3684–3689. [152]A.J. Marsh, O. O’Sullivan, C. Hill, R.P. Ross, P.D. Cotter, Sequencing-based analysis of the bacterial and fungal composition of kefir grains and milks from multiple sources, *PLoS One* 8 (7) (2013). [153]L. Latorre-García, L. del Castillo-Agudo, J. Polaina, Taxonomical classification of yeasts isolated from kefir based on the sequence of their ribosomal RNA genes, *World J. Microbiol. Biotechnol.* 23 (6) (2007) 785–791. [154]D. Marquina, A. Santos, I. Corpas, J. Munoz, J. Zazo, J. Peinado, Dietary influence of kefir on microbial activities in the mouse bowel, *Lett. Appl. Microbiol.* 35 (2) (2002) 136–140. [155]T. Vardjan, P.M. Lorbeg, I. Rogelj, A.Č. Majhenič, Characterization and stability of lactobacilli and yeast microbiota in kefir grains, *J. Dairy Sci.* 96 (5) (2013) 2729–2736. [156]G. Diosma, D.E. Romanin, M.F. Rey-Burusco, A. Londero, G.L. Garrote, Yeasts from kefir grains: isolation, identification, and probiotic characterization, *World J. Microbiol. Biotechnol.* 30 (1) (2014) 43–53. R.S. Hamida et al.