

Effets immunomodulateurs, antioxydants, anti-angiogéniques et antiprolifératifs de l'arabinoxylane de son de riz

3

Soo Liang Ooi, Sok Cheon Pak, et Peter S. Micalos

Résumé

Le composé d'arabinoxylane de son de riz (RBAC) est un aliment fonctionnel produit à partir de son de riz hydrolysé dénaturé avec des enzymes de champignons shiitake. Le RBAC présente de fortes propriétés immunomodulatrices, en particulier en ce qui concerne l'augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles. En outre, les RBAC peuvent augmenter les fonctions cellulaires phagocytaires en favorisant la croissance des phénotypes anti-microbiens/antitumoraux des macrophages et des neutrophiles. La recherche a également montré que le RBAC peut moduler la production de nombreuses cytokines, y compris le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), les interférons (IFN- γ et IFN- λ) et les interleukines (IL-2 et IL-12) qui ont des applications antitumorales. En outre, le RBAC est un inducteur de la maturation et de l'activation des cellules dendritiques (DC), qui joue un rôle crucial dans l'amorçage de la réponse immunitaire adaptative contre les agents pathogènes envahissants et les mutations cellulaires. Les CD étant des cellules présentatrices d'antigènes qui activent les lymphocytes T, la stimulation des CD par le RBAC peut induire la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et inhiber les cellules Treg immunosuppressives chez les patients dont les réponses immunitaires sont insuffisantes. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un antioxydant à part entière, il a été démontré que le RBAC augmente les mécanismes de défense antioxydants naturels de l'organisme contre les radicaux libres. Le RBAC a également des effets anti-angiogéniques en bloquant la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et en inhibant ainsi le développement des tumeurs. Dans l'ensemble, le RBAC est un puissant complément alimentaire antiprolifératif dont les preuves montrent qu'il peut arrêter la prolifération tumorale.

S. L. Ooi · S. C. Pak · P. S. Micalos

École d'odontologie et de sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst, NSW, Australie

e-mail: spak@csu.edu.au

© L'auteur ou les auteurs, sous licence exclusive de Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2023

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,

https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_3

Mots clés

Nutraceutiques - Antitumorale - Macrophages - Cytokines - Cellules dendritiques - Lymphocytes T - Stress oxydatif - VEGF

3.1 Introduction

L'arabinoxylane est un composant essentiel des fibres alimentaires du son de riz dont on sait qu'il présente de nombreux avantages pour la santé, notamment la modulation des réponses immunitaires, la réduction du cholestérol, l'atténuation du diabète de type 2 et l'amélioration de l'absorption de certains minéraux (Mendis et Simsek [2014](#)). L'arabinoxylane non modifié extrait du son de riz dégraissé hydrolysé possède également des effets anti-complémentaires et anti-inflammatoires in vivo (Wang et al. [2008](#); Hoshino et al. [2010](#)). Cependant, avec un poids moléculaire compris entre 10 et 10 000 kDa, les liaisons croisées de nombreuses chaînes latérales de l'arabinoxylane le rendent résistant à l'extraction par l'eau (Mendez-Encinas et al. [2018](#)). Diverses techniques sont utilisées pour retirer les arabinoxylanes des réseaux stables de liaisons croisées, notamment à l'aide d'enzymes, de solutions alcalines ou de méthodes mécaniques. L'hémicellulose et les arabinoxylanes modifiés qui en résultent ont des poids moléculaires plus faibles, une plus grande solubilité, une meilleure digestibilité et des propriétés améliorées en matière de promotion de la santé (Mendez-Encinas et al. [2018](#)).

Une approche pour dénaturer l'arabinoxylane du son de riz consiste à utiliser les enzymes du mycélium. Dans une étude, le son de riz a été traité avec des enzymes cultivées à partir de neuf types de champignons différents et testé pour les activités de stimulation des macrophages (Yu et al. [2004](#)). Le traitement avec des enzymes de mycélium de *Lentinus edodes* (champignon shiitake) a présenté l'activité stimulante la plus élevée. Cette technique est donc utilisée dans la production de composés d'arabinoxylane de son de riz (RBAC) en tant qu'aliments fonctionnels et nutraceutiques à des fins commerciales. Le plus connu est l'ImunoBran/MGN-3 développé par Daiwa Pharmaceutical Co. au Japon. La recherche a montré que le RBAC possède des propriétés immunomodulatrices, antioxydantes, anti-angiogéniques et antiprolifératives, comme présenté dans ce chapitre.

3.2 L'immunomodulation

Il a été démontré que le RBAC renforce l'immunité innée en augmentant l'activité des cellules tueuses naturelles (NK). Une grande partie de la recherche sur cet aspect est résumée dans le chapitre précédent. En bref, des expériences issues de diverses études in vitro et in vivo ont démontré que les cellules NK stimulées par le RBAC avaient une granularité accrue et une meilleure activité cytotoxique contre les agents pathogènes et les cellules malignes (Ghoneum [2014](#)). Ces données sont également étayées par les résultats positifs de rapports de cas cliniques et d'essais sur l'homme (Ooi et al. [2018](#)).

Les effets immunomodulateurs supplémentaires du RBAC comprennent également l'augmentation des fonctions cellulaires phagocytaires, la modulation de la production de cytokines, y compris le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), les interférons (IFN- γ et IFN- λ) et les interleukines (IL-2 et IL-12), la promotion des lymphocytes T et des lymphocytes B,

et fonctionnant comme un adjuvant naturel pour les cellules dendritiques (DC) (Ghoneum [2016](#)).

3.2.1 Fonctions cellulaires phagocytaires

La phagocytose est le processus complexe d'identification, d'ingestion et d'élimination des agents pathogènes et des cellules mortes dans l'organisme (Gordon [2016](#); Rosales et Uribe-Querol [2017](#)). Les cellules spécialisées dans les fonctions de phagocytose consistant à éliminer les micro-organismes et à les présenter au système immunitaire adaptatif sont les phagocytes professionnels, notamment les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les DC, les ostéoclastes et les éosinophiles (Rosales et Uribe-Querol [2017](#)). Ils constituent la première ligne de défense immunitaire contre les agents pathogènes et les cellules tumorales dans presque tous les tissus.

Une capacité de phagocytose dysfonctionnelle peut entraîner une croissance incontrôlée du cancer. Par exemple, les macrophages infiltrant les tumeurs sont principalement de phénotype M2 associé au remodelage des tissus et à l'angiogenèse, au lieu du phénotype M1 associé à la destruction des microbes (van Dalen et al. [2018](#)). Les macrophages M2 libèrent des cytokines et des chimiokines qui peuvent supprimer l'immunité antitumorale, favoriser la progression de la tumeur et augmenter les métastases (Gordon [2016](#); Yang et Zhang [2017](#)). De même, la classification des neutrophiles implique deux états de polarisation : N1 est antitumoral et N2, qui est pro-tumoral (Wu et al. [2019](#); Wang et al. [2018](#)). En répondant aux stimuli tels que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes ou le facteur de croissance transformant β , les neutrophiles peuvent se transformer en type N2 pour induire une expression plus élevée de l'activité d'immunosuppression dans le microenvironnement tumoral (Wu et al. [2019](#)).

La capacité à modifier le phénotype des macrophages contre les cellules malignes est une nouvelle voie pour améliorer la réponse immunitaire antitumorale (Pathria et al. [2019](#)). Il a été démontré que le RBAC stimulait les activités des macrophages dans trois modèles différents : la lignée cellulaire de macrophages humains, la lignée cellulaire de macrophages murins et les macrophages murins. Chaque modèle a démontré un pourcentage accru de phagocytose après traitement par RBAC ($p < 0,05$). Les macrophages traités présentaient également une meilleure capacité d'étalement et une production accrue de cytokines (TNF- α et IL-6) et d'oxyde nitrique (Ghoneum et Matsuura [2004](#)).

D'autres expériences ont confirmé que le RBAC pouvait augmenter l'activité phagocytaire contre *Escherichia coli*, par les monocytes et les neutrophiles humains, dans le sang périphérique (Ghoneum et al. [2008](#)). Une augmentation de l'activité oxydative et une induction significative des cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8 et IL-10) ont également été détectées ($p \leq 0,01$). Le traitement des bactéries par RBAC sans phagocytes humains n'a pas affecté la croissance des bactéries. Les résultats suggèrent donc que le RBAC est un puissant modulateur des fonctions cellulaires phagocytaires, mais pas un agent antibactérien en soi (Ghoneum et al. [2008](#)).

3.2.2 Maturation des cellules dendritiques

Les CD sont des cellules présentatrices d'antigènes (APC) professionnelles. Leur fonction principale est de capturer et de présenter les antigènes à la surface des cellules afin d'activer les réponses des cellules T cytotoxiques. Les DC sont des messagers qui font le lien entre les systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Gardner et Ruffell [2016](#); Mellman [2013](#)). Cependant, une maturation et une différenciation appropriées des DC par rapport aux monocytes sont nécessaires pour fournir les signaux de stimulation nécessaires au déclenchement des réponses des cellules T. Le microenvironnement tumoral peut altérer les fonctions stimulatrices des DC en cours de maturation et ainsi supprimer la réponse immunitaire adaptative (Gardner et Ruffell [2016](#); Veglia et Gabrilovich [2017](#)).

Il a été démontré que le RBAC stimule la maturation des DC. Dans une étude in vitro réalisée par Cholujoja et al. ([2009](#)), des DC immatures dérivées de monocytes périphériques ont été cultivées avec différents mélanges de cytokines pour induire la maturation. L'ajout de RBAC a induit la maturation des DC en régulant à la baisse la molécule de différenciation des clusters CD14 et les antigènes CD1a à la surface des cellules et en diminuant l'activité d'endocytose des DC immatures. Les RBAC ont également augmenté l'expression du marqueur de maturation CD83 et la densité de surface des molécules de costimulation CD80 et CD86 (Cholujoja et al. [2009](#)).

De même, Ghoneum et Agrawal ([2011](#)) ont également rapporté que les DC dérivées de monocytes humains traitées avec du RBAC présentaient une augmentation dose-dépendante significative ($p < 0,05$) de l'expression de CD83 et CD86 évaluée par cytométrie de flux. Les effets modulateurs du RBAC sur la maturation des DC ont été examinés plus en détail dans un essai contrôlé randomisé (RCT) avec 48 patients atteints de myélome multiple (Cholujoja et al. [2011, 2013](#)). Les participants ont reçu 2 g/jour de RBAC ou un placebo pendant 3 mois. Le groupe RBAC a montré une augmentation régulière du pourcentage de DC myéloïdes circulantes avec une augmentation significative ($p < 0,05$) du ratio entre les DC myéloïdes et les DC plasmacytoïdes, par rapport à la ligne de base. En revanche, le groupe placebo n'a pas connu de changements significatifs. L'ensemble de ces résultats suggère que le RBAC peut être un puissant inducteur de la maturation et de l'activation des DC.

3.2.3 Modulation des cytokines

Les cytokines sont des régulateurs majeurs des systèmes immunitaires innés et adaptatifs qui peuvent reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. De nombreuses cytokines, dont l'IL-2, l'IL-12, l'IL-15, l'IL-21, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages et l'IFN- α , ont des propriétés antitumorales et de signalisation immunitaire pour des applications cliniques (Waldmann [2018](#)). La Food and Drug Administration des États-Unis approuve l'IFN- α et l'IL-2 en tant qu'immunothérapie pour le traitement de plusieurs types de cancers (Berraondo et al. [2019](#)). Par conséquent, il y a un intérêt croissant à trouver de nouveaux agents qui peuvent affecter l'activité des cytokines dans le microenvironnement tumoral.

Des études in vitro et in vivo suggèrent que le RBAC peut moduler la production de nombreuses cytokines différentes. En activant les CD in vitro, le RBAC a

également augmenté la production de cytokines pro-inflammatoires et immunorégulatrices, notamment l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-10, l'IL-17, le TNF- α , l'IL-12p40, et de faibles niveaux d'IL-12p70 et d'IL-2, ainsi que d'IFN- γ et d'IL-29 (Ghoneum et Agrawal [2011](#), [2014](#)). En tant que régulateur in vitro de la phagocytose des neutrophiles et des monocytes contre *E. coli*, le RBAC a également induit de manière significative ($p \leq 0,01$) le TNF- α , l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-10, ainsi qu'une augmentation de l'activité oxydative (Ghoneum et al. [2008](#)). Dans une étude portant sur des lymphocytes de sang périphérique humain, il a été démontré que le RBAC augmentait la production de TNF- α de manière significative ($p < 0,001$) de plusieurs fois (20 à >100 fois) et d'IFN- α et d'IFN- γ (52- à 66 fois), par rapport au contrôle (Ghoneum et Jewett [2000](#)). Chez des souris porteuses d'un carcinome d'Ehrlich ayant reçu une injection de RBAC, les niveaux de TNF- α et d'IFN- γ ont augmenté avec une diminution observée de l'IL-10, une cytokine immunosuppressive ($p < 0,01$) (Badr El-Din et al. [2008](#)). Dans un essai contrôlé randomisé ouvert avec 20 participants en bonne santé, les niveaux d'IFN- γ , de TNF- α , d'IL-1 α , d'IL-1 β , d'IL-8, d'IL-10 et de facteur de croissance épidermique ont atteint leur maximum 30 jours après la prise de RBAC, mais seul l'IFN- γ était significativement plus élevé que le niveau de base ($p < 0,017$) (Ali et al. [2012](#)). Cholujoa et al. ([2013](#)) ont évalué la concentration plasmatique de cytokines chez des patients atteints de myélome multiple supplémentés avec 2 g/jour de RBAC ($n = 30$) ou un placebo ($n = 10$). L'étude a rapporté une augmentation significative ($p < 0,05$) des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IL-17, IFN- γ et TNF- α) et de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-6, IL-9, IL-10 et IL-13) dans le groupe RBAC après 3 mois de traitement, par rapport au placebo (Cholujoa et al. [2013](#)).

3.2.4 Prolifération des cellules T et B

Les cellules T et B sont des lymphocytes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative ou spécifique à l'antigène. La présentation de l'épitope antigénique par les APC déclenche la reconnaissance, l'attaque et la destruction directe des agents pathogènes envahissants par les lymphocytes T CD8+. À ce titre, les lymphocytes T CD8+ sont également appelés lymphocytes T tueurs ou lymphocytes T cytotoxiques. Un autre groupe de lymphocytes T (CD4+ ou lymphocytes T auxiliaires, Th) sécrète des cytokines pour activer les lymphocytes B en plasmocytes qui libèrent des anticorps spécifiques contre les agents pathogènes envahissants. Les cellules T régulatrices (CD4 + CD25+, ou Treg) suppriment la réponse immunitaire une fois que les agents pathogènes sont détruits, empêchant ainsi une suractivation (Cano et Lopera [2013](#)). Les cellules T et B sont des cellules de défense immunitaire hautement spécialisées, avec différents sous-groupes qui répondent à divers agents pathogènes. Elles peuvent également conserver une mémoire immunologique qui leur permet d'organiser une réponse efficace en cas de nouvelle rencontre avec des agents pathogènes déjà reconnus. Les cellules T et B travaillent ensemble pour reconnaître, éliminer et mémoriser les protéines étrangères ou les agents pathogènes, formant ainsi les mécanismes de défense acquis de l'organisme (Chaplin [2010](#)).

Plusieurs études humaines ont examiné les effets du RBAC sur l'activation des lymphocytes T et B. Ghoneum ([1998](#)) a étudié cinq volontaires en bonne santé prenant 15 mg/kg/jour de RBAC pendant 2 mois. La prise de RBAC a entraîné une prolifération significative ($p < 0,001$) des cellules mononucléaires

périphériques de 137 % à 146 %, mesurée par les réponses mitogènes des lymphocytes T et B. Dans une autre étude, cinq patients atteints de cancer ont ingéré 3 g/jour de RBAC pendant 1 mois. Les réponses mitogènes des cellules T et B après l'étude ont augmenté de plus de 30 % de manière significative par rapport à la ligne de base ($p < 0,001$) (Ghoneum et Brown [1999](#)). Comme les CD sont des APC qui activent les lymphocytes T, la stimulation des CD par les RBAC peut également induire la prolifération des cellules CD4+, comme l'a montré une étude de Ghoneum et Agrawal ([2011](#)). Les CD stimulées par les RBAC induisent un nombre significativement plus élevé de cellules CD8+ positives au granzyme B que les CD non stimulées ($p < 0,005$). Les cellules CD8+ positives au granzyme B, amorcées par les CD stimulées par les RBAC, ont également montré une activité cytolytique plus élevée que les cellules CD8+ amorcées par les CD non stimulées ($p < 0,005$) (Ghoneum et Agrawal [2014](#)).

Lissoni et al. ([2008](#)) ont étudié les effets du RBAC sur diverses sous-populations de lymphocytes T dans le cadre d'une étude d'observation. L'étude a porté sur 22 patients atteints de cancer, dont 16 avaient des tumeurs solides métastatiques non traitables. Les participants ont consommé 2 g/jour de RBAC par voie orale pendant le premier mois, puis ont réduit leur consommation à 1 g/jour au cours du deuxième mois. Cette étude n'a révélé aucun changement dans le nombre moyen de lymphocytes, de CD3+, de CD8+ et de cellules NK après 2 mois. Cependant, elle a détecté une augmentation des cellules Th, accompagnée d'une diminution des cellules Treg. Ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. Cependant, le rapport entre les cellules Th et Treg a augmenté de manière significative ($p < 0,025$) à la fin de l'étude par rapport à la ligne de base. Par conséquent, le RBAC peut renforcer l'immunité en inhibant les lymphocytes Treg immunosuppresseurs chez les patients dont la réponse immunitaire est insuffisante.

3.3 L'antioxydation

Le stress oxydatif survient lorsqu'il y a un déséquilibre physiologique entre les oxydants (radicaux libres ou espèces réactives) et les antioxydants (Ighodaro et Akinloye [2018](#)). L'organisme dispose de plusieurs lignes de mécanismes de défense antioxydants naturels contre les radicaux libres. Dans les cellules, il existe des enzymes piègeuses, notamment la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), qui décomposent les radicaux libres générés par la respiration cellulaire en molécules inoffensives (Ighodaro et Akinloye [2018](#)). Les piègeurs non enzymatiques tels que l'acide ascorbique, l'acide urique, le glutathion, l'alpha-tocophérol et l'ubiquinol donnent facilement des électrons aux oxydants pour empêcher les réactions en chaîne nocives (Birben et al. [2012](#)). L'acide désoxyribonucléique (ADN) répare les systèmes enzymatiques et les enzymes protéolytiques réparent les dommages causés par les radicaux libres et reconstituent la membrane cellulaire endommagée (Ighodaro et Akinloye [2018](#)). Si la défense antioxydante est dépassée, les radicaux libres endommageront des biomolécules essentielles comme l'ADN, les protéines et les lipides, ce qui entraînera de nombreuses maladies (Birben et al. [2012](#)).

Les RBAC peuvent augmenter le système de défense antioxydant. Les solutions éthanoliques de RBAC ont précédemment montré des taux élevés de piégeage des radicaux anions superoxydes générés par l'hypoxanthine-xanthine oxydase, du

sulfate ferreux-péroxyde d'hydrogène et des radicaux hydroxyles générés par le système de réaction à la lumière ultraviolette (Tazawa et al. [2000](#)). Dans une étude animale sur des souris porteuses du carcinome d'Ehrlich, Noaman et al. ([2008](#)) a rapporté que les RBAC supprimaient efficacement la croissance tumorale avec une normalisation associée de la peroxydation des lipides et des teneurs en glutathion. Il a également été démontré que le RBAC renforce l'activité endogène des enzymes antioxydantes SOD, GPx, CAT et glutathion S-transférase dans le sang, le foie et les tissus tumoraux, comme l'a montré l'étude du RBAC de Noaman et al. ([2008](#)). De même, le RBAC a augmenté l'expression de l'acide ribonucléique messager de la GPx, de la SOD et de la CAT dans le foie, démontrant les propriétés protectrices contre le stress oxydatif cellulaire (Noaman et al. [2008](#)). La protection contre le stress oxydatif a également été démontrée dans une autre étude murine portant sur les effets des rayonnements gamma (Ghoneum et al. [2013](#)). L'exposition aux rayonnements ionisants est connue pour induire un stress oxydatif qui peut endommager les macromolécules cellulaires et entraîner la mort des tissus hématopoïétiques (Shao et al. [2014](#)). Les souris exposées aux rayonnements gamma ont montré une dépression significative de leur numération globulaire, une hypocellularité de la moelle osseuse et une diminution remarquable du poids de la rate. En revanche, un prétraitement par RBAC a permis de les protéger contre ces dommages induits par l'irradiation (Ghoneum et al. [2013](#)). Dans une autre étude, des souris ont été exposées à une irradiation abdominale locale de haute précision. Le groupe ayant reçu un traitement à base de RBAC a montré des niveaux significativement plus élevés ($p < 0,05$) de capacité antioxydante totale, d'indicateurs GPx, SOD et CAT, que le groupe témoin, dans le sérum, ainsi que dans les muqueuses jéjunale et colique (Zhao et al. [2020](#)). Par conséquent, les RBAC peuvent augmenter la défense antioxydante pour contrer les effets indésirables graves et la toxicité de la radiothérapie, comme l'ont confirmé Tan et Flores ([2020](#)) dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle avec placebo auprès de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ($n = 65$) et soumis à une radiothérapie. Il a été démontré que les patients recevant le RBAC obtenaient des résultats cliniques significativement meilleurs après la radiothérapie, par rapport au groupe placebo, avec des taux inférieurs de mortalité ($p = 0,001$), de transfusions sanguines ($p = 0,001$), d'admissions à l'hôpital ($p = 0,001$), et de métastases ($p = 0,029$).

3.4 Anti-angiogénèse

L'angiogénèse est la formation de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux sanguins préexistants. Il s'agit d'un processus physiologique crucial dans la cicatrisation des plaies, la croissance et les organes reproducteurs féminins (El-Kenawi et El-Remessy [2013](#)). Cependant, il peut également être activé de manière aberrante dans de nombreuses conditions pathologiques, notamment le cancer et les conditions d'inflammation chronique (Aguilar-Cazares et al. [2019](#)). Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) jouent un rôle central dans la régulation de l'angiogénèse. Le VEGF-A, principal facteur de l'angiogénèse, se lie à des récepteurs, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, pour réguler la prolifération des cellules endothéliales, la migration, la perméabilité vasculaire, la sécrétion et d'autres fonctions endothéliales (Shibuya [2013](#)). L'angiogénèse est

essentielle à la survie et à la prolifération des tumeurs. C'est pourquoi les molécules anti-VEGF-VEGFR sont aujourd'hui largement utilisées en clinique pour traiter les patients atteints de cancer. Cependant, ces médicaments anti-angiogéniques peuvent être des armes à double tranchant qui peuvent provoquer des effets secondaires tels que l'hypertension, les caillots artériels, les complications liées à la cicatrisation des plaies, la perforation gastro-intestinale et la fistule (Gardner et al. [2017](#)).

De nombreux constituants du son de riz, tels que le γ -oryzanol, le tocotriénol, les composés phénoliques, la cyanidine et la péonidine, possèdent des propriétés anti-angiogéniques (Tanaka et al. [2012](#); Saji et al. [2019](#); Miyazawa et al. [2008](#); Kim et al. [2012](#)). De même, le RBAC peut être un inhibiteur naturel de l'angiogenèse agissant par la voie du VEGF. Une étude in vitro menée par Zhu et al. ([2017](#)) a démontré que le RBAC inhibait de manière significative la formation de tubes induite par le VEGF dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine cocultivées avec des fibroblastes dermiques humains. En outre, le RBAC a également supprimé la prolifération et la migration des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine induites par le VEGF de manière dose-dépendante (Zhu et al. [2017](#)). Le mécanisme anti-angiogénique du RBAC fonctionne en réduisant l'activation du VEGFR-2 induite par le VEGF et les protéines en aval d'Akt, de la protéine kinase 1/2 régulée par le signal extracellulaire et de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (Zhu et al. [2017](#)). Par conséquent, le RBAC peut potentiellement médier l'angiogenèse, impliquée dans la progression pathologique de conditions telles que le cancer, l'ischémie cardiaque et des membres, la rétinopathie diabétique, l'arthrite rhumatoïde et les néoplasmes (Pang et Poon [2006](#)).

3.5 Antiprolifération

La prolifération soutenue fait partie intégrante du développement et de la progression du cancer. Le cancer se développe à partir de cellules mutées qui peuvent survivre à une mort cellulaire préprogrammée, formant ainsi des nodules prémalins. Un nodule bénin peut s'adapter et se transformer en tumeur maligne en envahissant les tissus environnants grâce à l'hypoxie et à un microenvironnement acide favorable à la croissance (Feitelson et al. [2015](#)). Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des cellules immunitaires peuvent se polariser pour induire ou inhiber la croissance du cancer (Lakshmi Narendra et al. [2013](#); Noonan et al. [2008](#)). La polarisation phénotypique de ces cellules se produit dans le microenvironnement tumoral. Le dysfonctionnement des cellules immunitaires conduit finalement à une réduction de l'action d'immunosurveillance visant à inhiber la croissance du cancer. Au lieu de cela, ces cellules immunitaires favorisent l'angiogenèse et la prolifération de la tumeur (Shalapour et Karin [2015](#)). Grâce à ses fortes propriétés immunomodulatrices, le RBAC peut activer les cellules immunitaires pour qu'elles inhibent la croissance de la tumeur. Dans ce contexte, il a été démontré que les RBAC ont des effets préventifs contre les agents cancérogènes dans un modèle murin. Des rats albinos mâles exposés à la N-nitrosodiméthylamine cancérogène et au tétrachlorure de carbone ont montré une perte de l'architecture du foie et une prolifération cellulaire en plus de changements néoplasiques. Cependant, le prétraitement par RBAC (25 mg/kg de poids corporel) avant l'exposition à ces carcinogènes a révélé une réduction significative ($p < 0,001$) du volume des tumeurs hépatiques (Badr El-Din et al. [2016a](#)). Les activités

antiprolifératives du RBAC ont également été démontrées *in vitro* (Ghoneum et Gollapudi [2003](#); Ghoneum et al. [2000](#)) et *in vivo* (Badr El-Din et al. [2008](#); Noaman et al. [2008](#); Pérez-Martínez et al. [2015](#)). Dans une étude, la croissance d'un carcinome épidermoïde a été stoppée après incubation dans des solutions RBAC pendant 72 heures (Ghoneum et al. [2000](#)). La prolifération cellulaire s'est arrêtée avec une augmentation de l'apoptose par la voie du récepteur de la mort CD95. Dans une autre étude, on a observé une augmentation de plus de 200 % du taux d'apoptose des cellules tumorales prétraitées aux RBAC (cellules T leucémiques humaines HUT 78) par rapport à l'anticorps agoniste anti-CD95. L'effet était dépendant de la dose (Ghoneum et Gollapudi [2003](#)). Dans une expérience *in vivo*, des souris albinos suisses femelles porteuses de tumeurs solides du carcinome d'Ehrlich ont été traitées par des injections intrapéritonéales de RBAC (Badr El-Din et al. [2008](#); Noaman et al. [2008](#)). Par rapport aux témoins, les souris traitées par RBAC ont présenté un retard significatif de la croissance tumorale mesurée en volume (63,27 %) et en poids (45,2 %) sans qu'aucun effet secondaire indésirable lié au traitement n'ait été observé (Noaman et al. [2008](#)). Des souris NOD-scidIL-2Rgnull inoculées avec des cellules de neuroblastome ont été traitées par une thérapie cellulaire NK intraveineuse utilisant soit des cellules NK fraîches, soit des cellules NK activées par RBAC pendant la nuit. Les souris traitées avec des cellules NK activées par le RBAC présentaient une augmentation des marqueurs d'activation des cellules NK, une inhibition significative de la croissance du neuroblastome et des taux de survie plus élevés que les groupes de contrôle (Pérez-Martínez et al. [2015](#)).

Il a également été démontré que le RBAC agit en synergie avec d'autres agents antiprolifératifs naturels, tels que la levure de boulanger (Ghoneum et Gollapudi [2005](#)) et la curcumine (Ghoneum et Gollapudi [2011](#)). Ghoneum et Gollapudi ([2005](#)) ont réalisé des expériences avec plusieurs lignées cellulaires humaines de cancer du sein (MCF-7, ZR-75, HCC70) cultivées avec de la levure de boulanger en présence ou en l'absence de RBAC. L'ajout de RBAC a multiplié le nombre de cellules apoptotiques (2 fois pour MCF-7, 2,5 fois pour ZR-75 et 1,8 fois pour HCC70) après 2 heures, par rapport à la levure de boulangerie seule ($p < 0,001$). De même, le potentiel synergique du RBAC et de la curcumine sur la lignée cellulaire humaine de myélome multiple U266 a été étudié. Bien que la curcumine et le RBAC aient toutes deux induit l'apoptose dans les cellules U266, la combinaison de 50 µg/ml de RBAC avec des concentrations de curcumine de 2,5, 5 et 10 µM a entraîné une augmentation de 200 %, 220 % et 247 % de l'apoptose des cellules cancéreuses ($p \leq 0,05$), respectivement, par rapport aux cellules de contrôle traitées avec l'un ou l'autre agent (Ghoneum et Gollapudi [2011](#)). Le RBAC a également des effets antiprolifératifs synergiques avec plusieurs agents chimiothérapeutiques. Gollapudi et Ghoneum ([2008](#)) ont évalué l'activité sensibilisante du RBAC avec la daunorubicine contre des cellules humaines de cancer du sein (lignées cellulaires MCF-7 et HCC70) *in vitro*. Le traitement avec des concentrations sélectionnées de RBAC (100-1000 µg/ml) pendant 3 jours a significativement augmenté la sensibilité des cellules cancéreuses à la daunorubicine (5,5 fois pour les cellules MCF-7 et 2,5 fois pour les cellules HCC70) par rapport à celles traitées avec la daunorubicine seule ($p < 0,01$). Dans une autre étude, le RBAC a agi en synergie avec le paclitaxel en provoquant des lésions de l'ADN dans les cellules cancéreuses, en renforçant l'apoptose et en inhibant la prolifération. Des cellules de cancer du sein humain non métastatique (MCF-7) et des cellules de cancer du sein murin métastatique (4TI) ont été cultivées avec différentes concentrations de paclitaxel en présence ou en l'absence

de RBAC. Les résultats ont montré que le RBAC augmentait de plus de 100 fois la sensibilité des deux types de cellules cancéreuses au paclitaxel. (Ghoneum et al. [2014](#)).

Des expériences menées sur un modèle animal confirment la synergie entre les RBAC et le paclitaxel (Badr El-Din et al. [2016b](#)). Chez des souris albinos suisses femelles inoculées avec des cellules de carcinome d'ascite d'Ehrlich, l'administration de RBAC plus une faible dose de paclitaxel a permis de supprimer la croissance tumorale de 88 % en volume, par rapport au contrôle ($p < 0,01$). En comparaison, la suppression du volume de la tumeur avec le paclitaxel seul n'était que de 59 %, et avec le RBAC seule de 77 %. L'inhibition de la croissance tumorale après traitement avec les deux agents, par rapport à l'un ou l'autre traitement seul, a été associée à une diminution de la prolifération cellulaire, à une augmentation des dommages à l'ADN et à l'apoptose des cellules tumorales (Badr El-Din et al. [2016b](#)).

Il a également été démontré que le RBAC arrête la prolifération tumorale dans des observations cliniques. Dans une récente série de cas rapporté par Pescatore et al. ([2022](#)), 14 patients atteints de diverses tumeurs malignes métastatiques ont été recrutés pour étudier les effets du RBAC sur les cellules tumorales circulantes (CTC), un biomarqueur pronostique pour le suivi de la prolifération du cancer. Les patients ont pris 1 g/jour de RBAC pendant 10 à 19 semaines. Douze participants ont terminé l'essai, deux sont décédés pendant l'étude. Le niveau moyen de CTC des 12 participants était significativement plus bas à la fin de l'étude qu'au départ ($2,33 \pm 3,5$ vs. $8,33 \pm 8,89$, $p = 0,0047$). Le RBAC peut donc être une thérapie antiprolifération qui ralentit la progression du cancer.

3.6 Conclusion

Le RBAC est un puissant immunomodulateur. Les recherches disponibles montrent que le RBAC peut renforcer l'activité des cellules NK, augmenter les fonctions cellulaires phagocytaires, moduler la production de cytokines, favoriser la prolifération des lymphocytes T et B et agir comme un adjuvant naturel pour les DC. Le RBAC est un agent antiprolifératif qui active les cellules immunitaires vers leurs phénotypes antitumoraux. Il peut également compléter le système de défense antioxydant pour réduire le stress oxydatif à l'origine des dommages cellulaires et du vieillissement. En tant qu'inhibiteur de l'angiogenèse, le RBAC peut atténuer le développement pathologique des conditions inflammatoires. Ainsi, les RBAC peuvent constituer un complément naturel précieux pour la prévention et la gestion du cancer et de nombreuses maladies chroniques.

Références

- Aguilar-Cazares D, Chavez-Dominguez R, Carlos-Reyes A, Lopez-Camarillo C, Hernandez de la Cruz ON, Lopez-Gonzalez JS (2019) Contribution of angiogenesis to inflammation and cancer. *Front. Oncologia* 9:1399
- Ali KH, Melillo AB, Leonard SM, Asthana D, Woolger JM, Wolfson AH et al (2012) An open-label, randomized clinical trial to assess the immunomodulatory activity of a novel oligosaccharide compound in healthy adults. *Funct Foods Heal Dis* 2:265–279
- Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M (2008) In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/ImunoBran on ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer* 60:235–244
- Badr El-Din NK, Ali DA, Othman R, Ghoneum M (2016a) Abstract 5259: prevention of hepatocarcinogenesis in rats by arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran. *Cancer Res* 76:5259
- Badr El-Din NK, Ali DA, Alaa El-Dein M, Ghoneum M (2016b) Enhancing the apoptotic effect of a low dose of paclitaxel on tumor cells in mice by arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Nutr Cancer* 68:1010–1020
- Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL et al (2019) Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer* 120:6–15
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 5:9–19
- Cano RLE, Lopera HDE (2013) Introduction to T and B lymphocytes. In: Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R (eds) *Autoimmunity: from bench to bedside* [Internet]. El Rosario University Press, Bogota <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Chaplin DD (2010) Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 125:S3–S23
- Cholujova D, Jakubikova J, Sedlak J (2009) ImunoBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 56:89–95
- Cholujova D, Jakubikova J, Sulikova M, Chovancova J, Czako B, Martisova M et al (2011) The effect of MGN-3 arabinoxylan on natural killer and dendritic cells in multiple myeloma patients. *Haematologica* 96:S117–S118
- Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J et al (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62:437–445
- El-Kenawi AE, El-Remessy AB (2013) Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales. *Br J Pharmacol* 170:712–729
- Feitelson MA, Arzumanyan A, Kulathinal RJ, Blain SW, Holcombe RF, Mahajna J et al (2015) Sustained proliferation in cancer: mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 35(Suppl):S25–S54
- Gardner A, Ruffell B (2016) Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol* 37:855–865
- Gardner V, Madu CO, Lu Y (2017) Anti-VEGF therapy in cancer: a double-edged sword. In: Simionescu D, Simionescu A (eds) *Physiologic and pathologic angiogenesis - signaling mechanisms and targeted therapy* [Internet]. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/physiologic-and-pathologic-angiogenesis-signaling-mechanisms-and-targeted-therapy/anti-vegf-therapy-in-cancer-a-double-edged-sword>
- Ghoneum M (1998) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M (2014) Apoptosis and arabinoxylan rice bran. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S (eds) *Wheat and rice in disease prevention and health*. Elsevier, San Diego, CA, pp 399–404
- Ghoneum M (2016) From bench to bedside: the growing use of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) in cancer immunotherapy. *Austin Immunol* 1:1006
- Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24:941–948
- Ghoneum M, Agrawal S (2014) MGN-3/ImunoBran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells via upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27: 523–530

- Ghoneum M, Brown J (1999) NK Immunorestitution and cancer patients by ImunoBran/MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran (Study of 32 patients followed for up to 4 years). In: Klatz RM, Goldman R (eds) *Anti-aging medical therapeutics*, vol III. Health Quest Publications, Marina del Rey, CA, pp 217–226
- Ghoneum M, Gollapudi S (2003) Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) sensitizes human T cell leukemia cells to death receptor (CD95)-induced apoptosis. *Cancer Lett* 201:41–49
- Ghoneum M, Gollapudi S (2005) Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells in vitro. *Anticancer Res* 25:859–870
- Ghoneum M, Gollapudi S (2011) Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro. *Neoplasma* 58:118–123
- Ghoneum M, Jewett A (2000) Production of tumor necrosis factor- α and interferon- γ from human peripheral blood lymphocytes by MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, and its synergy with interleukin-2 in vitro. *Cancer Detect Prev* 24:314–324
- Ghoneum M, Matsuura M (2004) Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 17:283–292
- Ghoneum M, Tachiki K, Ueyama K, Makinodan T, Makhijani N, Yamaguchi D (2000) Abstract: natural biological response modifier (MGN-3) shown to be effective against tumor cell growth. 8th international congress on anti-aging & biomedical technologies [Internet]. <http://www.jafra.gr.jp/eng/bio20.pdf>
- Ghoneum M, Matsuura M, Gollapudi S (2008) Modified arabinoxylan rice bran (Mgn-3/ImunoBran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21:87–95
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Fattah SMA, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) provides protection against whole-body γ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54:419
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA (2014) Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/ImunoBran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res* 34:81–87
- Gollapudi S, Ghoneum M (2008) MGN-3/ImunoBran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev* 32:1–6
- Gordon S (2016) Phagocytosis: an immunobiologic process. *Immunity* 44:463–475
- Hoshino Y, Hirashima N, Nakanishi M, Furuno T (2010) Inhibition of degranulation and cytokine production in bone marrow-derived mast cells by hydrolyzed rice bran. *Inflamm Res* 59:615–625
- Ighodaro OM, Akinloye OA (2018) First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med* 54:287–293
- Kim SP, Kang MY, Nam SH, Friedman M (2012) Dietary rice bran component γ -oryzanol inhibits tumor growth in tumor-bearing mice. *Mol Nutr Food Res* 56:935–944
- Lakshmi Narendra B, Eshvendar Reddy K, Shantikumar S, Ramakrishna S (2013) Immune system: a double-edged sword in cancer. *Inflamm Res* 62:823–834
- Lissoni P, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Rovelli F, Maruelli L et al (2008) Modulation of the anticancer immunity by natural agents: inhibition of T regulatory lymphocyte generation by arabinoxylan in patients with locally limited or metastatic solid tumors. *Cancer Ther* 6:1011–1016
- Mellman I (2013) Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immunol Res* 1:145–149
- Mendez-Encinas MA, Carvajal-Millan E, Rascon-Chu A, Astiazaran-Garcia HF, Valencia-Rivera DE (2018) Ferulated Arabinoxylans and their gels: functional properties and potential application as antioxidant and anticancer agent. *Oxidative Med Cell Longev* 2018:22
- Mendis M, Simsek S (2014) Arabinoxylans and human health. *Food Hydrocoll* 42:239–243
- Miyazawa T, Shibata A, Nakagawa K, Tsuzuki T (2008) Anti-angiogenic function of tocotrienol. *Asia Pac J Clin Nutr* 17(Suppl 1):253–256
- Noaman E, Badr El-Din NK, Bibars MA, Abou Mossallam AA, Ghoneum M (2008) Antioxidant potential by arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran, represents a mechanism for its oncostatic effect against murine solid Ehrlich carcinoma. *Cancer Lett* 268:348–359

- Noonan DM, De Lerma Barbaro A, Vannini N, Mortara L, Albini A (2008) Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions. *Cancer Metastasis Rev* 27: 31–40
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Pang RWC, Poon RTP (2006) Clinical implications of angiogenesis in cancers. *Vasc Health Risk Manag* 2:97–108
- Pathria P, Louis TL, Varner JA (2019) Targeting tumor-associated macrophages in cancer. *Trends Immunol* 40:310–327
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L, Hernández-Jiménez E, López-Collazo E, Zerbes P et al (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17:601–612
- Pescatore F, Prestano C, Kichikova M (2022) RBAC and its role with the immune system. *Altern Ther Health Med* 28:8–10
- Rosales C, Uribe-Querol E (2017) Phagocytosis: a fundamental process in immunity. *Biomed Res Int* 2017:9042851
- Saji N, Francis N, Blanchard CL, Schwarz LJ, Santhakumar AB (2019) Rice bran phenolic compounds regulate genes associated with antioxidant and anti-inflammatory activity in human umbilical vein endothelial cells with induced oxidative stress. *Int J Mol Sci* 20:4715
- Shalpour S, Karin M (2015) Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest* 125:3347–3355
- Shao L, Luo Y, Zhou D (2014) Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid Redox Signal* 20:1447–1462
- Shibuya M (2013) Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem* 153:13–19
- Tan DFS, Flores JAS (2020) The immunomodulating effects of arabinoxylan rice bran (Lentin) on hematologic profile, nutritional status and quality of life among head and neck carcinoma patients undergoing radiation therapy: a double-blind randomized control trial. *Radiol J* 12: 11–16
- Tanaka J, Nakamura S, Tsuruma K, Shimazawa M, Shimoda H, Hara H (2012) Purple rice (*Oryza sativa* L.) extract and its constituents inhibit VEGF-induced angiogenesis. *Phytother Res* 26: 214–222
- Tazawa K, Namikawa H, Oida N, Itoh K, Yatsuzuka M, Koike J et al (2000) Scavenging activity of MGN-3 (arabinoxylane from rice bran) with natural killer cell activity on free radicals. *Biotherapy* 14:493–495
- van Dalen FJ, van Stevendaal MHME, Fennemann FL, Verdoes M, Ilina O (2018) Molecular repolarisation of tumour-associated macrophages. *Molecules* 24:9
- Veglia F, Gabrilovich DI (2017) Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr Opin Immunol* 45: 43–51
- Waldmann TA (2018) Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10: a028472
- Wang L, Zhang H, Zhang X, Chen Z (2008) Purification and identification of a novel heteropolysaccharide RBPS2a with anti-complementary activity from defatted rice bran. *Food Chem* 110:150–155
- Wang X, Qiu L, Li Z, Wang X-Y, Yi H (2018) Understanding the multifaceted role of neutrophils in cancer and autoimmune diseases. *Front Immunol* 9:2456
- Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK (2019) Tumor-associated neutrophils in cancer: going pro. *Cancers (Basel)* 11:564
- Yang L, Zhang Y (2017) Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol* 10:58
- Yu KW, Shin KS, Choi YM, Suh HJ (2004) Macrophage stimulating activity of exo-biopolymer from submerged culture of *Lentinus edodes* with rice bran. *J Microbiol Biotechnol* 14:658–664
- Zhao Z, Cheng W, Qu W, Wang K (2020) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) alleviates radiation-induced intestinal barrier dysfunction of mice in a mitochondrion-dependent manner. *Biomed Pharmacother* 124:109855
- Zhu X, Okubo A, Igari N, Ninomiya K, Egashira Y (2017) Modified rice bran hemicellulose inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in vitro via VEGFR2 and its downstream signaling pathways. *Biosci Microbiota Food Health* 36:45–53

Le produit étudié sous le nom de BioBran/MGN-3 est identique à ImunoBran ; seule la dénomination commerciale diffère d'un pays à l'autre. En France, au Luxembourg, il est distribué sous le nom d'ImunoBran.

ImunoBran Luxembourg et France

MSA-LUX, S.à r.l.-S, Luxembourg

GSM : +352 661 666 878

e-mail : imuno@imunobran.lu

www.imunobran.lu

Droits d'auteur : toute réimpression, reproduction, duplication et distribution de cet ouvrage, y compris des parties d'illustrations, ou l'utilisation dans des conférences, ne sont pas autorisées sans l'autorisation expresse de l'auteur.