

# Un immunomodulateur végétal standardisé, fondé sur les faits (composé d'arabinoxylane de son de riz) peut-il accroître les effets de la gemcitabine de façon synergique ? Étude de cas sur un patient présentant un carcinome canalaire du pancréas

Tibor Hajto\*

Université de Médecine de Pécs, Hongrie

## Abstract

**Contexte :** Le carcinome canalaire du pancréas est l'une des principales causes de mortalité par cancer. Associée au nab-paclitaxel lors d'un traitement standard de première intention, la gemcitabine aboutit à une amélioration des paramètres cliniques qui reste transitoire. Les observations immunologiques indiquent qu'un dérèglement immunitaire induit par la tumeur peut jouer un rôle dans cette résistance rapide. Il a été démontré que les cellules immunitaires innées de type 2 activent diverses cellules régulatrices inhibitrices et facteurs de croissance pouvant diminuer à la fois l'activité des effecteurs et la sensibilité immunitaire des cellules tumorales. On sait que la sensibilité immunitaire est liée aux molécules induites par le stress A et B du CMH-I (MICA et MICB) sur les cellules tumorales, plus importants ligands du récepteur d'activation des cellules NK (NKG2D). L'amélioration de l'expression des molécules MICA et MICB sur les cellules tumorales grâce à la gemcitabine ayant été découverte il y a quelques années, l'utilisation de cette dernière associée à un immunomodulateur fondé sur les faits suscite un intérêt clinique croissant.

**Matériels et méthodes :** Cette étude décrit le cas d'un patient présentant un adécarcinome canalaire pancréatique métastasé et inopérable, traité à la gemcitabine (1678 mg) et au nab-paclitaxel (210 mg) les jours 1, 8 et 15 de chaque mois durant huit cycles. Ce traitement a été régulièrement combiné à 45 mg/kg de Biobran/MGN-3 (composé d'arabinoxylane de son de riz standardisé) administré par voie orale trois fois par semaine.

**Résultats :** Patient âgé de 56 ans, adécarcinome canalaire inopérable (39 x 46 mm) situé dans la partie caudale du pancréas et multiples métastases hépatiques (10-30 mm) décelés par scanner et biopsie. Patient quasiment en phase terminale (perte de 27 kg de masse corporelle et douleurs intenses). Trois mois après le début du traitement, le scanner a permis d'observer une rémission de la tumeur pancréatique (25 x 38 mm) et une réduction des métastases hépatiques (de 3 à 10 mm en moyenne). Sept mois plus tard, une rémission totale au niveau du pancréas et une diminution supplémentaire de 3 à 6 mm des métastases hépatiques ont été constatées. Ces rémissions ont également été établies après 10 mois. Le patient ne se plaint d'aucune gêne et est capable de travailler à 100 %.

**Conclusions :** L'association de gemcitabine et d'immunomodulateurs fondés sur les faits et standardisés (tels que le MGN-3) peut ouvrir de nouvelles voies dans le domaine du traitement des tumeurs.

## Introduction

L'adécarcinome canalaire pancréatique (ACP) représente 90 % des cancers du pancréas et constitue la quatrième cause de décès par cancer dans le monde. C'est l'un des cancers les plus chimiorésistants. La plupart des traitements disponibles sont palliatifs et visent à réduire les symptômes en prolongeant la durée de vie. Les protocoles ciblant la maladie au niveau moléculaire ne donnent pas de résultats satisfaisants [1]. Un nombre croissant de preuves indique que le dérèglement immunitaire induit par la tumeur joue un rôle important dans le pronostic défavorable de l'ACP [2,3].

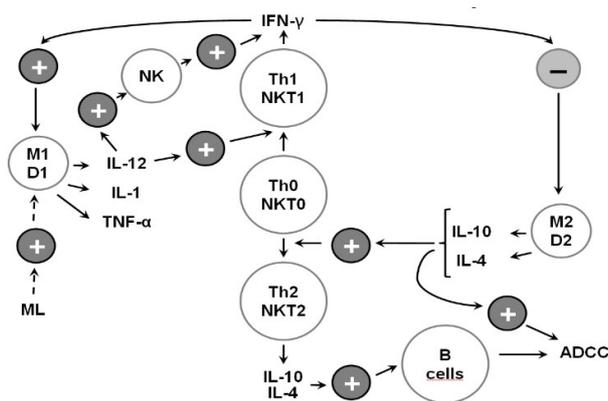
Malgré de grandes avancées techniques en matière de diagnostic, une tumeur maligne d'un diamètre de plus de 5 mm lors de sa découverte possède plusieurs millions de cellules. À ce stade, la croissance des clones pouvant définitivement quitter la lyse des lymphocytes T semble inévitable. On sait aussi que ces clones présentent des altérations quantitatives et qualitatives irréversibles et irréparables liées au dérèglement génétique de leur production d'antigènes CMH-I. Cela entraîne une incapacité croissante des cellules T cytotoxiques à présenter les antigènes associés à la tumeur [4-6].

Cette vulnérabilité des réponses immunitaires adaptatives limitées par le CMH-I porte l'attention sur les mécanismes innés non restreints, dont les dispositifs d'échappement semblent mieux réparables. Les cellules effectrices non restreintes par le CMH-I possèdent une activité (amorçage) pouvant déterminer leurs fonctions. Semblable au système neuroendocrinien, l'amorçage du système immunitaire inné présente une polarité et s'engage dans deux directions. Dans le schéma n° 1, les macrophages de type 1 (M1) et les cellules dendritiques de type 1 (D1) génèrent (brièvement) des cytokines proinflammatoires, facilitent la production d'IL-12 et activent des effecteurs cytotoxiques tels que les cellules NK et les lymphocytes T gamma-delta et NKT1, puissants inhibiteurs de croissance tumorale dans le CMH non restreint [7-9].

\***Coordonnées :** Hajto T, MD, PhD. Meggyes u. 26, H-2045 Törökbálint, Hongrie, Tél. : +36 309 735 337 ; E-mail: drhajtot@t-online.hu

**Mots-clés :** Carcinome pancréatique, Gemcitabine, Nab-paclitaxel, Traitement immunomodulateur, Molécules de stress, Composé d'arabinoxylane de son de riz, MGN-3/ Biobran

**Reçu le :** 24/11/2020 ; **Accepté le :** 30/11/2020 ; **Publié le :** 3/12/2020



**Schéma n° 1.** Le système immunitaire s'engage dans deux directions ; M1 et D1 sont des macrophages de type 1 et des cellules dendritiques participant à la régulation des cellules tueuses antitumorales. M2 et D2 sont des macrophages de type 2 et des cellules dendritiques facilitant la génération de cellules Th2 en inhibant le système de type 1. Illustration légèrement modifiée, d'après J.S. Murray.

Ces cellules innées de type 1 sont cependant régulées à la baisse par la tumeur [9]. Les informations disponibles indiquent en outre une dominance induite par la tumeur de macrophages de type 2 (M2) et de cellules dendritiques de type 2 (D2) dérivées de précurseurs plasmocytoïdes générant IL-4 et IL-10 qui facilitent la génération de cellules Th2 en inhibant le système de type 1. Il a également été démontré que les cellules M2 et D2 affectent l'inflammation chronique et favorisent la prolifération cellulaire en produisant des facteurs de croissance et en stimulant l'angiogenèse. Parallèlement à la régulation à la baisse des cellules de type 1, on a aussi appris que les patients atteints par une tumeur pouvaient présenter jusqu'à 40 % de monocytes périphériques de type 2 contre 10 % chez les patients sains [7,8].

Les recherches immunologiques font état d'une hausse des données étayant cette polarité. Dans le cas d'une tumeur du pancréas, les mécanismes de type 2 semblent jouer un rôle considérable. Il a été démontré que le niveau périphérique et l'activité cytotoxique des cellules NK étaient positivement liés à la survie des patients atteints d'ACP [1,2]. De nouvelles évidences indiquent que les cellules de l'ACP sécrètent des métabolites qui favorisent l'expansion et l'accumulation de cellules suppressives issues de myéloïdes monocytaires. Cela occasionne plus de cellules innées de type 2. Cet équilibre perturbé est associé à une chance globalement plus courte de survie à l'ACP [3].

Associée au nab-paclitaxel lors d'un traitement standard de première intention, la gemcitabine aboutit à une amélioration des paramètres cliniques qui reste transitoire. Il a été suggéré il y a plus de 15 ans qu'en dépit d'un effet décroissant sur le niveau périphérique des lymphocytes, la gemcitabine semblait moins immunosuppressive que d'autres médicaments cytostatiques [10]. En lien avec ces intéressantes observations, une nouvelle découverte de chercheurs japonais vient apporter des éléments de réponse : la gemcitabine peut augmenter la sensibilité des cellules tumorales à la cytotoxicité des cellules NK, car elle augmente l'expression de ligands, comme les molécules A et B du CMH-I (MICA et MICB) [11].

La présente étude peut donc étayer l'hypothèse selon laquelle l'effet de la gemcitabine serait accru si on l'associe à un immunomodulateur standardisé fondé sur les faits (composé d'arabinoxylane MGN-3/Biobran) activant les cellules immunitaires innées de type 1.

## Matériels et méthodes

### Association de gemcitabine et de nab-paclitaxel à un extrait standardisé de son de riz (Biobran/MGN-3)

Le médicament immunomodulateur utilisé dans le traitement combinatoire du patient présenté est le Biobran/MGN-3 qui est fabriqué et distribué par la société Daiwa Pharmaceutical Co, Ltd, basée à Tokyo. Le Biobran/MGN-3 est composé d'hémicellulose dénaturée issue de l'hémicellulose de son de riz réagissant à plusieurs enzymes hydrolysant les glucides de champignons shiitaké. Le Biobran/MGN-3 est standardisé pour son principal composant chimique : l'arabinoxylane qui contient du xylose (dans sa chaîne principale) et du polymère d'arabinose (dans sa chaîne latérale). Le patient a reçu le Biobran/MGN-3 par voie orale, à raison de 45mg/kg, trois fois par semaine, en complément de huit cycles de gemcitabine (1678 mg) et de nab-paclitaxel (210 mg) les jours 1, 8 et 15 de chaque mois.

### Comité d'éthique

Le comité d'éthique a proposé d'observer et de publier les études de cas de ses propres patients traités avec des immunomodulateurs standardisés à base de plante. Le patient a accepté le processus et la publication de ses données. Le comité d'éthique estime que la présente étude peut susciter l'intérêt d'autres groupes de chercheurs.

### Résultats

Patient âgé de 56 ans en janvier 2020 et présentant un adécarcinome canalaire inopérable (39 x 46 mm) situé dans la partie caudale du pancréas et de multiples métastases hépatiques (10-30 mm) décelés par scanner et biopsie. Marqueurs tumoraux élevés : CA-19-9 supérieur à 10 000 U/ml et taux d'antigènes carcino-embryonnaires (ACE) de 26,76 ng/ml. Qualité de vie détériorée et patient en quasi-phase terminale (perte de 27 kg et douleurs intenses). De février à novembre 2020, le patient a été traité avec huit cycles de gemcitabine (1678 mg) et de nab-paclitaxel (210 mg) les jours 1, 8 et 15 de chaque mois. Ce traitement a été régulièrement associé à 45 mg/kg de Biobran/MGN-3 administré par voie orale trois fois par semaine. En avril 2020, rémission de la tumeur du pancréas (25 x 38 mm) et diminution moyenne de 3 à 10 mm des métastases hépatiques constatées par scanner. Une diminution des marqueurs tumoraux a également été observée à la même période : le CA 19-9 était de 1172 U/ml et l'ACE de 3,0 ng/ml. En août 2020, on a constaté une rémission complète de la tumeur du pancréas et une réduction supplémentaire de 3 à 6 mm des métastases hépatiques. Les marqueurs tumoraux sont revenus à des valeurs normales (CA 19-9 de 22 U/ml et ACE de 2,0 ng/ml). Les schémas n°s 2 et 3 illustrent ces résultats et présentent l'évolution du diamètre de la tumeur et celle des valeurs CA 19-9. Ces rémissions ont également été observées en novembre 2020 : le CA-19-9 était de 14,5 U/ml. Après 10 mois de traitement, le patient ne ressent plus de gêne et a pu reprendre son travail à 100 %.

### Discussion

On sait que la survie globale (SG) des patients atteints d'adécarcinome canalaire pancréatique métastasé est très rarement supérieure à un an. La gemcitabine et le nab-paclitaxel en tant que traitement standard de première intention assurent désormais une survie plus longue (SG médiane de 8,7 mois) par rapport à la gemcitabine seule (SG médiane de 6,6 mois)[12-14]. Certains auteurs n'ont pas constaté cette différence de SG, mais une survie sans progression et un taux de réponse objective améliorés [15]. L'opinion générale actuelle est que les chimiothérapies existantes n'occasionnent qu'un gain très modeste lors du traitement des ACP métastasés à un stade avancé.

### Plus long diamètre de la tumeur du pancréas observée

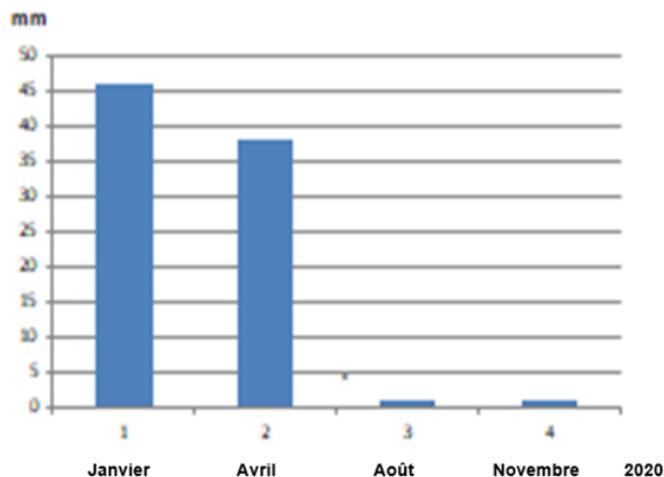


Schéma n° 2. Suivi du diamètre le plus long de la tumeur d'un patient atteint d'un adécarcinome canalaire du pancréas ; Le patient a été traité avec huit cycles de gemcitabine et de nab-paclitaxel associés à un immunomodulateur fondé sur les faits (composé d'arabinoxylane de son de riz standardisé MGN-3/Biobran).

### Valeurs CA 19-9 d'un patient présentant un carcinome canalaire du pancréas

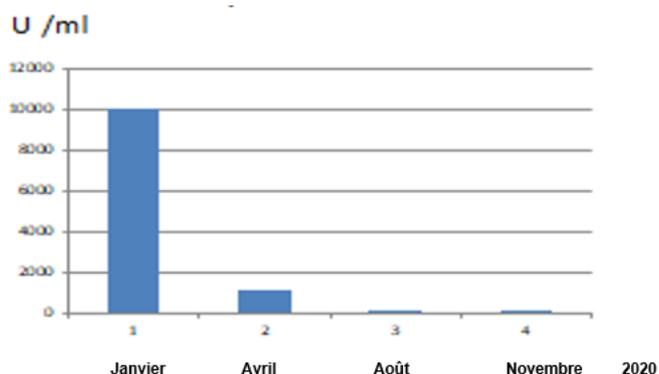


Schéma n° 3. Suivi du marqueur tumoral d'un patient atteint d'un ACP ; Le patient a été traité avec huit cycles de gemcitabine et de nab-paclitaxel associés à un immunomodulateur fondés sur les faits (composé d'arabinoxylane de son de riz standardisé MGN-3/Biobran).

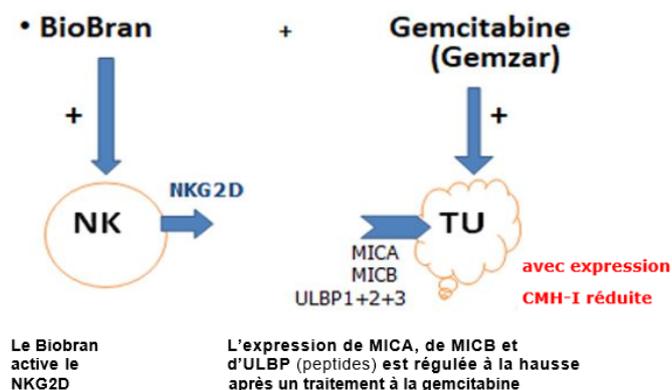


Schéma n° 4. Association de gemcitabine et d'un immunomodulateur fondé sur les faits tel que le composé d'arabinoxylane (MGN-3/Biobran) ; L'utilisation combinée de la gemcitabine et du composé de son de riz standardisé (Biobran) s'avère prometteuse, car la gemcitabine améliore la sensibilité NK des cellules tumorales en régulant positivement, à la surface des cellules tumorales, les molécules induites par le stress MICA et MICB, ligands des principaux récepteurs activateurs de destruction (NKG2D). L'activation parallèle des cellules NK par le BioBran/MGN-3 peut entraîner un effet synergique.

La présente étude peut venir appuyer l'hypothèse ancienne selon laquelle l'immunothérapie peut accroître les effets de la gemcitabine [10]. Dans ce contexte, les résultats de Morisaki et de son équipe s'avèrent très prometteurs [11]. Ces chercheurs ont étudié les effets de la gemcitabine sur l'expression de MICA et de MICB dans une culture de cellules cancéreuses urothéliales T24. Administrée par doses de 0,1 microgramme/ml, la gemcitabine a entraîné une expression plus que doublée de ces molécules sur les cellules cancéreuses. Il est intéressant de noter que des doses plus élevées (par exemple, 1 microgramme/ml) se sont avérées moins efficaces. D'autres auteurs ont établi les mêmes conclusions [12]. Il a, en outre, été démontré qu'en présence de gemcitabine, la sensibilité aux NK des cellules cancéreuses urothéliales T24 était également élevée, avec et sans IL-2, occasionnant une action plus prononcée des cellules NK [11]. Notre étude de cas confirme ces résultats in vitro et s'inscrit dans la lignée de précédents articles [9]. Le schéma n° 4 présente une explication possible de l'effet synergique entre la gemcitabine et l'immunomodulateur (MGN-3). Cette association semble donc importante, car si elle est administrée seule, la gemcitabine diminue l'activité des cellules NK en raison de son effet décroissant sur la production d'interféron-gamma – nécessaires, au moins en partie, au maintien de l'activité des cellules immunitaires de type 1[2].

Les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) sont les meilleurs candidats au rôle d'effecteurs de type 1 activant l'immunomodulation. Ces molécules n'existent cependant que dans la nature (bactéries ou plantes) et la chimie ne peut reproduire leur configuration. Si les bactéries peuvent avoir des effets toxiques, ce n'est pas le cas des plantes. Les meilleurs immunomodulateurs standardisés fondés sur les faits et sans effets secondaires sont des extraits de plantes. Tous sont malheureusement classés parmi les compléments alimentaires, que leur efficacité repose ou non sur des faits. Un nombre croissant d'évidences indique que des molécules végétales de type PAMP (comme le composé d'arabinoxylane de son de riz standardisé) présentent de nombreux avantages aux niveaux immunologique [16-27] et clinique [28-30]. Un essai clinique randomisé en double aveugle a démontré qu'une chimiothérapie couplée à l'utilisation de composé d'arabinoxylane multipliaient par 6 les chances de survie de patients atteints de cancer du foie lors des deux années suivantes [28].

La recherche d'immunomodulateurs fondés sur les faits revêt un intérêt clinique certain, car les inhibiteurs de voie de signalisation de la protéine kinase comme le signal extracellulaire activé par un mitogène (MAP kinases) peuvent également augmenter l'expression de molécules de stress similaires à la gemcitabine [9,31]. Il semble que les facteurs de croissance stimulent la prolifération cellulaire tout en protégeant les cellules des effecteurs immunitaires (régulation à la baisse des ligands liés au stress). À l'instar de la gemcitabine, l'association d'inhibiteurs de voie de signalisation de protéine kinase et de cellules effectrices naturelles de type 1 activant les immunomodulateurs peut ouvrir de nouvelles voies dans le traitement des tumeurs.

### Déclaration de l'auteur

L'auteur déclare qu'il n'existe aucun conflit d'intérêts lié à cet article.

### Bibliographie

- Adamska A (2017) Pancreas ductal adenocarcinoma: current and evolving therapy. *Int J Mol Sci* 18: 1336. [Crossref]
- Marherie D (2012) Effect of pemetrexed on innate immune killer and adaptive T cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *J Immunother* 35: 629-640. [Crossref]
- Trovato R (2019) Immunosuppression by monocytic-myeloid derived suppressor cells in patients with pancreas ductal carcinoma is orchestrated by STAT3. *J Immunother* 7: 255. [Crossref]
- Seliger B, Maeurer MJ, Ferrone S (2000) Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today* 21: 455-464. [Crossref]

5. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C (2008) Presentation by MHC class I. In: Harvey RA, Champe PC (eds): Immunology, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp: 123-126.
6. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I (2013) Immunity to Cancer. In: Hyde M, and Vosburgh A (eds): Immunology. International Edition, Elsevier, pp: 355-365.
7. Sánchez-Torres C, García-Romo GS, Cornejo-Cortés MA, Rivas-Carvalho A, Sánchez-Schmitz G (2001) CD16<sup>+</sup> and CD16<sup>-</sup> human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4<sup>+</sup> T cells. *Int Immunol* 13: 1571-1581. [[Crossref](#)]
8. Mantovani A (2007) Inflammation and cancer; the macrophage connection. *Medicina (Buenos Aires)* 67: 32-34.
9. Hajto T (2018) New perspectives to improve the MHC-I unrestricted immune mechanisms against malignant tumors. *Adv Clin Trans Res* 2: 1-13.
10. Plate JMD (2005) Effect of Gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Immunol Immunother* 54: 915-925. [[Crossref](#)]
11. Morisaki T, Hirano T, Koya N (2014) NKG2D-directed cytokine-activated killer lymphocyte therapy combined with gemcitabine for patients with chemoresistant metastatic solid tumors. *Anticancer Res* 34: 5227. [[Crossref](#)]
12. Okita R, Wolf D, Yasuda K (2015) Contrasting effects of cytotoxic anticancer drug Gemcitabine and the EGFR tyrosine kinase inhibitor Gefitinib on NK cell-mediated cytotoxicity via regulation of NKG2D ligand in small-cell lung cancer cells. *PLoS One* 10: 0139809. [[Crossref](#)]
13. Xie X, Zhou Y, Wang X (2017) Enhanced antitumor activity of gemcitabine by polysaccharide-induced NK cell activation. *Carbohydrate Polym* 173:360-371. [[Crossref](#)]
14. Von Hoff DD (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369: 1691-1703.
15. Carrie PG (2020) Scheduling nab-paclitaxel combined with gemcitabine. *British J Cancer* 122: 1760-1768. [[Crossref](#)]
16. Cholujo D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, et al. (2012) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62: 437-445. [[Crossref](#)]
17. Cholujo D, Jakubikova J, Sedlak J (2009) BioBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 56: 89-95. [[Crossref](#)]
18. Tan BL, Norhaizan ME (2017) Scientific Evidence of Rice By-Products for Cancer Prevention: Chemopreventive Properties of Waste Products from Rice Milling on Carcinogenesis In Vitro and In Vivo. *Biomed Res Int* 2017: 9017902. [[Crossref](#)]
19. Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L, Hernández-Jiménez E, López-Collazo E, et al. (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17: 601-612. [[Crossref](#)]
20. Badr El-Din NK, Ali DA, Alaa El-Dein M, Ghoneum M (2016) Enhancing the Apoptotic Effect of a Low Dose of Paclitaxel on Tumor Cells in Mice by Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/Biobran). *Nutr Cancer* 68: 1010-1020. [[Crossref](#)]
21. Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M (2016) Chemopreventive Activity of MGN-3/Biobran Against Chemical Induction of Glandular Stomach Carcinogenesis in Rats and Its Apoptotic Effect in Gastric Cancer Cells. *Integr Cancer Ther* 15: 26-34. [[Crossref](#)]
22. Ghoneum M, Agrawal S (2014) Mgn-3/biobran enhances generation of cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells via upregulation of dec-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27: 523-530. [[Crossref](#)]
23. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA (2014) Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/biobran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res* 34: 81-87. [[Crossref](#)]
24. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) provides protection against whole-body  $\gamma$ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54: 419-429. [[Crossref](#)]
25. Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24: 941-948. [[Crossref](#)]
26. Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum (2008) In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/Biobran on Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer* 60: 235-244. [[Crossref](#)]
27. Gollapudi S, Ghoneum M (2008) MGN-3/Biobran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev* 32: 1-6. [[Crossref](#)]
28. Bang MH, Riep TV, Thinh NT, Song LH, Dung TT, et al. (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effect of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: A three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30: 5145-5152. [[Crossref](#)]
29. Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, Nakahara R, Kubota S, et al. (2015) A Randomized, Double-Blind Pilot Trial of Hydrolyzed Rice Bran versus Placebo for Radioprotective Effect on Acute Gastroenteritis Secondary to Chemoradiotherapy in Patients with Cervical Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015: 974390. [[Crossref](#)]
30. McDermott C, Richards SC, Thomas PW, Montgomery J, Lewith G (2006) A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (BioBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM* 99: 461-468. [[Crossref](#)]
31. Bae JH, Kim SJ, Kim MJ (2012) Susceptibility to natural killer cell-mediated lysis of colon cancer cells is enhanced by treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors through UL16 binding protein-1 induction. *Cancer Sci* 103: 7-16. [[Crossref](#)]