

L'application thérapeutique du RBAC dans le cancer

6

Tibor Hajto

Résumé

De plus en plus de preuves suggèrent que les cellules cytotoxiques adaptatives ont des effets prophylactiques car elles agissent plus efficacement dans les premières phases du développement de la tumeur, tandis que le système cellulaire inné agit de manière plus curative parallèlement à la progression de la maladie. Cependant, les deux systèmes cellulaires dépendent de l'équilibre du système immunitaire inné, dans lequel le degré de préactivation (amorçage) et la polarité jouent un rôle important. La dérégulation du système immunitaire inné induite par la tumeur entraîne une diminution de la fonction des cellules effectrices de type 1 et une prédominance des cellules de type 2, favorisant le développement des tumeurs. Par conséquent, nous devons apprendre à manipuler cette régulation en augmentant l'activité des effecteurs immunitaires innés de type 1 et en diminuant le système de type 2. Cet équilibre peut également jouer un rôle important dans la sensibilité des cellules tumorales aux effecteurs innés (tels que les cellules tueuses naturelles), qui sont régulés par l'expression de récepteurs liés au stress sur les cellules tumorales (tels que MICA, MICB ou ULBP 1-3). Il a été démontré que l'arabinosylate de son de riz (RBAC) active les cellules effectrices de type 1 administrées à des doses de 10 à 45 mg/kg et, dans un essai clinique contrôlé, a pu entraîner un effet antitumoral fondé sur des preuves. Des études de cas suggèrent qu'une combinaison de RBAC avec des modalités thérapeutiques qui augmentent l'expression de molécules liées au stress sur les cellules tumorales (en utilisant des inhibiteurs de récepteurs de facteurs de croissance ou des doses plus faibles de gemcitabine) peut donner des résultats cliniques remarquables. Par conséquent, si nous apprenons à mieux manipuler l'immunorégulation en utilisant du RBAC standardisés associés à des traitements oncologiques appropriés, cela pourrait ouvrir de nouvelles stratégies dans le traitement des tumeurs.

T. Hajto

Université de médecine de Pécs, Törökbálint, Hongrie

e-mail: drhajtot@t-online.hu

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

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

https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_6

6.1 Contexte immunologique

6.1.1 Dysrégulation immunitaire induite par une tumeur

Malgré les énormes progrès techniques réalisés dans le diagnostic des tumeurs, le nombre de cellules cancéreuses est de l'ordre du million au moment de la première détection des tumeurs malignes d'un diamètre supérieur à 5 mm. À cette taille, une excroissance de clones pouvant échapper définitivement à la lyse des lymphocytes T est inévitable. On sait également que ces clones résistants aux lymphocytes T présentent des altérations quantitatives et qualitatives irréversibles et irréparables liées à une dérégulation génétique dans leur production d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) I. Ces altérations entraînent une incapacité croissante à présenter les antigènes associés aux tumeurs aux lymphocytes T cytotoxiques (Seliger et al. [2000](#)) ; Doan et al. ([2008](#)) ; Male et al. ([2013](#))). Par conséquent, une attention croissante est portée aux mécanismes immunitaires innés non restreints du CMH-I, dont les mécanismes d'échappement semblent être plus réversibles. Il est bien connu que les cellules effectrices non restreintes du CMH-I ont une activité d'amorçage essentielle qui peut déterminer leurs fonctions. À l'instar du système neuroendocrinien, cet amorçage du système immunitaire inné présente également une polarité en ce sens qu'il est engagé dans deux directions.

Comme le montre la figure [6.1](#), les macrophages de type 1 (M1) et les monocytes issus des cellules dendritiques de type 1 (D1) ne génèrent des cytokines pro-inflammatoires que pendant une courte période. Ils facilitent la production d'interleukine (IL)-12 et activent des effecteurs cytotoxiques tels que les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules T gamma/delta et les cellules NKT1 de type 1, qui sont de puissants inhibiteurs de la croissance tumorale de manière non restreinte par le CMH (Sánchez-Torres et al. [2001](#)) ; Mantovani [2007](#)) ; Hajtó [2018](#)). Cependant, les cellules immunitaires innées de type 1 sont régulées à la baisse dans les maladies tumorales (Hajtó [2018](#)). De plus, les preuves disponibles suggèrent une dominance induite par la tumeur des macrophages de type 2 (M2) et des cellules dendritiques de type 2 (D2) d'origine plasmacytoïde qui produisent de l'IL-4 et de l'IL-10. Ensemble, ils facilitent la génération de cellules T auxiliaires (Th) 2 et inhibent le système de type 1 (Mantovani [2007](#)) ; Hajtó [2018](#)) ; Murray [1998](#)) ; Srivastava [2012](#)). Il a également été démontré que les cellules M2 et D2 affectent l'inflammation chronique, favorisent la prolifération cellulaire en produisant des facteurs de croissance et stimulent l'angiogenèse. Parallèlement à la régulation négative des cellules de type 1, il a également été constaté que les patients atteints de tumeurs peuvent présenter une régulation positive des périphériques de type 2 pouvant atteindre 40 %, contrairement aux personnes en bonne santé qui n'en présentent que 10 % (Sánchez-Torres et al. [2001](#)) ; Mantovani [2007](#)). La recherche immunologique a mis en évidence d'autres preuves qui confirment cette polarité. Par exemple, chez les patients atteints d'un cancer du

périphériques de type 2 pouvant atteindre 40 %, contrairement aux personnes en pancréas, dont le pronostic est généralement très défavorable, la prédominance des mécanismes de type 2 semble jouer un rôle considérable. Il a été démontré à plusieurs reprises que le niveau périphérique et l'activité cytotoxique des cellules NK sont positivement corrélés à la survie au cancer (Adamska et al. [2017](#)) ; Davis et al. [\(2012\)](#). De nouvelles preuves indiquent que les cellules du carcinome pancréatique libèrent des métabolites favorisant l'expansion et l'accumulation de cellules myéloïdes suppressives monocytaires, ce qui entraîne une augmentation du nombre de cellules immunitaires innées de type 2 circulantes et infiltrant la tumeur. Ce déséquilibre entre les mécanismes de type 1 et de type 2 est associé à une survie globale plus courte des patients atteints d'un carcinome pancréatique (Trovato et al. [2019](#)).

Sur la base de données récentes sur l'immunologie des tumeurs, la théorie de la surveillance immunitaire n'a pas été écartée (Srivastava [2012](#)). Cette théorie suggère que les cellules cancéreuses apparaissent fréquemment dans l'organisme, mais qu'elles sont généralement éliminées avant de se multiplier suffisamment. La plupart des cellules mutées ne deviennent jamais cancéreuses, et les tumeurs ne se développent que si elles peuvent échapper à la surveillance immunitaire. Par conséquent, on suppose que les lymphocytes T adaptatifs sont plus essentiels à la prophylaxie qu'à la guérison.

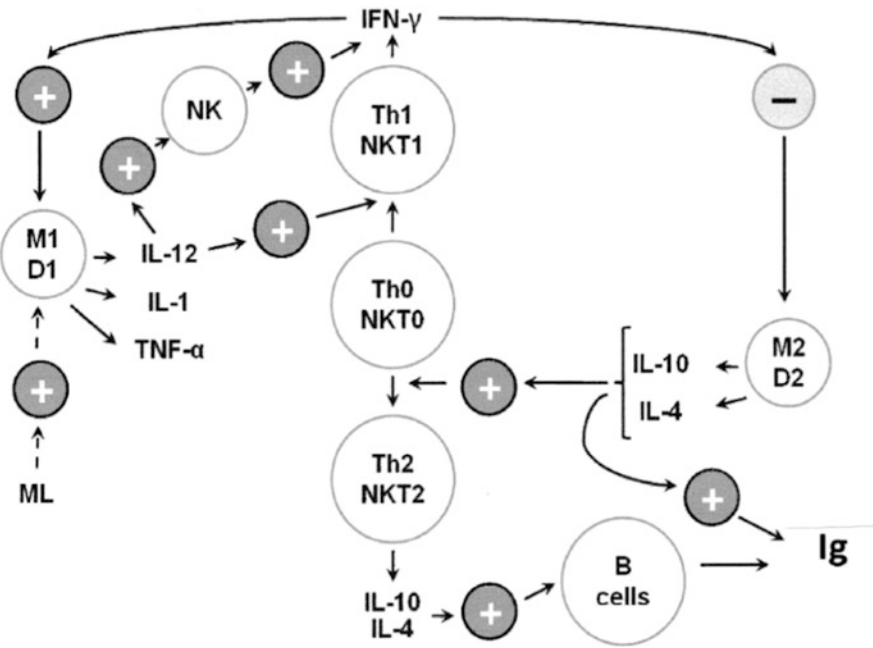


Fig. 6.1 Le système immunitaire inné est engagé dans deux directions. M1 et D1 sont des macrophages de type 1 et des cellules dendritiques qui participent à la régulation des cellules tueuses antitumorales. M2 et D2 sont des macrophages de type 2 et des cellules dendritiques qui facilitent la génération de cellules Th2 et inhibent le système de type 1. (Adapté de Murray (Murray [1998](#)))

6.1.2 Modulation des mécanismes immunitaires innés par RBAC

Au cours des trois dernières décennies, environ 90 % de la recherche en immunologie tumorale s'est concentrée sur les lymphocytes T adaptatifs dont le dysfonctionnement est décrit par leur activation inadéquate. Cependant, cette vision qui a prévalu pendant des décennies est complètement contredite par l'opinion généralement acceptée selon laquelle les tumeurs ne provoquent pas de signes cliniques de régulation immunitaire négative (par exemple, infections fréquentes et résultats de laboratoire immunologiques altérés, etc. Cette opinion est en outre étayée par des observations cliniques selon lesquelles certaines tumeurs malignes sont moins fréquentes chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (AIDS) (données non publiées). Cela est surprenant car il est bien connu que les patients atteints du AIDS présentent un effondrement du système immunitaire adaptatif cellulaire. Cependant, il convient de noter que, pendant l'infection par le AIDS, l'interaction entre les molécules du motif moléculaire associé à un pathogène viral (PAMP) (telles que gp120) et les molécules des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) sur les cellules phagocytaires de l'hôte peut réguler à la hausse le système immunitaire inné de type 1, ce qui est confirmé par plusieurs recherches (Capobianchi [1996](#)) ; Kong et al. [1996](#)). Cette activation du système immunitaire inné de type 1 induite par le AIDS pourrait-elle entraîner une meilleure défense contre les tumeurs ? À l'heure actuelle, cela n'a pas été étudié, bien que cela soit évident.

Il est bien connu que la liaison des PRR exprimés sur la cellule phagocytaire par des molécules PAMP appropriées sur les agents pathogènes peut conduire à l'activation du système inné de type 1, provoquant une défense élevée de l'hôte non restreinte par le CMH-I contre les cellules tumorales. Chez l'homme, les PRR comprennent également les récepteurs de type Toll (TLR), principalement présents sur les cellules phagocytaires et sur diverses autres cellules hôtes, qui reconnaissent et se lient aux molécules PAMP pour former des structures imbriquées et jouer un rôle majeur. Comme on le sait, les agonistes des PRR/TLR ont fait un long chemin dans le domaine de l'immunothérapie du cancer (Bancroft [2012](#)). Diverses bactéries ont également été étudiées pour activer l'immunité naturelle de type 1, mais le succès clinique a été entravé principalement par les effets secondaires toxiques et la tolérance. Lorsque les bactéries étaient tuées, la structure de leurs molécules PAMP était également endommagée.

Étant donné que les molécules PAMP doivent être rigoureusement adaptées au PRR, l'industrie biotechnologique a du mal à les produire. Bien que les molécules PAMP ne puissent jamais exister dans l'hôte, elles sont largement présentes dans la nature. Par conséquent, une attention croissante est portée aux molécules de type PAMP d'origine végétale, qui ont considérablement moins d'effets secondaires que les bactéries. Pour l'instant, peu de recherches sont disponibles sur les immunomodulateurs végétaux de type PAMP. Malheureusement, le marché regorge d'immunomodulateurs alternatifs mais peu étudiés et dont le soutien factuel est limité.

L'immunomodulateur végétal le plus étudié et le plus fondé sur des preuves est un extrait d'arabinoxylane de son de riz appelé composé d'arabinoxylane de son de riz (RBAC) fabriqué et fourni sous une forme standardisée sous le nom de ImunoBran/MGN-3 par Daiwa Pharmaceutical Co Ltd., Tokyo, Japon. Il est

composé d'hémicellulose dénaturée, obtenue par la réaction de l'hémicellulose du son de riz avec de multiples enzymes d'hydrolyse des glucides provenant des champignons shiitake. Les préparations de RBAC sont standardisées pour leur principal composant chimique : l'arabinoxylane avec des polymères de xylose (dans sa chaîne principale) et d'arabinose (dans ses chaînes latérales). Cet immunomodulateur végétal diffère fortement des autres préparations végétales car la fermentation enzymatique décompose chaque liaison glycolytique, à l'exception de la liaison entre l'arabinose et la xylose. Il en résulte une configuration de l'arabinoxylane similaire à celle existant dans la plante et qui conserve ses propriétés de type PAMP. En effet, ce RBAC isolé par hydrolyse enzymatique a un effet immunomodulateur similaire à celui des molécules bactériennes PAMP.

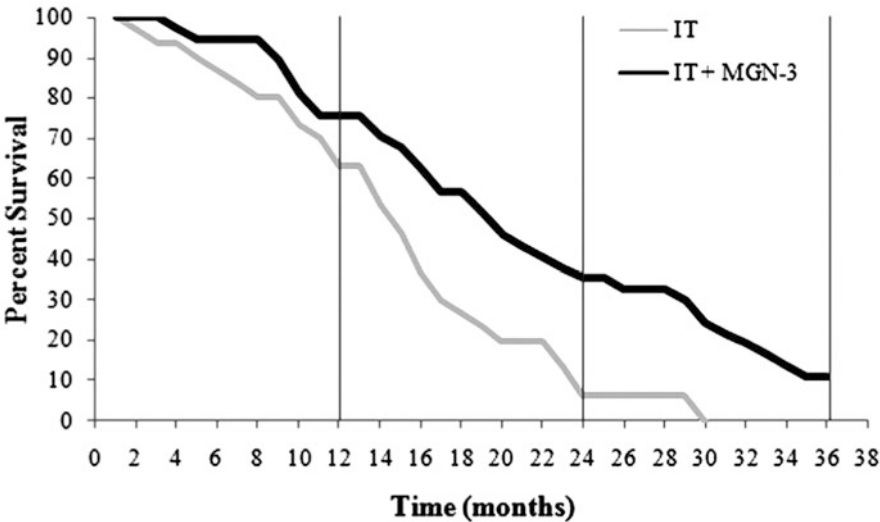


Fig. 6.2 Dans le cadre d'un essai clinique prospectif randomisé de trois ans en double aveugle, il a été démontré que le concentré d'arabinoxylane (ImunoBran) renforçait les effets de la chimiothérapie interventionnelle contre le carcinome hépatocellulaire. Après avoir pris 1 g d'ImunoBran par jour pendant 12 mois, le taux de survie à deux ans était de 35 % contre 6 %. (Reproduit de Bang et al. (Bang et al. [2010](#)))

Un grand nombre de publications indiquent qu'une dose donnée comprise entre 15 et 45 mg/kg de RBAC peut activer les effecteurs naturels de type 1, tels que les activités phagocytaires et NK (Badr El-Din et al. [2008](#), [2016a](#), [b](#) ; Pérez-Martínez et al. [2015](#) ; Tan et Norhaizan [2017](#) ; Cholujova et al. [2009](#), [2013](#) ; Ghoneum et Agrawal [2011](#), [2014](#) ; Ghoneum et al. [2013](#), [2014](#) ; Gollapudi et Ghoneum [2008](#)) et présentent des avantages cliniques (Bang et al. [2010](#) ; Itoh et al. [2015](#)) ; McDermott et al. [2006](#)).

Comme le montre la figure [6.2](#), un essai clinique randomisé en double aveugle mené auprès de patients atteints d'un cancer du foie a montré que l'administration quotidienne d'une faible dose de RBAC pendant 12 mois en parallèle avec une chimiothérapie était capable de multiplier par six le taux de survie à deux ans (Bang et al. [2010](#)). Bien que le RBAC soit l'immunomodulateur végétal standardisé le plus étayé par des preuves et sans aucun effet secondaire, il reste enregistré comme complément alimentaire et n'est pas utilisé dans les centres oncologiques du monde entier. Par conséquent, sa recherche clinique est

régulièrement entravée. Les comités d'éthique de la recherche sur l'homme refusent souvent d'autoriser les essais cliniques sur le cancer avec des compléments alimentaires comme interventions, et seules les études de cas sont autorisées. Le comportement prudent des comités d'éthique et des centres oncologiques vis-à-vis des compléments alimentaires fondés sur des preuves est très regrettable, car une éventuelle manipulation de la polarité du système immunitaire inné pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la recherche sur les tumeurs. Les études de cas suggèrent toujours davantage d'hypothèses qui devraient être approfondies dans le cadre d'essais cliniques. Étant donné que la polarité du système neuroendocrinien présente une relation étroite avec la polarité du système immunitaire naturel, un grand nombre d'observations cliniques préliminaires deviennent toujours plus intéressantes.

6.1.3 Le rôle central de NKG2D en tant que ligand des cellules NK

Comme indiqué précédemment, les cellules tueuses non restreintes du CMH les plus importantes et les plus étudiées sont les cellules NK, qui possèdent divers récepteurs sur leur membrane cellulaire. Parmi eux se trouve un récepteur activateur de cellules tueuses pivotales de défense contre les tumeurs, à savoir le NKG2D. Leurs ligands dits liés au stress, tels que les protéines MICA/B (MHC class I chain-related A and B) et UL-16 (ULBP) 1-3, sont largement exprimés sur diverses cellules tumorales. Comme mentionné ci-dessus, la perte des antigènes du CMH-I peut diminuer la sensibilité des cellules tumorales aux lymphocytes T, mais elle peut augmenter leur sensibilité aux cellules NK et autres cellules tueuses non restreintes par le CMH-I (telles que les cellules NKT de type 1 ou les cellules T gamma/delta). Parallèlement à la diminution de l'expression du CMH-I, la régulation à la hausse des ligands liés au stress sur les cellules tumorales peut renforcer l'effet de la lyse NK, qui peut encore être augmentée par l'immunomodulateur végétal RBAC.

L'expression de MICA et ULBP2 a été trouvée diminuée avec la progression des tumeurs malignes. Un nombre important d'études montrent que l'expression des molécules de stress est influencée par divers événements régulateurs (Martinez-Pomares [2012](#)). Par exemple, l'une des substances régulatrices les plus importantes (IL-4) du système immunitaire innée de type 2 peut les réguler à la baisse de manière sélective. La dominance des cellules M2 et D2 dans l'environnement tumoral peut entraîner une production accrue de facteurs de croissance qui peuvent contribuer non seulement à la régulation à la baisse des cellules effectrices naturelles de type 1, mais aussi à diminuer l'expression des ligands NKG2D, ce qui entraîne une moindre sensibilité des cibles tumorales aux cellules NK. En effet, il a été démontré que les facteurs de croissance épidermiques peuvent inhiber la cytotoxicité des cellules NK contre les cellules cancéreuses en régulant à la baisse l'expression des ULBP 1-3 ou des MICA et MICB sur la membrane des cellules tumorales (Bae et al. [2012](#)) ; He et al. ([2013](#))).

Comme mentionné, le RBAC est le premier immunomodulateur végétal standardisé dont l'efficacité a été prouvée par un essai clinique contrôlé et randomisé (Bang et al. [\(2010\)](#)). Si nous stimulons les cellules effectrices de type 1 par le RBAC et augmentons la sensibilité des cellules tumorales à celles-ci par des inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance (GFR) ou de la gentamycine en parallèle, nous pouvons alors ouvrir de nouvelles perspectives dans le

traitement des tumeurs avec des résultats cliniques significatifs, qui seront démontrés ultérieurement. Les recherches cliniques et les rapports de cas peuvent également confirmer que la régulation de NKG2D et de ses ligands liés au stress revêt une importance cruciale dans le traitement des tumeurs.

6.2 Rapports de cas qui confirment les avantages cliniques du RBAC

6.2.1 Un patient atteint d'un adénocarcinome pulmonaire traité par l'erlotinib et le RBAC

Comme mentionné, l'effet stimulant des inhibiteurs de la voie de signalisation GFR sur l'expression des molécules liées au stress entraîne une sensibilité accrue des cellules tumorales à la cytotoxicité des cellules NK. Par conséquent, leur association avec des immunomodulateurs fondés sur des preuves est très prometteuse. Cela est dû à l'augmentation potentielle de l'expression de NKG2D et donc de la cytotoxicité des cellules NK contre les cellules tumorales sensibilisées par l'inhibiteur GFR. En effet, le cas suivant peut étayer cet effet synergique.

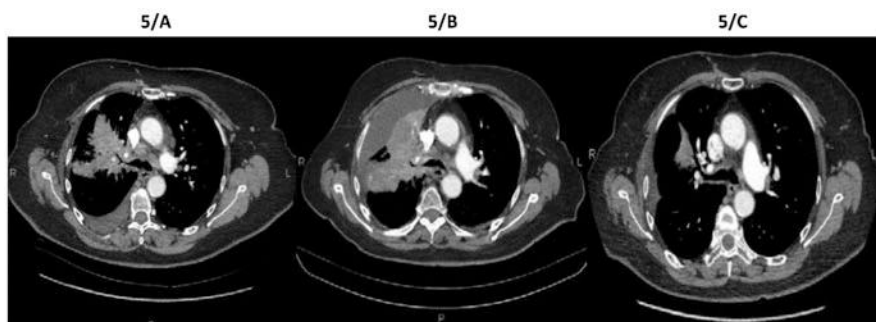


Fig. 6.3 Tomodensitométrie des poumons d'un patient atteint d'un adénocarcinome inopérable, localisé à la limite des lobes moyen et inférieur droit, accompagné d'une atélectasie étendue : 5/A, avant la chimiothérapie ; 5/B, après quatre cycles de carboplatine (110 mg/m^2) et de paclitaxel (90 mg/m^2) ; 5/C, 7 mois après un traitement combiné par l'erlotinib (75 mg par jour) et des immunomodulateurs végétaux standardisés donnant $0,75 \text{ ng/kg}$ de VAA-I dans l'extrait et 45 mg/kg de RBAC. (Reproduit de Hajtó (Hajtó et al. [2016](#)))

Un patient de 75 ans atteint d'un adénocarcinome pulmonaire inopérable a présenté une progression très rapide pendant la chimiothérapie avec quatre cycles de carboplatine et de paclitaxel. Le patient était en phase terminale. Par conséquent, la chimiothérapie a été arrêtée et l'erlotinib (75 mg de Tarceva par jour) a été commencé en association avec le traitement par RBAC. Comme le montre la figure [6.3](#), sept mois plus tard, une tomodensitométrie a établi une rémission presque complète, et la durée de cette rémission a été supérieure à trois ans (Hajtó et al. [2016](#)).

L'erlotinib est le premier agent à cibler la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé et ayant déjà reçu une chimiothérapie, le taux de réponse à l'inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR s'est avéré compris entre 8 et 15 % (Fukuoka et al. [2003](#) ; Shepherd et al. [2005](#)). Il est intéressant de noter que, dans une très vaste étude de non-infériorité, les médianes de survie de 1 466 patients ont été comparées après chimiothérapie (75 mg/m² de docétaxel toutes les 3 semaines) et après traitement par inhibiteur de l'EGFR (250 mg/jour de géfitinib), et qu'aucune différence significative n'a été constatée (Kim et al. [2008](#)). Par conséquent, les effets synergiques potentiels des inhibiteurs de l'EGFR avec la chirurgie standardisée du cancer du sein peuvent être prometteurs.

6.2.2. Un patient atteint d'un carcinome des voies biliaires traité avec un autre inhibiteur de la voie de signalisation du GFR (MEK/BRAF) et RBAC

Comme pour l'association avec l'erlotinib, un autre cas intéressant est présenté avec les inhibiteurs de MEK/BRAF associés au RBAC. Comme on le sait, les inhibiteurs de MEK (kinase régulée par les signaux extracellulaires activés par les mitogènes) peuvent réguler à la baisse la cascade MAPK (protéine kinase activée par les mitogènes) (RAS/RAF/MEK/ERK), qui joue un rôle important dans l'accélération de la progression du cycle cellulaire et la migration chez les patients atteints de tumeurs. Dans le cas des mutations BRAF, les inhibiteurs MEK et BRAF ont un effet synergique. Comme l'erlotinib, l'inhibiteur MEK peut également réguler à la hausse l'expression des molécules liées au stress (MICA/B, ULBP1-3). En d'autres termes, l'effet le plus significatif des inhibiteurs de la voie de signalisation MEK/ERK est la récupération de la diminution induite par la tumeur des ligands NKG2D (MICA/B et ULBP1-3) (Yang et al. [2017](#)). Cependant, malgré leur effet d'amélioration de la sensibilité immunitaire, les inhibiteurs de MEK seuls (sans immunomodulateur) ne peuvent induire qu'une rémission clinique transitoire, et une rémission complète est rarement observée. La prolifération de clones résistants aux inhibiteurs de MEK dans les tumeurs évolutives semble inévitable (Smith et Wellbrock [2016](#)). Par conséquent, les résultats étonnants du cas suivant, où l'inhibiteur de MEK a été associé à de fortes doses de RBAC, sont encourageants.

Une patiente de 58 ans présentait un adénocarcinome peu différencié inopérable dans le canal biliaire. Après 30 GY d'irradiation et deux cycles de chimiothérapie (gemcitabine et cisplatine), elle a présenté une progression très rapide des métastases pulmonaires, hépatiques et cérébrales, comme l'ont révélé les examens par tomодensitométrie et résonance magnétique (RM). La patiente était en phase terminale. La chimiothérapie a été arrêtée et un traitement par inhibiteurs de MEK et de BRAF a été instauré en association avec 45 mg/kg de RBAC par jour. Après 4 semaines, une amélioration rapide de sa maladie a été observée. Huit mois plus tard, des rémissions quasi complètes de toutes les métastases ont été établies par tomодensitométrie et IRM (Hajtó [2017](#)). La figure [6.4](#) montre la rémission complète de la métastase cérébrale dans le cervelet et l'amélioration rapide de son marqueur tumoral.

Les résultats positifs de ces deux rapports de cas (Hajtó et al. [2016](#) ; Hajtó [2017](#)) peuvent suggérer l'hypothèse selon laquelle l'effet renforçant sur l'expression de

NKG2D par RBAC, parallèlement à l'expression régulatrice à la hausse des ligands liés au stress par les inhibiteurs de la voie de signalisation GFR, pourrait entraîner un bénéfice clinique synergique. Des recherches cliniques supplémentaires sont nécessaires pour prouver cette hypothèse, mais nous avons besoin d'une plus grande acceptation des immunomodulateurs fondés sur des preuves pour atteindre cet objectif.

6.2.3 Effet de la thérapie cytostatique sur les ligands NKG2D liés au stress sur les cellules tumorales

Les observations cliniques suggèrent souvent un bénéfice clinique si le traitement cytostatique conventionnel est associé au RBAC. Par exemple, Bang et al. ont constaté, dans le cadre d'un essai clinique en double aveugle, que le taux de survie à deux ans des patients atteints d'un cancer du foie traités par RBAC en association avec une chimiothérapie conventionnelle était six fois plus élevé que celui des patients non traités par RBAC (Bang et al. [2010](#)). Par conséquent, la question s'est posée de savoir si plusieurs médicaments cytostatiques pouvaient également améliorer l'expression des ligands NKG2D, ce qui entraînerait une sensibilité accrue aux mécanismes tueurs non restreints du CMH-I. À l'heure actuelle, les données disponibles sont insuffisantes. Cependant, les résultats intéressants de Morisaki et al. (Morisaki et al. [2014](#)) doivent être mentionnés.

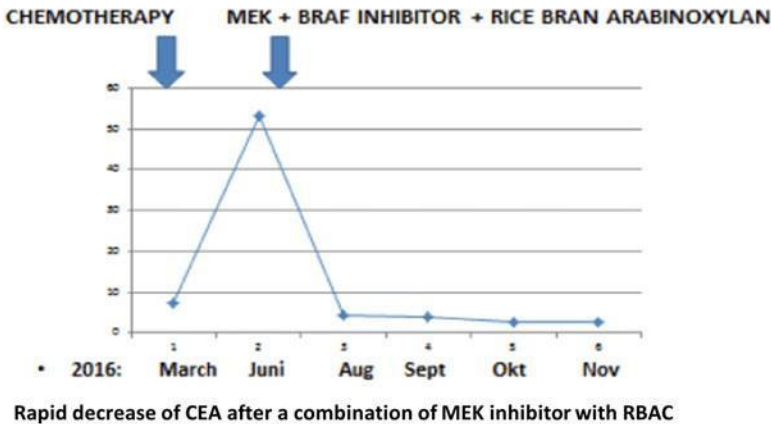
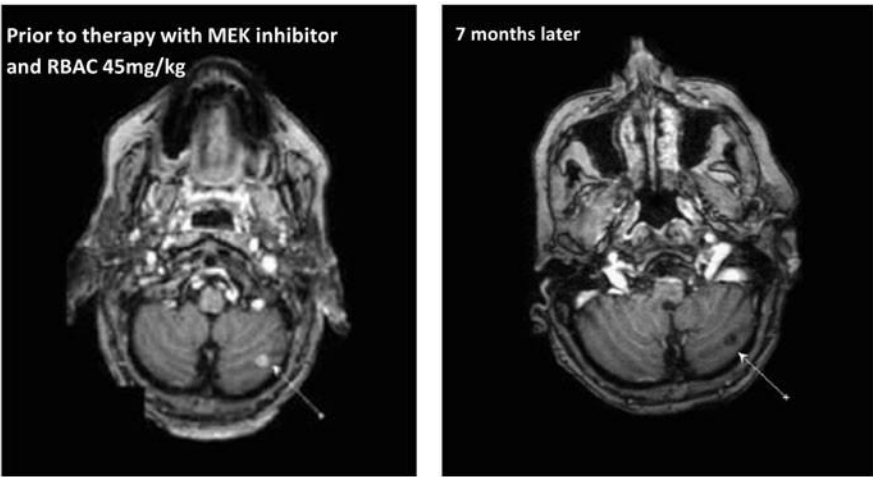


Fig. 6.4 Les examens par résonance magnétique (RM) d'un patient atteint d'un cancer des voies biliaires montrent une rémission complète après un traitement par 1×2 mg de tramétinib et 2×150 mg de dabrafénib associés à 45 mg de concentré d'arabinoxylane de son de riz. Parallèlement à l'examen IRM, le taux d'antigène carcino-embryonnaire (CEA) a également montré une normalisation rapide, comme le montre le graphique du bas. (Reproduit d'après Hajtó (Hajtó [2017](#)))

Ces auteurs ont étudié l'effet de la gemcitabine sur l'expression de MICA/B dans la culture de cellules cancéreuses urothéliales T24. À une dose de $0,1 \mu\text{g/ml}$, la gemcitabine a induit une augmentation de plus du double de l'expression de MICA/B sur les cellules cancéreuses. Il est intéressant de noter que des doses plus élevées (par exemple, $1 \mu\text{g/ml}$) étaient moins efficaces. D'autres auteurs ont également obtenu des résultats similaires (Okita et al. [2015](#) ; Xie et al. [2017](#)). Il a également été démontré que la sensibilité NK des cellules cancéreuses urothéliales T24 en présence de gemcitabine avec et sans IL-2 était également élevée (Morisaki et al. [2014](#)). Des rapports de cas cliniques peuvent étayer davantage ces résultats in vitro.

En janvier 2020, un patient de 56 ans présentait dans la partie caudale du pancréas un adénocarcinome canalaire inopérable (39×46 mm) avec des métastases hépatiques multiples (10-30 mm), comme établi par tomodensitométrie et biopsie. Ses marqueurs tumoraux étaient élevés :

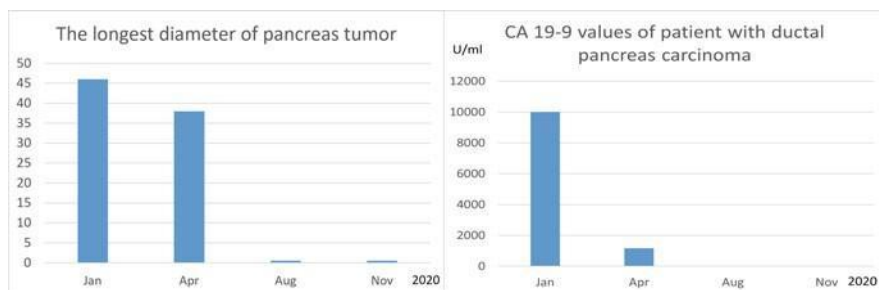


Fig. 6.5 Surveillance des diamètres tumoraux les plus importants et des marqueurs tumoraux (CA 19-9) d'un patient atteint d'un adénocarcinome canalaire pancréatique inopérable. Diamètres tumoraux les plus importants et valeurs de CA 19-9 du patient atteint d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique après un traitement de 10 mois avec huit cycles de gemcitabine et nab-paclitaxel combinés à un concentré standardisé d'arabinoxylane de son de riz (MGN-3/ImunoBran)

L'antigène des hydrates de carbone (CA) 19-9 était supérieur à $10\,000$ U/ml et le taux d'antigène carcino-embryonnaire (CEA) était de $26,76$ ng/ml. Il était en phase terminale (avec une perte de poids de 27 kg et des douleurs intenses). De février 2020 à août 2021, il a été traité par 800 mg/m^2 de gemcitabine les premier, huitième et quinzième jour de chaque mois. Les premiers traitements par gemcitabine ont été associés au nab-paclitaxel. À partir de février 2020, la chimiothérapie a été régulièrement associée à 45 mg/kg de RBAC administré par voie orale trois fois par semaine (lundi, mardi et vendredi). En avril 2020, une rémission de la tumeur pancréatique (25×38 mm) et une diminution moyenne de 3 à 10 mm des métastases hépatiques ont été établies par tomodensitométrie. Les marqueurs tumoraux ont également diminué : le CA 19-9 était de 1172 U/ml et le CEA de $3,0$ ng/ml. En août 2020, une rémission complète de la tumeur pancréatique a été

constatée et les métastases hépatiques ont encore diminué de 3 à 6 mm. Les marqueurs tumoraux se sont normalisés (le CA 19-9 était de 22 U/ml et le CEA de 2,0 ng/ml).

La figure 6.5 montre les résultats du suivi des diamètres de la tumeur et du taux de CA 19-9. En novembre 2020, la rémission complète de la tumeur pancréatique a été signalée avec un taux de CA 19-9 de 14,5 U/ml. De plus, les métastases hépatiques ont montré des rémissions complètes. Après 10 mois de traitement, le patient ne se plaignait de rien et pouvait reprendre le travail. Cette rémission complète avec des marqueurs tumoraux normaux et une excellente qualité de vie en août 2021 (après 18 mois de traitement) a également été établie.

6.3 Conclusion

Le RBAC fait partie des immunomodulateurs végétaux les plus étudiés, les plus standardisés et les plus éprouvés, qui peuvent améliorer le dérèglement du système immunitaire inné induit par la tumeur. Il a été démontré que le RBAC augmente la survie des patients atteints d'une tumeur avancée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé et de rapports de cas. La recherche clinique sur le RBAC peut également soutenir les récepteurs NKG2D sur les cellules NK et leurs ligands liés au stress sur les cellules tumorales, qui sont des molécules régulatrices essentielles dans la défense contre les tumeurs. Des études de cas suggèrent également l'hypothèse selon laquelle l'activation de NKG2D par RBAC en combinaison avec la stimulation de l'expression de leurs ligands (MICA/B et ULBP1-3) par des inhibiteurs de GFR ou avec des doses plus faibles de gemcitabine pourrait ouvrir des approches innovantes dans le traitement des tumeurs.

Références

- Adamska A, Domenichini A, Falasca M (2017) Pancreatic ductal adenocarcinoma: current and evolving therapies. *Int J Mol Sci* 18:1338
- 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, Alaa El-Dein M, Ghoneum M (2016a) 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
- Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M (2016b) Chemopreventive activity of MGN-3/ImunoBran against chemical induction of glandular stomach carcinogenesis in rats and its apoptotic effect in gastric cancer cells. *Integr Cancer Ther* 15:NP26. <https://doi.org/10.1177/1534735416642287>
- Bae J-H, Kim S-J, Kim M-J, Oh S-O, Chung J-S, Kim S-H, Kang C-D (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
- Bancroft GJ (2012) Immunity to bacteria and fungi. In: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (eds) *Immunology*, 8th edn. Elsevier, London / Philadelphia, pp 223–242
- Bang MH, Van Riep T, Thinh NT et al (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30:5145–5151
- Capobianchi MR (1996) Induction of lymphomonocyte activation by HIV-1 glycoprotein gp120. Possible role in AIDS pathogenesis. *J Biol Regul Homeost Agents* 10:83–91
- 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, Mistrik M, Sedlak J (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62:437–445
- Davis M, Conlon K, Bohac GC, Barcenas J, Leslie W, Watkins L, Lamzabi I, Deng Y, Li Y, Plate JMD (2012) Effect of pemetrexed on innate immune killer cells and adaptive immune T cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *J Immunother* 35:629–640
- Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C (2008) Presentation by MHC class I. In: Harvey RA, Champe PC (eds) *Immunology*, 1st edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, pp 123–126
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al (2003) Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 21:2237–2246
- 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, 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
- Hajtó T (2017) Can a standardized plant immunomodulator (rice bran arabinoxylan concentrate/ MGN-3) increase the effects of MEK and BRAF inhibitors with clinical benefit? Case report of a patient with carcinoma in biliary duct. *Res Rev Insights* 1:1–4

- Hajtó T (2018) New perspectives to improve the MHC-I unrestricted immune mechanisms against malignant tumors. *Adv Clin Transl Res* 2:100015
- Hajtó T, Horváth A, Baranyai L, Kuzma M, Perjési P (2016) Can the EGFR inhibitors increase the immunomodulatory effects of standardized plant extracts (mistletoe lectin and arabinosylan) with clinical benefit? Case report of a patient with lung adenocarcinoma. *Clin Case Reports Rev* 2:456–459
- He S, Yin T, Li D et al (2013) Enhanced interaction between natural killer cells and lung cancer cells: involvement in gefitinib-mediated immunoregulation. *J Transl Med* 11:186
- Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, Nakahara R, Kubota S, Ito J, Okada T, Kawamura M, Kikkawa F, Naganawa S (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
- Kim ES, Hirsh V, Mok T et al (2008) Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372:1809–1818
- Kong LY, Wilson BC, McMillian MK, Bing G, Hudson PM, Hong JS (1996) The effects of the HIV-1 envelope protein gp120 on the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in mixed glial cell cultures. *Cell Immunol* 172:77–83
- Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I (2013) Immunity to cancer. In: Hyde M, Vosburgh A (eds) *Immunology*. Elsevier, pp 355–365
- Mantovani A (2007) Inflammation and cancer: the macrophage connection. *Medicina (B Aires)* 67: 32–34
- Martínez-Pomares L (2012) Mononuclear phagocytes in immune defense. In: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (eds) *Immunology*, 8th edn. Elsevier, London, pp 125–142
- McDermott C, Richards SCM, Thomas PW, Montgomery J, Lewith G (2006) A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (ImunoBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM* 99:461–468
- Morisaki T, Hirano T, Koya N, Kiyota A, Tanaka H, Umehayashi M, Onishi H, Katano M (2014) NKG2D-directed cytokine-activated killer lymphocyte therapy combined with gemcitabine for patients with chemoresistant metastatic solid tumors. *Anticancer Res* 34:4529–4538
- Murray JS (1998) How the MHC selects Th1/Th2 immunity. *Immunol Today* 19:157–163
- Okita R, Wolf D, Yasuda K et al (2015) Contrasting effects of the cytotoxic anticancer drug gemcitabine and the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib on NK cell-mediated cytotoxicity via regulation of NKG2D ligand in non-small-cell lung cancer cells. *PLoS One* 10:e0139809
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L et al (2015) Arabinosylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17:601–612
- Sánchez-Torres C, García-Romo GS, Cornejo-Cortés MA, Rivas-Carvalho A, Sánchez-Schmitz G (2001) CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4+ T cells. *Int Immunol* 13:1571–1581
- Seliger B, Macerur MJ, Ferrone S (2000) Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today* 21:455–464
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123–132
- Smith MP, Wellbrock C (2016) Molecular pathways: maintaining MAPK inhibitor sensitivity by targeting nonmutational tolerance. *Clin Cancer Res* 22:5966–5970
- Srivastava PK (2012) Immunity of cancer. In: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (eds) *Immunology*, 8th edn. Elsevier, London, pp 355–368
- 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* 2017:1–18
- Trovato R, Fiore A, Sartori S et al (2019) Immunosuppression by monocytic myeloid-derived suppressor cells in patients with pancreatic ductal carcinoma is orchestrated by STAT3. *J Immunother Cancer* 7:255
- Xie X, Zhou Y, Wang X, Guo J, Li J, Fan H, Dou J, Shen B, Zhou C (2017) Enhanced antitumor activity of gemcitabine by polysaccharide-induced NK cell activation and immune cytotoxicity reduction in vitro/vivo. *Carbohydr Polym* 173:360–371
- Yang L, Shen M, Xu LJ, Yang X, Tsai Y, Keng PC, Chen Y, Lee SO (2017) Enhancing NK cell-mediated cytotoxicity to cisplatin-resistant lung cancer cells via MEK/Erk signaling inhibition. *Sci Rep* 7:7958

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.