

Agent anti-inflammatoire

4

Jason Ashworth

Résumé

Le potentiel thérapeutique du son de riz a été largement exploré dans plusieurs conditions inflammatoires chroniques, notamment l'asthme, le diabète, l'obésité, la dermatite, l'arthrite, les lésions hépatiques, la neuroinflammation et le cancer. Cependant, les extraits de son de riz sont souvent mal caractérisés, ce qui rend difficile la détermination des composants de l'extrait qui contribuent aux propriétés anti-inflammatoires observées. Malgré cet inconvénient, les arabinoxylanes (AX) du son de riz, ou les composés dérivés des AX tels que l'acide férulique et les oligosaccharides féruloylés, ont été identifiés comme les principaux agents anti-inflammatoires dans les extraits de son de riz. En outre, les modèles d'effets anti-inflammatoires induits par l'AX, impliquant des changements dans la régulation des facteurs de transcription, la transcription des gènes, l'activité enzymatique ou la sécrétion de cytokines/médiateurs inflammatoires, commencent à émerger dans la littérature de recherche. Étant donné que le corpus de recherche publié utilise principalement des AX de son de riz modifiés, communément appelés ImunoBran ou MGN-3, il est tout à fait possible d'explorer une gamme plus large d'AX de son de riz non modifiés en tant qu'agents anti-inflammatoires dans les travaux futurs. L'exploitation des propriétés anti-inflammatoires émergentes des AX de son de riz pour développer des traitements potentiels ou des thérapies prophylactiques pour les maladies inflammatoires est une perspective passionnante qui mérite d'être étudiée plus avant.

Mots clés

Inflammation - Anti-inflammatoire - Arabinoxylane - Son de riz - ImunoBran - MGN-3

J. Ashworth

Département des sciences de la vie, Manchester Metropolitan University, Manchester, Royaume-Uni

e-mail: J.Ashworth@mmu.ac.uk

© Le(s) auteur(s), sous licence exclusive de Springer Nature Singapore Pte 41 Ltd. 2023

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_4

Le son de riz est généralement considéré comme un sous-produit de la transformation du riz et est souvent jeté ou utilisé dans l'alimentation animale. Cependant, il devient de plus en plus évident que le son de riz contient de nombreuses substances potentiellement utiles, y compris des fibres alimentaires (Friedman [2013](#); Sharif et al. [2014](#); North et al. [2009](#)). Les arabinoxylanes (AX) sont des fibres alimentaires majeures que l'on trouve dans de nombreuses céréales telles que le riz, le blé et le maïs et qui possèdent de multiples activités de médiation immunitaire (Broekaert et al. [2011](#); Islam et al. [2008](#); Lee et al. [2021](#); Zhang et al. [2015](#)). Plusieurs procédés d'extraction sont disponibles (y compris l'eau, l'alcalin, l'enzymatique, la fermentation, le mécanique et l'extrusion) pour produire de l'arabinoxylane (AX) à partir du son de riz (Zhang et al. [2015](#); Fadel et al. [2018a](#)). Il a été rapporté que les AX de faible poids moléculaire (30-50 kDa) ont des effets immunostimulants et anti-inflammatoires, à la fois in vivo et in vitro (Elsaid et al. [2018](#); Ghoneum et Matsuura [2004](#); Zheng et al. [2012a](#)).

En ce qui concerne l'immunité innée, le fait que les AX de faible poids moléculaire agissent de manière immunostimulante ou anti-inflammatoire dépend probablement du type et de l'état de la cellule/du tissu cible. Les cellules du système immunitaire adaptatif (y compris les cellules B et T) sont généralement stimulées par les AX (Ghoneum [1998](#); Ghoneum et Gollapudi [2003](#)), tout comme les cellules du système immunitaire inné (par exemple, les cellules dendritiques et les cellules tueuses naturelles) qui font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (Cholujova et al. [2013](#); Ghoneum et Agrawal [2011](#)). En l'absence d'infection ou d'inflammation préexistante, les AX ont tendance à stimuler l'activité des cellules inflammatoires innées (Ghoneum et Matsuura [2004](#); Ghoneum et al. [2008](#)). Cependant, lors d'une infection persistante (par exemple, septicémie) ou d'une inflammation, des preuves suggèrent que les AX et leurs constituants agissent de manière anti-inflammatoire, atténuant l'activité cellulaire inflammatoire excessive telle que la production de cytokines et de protéases (Fadel et al. [2018b](#); Fang et al. [2012](#); Udani et Hardy [2006](#)). Il a été proposé qu'en raison de leur similarité structurelle et de poids moléculaire avec les polysaccharides d'origine microbienne, tels que le lipopolysaccharide bactérien (LPS), les AX peuvent se lier aux récepteurs des cellules cibles et les activer quelque peu, ce qui entraîne une stimulation immunitaire modérée en l'absence d'infection ou d'inflammation (Zhang et al. [2015](#); Fadel et al. [2018b](#)). Par exemple, le récepteur toll-like 4 (TLR-4) a été identifié comme un récepteur potentiel clé pour les AX, car le LPS se lie spécifiquement au TLR-4 et l'active (Mendis et al. [2016](#)). Cependant, en présence d'une infection ou d'une inflammation, les AX sont susceptibles d'atténuer la réponse inflammatoire globale en concurrençant efficacement les LPS bactériens au niveau du TLR-4 (Fadel et al. [2018b](#)).

L'AX de son de riz modifié, communément appelé ImunoBran ou MGN-3, est un nouveau modificateur de réponse biologique (BRM) obtenu à partir de son de riz après traitement enzymatique avec un extrait de champignons shiitake (*Lentinus edodes*) (Ghoneum et Agrawal [2011](#)). L'AX de son de riz modifié de faible poids moléculaire (30-100 kDa) peut stimuler de manière significative les systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Cholujova et al. [2009](#); Ghoneum et Abedi [2004](#)). Il a été démontré que l'ImunoBran/MGN-3 stimule la production d'interleukine-10 (IL-10), une cytokine anti-inflammatoire, par les phagocytes du sang périphérique

humain (Ghoneum et al. [2008](#)). Dans un modèle murin de septicémie induite par le LPS, le traitement par l'ImunoBran a amélioré le taux de survie et a été associé à une diminution des cytokines pro-inflammatoires, y compris l'IL-6 (Udani et Hardy [2006](#)). Des résultats similaires ont été confirmés avec d'autres AX dérivés de céréales, y compris ceux provenant du son de blé qui ont atténué l'inflammation induite par le LPS en réduisant la production d'oxyde nitrique (NO), de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), d'IL-6 et d'IL-12 (Kang et al. [2016](#)). Comme le MGN-3, l'arabinoxylane de son de riz hydrolysé (HRB) provient de la digestion du son de riz hydrosoluble dégraissé avec des enzymes hydrolysant les hydrates de carbone des champignons shiitake, mais sur une période prolongée, ce qui donne des polysaccharides de poids moléculaire inférieur. Il a été démontré que le prétraitement des mastocytes murins dérivés de la moelle osseuse avec de l'arabinoxylane HRB inhibe la *dégranulation des mastocytes*, la phosphorylation de RelA (p65) et la production de cytokines (TNF- α et IL-4) (Hoshino et al. [2010](#)). Ji et al. ([2020](#)) a montré que les arabinoxylanes extraits du son de riz par fermentation microbienne et hydrolyse acide augmentaient la viabilité cellulaire et les niveaux d'IL-10 après administration orale par des souris et exposition in vitro de macrophages murins RAW 264.7.

De nombreuses études font état des effets anti-inflammatoires bénéfiques des extraits de son de riz sans identifier le(s) constituant(s) de l'extrait à l'origine de la réponse observée (Fig. [4.1a](#)). De même, les propriétés anti-inflammatoires signalées de l'AX de son de riz (Fig. [4.1b](#)) peuvent être attribuées (au moins en partie) à son composant phénolique acide férulique (Fig. [4.1c](#)), qui est le principal composé phénolique du son de riz (Lee et al. [2021](#); Jun et al. [2015](#)). Environ 70 % des composés phénoliques présents dans le son de riz sont estérifiés sur les résidus d'arabinoxylane des parois cellulaires et sont libérés par dégradation enzymatique ou fermentation microbienne (Webber et al. [2014](#)). Les oligosaccharides feruloylés peuvent être libérés par hydrolyse enzymatique ou acide douce des AX. Il a été démontré que les férulates isolés du son de riz protègent contre la dermatite de contact inflammatoire chez les souris (Akihisa et al. [2000](#)). L'acide férulique du son de riz a des propriétés anti-inflammatoires in vitro et in vivo via la réduction des facteurs de transcription (facteur nucléaire kappa-B [NF- κ B]), des enzymes (cyclo-oxygénase-2 [COX-2] et synthase inductible d'oxyde nitrique [iNOS]) et des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α) (Islam et al. [2011](#)). L'acide férulique inhibe également la production de la protéine inflammatoire de macrophage-2 (MIP-2), une chimiokine murine, dans les macrophages RAW 264.7 stimulés par le LPS (Sakai et al. [1997](#)). Les oligosaccharides feruloylés libérés par les AX de son de riz induisent l'IL-10 tout en supprimant l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF- α , la prostaglandine E2 (PGE2) et la production de NO dans les cellules RAW264.7 stimulées par le LPS (Fang et al. [2012](#)). Plusieurs médiateurs pro-inflammatoires (NO, IL-6, IL-12 et interféron gamma [IFN- γ]) induits dans les macrophages de souris RAW264.7 à la suite d'une stimulation au peroxyde d'hydrogène ou au LPS bactérien peuvent être atténués par des extraits phénoliques de son de riz contenant principalement de l'acide férulique (Saji et al. [2020](#)). En outre, Saji et al. ([2019](#)) ont montré que ces extraits phénoliques de son de riz agissent sur la transcription de gènes inflammatoires clés dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine soumises à un stress oxydatif induit, notamment l'augmentation de la synthase d'oxyde nitrique endothéliale (eNOS) et la diminution de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1), de

l'ectonucléoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (autrement appelée cluster of differentiation 39 [CD39]) et de l'ecto-5'-nucléotidase (CD73) (Saji et al. [2019](#)). L'ICAM-1 est responsable de l'adhésion des leucocytes circulants aux cellules endothéliales et de leur transmigration ultérieure vers les sites d'inflammation, tandis que le CD39/CD73 régule les médiateurs purinergiques tels que l'adénosine triphosphate (ATP) et l'adénosine diphosphate (ADP) qui déclenchent une série de réponses pro-inflammatoires.

(A) Rice Bran Extracts	(B) Rice Bran Arabinoxylan (AX)	(C) Rice Bran AX-Derived Ferulates
Transcription Factor Regulation IkappaB-alpha degradation (↓) IkappaB-alpha phosphorylation (↓)	Transcription Factor Regulation Nuclear factor kappa-B (↓) RelA (p65) phosphorylation (↓) IkappaB-alpha degradation (↓)	Transcription Factor Regulation Nuclear factor kappa-B (↓) IkappaB-alpha phosphorylation (↓)
Gene Transcription Interleukin-1alpha (↓) Interleukin-1beta (↓) Interleukin-6 (↓) Nitric oxide synthase-2 (NOS-2) (↓) Nuclear factor kappa-B expression (↓) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation (↑) Tumour necrosis factor-alpha (↓)	Gene Transcription Cluster of differentiation 14 (CD14) (↓) Nitric oxide synthase-2 (NOS-2) (↓) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation (↑)	Gene Transcription Intercellular adhesion molecule-1 (↓) Cluster of differentiation 39 (CD39) (↓) Cluster of differentiation 73 (CD73) (↓) Endothelial nitric oxide synthase (↑) Nitric oxide synthase-2 (NOS-2) (↓)
Enzymes Cyclooxygenase-1 (↓) Cyclooxygenase-2 (↓) Inducible nitric oxide synthase (↓) 5-Lipoxygenase (↓) Matrix metalloproteinase-9 (↓) Prostaglandin E synthase-1 (↓)	Enzymes Cyclooxygenase-2 (↓) Inducible nitric oxide synthase (↓) Myeloperoxidase (↓)	Enzymes Cyclooxygenase-2 (↓) Inducible nitric oxide synthase (↓)
Cytokines & Inflammatory Mediators C-reactive protein (↓) Interleukin-1beta (↓) Interleukin-6 (↓) Interleukin-10 (↑) Leukotriene B4 (↓) Tumour necrosis factor-alpha (↓)	Cytokines & Inflammatory Mediators C-reactive protein (↓) Immunoglobulin E (↓) Intercellular adhesion molecule-1 (↓) Interferon gamma (↓) Interleukin-1beta (↓) Interleukin-4 (↓) Interleukin-6 (↓) Interleukin-8 (↓) Interleukin-10 (↑) Interleukin-17 (↓) Interleukin-18 (↓) Leukotriene B4 (↓) Nitric oxide (↓) Rheumatoid factor (↓) Tumour necrosis factor-alpha (↓)	Cytokines & Inflammatory Mediators Interferon gamma (↓) Interleukin-1beta (↓) Interleukin-6 (↓) Interleukin-10 (↑) Interleukin-12 (↓) Macrophage inflammatory protein-2 (↓) Nitric oxide (↓) Prostaglandin E ₂ (↓) Tumour necrosis factor-alpha (↓)

Fig. 4.1 Propriétés anti-inflammatoires des extraits de son de riz (a), de l'AX de son de riz (b) et des férulates dérivés de l'AX (c) montrant des modèles communs et superposés d'activité anti-inflammatoire sur la régulation des facteurs de transcription, la transcription des gènes, l'activité enzymatique, les niveaux de cytokines et les médiateurs de l'inflammation. Le symbole (↑) indique une réponse régulée à la hausse et le symbole (↓) indique une réponse régulée à la baisse.

En revanche, la eNOS génère du NO protecteur dans le système vasculaire, empêchant ainsi l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les cellules endothéliales. Ainsi, les travaux de Saji et al. ([2019](#), [2020](#)) mettent en évidence de multiples mécanismes d'action par lesquels les composés phénoliques dérivés du son de riz AX peuvent freiner l'inflammation.

La production excessive de cytokines pro-inflammatoires et de protéases destructrices des tissus est associée à de nombreuses conditions inflammatoires chroniques, et le potentiel thérapeutique du son de riz dans la médiation de l'inflammation a été largement exploré. L'asthme, la dermatite atopique et l'arthrite rhumatoïde sont des troubles inflammatoires humains qui semblent répondre aux effets anti-inflammatoires d'ImunoBran/ MGN-3 (ImunoBran Research Foundation [2013](#)). Il a été démontré que le son de riz noir atténue de manière significative les niveaux de gènes et de protéines de l'iNOS, entraînant une réduction des niveaux de NO à la fois dans un modèle murin in vivo d'asthme induit et dans les macrophages murins RAW 264.7 activés par les LPS in vitro (Lee et al. [2015](#)). Le son de riz noir inhibe également l'expression de NF- κ B dans un modèle murin d'asthme induit (Lee et al. [2005](#)). Dans une étude humaine sur la polyarthrite rhumatoïde, certains sujets ont noté une réduction des symptômes de la maladie qui étaient associés à des niveaux réduits de facteur rhumatoïde et de protéine C-réactive (CRP) après un traitement de 6 à 12 mois avec 1 à 3 g d'ImunoBran par jour (Ichihashi [2004](#)). Lors d'essais cliniques chez l'homme, il a été démontré que l'ImunoBran réduisait la progression des lésions cutanées dans la dermatite atopique, ce qui est associé à une réduction de l'immunoglobuline E (IgE). Ogawa et al. ([2005](#)) ont constaté un effet similaire des AX dérivés du maïs dans un modèle murin de dermatite atopique, ce qui suggère que les AX provenant d'une variété de céréales (et pas seulement du riz) ont cette propriété anti-inflammatoire. Le son de riz est également efficace pour réduire l'inflammation dans d'autres types de dermatite. Par exemple, l'injection ou l'ingestion de son de riz noir chez des souris expérimentales réduit l'inflammation cutanée associée à la dermatite de contact allergique induite, ce qui se traduit par une réduction de l'œdème tissulaire et une suppression du leucotriène B₄ (LTB₄), de l'IL-1 β , du TNF- α et de l'IL-6 (Choi et al. [2010](#)). Dans un modèle murin in vivo et un essai in vitro de réponses allergiques des mastocytes (lignée cellulaire RBL-2H3), le traitement au son de riz fermenté a inhibé la dégranulation des mastocytes et les niveaux d'ARNm des marqueurs pro-inflammatoires induits par l'IgE, notamment le TNF- α , l'IFN- γ , l'IL-4 et l'IL-6 (Fan et al. [2010](#)). Il est de plus en plus évident que le son de riz peut atténuer l'inflammation associée au foie. L'administration orale et intrapéritonéale d'ImunoBran/MGN-3 et en particulier de la fraction AX de faible poids moléculaire de MGN-3 a permis de protéger le foie contre les lésions, et cela a été associé à une réduction de l'expression génétique de l'IL-18 hépatique et des niveaux sériques d'IL-18 chez les rats Wistar mâles (Zheng et al. [2012b](#)). La fraction AX de faible poids moléculaire du MGN-3 a inhibé l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) du CD14, la dégradation de l'IkappaB-alpha (I κ B- α), l'activation du NF- κ B et l'expression de la c-Jun N-terminal kinase (JNK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) dans un modèle d'hépatite chez le rat Wistar (Zheng et al. [2012a](#)). De même, l'acide férulique protège contre les lésions hépatiques induites chez la souris (Kim et al. [2011](#)), et

des études ultérieures ont montré qu'une supplémentation alimentaire en extrait phénolique de son de riz réprime l'inflammation hépatique chez la souris après une lésion hépatique induite par l'alcool via l'inactivation de l'endotoxine hépatique - TLR-4- NF- κ B hépatique (Xiao et al. [2020](#)).

Il existe de plus en plus de preuves que l'ImunoBran/MGN-3 est une thérapie efficace pour compléter le traitement conventionnel du cancer (Ooi et al. [2018](#)). En outre, la consommation alimentaire d'AX dérivés du son de riz, y compris l'ImunoBran, a montré des effets thérapeutiques prometteurs chez les patients atteints de cancer, y compris l'amélioration de l'inflammation associée au cancer. Kim et al. ([2020](#)) ont montré que les patients suivant un traitement anticancéreux et consommant du son de riz fermenté riche en AX pendant une intervention de 8 semaines présentaient une réduction significative ($P < 0,05$; $n = 10$) des niveaux de sécrétion d'IL-1 β et d'IL-6 par les cellules mononucléaires du sang périphérique stimulées par le LPS. Dans un modèle de carcinogenèse hépatique chez le rat, le traitement par l'ImunoBran a inhibé l'inflammation et la fibrose associée en bloquant l'expression de NF- κ B dans les cellules hépatiques (Badr El-Din et al. [2020](#)). Dans les cellules non stimulées, NF- κ B se lie à son inhibiteur I κ B- α dans le cytoplasme. Lorsque I κ B- α est phosphorylé, NF- κ B est libéré et activé. Le NF- κ B activé se déplace ensuite vers le noyau où il agit comme un facteur de transcription, stimulant la transcription de nombreux gènes pro-inflammatoires. L'activité hépatoprotectrice d'ImunoBran chez les rats hépatocarcinogènes a été corrélée à la fois à une réduction des infiltrats inflammatoires et à l'inversion de la dégradation de I κ B- α induite par le carcinogène (Badr El-Din et al. [2020](#)). Dokkaew et al. ([2019](#)) ont montré que l'extrait de son de riz bloque l'expression de l'iNOS, du TNF- α et du NF- κ B chez les rats atteints d'hépatocarcinogenèse précoce. Il a été démontré que le composant acide férulique de l'AX de riz supprime l'activité COX-2, la phosphorylation de I κ B- α , la translocation nucléaire de NF- κ B, l'expression du gène NOS-2 (iNOS) et la production de TNF- α et d'IL-6 dans les cancers (Desai et al. [2018](#)).

Une neuroinflammation chronique a été observée dans un certain nombre de maladies cérébrales, notamment la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et la dépression (Kurtys et al. [2018](#)). Ghoneum et El Sayed ([2021](#)) ont montré que l'ImunoBran/MGN-3 avait un effet protecteur contre la maladie d'Alzheimer sporadique chez les souris, le traitement par l'ImunoBran montrant une diminution des niveaux d'IL-6 et d'ICAM-1. Il a été démontré que les conditions inflammatoires périphériques, telles que la colite ou la septicémie induite par le LPS, activent la microglie et déclenchent une neuroinflammation (Chen et al. [2012](#); Riazi et al. [2008](#)). Les effets anti-inflammatoires des fibres de son de riz sur la neuroinflammation ont été largement décrits (Kurtys et al. [2018](#)). Abd El Fattah et al. ([2021](#)) ont montré que le son de riz peut protéger contre la neuroinflammation induite par le LPS dans un modèle murin en activant le récepteur nucléaire PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). Bhatia et al. ([2016](#)) ont montré que le son de riz bloquait la libération de prostaglandines dans les microglies primaires activées par le LPS en réduisant la COX-2 et la prostaglandine E synthase-1 microsomale (mPGES-1). Le son de riz a inhibé l'activation microgliale en interférant avec la signalisation MAPK et en bloquant

la dégradation de l'Ik β - α observée dans les microglies activées par les LPS, ce qui a entraîné une augmentation de la production microgliale de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 et une réduction de l'expression des marqueurs pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β (Bhatia et al. [2016](#)). L'acide férulique isolé à partir d'arabinoxylanes de son de riz ferulé par hydrolyse par des enzymes bactériennes produit des effets neuroprotecteurs et antineuroinflammatoires dans un modèle murin, en partie en réduisant les niveaux de médiateurs pro-inflammatoires, y compris TNF- α , IL-6, NF- κ B, COX-2 et iNOS (Das et al. [2014](#)).

L'obésité et le développement du diabète de type 2 dû à la résistance à l'insuline se caractérisent par une inflammation chronique systémique de bas grade dans le tissu adipeux. Le son de riz stabilisé a été proposé comme traitement potentiel du diabète en raison de ses activités anti-inflammatoires qui comprennent l'inhibition de la COX-1, de la COX-2 et de la lipooxygénase (Roschek et al. [2009](#)). Un régime alimentaire supplémenté en son de riz inverse l'élévation de IL-1 β , TNF- α , IL-6 et iNOS observée dans le tissu adipeux de rats Zucker obèses (Candiracci et al. [2014](#)). L'extrait de son de riz a également réduit l'inflammation vasculaire chez les rats Zucker obèses en réduisant les niveaux de superoxyde aortique, l'expression de l'iNOS et la production de TNF- α (Justo et al. [2013](#)). Comme l'ont montré Siqueira et al. ([2021](#)), les rats Wistar mâles nourris avec un régime riche en sucres et en graisses complété par du son de riz présentent des niveaux réduits de marqueurs inflammatoires rénaux, notamment d'IL-6 et de TNF- α . Chez des souris obèses soumises à un régime riche en graisses, la supplémentation en son de riz a réduit de manière significative ($P < 0,05$; $n = 6$) l'activité de la COX-2 myocardique et de la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9), les niveaux hépatiques et sériques de TNF- α , ainsi que l'expression hépatique et cardiaque de NF- κ B (Duansak et al. [2020](#)). En outre, l'expression de l'ARNm de l'IL-1 β et de l'IL-6 dans le tissu adipeux blanc a été significativement réduite chez les souris obèses soumises à un régime riche en graisses complété par du son de riz (Justo et al. [2016](#)). Dans un essai contrôlé randomisé humain impliquant des sujets en surpoids et obèses soumis à un régime alimentaire restreint en énergie, la consommation de son de riz a réduit de manière significative les marqueurs pro-inflammatoires CRP et IL-6 par rapport au groupe témoin non traité au son de riz (Edrisi et al. [2018](#)).

Dans un essai contrôlé randomisé impliquant 40 patients, le traitement ImunoBran/MGN-3 pendant 4 semaines a réduit l'inflammation de bas grade associée au syndrome du côlon irritable (IBS), et cet effet anti-inflammatoire s'est traduit par une réduction du marqueur inflammatoire CRP (Kamiya et al. [2014](#)). Dans un modèle murin de colite, l'activité anti-inflammatoire de l'acide férulique du son de riz a été médiée par l'inhibition de l'activité NF- κ B (Islam et al. [2008](#)). Il a également été démontré que le son de riz fermenté réduisait la myéloperoxydase, l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-17 et le TNF- α dans un modèle murin de colite (Islam et al. [2017](#)). Zhao et al. ([2020](#)) ont montré que l'arabinoxylane MGN-3 réduisait les niveaux d'IL-1 β , de TNF- α , d'IL-6 et d'IL-8 dans le sérum et la muqueuse jéjunale/colique de souris mâles à la suite d'une lésion intestinale induite par des radiations.

Il a été démontré que l'inflammation chronique associée à l'athérosclérose était inversée par une supplémentation alimentaire en extrait de son de riz, entraînant une réduction de l'expression génétique des marqueurs inflammatoires aortiques (TNF- α , IL-1 β , iNOS) et hépatiques (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β) (Tan et al. [2020](#)). En outre, Tan et al. ([2020](#)) ont révélé que l'expression génétique de l'iNOS, du TNF- α , de l'IL-1 α , de l'IL-1 β et de l'IL-6 stimulée par le LPS dans les cellules J774A.1 semblables à des macrophages était améliorée après un traitement à l'extrait de son de riz. L'effet anti-inflammatoire de l'extrait de son de riz sur le développement de la plaque d'athérosclérose chez les souris obèses soumises à un régime riche en graisses peut être en partie dû à une réduction de l'infiltration des cellules inflammatoires (Perez-Temero et al. [2017](#)). Dans un modèle d'athérosclérose chez le lapin, le traitement de lapins hypercholestérolémiques avec du son de riz Njavara a inversé l'activation de Janus kinase 2/signal transducteur et activateur de la transcription 3 (JAK2-STAT3) dans les macrophages, ce qui a conduit à un environnement anti-inflammatoire avec une augmentation de l'expression d'IL-10 et une réduction des niveaux d'IL-1 β et de CRP (Chithra et al. [2017](#)).

En résumé, les preuves que les extraits de son de riz ont des effets profonds sur la médiation de l'inflammation s'accumulent (Fig. [4.1a](#)). Cependant, nombre de ces extraits de son de riz sont mal caractérisés et il est souvent difficile de déterminer quel(s) constituant(s) de l'extrait contribue(nt) aux effets anti-inflammatoires observés dans les travaux déjà publiés. Malgré cet inconvénient, la recherche portant spécifiquement sur les AX de son de riz ou les constituants dérivés des AX se développe progressivement dans la littérature, mettant en évidence certains modèles communs (médiateurs) de l'activité anti-inflammatoire médiée par les AX de son de riz (Fig. [4.1b](#)) ou les composés dérivés des AX tels que l'acide férulique et les oligosaccharides féruloylés (Fig. [4.1c](#)). L'ensemble des recherches anti-inflammatoires publiées sur les AX de son de riz se concentre principalement sur l'utilisation d'ImunoBran/MGN-3, ce qui souligne la possibilité d'étudier à l'avenir une gamme plus large d'AX de son de riz non modifiés pour compléter les travaux approfondis menés sur le MGN-3. L'application des propriétés anti-inflammatoires émergentes des AX de son de riz en tant que traitement potentiel ou thérapie prophylactique pour un large éventail de maladies inflammatoires est une perspective passionnante qui mérite d'être étudiée plus avant.

References

- Abd El Fattah MA, Abdelhamid YA, Elyamany MF, Badary OA, Heikal OA (2021) Rice bran extract protected against LPS-induced neuroinflammation in mice through targeting PPAR- γ nuclear receptor. *Mol Neurobiol* 58:1504–1516
- Akihisa T, Yasukawa K, Yamaura M, Ukiya M, Kimura Y, Shimizu N et al (2000) Triterpene alcohol and sterol ferulates from rice bran and their anti-inflammatory effects. *J Agric Food Chem* 48:2313–2319
- Badr El-Din NK, Ali DA, Othman R, French SW, Ghoneim M (2020) Chemopreventive role of arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran, on liver carcinogenesis in rats. *Biomed Pharmacother* 126:110064
- Bhatia HS, Baron J, Hagl S, Eckert GP, Fiebich BL (2016) Rice bran derivatives alleviate microglia activation: possible involvement of MAPK pathway. *J Neuroinflammation* 13:148
- ImunoBran Research Foundation (2013) ImunoBran/MGN-3 (Rice bran arabinoxylan compound): basic and clinical application to integrative medicine, 2nd edn. ImunoBran Research Foundation, Tokyo
- Broekaert WF, Courtin CM, Verbeke K, Van de Wiele T, Verstraete W, Delcour JA (2011) Prebiotic and other health-related effects of cereal-derived arabinoxylans, arabinoxylan-oligosaccharides, and xylooligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr* 51:178–194
- Candiracci M, Justo ML, Castaño A, Rodriguez-Rodriguez R, Herrera MD (2014) Rice bran enzymatic extract-supplemented diets modulate adipose tissue inflammation markers in Zucker rats. *Nutrition* 30:466–472
- Chen Z, Jalabi W, Shpargel KB, Farabaugh KT, Dutta R, Yin X et al (2012) Lipopolysaccharide-induced microglial activation and neuroprotection against experimental brain injury is independent of hematogenous TLR4. *J Neurosci* 32:11706–11715
- Chithra PK, Jayalekshmy A, Helen A (2017) Petroleum ether extract of Njavara rice (*Oryza sativa*) bran upregulates the JAK2-STAT3-mediated anti-inflammatory profile in macrophages and aortic endothelial cells promoting regression of atherosclerosis. *Biochem Cell Biol* 95:652–662
- Choi SP, Kim SP, Kang MY, Nam SH, Friedman M (2010) Protective effects of black rice bran against chemically-induced inflammation of mouse skin. *J Agric Food Chem* 58:10007–10015
- Cholujova D, Jakubikova J, Sedlak J (2009) ImunoBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 56:89–95
- 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
- Das U, Manna K, Sinha M, Datta S, Das DK, Chakraborty A et al (2014) Role of ferulic acid in the amelioration of ionizing radiation induced inflammation: a murine model. *PLoS One* 9:e97599
- Desai SJ, Prickril B, Rasooly A (2018) Mechanisms of phytonutrient modulation of cyclooxygenase-2 (cox-2) and inflammation related to cancer. *Nutr Cancer* 70:350–375
- Dokkaew A, Punvittayagul C, Insuan O, Limtrakul Dejkriengkraikul P, Wongpoomchai R (2019) Protective effects of defatted sticky rice bran extracts on the early stages of hepatocarcinogenesis in rats. *Molecules* 24:2142
- Duansak N, Piyabhan P, Srisawat U, Naowaboot J, Lerdvuthisopon N, Schmid-Schönbein G (2020) The effect of rice bran extract on arterial blood pressure, hepatic steatosis, and inflammation in mice fed with a high-fat diet. *J Nutr Metab* 2020:8374287
- Edrisi F, Salehi M, Ahmadi A, Fararoei M, Rusta F, Mahmoodianfard S (2018) Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 57:833–843
- Elsaid AF, Shaheen M, Ghoneim M (2018) ImunoBran/MGN-3, an arabinoxylan rice bran, enhances NK cell activity in geriatric subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Ther Med* 15:2313–2320
- Fadel A, Mahmoud AM, Ashworth JJ, Li W, Ng YL, Plunkett A (2018a) Health-related effects and improving extractability of cereal arabinoxylans. *Int J Biol Macromol* 109:819–831
- Fadel A, Plunkett A, Li W, Tessu Gyamfi VE, Nyaranga RR, Fadel F et al (2018b) Modulation of innate and adaptive immune responses by arabinoxylans. *J Food Biochem* 42:e12473

- Fan JP, Choi KM, Han GD (2010) Inhibitory effects of water extracts of fermented rice bran on allergic response. *Food Sci Biotechnol* 19:1573–1578
- Fang H-Y, Chen Y-K, Chen H-H, Lin S-Y, Fang Y-T (2012) Immunomodulatory effects of feruloylated oligosaccharides from rice bran. *Food Chem* 134:836–840
- Friedman M (2013) Rice brans, rice bran oils, and rice hulls: composition, food and industrial uses, and bioactivities in humans, animals, and cells. *J Agric Food Chem* 61:10626–10641
- Ghoneum M (1998) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylan from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M, Abedi S (2004) Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *J Pharm Pharmacol* 56:1581–1588
- 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 MH, El Sayed NS (2021) Protective effect of ImunoBran/MGN-3 against sporadic Alzheimer's disease mouse model: possible role of oxidative stress and apoptotic pathways. *Oxidative Med Cell Longev* 2021:8845064
- 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, Matsuura M (2004) Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 17:283–292
- 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
- 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
- Ichihashi K (2004) Experience with administration of ImunoBran in patients with chronic rheumatism. *Clin Pharmacol Ther* 14:459–463
- Islam MS, Murata T, Fujisawa M, Nagasaka R, Ushio H, Bari AM et al (2008) Anti-inflammatory effects of phytosteryl ferulates in colitis induced by dextran sulphate sodium in mice. *Br J Pharmacol* 154:812–824
- Islam MS, Nagasaka R, Ohara K, Hosoya T, Ozaki H, Ushio H et al (2011) Biological abilities of rice bran-derived antioxidant phytochemicals for medical therapy. *Curr Top Med Chem* 11:1847–1853
- Islam J, Koseki T, Watanabe K, Budijanto S, Oikawa A, Alauddin M et al (2017) Dietary supplementation of fermented rice bran effectively alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Nutrients* 9:747
- Ji MG, Lee YR, Nam YH, Castañeda R, Hong BN, Kang TH (2020) Immunostimulatory action of high-content active arabinoxylan in rice bran. *ACS Omega* 5:26374–26381
- Jun H-I, Shin J-W, Song G-S, Kim Y-S (2015) Isolation and identification of phenolic antioxidants in black rice bran. *J Food Sci* 80:C262–C268
- Justo ML, Candiracci M, Dantas AP, de Sotomayor MA, Parrado J, Vila E et al (2013) Rice bran enzymatic extract restores endothelial function and vascular contractility in obese rats by reducing vascular inflammation and oxidative stress. *J Nutr Biochem* 24:1453–1461
- Justo ML, Claro C, Zeyda M, Stulnig TM, Herrera MD, Rodríguez-Rodríguez R (2016) Rice bran prevents high-fat diet-induced inflammation and macrophage content in adipose tissue. *Eur J Nutr* 55:2011–2019
- Kamiya T, Shikano M, Tanaka M, Ozeki K, Ebi M, Katano T et al (2014) Therapeutic effects of ImunoBran, modified arabinoxylan rice bran, in improving symptoms of diarrhea predominant or mixed type irritable bowel syndrome: a pilot, randomized controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:828137
- Kang H, Lee M-G, Lee J-K, Choi Y-H, Choi Y-S (2016) Enzymatically-processed wheat bran enhances macrophage activity and has in vivo anti-inflammatory effects in mice. *Nutrients* 8:188
- Kim H-Y, Park J, Lee K-H, Lee D-U, Kwak J-H, Kim YS et al (2011) Ferulic acid protects against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Toxicology* 282:104–111

- Kim J-M, Hong S-G, Song B-S, Sohn H-J, Baik H, Sung M-K (2020) Efficacy of cereal-based oral nutrition supplement on nutritional status, inflammatory cytokine secretion and quality of life in cancer patients under cancer therapy. *J Cancer Prev* 25:55–63
- Kurtys E, Eisel ULM, Hageman RJJ, Verkuyl JM, Broersen LM, Dierckx RAJO et al (2018) Anti-inflammatory effects of rice bran components. *Nutr Rev* 76:372–379
- Lee S-H, Seo MJ, Choi SM, Sohn YS, Kang KK, Ahn BO et al (2005) DA-9201 shows anti-asthmatic effects by suppressing NF- κ B expression in an ovalbumin-induced mouse model of asthma. *Arch Pharm Res* 28:1350–1357
- Lee CY, Lee MJ, Kim JM, Choi SM, Kang KK, Kim OJ et al (2015) *Oryza sativa* L. extracts inhibit nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in murine macrophage cells and lungs of antigen-challenged allergic mice. *Int J Phytomed* 7:1–7
- Lee A, Ko J, Ahn S-J, Joo Kim H, Min S-S, Kim E (2021) Potential effects of pigmented rice on immunity: a review focusing on anthocyanins, gamma-oryzanol, and arabinoxylan. *J Food Nutr Res* 9:26–31
- Mendis M, Leclerc E, Simsek S (2016) Arabinoxylan hydrolyzates as immunomodulators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages. *Food Funct* 7:3039–3045
- North CJ, Venter CS, Jerling JC (2009) The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 63:921–933
- Ogawa K, Takeuchi M, Nakamura N (2005) Immunological effects of partially hydrolyzed arabinoxylan from corn husk in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 69:19–25
- 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
- Perez-Ternero C, Claro C, Parrado J, Herrera MD, Alvarez de Sotomayor M (2017) Rice bran enzymatic extract reduces atherosclerotic plaque development and steatosis in high-fat fed ApoE^{-/-} mice. *Nutrition* 37:22–29
- Riazi K, Galic MA, Kuzmiski JB, Ho W, Sharkey KA, Pittman QJ (2008) Microglial activation and TNF α production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:17151–17156
- Roschek BJ, Fink RC, Li D, McMichael M, Tower CM, Smith RD et al (2009) Pro-inflammatory enzymes, cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2, and 5-lipoxygenase, inhibited by stabilized rice bran extracts. *J Med Food* 12:615–623
- 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
- Saji N, Francis N, Schwarz LJ, Blanchard CL, Santhakumar AB (2020) The antioxidant and anti-inflammatory properties of rice bran phenolic extracts. *Foods* 9:829
- Sakai S, Ochiai H, Nakajima K, Terasawa K (1997) Inhibitory effect of ferulic acid on macrophage inflammatory protein-2 production in a murine macrophage cell line, RAW264.7. *Cytokine* 9: 242–248
- Sharif MK, Butt MS, Anjum FM, Khan SH (2014) Rice bran: a novel functional ingredient. *Crit Rev Food Sci Nutr* 54:807–816
- Siqueira JS, Francisqueti-Ferron FV, Garcia JL, de Almeida Silva CCV, Costa MR, Nakandakare- Maia ET et al (2021) Rice bran modulates renal disease risk factors in animals submitted to high sugar-fat diet. *Brazilian. J Nephrol* 43:156–164
- Tan XW, Kobayashi K, Shen L, Inagaki J, Ide M, Hwang SS et al (2020) Antioxidative attributes of rice bran extracts in ameliorative effects of atherosclerosis-associated risk factors. *Heliyon* 6: e05743
- Udani J, Hardy ML (2006) Rice bran arabinoxylan for regulation of the immune system. *Integr Med Alert* 9:125–128
- Webber DM, Hettiarachchy NS, Li R, Horax R, Theivendran S (2014) Phenolic profile and antioxidant activity of extracts prepared from fermented heat-stabilized defatted rice bran. *J Food Sci* 79:H2383–H2391
- Xiao J, Zhang R, Wu Y, Wu C, Jia X, Dong L et al (2020) Rice bran phenolic extract protects against alcoholic liver injury in mice by alleviating intestinal microbiota dysbiosis, barrier dysfunction, and liver inflammation mediated by the endotoxin-tlr4-nf- κ b pathway. *J Agric Food Chem* 68:1237–1247

- Zhang S, Li W, Smith CJ, Musa H (2015) Cereal-derived arabinoxylans as biological response modifiers: extraction, molecular features, and immune-stimulating properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 55:1035–1052
- 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
- Zheng S, Sugita S, Hirai S, Egashira Y (2012a) Protective effect of low molecular fraction of MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, on acute liver injury by inhibition of NF- κ B and JNK/MAPK expression. *Int Immunopharmacol* 14:764–769
- Zheng S, Sanada H, Dohi H, Hirai S, Egashira Y (2012b) Suppressive effect of modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3) on D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 76:942–946

Partie III

Applications dans le domaine du cancer

La troisième partie vise à détailler les applications thérapeutiques du RBAC dans le cancer. Les preuves scientifiques de l'utilisation du RBAC comme traitement de soutien du cancer seront explorées.

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.