

LÁCTEOS: REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Christine Kreindl V.^{1,2}

¹Carrera de Nutrición y Dietética, Universidad Autónoma de Chile, Chile

²Fundación e Instituto Nacional de Heridas, Santiago, Chile.

Resumen

Las heridas crónicas son un problema global que afecta la calidad de vida de quienes las padecen, generando altos niveles de dependencia. Estas lesiones son responsables de elevar los gastos de salud pública, por ello es de interés investigar nuevas alternativas terapéuticas para su tratamiento. Los lácteos se caracterizan por ser alimentos con alta digestibilidad proteica y un proporcionado cómputo aminoacídico, por lo que su consumo es ideal para cubrir los requerimientos proteicos de personas con heridas crónicas. Además, han sido estudiados efectos tópicos de aislados proteicos de leche como también sus beneficios a nivel sistémico en modelos animales. La suplementación con suero de leche en modelos murinos ha mostrado tener efectos positivos sobre el perfil inflamatorio, mediante la modificación del fenotipo de macrófago, favoreciendo la cicatrización en modelos de úlceras diabéticas. Del mismo modo se han estudiado otros componentes lácteos como lactoferrina en modelos *in vitro*, obteniendo resultados favorables, mediando la angiogénesis y por sus efectos bactericidas. El objetivo de este capítulo es revisar la evidencia acerca de las propiedades antiinflamatorias que poseen los componentes lácteos sobre la cicatrización de heridas en modelos *in vitro* e *in vivo*.

Palabras claves:

Cicatrización, lácteos, antioxidantes, antiinflamatorios, heridas.

1. Introducción

Las heridas crónicas son un problema de salud pública a nivel global. Se estima que un 95% de la población tiene cicatrización sana. Del 5% restante, un 80% corresponden a úlceras en la parte inferior de las piernas que son de etiología venosa, el resto por insuficiencia arterial o de tipo neuropáticas, como las úlceras de pie

diabético. Estas heridas crónicas se distribuyen en mayor cantidad en los grupos de adultos y adultos mayores, siendo factores causales en desmejorar la calidad de vida de quienes las padecen, disminuyendo los años de actividad laboral y provocando dependencia. Este tipo de lesiones constituye del 2 al 4% del gasto en salud, sumando a esto los extensos tiempos de curación [1].

El proceso de cicatrización es complejo y altamente regulado, incluyendo varias etapas (inflamatoria, proliferativa y remodelación), cuyo producto final es el cierre de la herida. Este proceso se encuentra asociado a un aumento de la síntesis de colágeno en la zona, por parte de los fibroblastos, que son células de la dermis. Este aumento del contenido de colágeno se encuentra asociado con pérdida de la funcionalidad del tejido debido a que la matriz extracelular (MEC) generada por estas células les brindará el soporte a los queratinocitos de la epidermis. La cicatrización por primera intención se caracteriza por baja muerte celular, sin pérdida importante de la estructura general y con rápido tiempo de cicatrización (alrededor de un mes). En cambio, la cicatrización por segunda intención es frecuente en lesiones con gran pérdida de tejido y estructura, con alta respuesta inflamatoria y con diferenciación de miofibroblastos que generan contracción de la herida, presentando bordes redondeados y baja velocidad de cicatrización [2].

El concepto de regeneración difiere al anterior debido a que, en este caso, el cierre de la herida se produce gracias a un aumento de proliferación y migración celular, donde vuelven a posicionarse las células características de ese tejido, existiendo renovación celular. En este caso hay depósito de colágeno, pero no en grandes cantidades, dando como resultado

un tejido sin pérdida de la funcionalidad [2]. Las heridas crónicas se caracterizan por una fase inflamatoria prolongada, definiéndose como lesiones que tardan más de 6 semanas en cicatrizar, ya sea por alteraciones vasculares, infecciones, exceso de productos de glicación avanzada y/o déficits nutricionales [3]. En este tipo de heridas patológicas aumenta el riesgo de presentar cicatrices fibróticas o un cierre de herida endeble que favorezca a la recidiva de una nueva úlcera.

La cicatrización de tipo patológica (**Figura 1**) se puede agrupar en dos clases, primero la hipertrófica que se caracteriza por mayor presencia de miofibroblastos, junto con elevada cantidad de fibras de colágeno que pueden ir cediendo con el tiempo. Por otra parte, la cicatrización de tipo queloide, con fibras de colágeno mucho más gruesas, que sobrepasan los límites de la herida y que no ceden con el tiempo, también puede asociarse a menor angiogénesis en la zona. Estas disfunciones en la cicatrización normal están presentes en la dermis que nutre a la epidermis en donde los queratinocitos deben migrar para generar el cierre de herida. En términos clínicos estas condiciones, más allá de las complicaciones estéticas, son un factor de gravedad cuando la cicatriz hipertrófica o el queloide se ubica en una zona que requiere mayor flexibilidad como pliegues y manos [4].

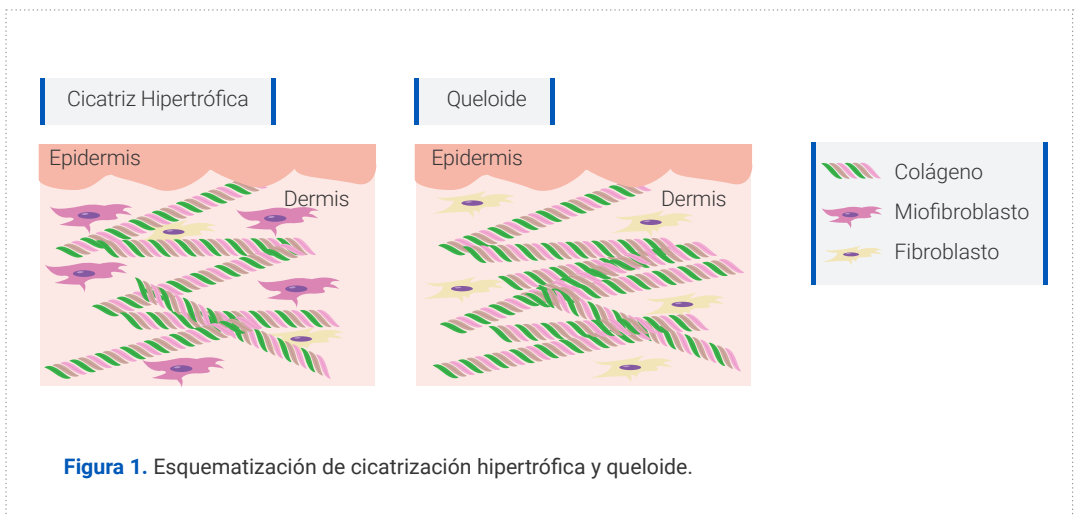


Figura 1. Esquematación de cicatrización hipertrófica y queloide.

Las heridas crónicas más comunes son clasificadas según su etiología; las úlceras venosas son resultado de una hipertensión venosa crónica, con inflamación persistente, depósitos de hemosiderina y lipodermatoesclerosis; las úlceras arteriales, se asocian a un flujo sanguíneo reducido, isquemia, necrosis, dolor y ligero exudado; las úlceras por pie diabético, se ligan a hiperglicemia, neuropatía, infección, alteraciones micro y macro vasculares y deformidades en el pie; y, las úlceras por presión, relacionadas a déficit nutricional, tejido necrótico causado por una compresión prologada en tejidos blandos, isquemia local [5].

La dificultad de cicatrización de estas heridas está vinculada a una fase inflamatoria crónica que presenta un perfil hiperproliferativo, pero con reducida migración celular de los queratinocitos de la epidermis; baja remodelación de la matriz extracelular (MEC), debido a la desregulación de la actividad de las metaloproteasas; y, aumento de senescencia de los fibroblastos de la dermis. La fase inflamatoria es relevante dentro de las fases de la cicatrización y tiene una extensión promedio de tres días, pero si esta se prolonga, eleva el tiempo de herida abierta [6]. El fenotipo de macrófagos presentes durante todas las fases de la cicatrización será relevante en el resultado de esta. El fenotipo M1 se encuentra asociado a funciones proinflamatorias en las primeras etapas, secretando citoquinas como TNF α , IL-1 β y IL-6, generando mayor producción de especies reactivas de oxígeno, para promover la acción bactericida/fagocítica, y el M2 con un fenotipo antiinflamatorio, secretor de IL-10, IL-1RII, IL-1RA y otros factores como el de crecimiento transformante β 1 (TGB-1 β) y de crecimiento epidermal (EFG), entre otros, promoviendo la angiogénesis, producción de MEC y cicatrización [7]. Un estudio realizado en un modelo murino con herida mostró que al promover el fenotipo M2, aumenta la velocidad de cierre de herida, así como también presenta un perfil antiinflamatorio y mayor secreción de factores de crecimiento [8], lo que reafirma la relevancia de la contribución

del perfil inflamatorio para una cicatrización efectiva. En base a los antecedentes expuestos, se considera la regulación de la inflamación en el proceso de la cicatrización de heridas como un foco de alternativa terapéutica. El objetivo de este capítulo es revisar la evidencia acerca de las propiedades antiinflamatorias que poseen los componentes lácteos sobre la cicatrización de heridas en modelos *in vitro* e *in vivo*, abriendo de esta manera el campo del tratamiento de estas lesiones con compuestos altamente asequibles.

2. Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los lácteos

Uno de los objetivos del tratamiento de heridas crónicas es mejorar el equilibrio redox e inflamatorio, para fomentar una adecuada regeneración. Por ello son de interés las propiedades antioxidantes de los lácteos y sus derivados fermentados. Estos beneficios se asocian a sus componentes tales como: aminoácidos azufrados, enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, vitaminas liposolubles, carotenoides, minerales como zinc y selenio, entre otros elementos, considerándose como un alimento funcional con propiedades terapéuticas ante un estado de inflamación crónica [9].

De acuerdo con el análisis de la actividad antioxidante por métodos de reducción del poder antioxidante férrico (FRAP) en lácteos, se determinó que uno de los factores que influye positivamente en la capacidad antioxidante es la incorporación de *Lactobacillus casei* [10]. Además, resultados contundentes mostró, un estudio aleatorio cruzado con catorce hombres jóvenes, que recibieron 800 g de yogurt o 800 g de leche acidificada, para posteriormente medir la expresión de genes proinflamatorios evaluados postprandial, resultando una disminución de la expresión de estos genes a las 2 horas de ingerir la leche y a las 4 horas de haber consumido el

yogurt [11]. Estos efectos se expresan a nivel sistémico, por lo cual sería interesante estudiar los mecanismos involucrados en el caso de individuos con patologías de índole inflamatorio. Por otra parte, la suplementación crónica (12 semanas) de un suplemento lácteo enriquecido en proteínas versus una bebida láctea fortificada con hidratos de carbono, tuvo efectos discretos sobre el perfil inflamatorio, presentando niveles menores de TNF α , en los adultos mayores que consumieron la bebida alta en proteínas de suero de leche [12].

3. Lácteos como promotores de la regeneración/cicatrización

Una revisión sistemática reciente concluyó que el consumo de productos como kéfir, lácteos altos en grasa o yogurt, tienen efectos positivos sobre parámetros inflamatorios, disminuyendo niveles de proteína C reactiva, IL-6, IL-8, IL-2 y TNF α , entre otros, pero que aún faltan más estudios para obtener conclusiones certeras [13]. En lo que respecta al efecto de los lácteos sobre la cicatrización, estudios en humanos se convierten en un desafío debido a la dificultad para reunir una muestra con un número de sujetos considerables que al mismo tiempo compartan características similares, incluyendo tipo de herida, gravedad y/o localización de ésta. Aun así, se analizó el rol de las citoquinas sobre el proceso de cicatrización, en base a modelos celulares. El papel de estas citoquinas durante el proceso de cicatrización es relevante, ejemplo de ello es el efecto pleiotrópico que posee IL-6, involucrada en procesos de crecimiento y diferenciación celular, expresada también por fibroblastos y queratinocitos promoviendo el crecimiento de la epidermis [14]. IL-4 ha mostrado promover la síntesis de MEC en fibroblastos. Esta citoquina se ha encontrado sobre expresada en condiciones fibróticas

como lo son fibrosis hepática y pulmonar [15]. IL-10, citoquina antiinflamatoria, ha mostrado tener mayor expresión dependiendo de la etapa de la cicatrización, disminuyendo la migración de células inflamatorias como monocitos, neutrófilos y macrófagos al sitio de injuria [16].

Por ello presta especial interés para efectos de este capítulo, el analizar las relaciones que se pueden plantear entre los lácteos y una mejor cicatrización de heridas crónicas, las que se caracterizan por inflamación excedida. Los posibles mecanismos asociados a los efectos favorables de los componentes lácteos sobre la cicatrización se resumen en la (Figura 2).

3.1. Estudios in vivo

Un estudio realizado en un modelo animal, evaluó los efectos tópicos de la leche baja en grasa sobre un modelo de herida en conejos. Para este efecto establecieron cremas en base a leche liofilizada, baja en grasa en concentraciones de 2%, 5% y 10%, que fueron aplicadas sobre las lesiones dos veces por día. Al evaluar el área de la herida, observaron que, con la aplicación de este preparado, disminuía el área con mayor velocidad en comparación con el grupo control, presentando un tiempo de curación más breve los conejos que fueron tratados con la crema al 5% de leche. Los resultados también mostraron aumento del número de fibroblastos, mayor número de fibras de colágeno y disminución de células inflamatorias en los animales tratados [17]. En un modelo de herida en ratas diabéticas se evaluaron las citoquinas anti y proinflamatorias, los animales fueron suplementados con 100 mg/kg de proteína de suero de leche durante 4 días. Las ratas diabéticas suplementadas tuvieron una velocidad de cierre de herida mayor que las no suplementadas. En cuanto a las citoquinas, niveles plasmáticos de IL-1 β y IL-6 (citoquinas proinflamatorias) en ratas diabéticas suplementadas fueron similares al grupo control, al igual que IL-4 y IL-10 (citoquinas antiinflamatorias) [18], estos resultados indican la compleja regulación entre

citoquinas en el proceso de cicatrización y cómo puede restablecerse con estos componentes lácteos (**Figura 2**), por otra parte, los resultados en humanos pueden diferir de los obtenidos en modelos animales debido a las diferencias histológicas de la piel entre ambos.

Resultados algo diferentes son los obtenidos por un estudio realizado con un modelo diabético murino con herida, en donde se compararon grupos: control, diabéticos y diabéticos con suplementación con proteínas de suero de leche (100 mg/kg de peso). En relación con el cierre de herida, los ratones suplementados lograron un mayor cierre, quedando abierto solo un 20% al día 13, versus un 40% de los ratones sin suplementación. Respecto al perfil inflamatorio, niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF α , fueron menores en los ratones suplementados, en cambio IL-10, citoquina antiinflamatoria, fue mayor en los ratones diabéticos suplementados [19]. Estos resultados muestran los efectos positivos sobre el perfil inflamatorio y la cicatrización de heridas en un modelo diabético.

Resultados similares se obtuvieron al suplementar a un grupo de ratas con suero de leche en relación 1:1 con la dieta estándar, después de infligir una herida en el lomo. Al día 5, el área de la herida era menor en las ratas suplementadas versus el grupo control, al día 9 el análisis histológico mostró mayor tejido de granulación, mayor depósito de colágeno y angiogénesis en el grupo suplementado versus el control, al día 17 las ratas suplementadas ya contaban con re-epitelización completa a diferencia de las no suplementadas. Además, en las ratas control se presentó más edema e inflamación versus las suplementadas [20]. Un estudio analizó los efectos protectores del consumo de derivados lácteos en un modelo animal. A ratones sin pelo se les administró por vía oral leche fermentada (1,3 g/kg de peso corporal) o concentrado de exopolisacárido (70 mg/kg de peso corporal) durante diez días. Siete días después de que comenzó la intervención se expuso el lomo de los ratones a

una injuria única de UV B (20 mJ/cm²), luego de esto se evaluó el daño del DNA, la disminución del grosor del estrato córneo, formación de eritema, sequedad y proliferación epidérmica, observando menor daño en la piel de los ratones suplementados, concluyendo que el efecto protector de la leche fermentada podría deberse en parte a su contenido de exopolisacáridos [21]. Estos resultados muestran propiedades fotoprotectoras de derivados lácteos, teniendo efectos benéficos sobre la piel antes de la aparición del daño.

Otro estudio evaluó los efectos de lactoferrina en un modelo de herida corneal generado por álcali en ratones. Se administró una solución en PBS con una concentración de 62,5 mM de lactoferrina, aplicando el tratamiento 3 veces por día, se evaluó el porcentaje de cierre a las 3, 6, 24 y 72 horas. Los resultados obtenidos muestran una velocidad de cierre mayor en los ratones tratados con lactoferrina, versus el control. Los ratones tratados con este derivado lácteo lograron el cierre total de la herida al día 3. En cuanto al análisis de citoquinas, los ratones tratados con lactoferrina mantuvieron niveles bajos de IL1 α y β , a diferencia del grupo control, ya que estos últimos presentaron elevada expresión de estas citoquinas a las 24 horas [22]. Estos resultados presentan la lactoferrina como un agente promotor de la cicatrización corneal, efecto que no está mediado por el componente proteico de lactoferrina, ya que al tratar con el mismo vehículo con proteínas de suero no se obtuvieron los mismos beneficios.

El kéfir se ha estudiado como un agente promotor de la cicatrización. Se realizó un ensayo de quemadura en ratas, para luego aplicar una pomada a base de kéfir. Las ratas tratadas tuvieron un cierre de herida significativamente mayor al día 7 y 14 (85%) comparado con el grupo control, además el número de neutrófilos, linfocitos y macrófagos fue significativamente menor en el día 7 y 14, y la angiogénesis fue mayor en el grupo tratado con kéfir. En cuanto al análisis de expresión de citoquinas IL-1 β , fue

menor en el grupo tratado con kéfir, en cambio el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) fue mayor al día 14 en el grupo tratado con kéfir. Por último, evaluaron el contenido de hidroxiprolina en muestras de tejido de las heridas y se cuantificó mayor cantidad en las ratas tratadas con la pomada de kéfir. Estos resultados son una apuesta positiva para diseñar nuevas alternativas terapéuticas que consideren los derivados lácteos como agentes reguladores de la inflamación en el proceso de cicatrización [23].

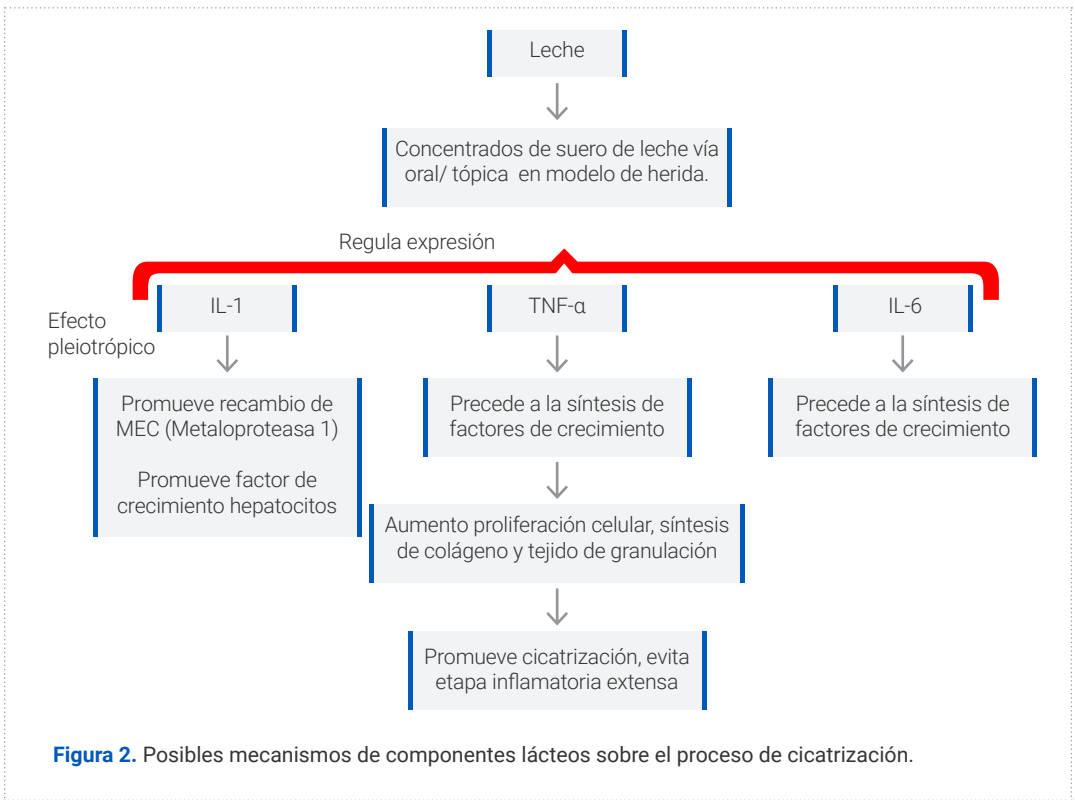
3.2. Estudios *in vitro*

La lactoferrina es una glicoproteína de unión al hierro que está presente en la leche. Un estudio realizado en fibroblastos humanos determinó que a una concentración de 1,0 $\mu\text{mol/L}$ de lactoferrina, la contracción de un gel de colágeno en un ensayo de herida fue mayor versus el control. Estos efectos están mediados por la activación de la quinasa regulada extracelular (ERK) 1/2 y la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), y la posterior elevación de la fosforilación de la cadena ligera de miosina (MLC). Esta vía de activación es dependiente del receptor de lipoproteínas de baja densidad, que está regulando además otros procesos intracelulares [24].

Para evaluar los efectos antiinflamatorios de la leche y sus derivados, fibroblastos gingivales humanos fueron tratados con leche de vaca pasteurizada y subproductos para luego provocarles una respuesta inflamatoria con IL-1 y TNF- α . Los resultados mostraron que la leche pasteurizada, yogurt, suero de leche, leche agria y leche en polvo disminuyeron la expresión de citocinas inflamatorias luego de la injuria [25]. Si bien estos resultados son preliminares, ofrecen una posible opción terapéutica para casos de mucositis o úlceras orales. Por otra parte, es relevante recordar que la síntesis de citoquinas proinflamatorias puede ser beneficiosa en

ciertas etapas de la cicatrización como en la primera, debido a que promoverán la síntesis de factores de crecimiento aumentando la proliferación celular, aún así la regulación de estas citoquinas es fundamental (**Figura 2**) debido a que para que se genere la cicatrización efectiva se debe disminuir posteriormente los factores proinflamatorios para continuar con la etapa proliferativa.

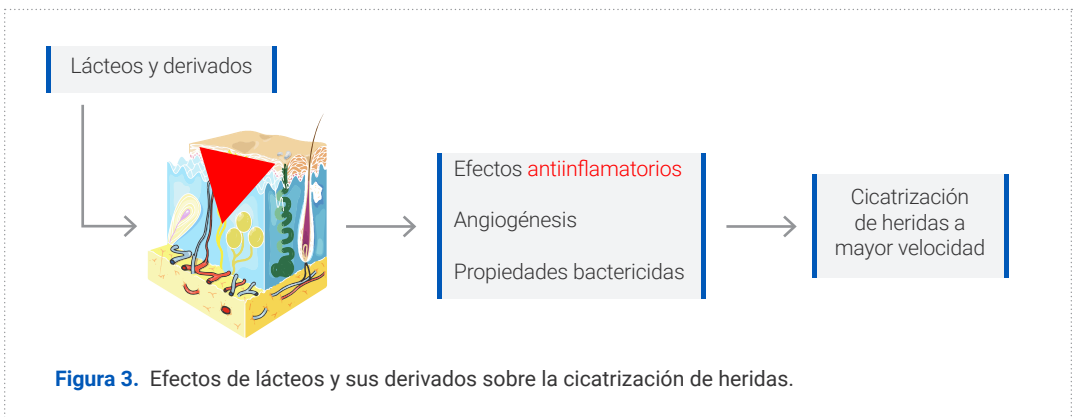
Dentro de las opciones terapéuticas lácteas más novedosas que se vislumbran para el futuro está el uso de biopolímeros. Una mezcla entre un polímero llamado policaprolactona con proteínas de leche se efectúa para entregarle mayor flexibilidad al producto resultante. Se mezcló lactoferrina y proteínas de suero de leche en diferentes concentraciones con el polímero. Luego, para determinar su efectividad se utilizó en un modelo *in vitro* de piel con queratinocitos y fibroblastos humanos mostrando como resultado que un biopolímero confeccionado con un 0,25% de lactoferrina y proteínas de suero de leche generó una mayor proliferación, diseminación e infiltración celular versus el armado hecho con nada más que policaprolactona [26], animando a utilizar derivados lácteos para cicatrización y no solo considerarlos por vía alimentaria, sino que también de manera tópica. Otras ideas han surgido con la utilización de derivados lácteos en la generación de biopolímeros, en esa línea un grupo de investigadores generó la hipótesis del uso de lacto-n-neotetraosa tópica para mejorar la cicatrización de heridas crónicas, basado en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que indican que este compuesto promueve la respuesta inmune tipo dos, que se relaciona con un aumento en la respuesta antiinflamatoria, la angiogénesis y que posee propiedades bactericidas [27].



4. Conclusión

Los productos lácteos y sus derivados ofrecen una alternativa terapéutica de fácil acceso que invita a ser estudiada con mayor atención debido a los efectos mostrados en este capítulo (**Figura 3**), tanto en estudios *in vitro*, como *in vivo*. Investigaciones en humanos con heridas crónicas deben ser realizadas para

obtener resultados más certeros con respecto a estos compuestos, pero la dificultad de contar con sujetos con similares características y úlceras es un desafío. El consumo oral como la aplicación tópica de componentes lácteos entregan una alternativa válida para el uso de estos compuestos que actuarán como mediadores de la inflamación y deben ser considerados en futuras investigaciones.



Referencias

- Situm, M. y cols. Chronic wounds as a public health problem. *Acta. Med. Croat.* 2014;68:5-7.
- Sor, H. y cols. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur. Surg. Res.* 2017;58:81-94.
- Han, G. y Ceilley, R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Ad. Ther.* 2017;34:599-610.
- Martin, P. y Nunan, R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br. J. Dermatol.* 2015;173:370-8.
- Eming, S. y cols. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:265Sr6.
- Demidova-Rice, T. y cols. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv. Ski. Wound Care.* 2012;25:304-14.
- Hesketh, M. y cols. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1545.
- Kim, H. y cols. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing. *Adv. Sci.* 2019;6:1900513.
- Taj Khan, I. y cols. Antioxidant properties of Milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge. *Lipids Heal. Dis.* 2019;18:41.
- Najgebauer-Lejko, D. y Sady, M. Estimation of the antioxidant activity of the commercially available fermented milks. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2015;14:387-96.
- Burton, K. y cols. Modulation of the peripheral blood transcriptome by the ingestion of probiotic yoghurt and acidified milk in healthy, young men. *PLoS One.* 2018;13: e0192947.
- Gjevestad, G. y cols. Consumption of protein-enriched milk has minor effects on inflammation in older adults-A 12-week double-blind randomized controlled trial. *Mech. Ageing Dev.* 2017;162:1-8.
- Ulven, S. y cols. Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Adv. Nutr.* 2019;10:S239-50.
- Paquet, P. y Piérard, G.E. Interleukin-6 and the skin. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996;109:308-17.
- Gillery, P. y cols. Interleukin-4 stimulates collagen gene expression in human fibroblast monolayer cultures. Potential role in fibrosis. *FEBS Lett.* 1992;302:231-4.
- Engelhardt, E. y cols. Chemokines IL-8, GRO α , MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Am. J. Pathol.* 1998;153:1849-60.
- Hemmati, A. y cols. Wound healing property of milk in full thickness wound model of rabbit. *Int. J. Surg.* 2018;54:133-40.
- Abdel-Salam, B. Modulatory effect of whey proteins in some cytokines involved in wound healing in male diabetic albino rats. *Inflammation.* 2014;37:1616-22.
- Badr, G. y cols. Treatment of diabetic mice with undenatured whey protein accelerates the wound healing process by enhancing the expression of MIP-1 α , MIP-2, KC, CX3CL1 and TGF- β in wounded tissue. *BMC Immunol.* 2012;13:32.
- Saglitani, A. y cols. Effects of dietary supplementation with whey proteins on surgical wound healing in rats. *Rev. Méd. Vét.* 2010;161:455-62.
- Morifuji, M. y cols. Exopolysaccharides isolated from milk fermented with lactic acid bacteria prevent ultraviolet-induced skin damage in hairless mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:E146.
- Pattamatta, U. y cols. Bovine lactoferrin promotes corneal wound healing and suppresses IL-1 expression in alkali wounded mouse cornea. *Curr. Eye. Res.* 2013;38: 1110-7.
- Oryan, A. y cols. Kefir accelerates burn wound healing through inducing fibroblast cell migration in vitro and modulating the expression of IL-1 β , TGF- β 1, and bFGF genes in vivo. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019;11:874-86.
- Takayama, Y. and Takezawa, T. Lactoferrin promotes collagen gel contractile activity of fibroblasts mediated by lipoprotein receptors. *Biochem. Cell. Biol.* 2006;84:268-74.
- Panahipour, L. y cols. The anti-inflammatory effect of milk and dairy products on periodontal cells: an in vitro approach. *Clin. Oral Investig.* 2019;23:1959-66.
- Hewitt, E. y cols. Melt-electrowriting with novel milk protein/PCL biomaterials for skin regeneration. *Biomed. Mater.* 2019;14:055013.
- Farhdihosseiniabadi, B. y cols. Inducing type 2 immune response, induction of angiogenesis, and anti-bacterial and anti-inflammatory properties make Lacto-n-Neotetraose (LNNt) a therapeutic choice to accelerate the wound healing process. *Med. Hypotheses.* 2019;3:109389.