

Renforcer l'activité des cellules tueuses naturelles

2

Mamdoo H. Ghoneum

Résumé

L'ImunoBran/MGN-3, un produit naturel unique extrait du son de riz, peut renforcer la santé immunitaire en améliorant l'activité des cellules tueuses naturelles (NK). Les cellules NK jouent un rôle crucial dans la première ligne de défense contre le cancer et les infections virales, mais elles sont supprimées au cours du vieillissement, et une faible activité des cellules NK est liée au cancer. Au cours des 25 dernières années, des études ont montré que l'ImunoBran/MGN-3 peut inverser cette suppression de l'activité des cellules NK et qu'il a des effets supérieurs à ceux d'autres modificateurs de la réponse biologique (BRM). Il a été démontré que l'ImunoBran/MGN-3 rétablit à des niveaux normaux la suppression immunitaire des cellules NK induite par le vieillissement chez des souris âgées, et qu'il renforce l'activité des cellules NK chez des sujets gériatriques humains participant à un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. En outre, il a été démontré que l'ImunoBran/MGN-3 exerce des effets anticancéreux significatifs dans plusieurs études sur des souris et des rats porteurs de tumeurs, ainsi que dans des essais cliniques chez l'homme, contre plusieurs types de tumeurs malignes, par un mécanisme qui implique l'amélioration de l'activité des cellules NK. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'effet d'ImunoBran/MGN-3 sur l'activité des cellules NK impliquent l'augmentation du contenu granulaire des cellules NK et l'augmentation de l'expression des récepteurs clés de la surface cellulaire tels que la molécule d'adhésion ICAM-1 et les récepteurs associés à l'activation CD25 et CD69. L'ImunoBran/MGN-3 n'a pas de toxicité ni d'effets secondaires et, contrairement à de nombreux autres MRP, ses effets à long terme ne sont pas limités par l'hyporéactivité. Ce rapport décrit la supériorité d'ImunoBran/MGN-3 en tant que MRP qui renforce l'activité des cellules NK, puis montre comment l'ImunoBran/MGN-3 peut améliorer des vies en inversant la suppression des cellules NK induite par le vieillissement et le cancer.

M. H. Ghoneum

Département de chirurgie, Université de médecine et de sciences Charles R. Drew, Los Angeles, CA, États-Unis

e-mail: mghoneum@g.ucla.edu

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

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

https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_2

ImunoBran/MGN-3 - Cancer - Vieillessement - Modificateur de la réponse biologique - Immunomodulateur - ICAM-1

2.1 Introduction

Le domaine de l'immunothérapie a connu plusieurs phases de développement au cours des 50 dernières années. Du milieu des années 1970 au début des années 1990, le domaine s'est développé en étudiant les microbes en tant qu'immunothérapie adjuvante pour le traitement du cancer. Des microbes tels que *Corynebacterium parvum* et *Mycobacterium bovis* (bacille de Calmette-Guérin) ont été utilisés pour traiter le mélanome (Fahey et al. [1976](#); Lipton et al. [1983](#), [1991](#)). Du début des années 1980 aux années 1990, l'immunothérapie du cancer a également impliqué l'étude de l'interleukine (IL)-2 et des cellules tueuses activées par les lymphokines (LAK). Le Dr Rosenberg a mis au point une thérapie cellulaire LAK pour le traitement du cancer (Rosenberg [1988](#)). Cependant, cette thérapie n'a pas été largement utilisée car elle était associée à des effets secondaires extrêmement toxiques, notamment l'hypotension, et nécessitait des soins infirmiers intensifs chez 75 % des patients (Margolin et al. [1989](#)). Plus récemment, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont été étudiés dans le traitement de différents types de tumeurs. Malheureusement, cette phase de développement de l'immunothérapie a également permis de constater que le traitement par des médicaments inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, des anticorps anti-CTLA-4 et des agents anti-PD-1/PD-L1 est associé à de graves effets indésirables liés à l'immunité, y compris des décès dans certains cas (Bertrand et al. [2015](#); Wang et al. [2017](#)). Il existe un besoin important de trouver et d'explorer des substances sûres et efficaces qui modifient le système immunitaire ou "modificateurs de réponse biologique" (BRM). L'ImunoBran/MGN-3 peut répondre à ce besoin : il s'agit d'un BRM sûr et non toxique qui peut renforcer l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) pendant de longues périodes.

Les cellules NK jouent un rôle crucial dans la première ligne de défense contre le cancer et les infections virales en assurant une cytotoxicité spontanée contre une variété de tumeurs malignes et de cellules infectées par des virus (Trotta et al. [1998](#); Dustin et Chan [2000](#); Finn et Lotze [2001](#)). Les cellules NK constituent un sous-ensemble de lymphocytes à gros grains ; elles sont facilement reconnaissables à leur noyau réniforme et à la présence de nombreux granules azurophiles dans leur cytoplasme. Les cellules NK se fixent sur les cellules cancéreuses, après quoi elles libèrent leurs granules pour former des trous qui provoquent finalement la mort des cellules cancéreuses. Les cellules NK expriment diverses familles de récepteurs d'antigènes, ainsi que le groupe de molécules de différenciation CD16, ce qui leur permet de se lier à des cellules cibles lignées par des anticorps. Plusieurs éléments de la presse scientifique montrent qu'une faible activité des cellules NK est associée au développement du cancer. En voici quelques exemples : (1) les modèles de souris présentant des défauts dans la fonction effectrice des cellules NK démontrent clairement une susceptibilité accrue aux maladies néoplasiques avec l'âge (Trapani et Voskoboinik [2007](#)) ;

(2) une étude de suivi sur 11 ans d'une population générale a indiqué que le cancer est plus susceptible de se développer si l'activité des cellules NK est faible (Imai et al. [2000](#)) ; et (3) l'activité des cellules NK chez les patients atteints de cancer est significativement réduite par rapport à celle des individus sains (Whiteside et Herberman [1994](#)).

La capacité des BRM à être transférés par adoption et à augmenter l'activité des cellules NK in vivo a suscité un grand intérêt, étant donné leur valeur thérapeutique potentielle dans le traitement des tumeurs et dans la guérison de différents types de tumeurs malignes et d'infections virales. Cependant, la toxicité élevée de ces agents et leur qualité commune d'hyporéactivité ont limité leur utilisation. Dans cette revue, nous présentons des données sur l'augmentation de l'activité des cellules NK par le complément naturel ImunoBran/MGN-3, un immunomodulateur de premier plan sans effets secondaires ni susceptibilité à l'hyporéactivité (Ghoneum [1998a, b](#)). Le traitement par l'ImunoBran/MGN-3 peut permettre une utilisation plus efficace de la transduction des signaux pour la destruction des cellules tumorales. Nous aborderons deux sujets importants : (1) la supériorité d'ImunoBran/MGN-3 par rapport aux autres BRMs et (2) la capacité d'ImunoBran/MGN-3 à inverser la suppression des cellules NK induite par le vieillissement et le cancer. La pertinence clinique d'une faible fonction des cellules NK est très préoccupante et suggère qu'une fonction immunitaire équilibrée (activité normale des cellules NK) est idéale pour être en bonne santé.

2.2 Supériorité d'ImunoBran/MGN-3 par rapport à d'autres MRP

Nous avons effectué une recherche bibliographique sur l'effet immunomodulateur de 11 MRE, en particulier en ce qui concerne l'activité des cellules NK. Ces 11 MRE étaient le composé actif corrélé à l'hexose (AHCC), la vitamine C, l'éther divinyl d'anhydride maléique (MVE-2), le *C. parvum*, le *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), la polyinosine, *C. parvum*, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), acide polyinosinique:polycytidylique stabilisé avec de la poly-L-lysine (PolyICLC), interféron alpha bêta de souris (IFN-alpha/bêta), IFN recombinant (rIFN), IFN humain recombinant (rHu IFN) et IL-2 humain recombinant (rHu IL-2). Ces produits ont ensuite été comparés à l'ImunoBran/MGN-3 en ce qui concerne (a) le degré d'activation des cellules NK, (b) la durée de l'activation des cellules NK et (c) l'hyporéactivité.

- (a) *Degré d'activation des cellules NK*. Chez les sujets présentant une activité hypoactive des cellules NK, l'ImunoBran/MGN-3 peut restaurer l'activité des cellules NK à des niveaux normaux. L'étendue de cette amélioration des cellules NK est beaucoup plus importante que celle d'autres produits tels que l'AHCC (Terakawa et al. [2008](#)).
- (b) *Durée de l'activation des cellules NK*. Des études portant sur la modulation immunitaire d'ImunoBran/MGN-3 par rapport à la vitamine C ont montré qu'une dose d'ImunoBran/MGN-3 augmentait l'activité des cellules NK pendant 2 semaines par rapport à la vitamine C qui n'augmentait l'activité que pendant 24 heures (Vojdani et Ghoneum [1993](#)).
- (c) *Hyporéactivité*. L'hyporéactivité se caractérise par une diminution de la 2

réactivité à un stimulus au fil du temps. Par exemple, l'administration unique d'un BRM peut augmenter de manière significative l'activité des cellules NK à court terme, alors que des administrations répétées du même BRM dans le temps n'entraîneront qu'une dépression de l'activité des cellules NK à long terme. De nombreux MRE présentent une hyporéactivité, notamment MVE-2, *C. Parvum*, *P. acnes*, PolyICLC, IFN-alpha/bêta de souris, r IFN, rHu IFN et rHu IL-2 (Brunda et Rosenbaum [1984](#); Talmadge et al. [1985](#); Saito et al. [1985a, b](#)). Il est très intéressant de noter que l'ImunoBran/MGN-3 n'exerce pas d'hyporéactivité. Des administrations répétées d'ImunoBran/MGN-3 n'entraînent pas une diminution de l'activité des cellules NK, mais contribuent au contraire à maintenir cette activité à un niveau élevé. Ceci a été confirmé dans une étude de suivi de huit patientes atteintes d'un cancer du sein, où les patientes ont été traitées avec l'ImunoBran/MGN-3 pendant 5 ans et ont maintenu une activité élevée des cellules NK par rapport à la ligne de base pendant toute cette période (Fig. [2.1](#)) (Ghoneum et Brown [1999](#); Ghoneum [1999](#)).

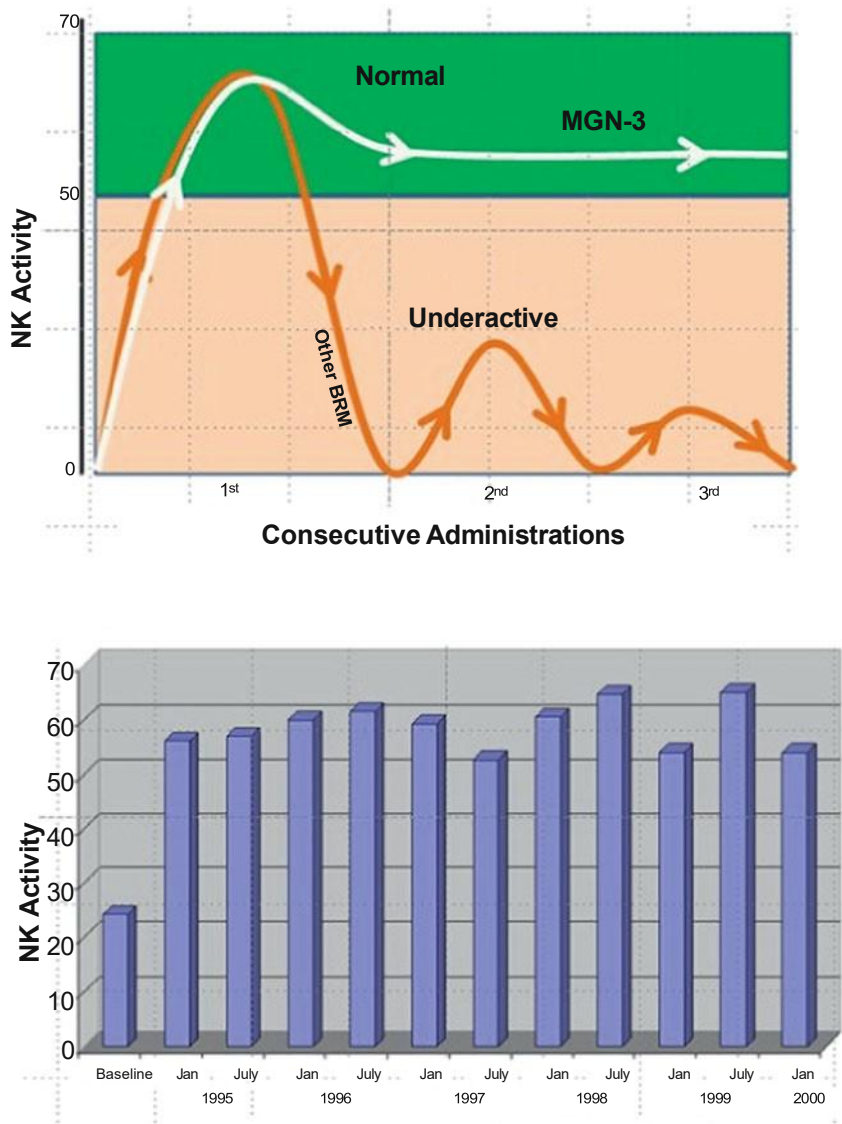
2.3 ImunoBran/MGN-3 inverse la suppression des cellules NK induite par le vieillissement et le cancer

2.3.1 Vieillesse

La population gériatrique est confrontée à une incidence accrue de cancers et d'infections en raison des déficiences immunitaires qui accompagnent le vieillissement. Il s'agit d'un problème multifactoriel, où la perte de vigueur immunologique joue un rôle essentiel dans les maladies susmentionnées. Des études ont montré une association claire entre le vieillissement et la diminution de l'activité des cellules NK (Ghoneum et al. [1987](#), [1989](#), [1991a, b](#); Itoh et al. [1982](#); Albright et Albright [1983](#); Elsaid et al. [2018](#)).

Il a été démontré que l'ImunoBran/MGN-3 augmente l'activité des cellules NK chez les souris âgées et les humains. Lorsqu'un traitement à l'ImunoBran/MGN-3 a été introduit chez des souris âgées, une nette inversion de l'activité des cellules NK a été observée dès 2 jours, l'activité passant de 5,8 UGB avant le traitement à 35,2 UGB (Ghoneum et Abedi [2004](#)). Il a également été démontré que l'ImunoBran/MGN-3 contrecarre le déclin de l'activité des cellules NK/NKT chez des sujets humains gériatriques ayant reçu 500 mg/jour d'ImunoBran/MGN-3 pendant 30 jours. Plus précisément, l'ImunoBran/MGN-3 a renforcé l'activité cytotoxique des cellules NK induisant l'expression du CD107a (Elsaid et al. [2018](#)). D'autres études ont visé à élucider les mécanismes par lesquels ImunoBran/MGN-3 fonctionne sur l'activation des cellules NK. Il a été rapporté que le vieillissement est associé à un déclin de l'expression de la perforine dans les cellules NK humaines âgées (Rukavina et al. [1998](#)) et à une altération de la sécrétion de la perforine, qui a été associée à une polarisation défectueuse des granules lytiques vers la synapse immunologique (Hazeldine et al. [2012](#)). Des exemples d'images de cellules NK dégranulées et regranulées sont montrés dans la Fig. [2.2a, b](#). Des études ont montré que les cellules NK péritonéales de souris âgées traitées à l'ImunoBran/MGN-3 montrent une augmentation du contenu granulaire des cellules NK, comme indiqué par une augmentation remarquable de l'activité BLT-estérase

(Fig. 2.2b) (Ghoneum et Abedi 2004). De plus, l'augmentation de l'activité des cellules NK peut être attribuée à une augmentation de l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1 sur les cellules NK (Ghoneum et Jewett 2000).



Temps après le traitement au MGN-3 (année)

Fig. 2.1 Effet du traitement à long terme par l'ImunoBran/MGN-3 sur l'activité des cellules NK humaines. (a) Représentation schématique de l'activité des cellules NK en réponse à un traitement BRM à long terme et de la différence générale entre les tendances à long terme observées avec l'ImunoBran/MGN-3 par rapport aux autres BRM. (b) Huit patientes atteintes d'un cancer du sein ont été traitées par l'ImunoBran/MGN-3 à une concentration de 45 mg/kg/jour pendant 5 ans. L'activité des cellules NK a été examinée deux fois par an et a été mesurée par un test standard de libération de 51Cr en utilisant la lignée cellulaire K562 comme cible. Notez le maintien de l'activité des cellules NK à des niveaux élevés après le traitement par l'ImunoBran/MGN-3 par rapport à la valeur de base.

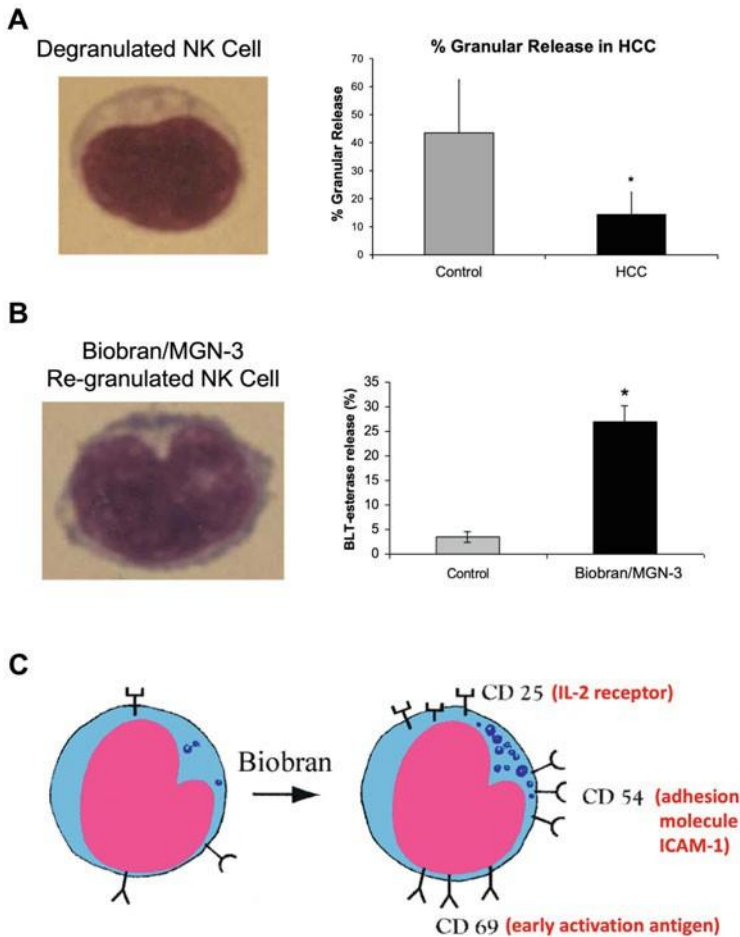


Fig. 2.2 Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'action d'ImunoBran/MGN-3 sur l'activité des cellules NK dans le vieillissement et le cancer. (a) Représentation de la diminution de la granularité des cellules NK ; le carcinome hépatocellulaire (HCC) réduit significativement la libération de granules par les cellules NK (* $p < 0,01$). (b) Représentation d'une cellule NK regranulée par l'action d'ImunoBran/MGN-3 ; l'augmentation de l'activité de la BLT-estérase chez les souris âgées traitées par l'ImunoBran/MGN-3 démontre sa capacité à augmenter le contenu granulaire des cellules NK. (c) Le traitement par l'ImunoBran/MGN-3 augmente l'expression des principaux récepteurs de surface des cellules NK. L'ajout d'ImunoBran/MGN-3 aux cellules NK pendant 16 heures entraîne une augmentation de l'expression de CD25 (le récepteur de l'interleukine 2), de CD54 (la molécule d'adhésion ICAM-1) et de CD69 (un antigène d'activation précoce).

2.3.2 Cancer

Le cancer se classe régulièrement parmi les principales causes de mortalité dans le monde. Le nombre toujours élevé de décès annuels indique que les thérapies conventionnelles contre le cancer sont insuffisantes pour éradiquer complètement la maladie. En outre, les traitements anticancéreux les plus courants, tels que la chimiothérapie, s'accompagnent d'une série d'effets secondaires toxiques.

Le développement de nouvelles thérapies pour combattre le cancer, à la fois plus efficaces et moins toxiques, est plus que nécessaire.

Nos travaux, ainsi que ceux d'autres chercheurs, ont montré que l'ImunoBran/MGN-3 exerce des effets anticancéreux significatifs sur des animaux porteurs de tumeurs. Par exemple, le traitement par l'ImunoBran/MGN-3 a réduit de manière significative le volume des tumeurs chez des souris porteuses d'un carcinome mammaire d'Ehrlich (Badr El-Din et al. [2008](#)), a diminué la dysplasie et l'adénocarcinome chez des rats atteints d'un cancer gastrique (Badr El-Din et al. [2016](#)), et a exercé des effets antitumoraux sur des animaux porteurs d'un neuroblastome en corrélation avec l'amélioration de l'activité des cellules NK (Pérez-Martínez et al. [2015](#)). Vous trouverez plus de détails dans l'article de synthèse (Ghoneum [2016](#)).

L'efficacité d'ImunoBran/MGN-3 a ensuite été étudiée dans le cadre de plusieurs essais cliniques chez l'homme. Il a été démontré qu'une supplémentation en ImunoBran/MGN-3 renforçait l'activité des cellules NK chez des patients atteints de différents types de tumeurs malignes, notamment la prostate, le sein, la leucémie et le myélome multiple (Ghoneum et Brown [1999](#); Ghoneum [1999](#); Cholujova et al. [2013](#)). De plus, le traitement par l'ImunoBran/MGN-3 de patients atteints de carcinome hépatocellulaire (HCC) a montré une diminution significative du volume de la tumeur, une diminution de la récurrence du cancer et une amélioration de la survie des patients (Bang et al. [2010](#)).

Le HCC est actuellement la troisième cause de mortalité par cancer, et des études ont montré que l'expression anormale des récepteurs des cellules NK et le dysfonctionnement des cellules NK du foie sont significativement associés à un mauvais pronostic pour le cancer du foie et contribuent à la progression de l'infection chronique par le HBV et du HCC (Ghoneum et al. [1996](#); Sun et al. [2015](#)). Nous émettons l'hypothèse que l'ImunoBran/MGN-3 interfère dans la voie de transduction du signal. Des études ont montré que les niveaux de CD3, IL-2, et IFN- γ ARNm dans la rate des poulets nourris avec l'ImunoBran/MGN-3 étaient plus élevés que ceux des poulets témoins (Sato et al. [2012](#)). On a pris soin de déterminer que le mécanisme n'était pas médié par la contamination d'ImunoBran/MGN-3 par des lipopolysaccharides (Pérez - Martínez et al. [2015](#); Sato et al. [2012](#)).

L'ImunoBran/MGN-3 augmente également l'expression de différents récepteurs sur les cellules NK. Nous avons montré que le traitement par l'ImunoBran/MGN-3 des cellules NK pendant 16 heures augmente leur expression de récepteurs clés de la surface cellulaire, y compris CD69 (un antigène d'activation précoce), CD25 (le récepteur de l'interleukine-2), et CD54 (la molécule d'adhésion ICAM-1) (Fig. [2.2c](#)) (Ghoneum and Jewett [2000](#)). De plus, les cellules NK stimulées avec l'ImunoBran/MGN-3 ont induit une expression plus élevée des récepteurs associés à l'activation CD25 et CD69 que les cellules non stimulées. L'ImunoBran/MGN-3 a favorisé l'expansion des cellules NK et a diminué les cellules T in vitro, suggérant que l'ImunoBran/MGN-3 augmente sélectivement l'expansion des cellules NK (Pérez-Martínez et al. [2015](#)). Ces résultats montrent que l'ImunoBran/MGN-3 (1) augmente le contenu en granules des cellules NK et (2) augmente l'expression des ligands des récepteurs cellulaires qui peuvent reconnaître les cellules cancéreuses, facilitant ainsi la destruction des cellules cancéreuses. Ils suggèrent également que l'ImunoBran/MGN-3 peut être utilisé comme adjuvant aux modalités immunothérapeutiques existantes.

2.3.3 Concentration effective et biosécurité

Il a été démontré que l'ImunoBran/MGN-3 renforce l'activité des cellules NK à des concentrations de 15, 30 et 45 mg/kg (ou 1, 2 et 3 g) par jour (Ghoneum [1998b](#)). Cependant, des études ultérieures ont également montré que l'ImunoBran/MGN-3 est même efficace à de faibles concentrations de 500 mg/jour pour améliorer de manière significative l'activité des cellules NK (Elsaid et al. [2018](#)).

L'ImunoBran/MGN-3 s'est avéré être un agent sûr et non toxique, comme en témoignent les éléments suivants : (1) la DL50 (dose létale, 50%) d'ImunoBran/MGN-3 est supérieure à 36 g/kg ; (2) le test d'Ames pour la mutagénicité était négatif ; et (3) l'étude de toxicité subchronique (étude alimentaire de 28 jours sur des chiens beagle), l'étude d'antigénicité sur des cochons d'Inde et les tests génotoxiques démontrent tous que l'ImunoBran/MGN-3 n'est pas toxique (Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd [2020](#); Tazawa [2006](#)). De plus, la toxicité d'ImunoBran/MGN-3 a été examinée chez l'homme à l'aide d'une analyse chimique du sang utilisant le panel 20, qui comprend les enzymes hépatiques (SGOT et SGPT). Après un mois de traitement, aucune anomalie n'a été constatée pour ces paramètres par rapport à la ligne de base (Ghoneum [1998b](#)). Des études antérieures ont également montré le potentiel d'ImunoBran/MGN-3 dans la réduction des effets chimio-toxiques chez les murins et les patients cancéreux, y compris la protection contre la perte de poids sévère induite par le cisplatine et l'adriamycine chez les animaux (Jacoby et al. [2001](#); Endo et Kanbayashi [2003](#)). En outre, les patients cancéreux traités par chimiothérapie et l'ImunoBran/MGN-3 ont montré une nette amélioration de l'appétit et d'autres paramètres de qualité de vie (Takahara et Sano [2004](#); Hajtó et al. [2016](#)). L'ImunoBran/MGN-3 n'a pas montré d'effets secondaires indésirables après de longues périodes de traitement chez l'animal pendant 8 mois (Badr El-Din et al. [2016](#)) et chez l'homme pendant 5 ans (Ghoneum et Brown [1999](#); Ghoneum [1999](#)). En 1991, le National Cancer Institute et les National Institutes of Health ont lancé un appel à candidatures pour étudier le développement de modèles anticancéreux, déclarant que « des traitements anticancéreux avec une plus grande spécificité pour les cellules cancéreuses et moins de toxicité pour les tissus normaux sont absolument nécessaires » (National Cancer Institute [1991](#)). Cette déclaration est aussi vraie 30 ans plus tard qu'elle l'était en 1991. Nous pensons que l'ImunoBran/MGN-3, associé à d'autres modalités, a des effets bénéfiques importants sur l'immunothérapie du cancer et constitue un pas en avant vers ce besoin critique.

2.4 Conclusion

L'ImunoBran/MGN-3, un nouveau BRM issu du son de riz, inverse la suppression des cellules NK induite par le vieillissement et le cancer. La supplémentation en l'ImunoBran/MGN-3 est donc un outil efficace pour aider à combattre les effets immunologiques du vieillissement et du cancer par l'immunomodulation des cellules NK. Les résultats de nombreuses études suggèrent fortement que ce produit naturel, sûr et non toxique serait utile pour les futures stratégies thérapeutiques des cellules NK dans le traitement du cancer et que l'ImunoBran/MGN-3 devrait être utilisé comme adjuvant aux modalités immunothérapeutiques existantes pour les patients atteints de cancer.

Références

- Albright JW, Albright JF (1983) Age-associated impairment of murine natural killer activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:6371–6375
- 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, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M (2016) 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>
- Bang MH, Van RT, 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
- Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet M-E, Schaefferbeke T (2015) Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 13:211
- Brunda MJ, Rosenbaum D (1984) Modulation of murine natural killer cell activity in vitro and in vivo by recombinant human interferons. *Cancer Res* 44:597–601
- 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
- Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd (2020) ImunoBran. <https://www.daiwa-pharm.com/english/product/Biobran>. Accessed 18 Oct 2020
- Dustin ML, Chan AC (2000) Signaling takes shape in the immune system. *Cell* 103:283–294
- Elsaid AF, Shaheen M, Ghoneum 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
- Endo Y, Kanbayashi H (2003) Modified rice bran beneficial for weight loss of mice as a major and acute adverse effect of cisplatin. *Pharmacol Toxicol* 92:300–303
- Fahey JL, Brosman S, Ossorio RC, O'Toole C, Zigelboim J (1976) Immunotherapy and human tumor immunology. *Ann Intern Med* 84:454–465
- Finn OJ, Lotze MT (2001) A decade in the life of tumor immunology. *Clin Cancer Res* 7:759s–760s
- Ghoneum M (1998a) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M (1998b) Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylane from rice bran (MGN-3). *Int J Immunother* 14:89–99
- Ghoneum M (1999) Immunostimulation and cancer prevention. 7th international congress on anti-aging & biomedical technologies, 11–13 December, Las Vegas, NV, USA
- 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, 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, 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, Jewett A (2000) Production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma 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, Gill G, Wojdani A, Payne C, Alfred LJ (1987) Suppression of basal and corynebacterium parvum-augmented NK activity during chemically induced tumor development. *Int J Immunopharmacol* 9:71–78

- Ghoneum M, Salem F, Gill G, Jackson K, Betru Y, Allen H (1989) NK cell activity and tumor development of age-related variation to 3-methylcholanthrene. In: Ades EW, Lopez C (eds) Natural killer cells and host defense: 5th international natural killer cells workshop, Hilton Head, NC, March 1988. Karger, Basel, pp 278–284
- Ghoneum M, Jackson K, Salem F, Gill G (1991a) Murine inter-sex difference in methylcholanthrene induced tumor and its correlation with NK activity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 4:9–18
- Ghoneum M, Suzuki K, Gollapudi S (1991b) Phorbol myristate acetate corrects impaired NK function of old mice. *Scand J Immunol* 34:391–397
- Ghoneum M, Ghonaim M, Namatalla G, Vojdani A, Alamy M (1996) NK cell activity in hepatocellular carcinoma and its relation to the etiology of the disease. *J Clean Technol Environ Toxicol Occup Med* 5:267–284
- Hajtó T, Horvath A, Papp S (2016) Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *Int J Neurorehabilitation* 3:2–4
- Hazeldine J, Hampson P, Lord JM (2012) Reduced release and binding of perforin at the immunological synapse underlies the age-related decline in natural killer cell cytotoxicity. *Aging Cell* 11:751–759
- Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K (2000) Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 356:1795–1799
- Itoh K, Suzuki R, Umezū Y, Hanaumi K, Kumagai K (1982) Studies of murine large granular lymphocytes. II. Tissue, strain, and age distributions of LGL and LAL. *J Immunol* 129:395–405
- Jacoby HI, Wnorowski G, Sakata K, Maeda H (2001) The effect of MGN-3 on cisplatin and doxorubicin induced toxicity in the rat. *J Nutraceuticals Funct Med Foods* 3:3–12
- Lipton A, Harvey HA, Lawrence B et al (1983) *Corynebacterium parvum* versus BCG adjuvant immunotherapy in human malignant melanoma. *Cancer* 51:57–60
- Lipton A, Harvey HA, Balch CM, Antle CE, Heckard R, Bartolucci AA (1991) *Corynebacterium parvum* versus bacille Calmette-Guérin adjuvant immunotherapy of stage II malignant melanoma. *J Clin Oncol* 9:1151–1156
- Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss GR, Doroshow JH, Jaffe HS, Roper M (1989) Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 7:486–498
- National Cancer Institute (1991) Anticancer model development. NIH Guid 20:8
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L 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
- Rosenberg SA (1988) The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin-2. A review. *Ann Surg* 208:121–135
- Rukavina D, Laskarin G, Rubesa G, Strbo N, Bedenicki I, Manestar D, Glavas M, Christmas SE, Podack ER (1998) Age-related decline of perforin expression in human cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. *Blood* 92:2410–2420
- Saito T, Welker RD, Fukui H, Herberman RB, Chirigos MA (1985a) Development of hyporesponsiveness to augmentation of natural killer cell activity after multiple doses of maleic anhydride divinyl ether: association with decreased numbers of large granular lymphocytes. *Cell Immunol* 90:577–589
- Saito T, Ruffman R, Welker RD, Herberman RB, Chirigos MA (1985b) Development of hyporesponsiveness of natural killer cells to augmentation of activity after multiple treatments with biological response modifiers. *Cancer Immunol Immunother* 19:130–135
- Sato K, Takahashi K, Aoki M, Kamada T, Yagyu S (2012) Dietary supplementation with modified arabinoxylan rice bran (MGN-3) modulates inflammatory responses in broiler chickens. *J Poult Sci* 49:86–93

- Sun C, Sun H, Zhang C, Tian Z (2015) NK cell receptor imbalance and NK cell dysfunction in HBV infection and hepatocellular carcinoma. *Cell Mol Immunol* 12:292–302
- Takahara K, Sano K (2004) Life prolongation and QOL improvement effect of modified arabinoxylan from rice bran (ImunoBran/MGN-3) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Ther* 14:267–271
- Talmadge JE, Herberman RB, Chirigos MA, Maluish AE, Schneider MA, Adams JS, Philips H, Thurman GB, Varesio L, Long C (1985) Hyporesponsiveness to augmentation of murine natural killer cell activity in different anatomical compartments by multiple injections of various immunomodulators including recombinant interferons and interleukin 2. *J Immunol* 135: 2483–2491
- Tazawa K (ed) (2006) ImunoBran/MGN-3 (Rice bran Arabinoxylan Derivative): basic and clinical application to integrative medicine, 1st edn. Iyakyusyuppan, Tokyo
- Terakawa N, Matsui Y, Sato S, Yanagimoto H, Takahashi K, Yamamoto T, Yamao J, Takai S, Kwon A-H, Kamiyama Y (2008) Immunological effect of active hexose correlated compound (AHCC) in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Cancer* 60:643– 651
- Trapani JA, Voskoboinik I (2007) Infective, neoplastic, and homeostatic sequelae of the loss of perforin function in humans. *Adv Exp Med Biol* 601:235–242
- Trotta R, Puorro KA, Paroli M, Azzoni L, Abebe B, Eisenlohr LC, Perussia B (1998) Dependence of both spontaneous and antibody-dependent, granule exocytosis-mediated NK cell cytotoxicity on extracellular signal-regulated kinases. *J Immunol* 161:6648–6656
- Vojdani A, Ghoneum M (1993) In vivo effect of ascorbic acid on enhancement of human natural killer cell activity. *Nutr Res* 13:753–764
- Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, Liu N, Yan C-X (2017) Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 8:730
- Whiteside TL, Herberman RB (1994) Role of human natural killer cells in health and disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1:125–133

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.