

Review Article

Du laboratoire à la table de nuit : l'arabinoxylane de son de riz (MGN-3/ImunoBran) utilisé de plus en plus dans le traitement immunologique de cancer

Ghoneum, M.*

Chaire d'oto-rhino-laryngologie, Université de Médecine et de Sciences naturelles Charles Drew, États-Unis

***Auteur correspondant :** Mamdooh Ghoneum, Université de Médecine et de Sciences naturelles Charles Drew, Chaire d'oto-rhino-laryngologie, 1621 E. 120th Street, Los Angeles, California 90059, États-Unis

Reçu le : 25 juillet 2016 ; Approuvé le : 23 août 2016 ;

Publié le : 26 août 2016

Résumé

Le MGN-3/ImunoBran est de l'hémicellulose dénaturée obtenue à partir de la réaction de l'hémicellulose de son de riz avec de nombreuses enzymes capables d'hydrolyser les hydrocarbures, issues du champignon Shiitaké (lentin du chêne). Au cours des 24 dernières années, notre recherche fondamentale s'est orientée sur l'effet biothérapeutique du MGN-3, étant donné sa faculté d'activer le système immunitaire, sur le cancer. La recherche a été réalisée *in vitro* et dans le cadre d'études sur les animaux et sur les humains. Cet article présente les effets immuno-modulaires du MGN-3 ainsi que le potentiel du produit en tant que médicament contre le cancer. Les études *in vitro* ont démontré que la culture de diverses lignées murines et humaines de cellules cancéreuses avec le MGN-3 avait pour résultat une réduction de leur taux de survie. Les études *in vivo* ont montré par ailleurs que le produit induisait une régression de plusieurs types de tumeurs animales y compris de l'estomac, du neuroblastome et du carcinome d'Ehrlich. En outre, l'action anticancéreuse du MGN-3 a été avérée dans des études cliniques humaines et plusieurs études de cas de patients souffrant de carcinome hépatocellulaire et de cancer en phase de progression et partiellement métastatique. Les patients chez lesquels le traitement conventionnel a été complété par un traitement au MGN-3 ont montré, par rapport à ceux qui n'ont bénéficié que d'un traitement conventionnel : 1) un taux inférieur de récurrence du cancer, 2) un taux supérieur de survie, et 3) une meilleure qualité de vie, caractérisée par une meilleure activité physique, un meilleur appétit, un meilleur sommeil, une meilleure digestion et une réduction des douleurs et de l'anxiété.

Le présent article fait le résumé des recherches pré-cliniques et cliniques réalisées sur le produit MGN-3/ImunoBran depuis qu'il a été breveté en 1992. Diverses études cliniques effectuées sur des animaux et des humains concluant différents types de malignités démontrent qu'il s'agit d'un modificateur potentiel de la réponse biologique (MRB) qui améliore la réactivité cytotoxique des cellules immunitaires luttant contre le cancer telles que les cellules tueuses (NK) et les cellules-T CD8⁺ (par accroissement de leur granulosité), qui stimule la production des interférons IL-2 et IL-12 et qui agit comme un adjuvant naturel des cellules dendritiques (CD). On peut donc l'utiliser dans le cadre des stratégies de vaccination contre les infections et le cancer orientées que l'action des cellules dendritiques. On peut donc qualifier le MGN-3 de MRB exceptionnel étant donné qu'il s'agit d'un produit sûr et non toxique et ne faisant preuve d'aucune hyperréactivité. Le MGN-3 peut devenir un complément immunomodulaire nouveau et prometteur aux moyens immunothérapeutiques existants pour les patients souffrant de cancers.

Mots-clés : ImunoBran ; arabinoxylane ; cellules NK ; cellules dendritiques ; MRB

Introduction

Malgré les progrès thérapeutiques atteints au cours des dernières décennies, le cancer demeure encore la deuxième cause la plus fréquente de décès aux États-Unis [1]. Les résultats du traitement habituel sont, malheureusement, souvent réduits par l'apparition d'une résistance multidrogues pendant le traitement. Les cellules résistantes multidrogues représentent un facteur d'échec de la chimiothérapie, ce dont témoigne le haut taux de récurrence chez la majorité des patients concernés [2,3]. Vu sous cet angle et afin d'augmenter le taux de survie et de réduire les symptômes, il apparaît urgent de définir de nouvelles et meilleures approches en matière de traitement du cancer. L'Institut américain du cancer (NCI) reconnaît aujourd'hui l'importance de l'immunothérapie dans le traitement du cancer. En coopération avec d'autres organismes de santé et praticiens oncologues, l'Institut s'efforce de faire engager le système immunitaire dans la lutte contre le cancer et d'introduire l'immunothérapie dans les protocoles de traitements en combinaison avec d'autres types de traitements oncologiques tels que la thérapie ciblée, la chimiothérapie et les rayonnements.

L'immunothérapie oncologique attire, ces derniers temps, de plus en plus l'attention du fait qu'elle apporte une nouvelle approche qui, de plus, se présente comme prometteuse et est basée sur l'utilisation du système immunitaire propre du patient. La théorie de surveillance immunitaire postule que les cellules effectrices immunitaires peuvent reconnaître et détruire spontanément les cellules cancéreuses naissantes. La tumeur peut se développer lorsque les cellules modifiées échappent aux mécanismes de défense de l'immunité de l'hôte [4-6]. En matière immunothérapeutique, il s'agit de trouver les modificateurs optimaux de la réponse biologique (MRB) capables d'activer la réponse de l'immunité de l'hôte, de sorte que le résultat en soit la destruction des cellules cancéreuses.

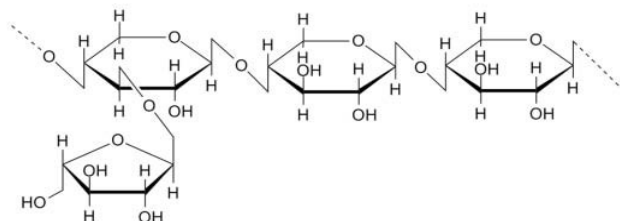


Fig. 1 : Structure chimique du produit MGN-3/ImunoBran

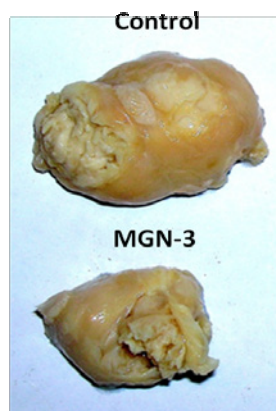


Fig. 2 : Les tumeurs murines accusent une réduction importante en volume et en poids après avoir été traitées au MGN-3/ImunoBran

Plusieurs modificateurs d'origine fongique ou bactérielle ont été développés, cependant la plupart d'entre eux sont liés à de lourds effets secondaires tout en présentant une hyporéactivité. Le MGN-3/ImunoBran, l'arabinoxylane de son de riz, est un MRB qui est remarquable par le fait qu'il possède deux propriétés très importantes, déterminantes pour qu'un MRB fonctionne avec succès : 1) il est sûr, très peu voire non toxique [7-12], et 2) il n'est pas hyporéactif [13,14].

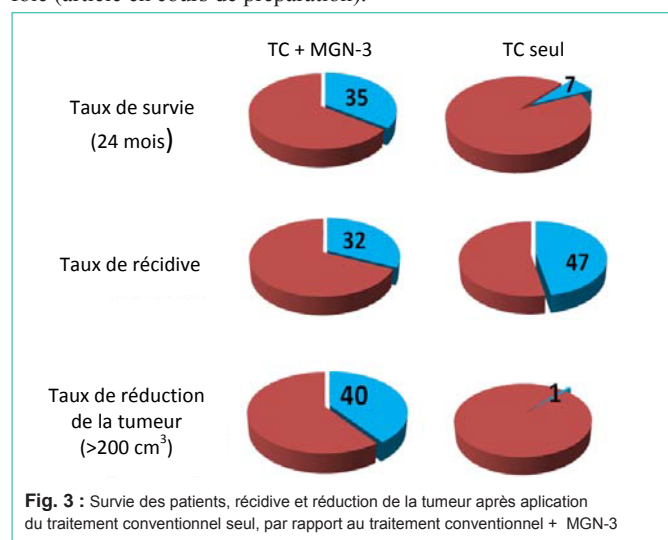
Le son et la fibre sont bénéfiques pour la santé et réduisent le risque de cancer [15], la poussée des cellules colorectales [16] et une quantité d'adénomes intestinaux chez les souris [17]. Plusieurs autres études se sont orientées sur l'effet anti-cancéreux des extraits de la fibre de riz et ses dérivés [18,19], tels que l'IP6 [20] ou encore plusieurs phytostérols et triterpénoïdes [21]. Cet article apporte un aperçu de la recherche détaillée effectuée au cours des 24 dernières années en laboratoire sur le produit MGN-3/ImunoBran. Mettant en évidence son effet anti-cancéreux et ses mécanismes, il montre le potentiel translationnel du produit en tant que nouveau complément au traitement du cancer. Le potentiel thérapeutique du MGN-3 est avéré dans de nombreuses études animales et études cliniques humaines réalisées sur des patients souffrant de différents types de malignités, entre autres, et par un test clinique randomisé de l'effet anti-cancéreux du MGN-3 dans le cas du carcinome hépatocellulaire (CHC) réalisé sur une durée de 3 ans [22].

Le mécanisme par lequel le MGN-3 agit contre le cancer est fondé sur la sensibilisation de l'organisme à la chimiothérapie et la modulation de l'immunité. L'effet de sensibilisation à la chimiothérapie a été traité à l'article [18]. Dans le présent article nous nous concentrons sur l'effet immuno-modulaire se manifestant par la capacité du produit à activer différentes armes du système immunitaire telles que les cellules naturelles tueuses (NK) [9,13,23-26] et les cellules dendritiques (CD) [27-29], et sur la modulation de la production des cytokines comme les interférons [9,23,28,29], l'IL-2 et l'IL-12 [25,28]. L'aperçu des études réalisées indique que le MGN-3 possède un potentiel translationnel à devenir un nouveau complément immuno-modulaire au traitement anti-cancéreux. L'examen profond de ces faits nécessite, bien sûr, une quantité d'essais cliniques.

Recherche préclinique

Une recherche préclinique a été effectuée sur l'effet anticancéreux du MGN-3. Le MGN-3 est une hémicellulose dénaturée obtenue par la réaction de l'hémicellulose du son de riz avec de nombreuses enzymes capables d'hydrolyser les hydrates de carbone extraits du champignon Shiitaké [30]. L'essentiel de sa structure chimique se compose d'un arabinoxylane avec un xylose dans sa chaîne principale, et d'un polymère d'arabinose dans la chaîne secondaire (Fig. 1). Des études antérieures ont montré une baisse dans la survie de différentes lignées de cellules cancéreuses murines et humaines après culture avec le MGN-3. Le produit, en fonction de la quantité et de la durée de la dose appliquée, a réduit le taux de survie des cellules cancéreuses du sein (BCC) MCF-7 et ZR-75-1, cellules métastatiques murines BCC 4T1 [31-33] et myélome multiple humain de lignée cellulaire U266 [34].

Le MGN-3 a également provoqué de manière probante une régression du cancer chez plusieurs types d'animaux atteints de cancers, y compris : 1) chez les souris blanches suisses auxquels on a inoculé des cellules de carcinome d'Ehrlich et où le complément journalier de l'alimentation en MGN-3 (25 mg par kg de masse corporelle) pendant 25 jours a eu pour conséquence la réduction importante du volume et du poids de la tumeur (Fig. 2) [35] ; 2) chez les rats Wistar auxquels on a induit le cancer de l'estomac par le carcinogène méthyl-nitro-nitrosoguanadine (MNNG) où le complément journalier de l'alimentation en MGN-3 (40 mg par kg de masse corporelle) pendant 8 mois a abouti à une réduction importante de la part des individus atteints de dysplasie et d'adénocarcinome ainsi que l'inhibition de l'expression du marqueur de cancer Ki-67 [36] ; 3) chez les souris NOD-scidIL-2R γ atteintes de neuroblastome où on a observé une forte inhibition de la croissance du neuroblastome chez les individus auxquels on avait injecté des cellules NK stimulées au MGN-3 [26] ; 4) chez les souris atteintes de cancer du foie où le traitement au MGN-3 a causé chez les individus souffrant de tumeur une baisse importante de l'incidence du cancer du foie (article en cours de préparation).



Recherche clinique

Plusieurs essais cliniques et études de cas ont été menés pour examiner l'effet anticancéreux du MGN-3. Par exemple, une recherche clinique randomisée portant sur l'effet anticancéreux du produit en présence de carcinome hépatocellulaire (CHC) a été réalisée sur trois années [22]. Soixante-huit patients atteints de CHC (stades I et II de la maladie) ont été divisés en deux groupes : le groupe 1, soigné par un traitement conventionnel (TC), le groupe 2, „TC plus MGN-3“ (1g/jour) où le TC consistait en une chimioembolisation transartérielle huileuse, en une application percutanée d'éthanol, voire la combinaison des deux. Les patients soignés au moyen de la combinaison du traitement conventionnel et du MGN-3 ont présenté, en comparaison avec les patients soignés au moyen du seul traitement conventionnel : 1) une réduction de la taille de la tumeur, 2) une réduction du taux de récurrence du cancer, 3) un taux supérieur de survie, 4) un niveau inférieur d'alpha-fetoprotéine et 5) une baisse de l'alanine-aminotransférase (Fig. 3). En revanche, d'autres modificateurs de réponse biologique, y compris le PSK, lentinan et l'OK-432, n'ont montré aucun effet dans le traitement du CHC combiné avec une chimiothérapie 5-FU [37]. Une autre vaste étude clinique a été réalisée au Japon sur un échantillon de 205 patients souffrant de cancers en progression et partiellement métastatiques soignés par chimiothérapie et MGN-3 (3g/jour) [38]. Les patients traités au MGN-3 ont démontré une plus longue espérance de vie et un meilleur appétit. Dans une autre étude, 16 patients atteints de cancer en stade IV soignés à la chimiothérapie suivie de l'administration de MGN-3 (3 g/jour) pendant 6 mois n'ont eu aucune perte de poids et on a enregistré une augmentation de l'activité des cellules NK [39]. Dans une étude supplémentaire effectuée sur 5 patients, on a noté, après le traitement au MGN-3, une amélioration des paramètres des marqueurs tumoraux [40]. Une étude récente réalisée par Golombick et coll. en Australie a examiné l'effet de la combinaison du MGN-3 avec la curcumine dans le traitement des patients en stade précoce des tumeurs lymphatiques touchant les cellules B (gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique de stade 0/1). Les patients qui étaient soignés depuis 6 mois ou plus longtemps par un traitement administré oralement à la curcumine sont passés au traitement combiné MGN-3 (2g/jour) et curcumine sur une durée de 6 mois supplémentaires. Le traitement combiné a provoqué chez les patients neutropéniques une augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles et une baisse de la vitesse élevée de sédimentation des globules rouges (VS) [41].

Le MGN-3 a été examiné également dans le cadre de plusieurs études de cas. Dans un des cas, un groupe de médecins de la Clinique Mayo de Jacksonville, Floride, a décrit les effets du MGN-3 sur ses patients ainsi : „les volumes des masses dans les poumons n'ont cessé de diminuer et l'examen tomographique effectué au bout de 34 mois de traitement a constaté que la tumeur était indétectable“ [42]. Dans un autre cas, une femme âgée de 64 ans souffrant de cancer en phase terminale au pronostic extrêmement mauvais (récidive de cancer du colorectum avec métastases ombilicales), la combinaison de la chimiothérapie avec le MGN-3 a eu pour conséquence la prolongation de sa vie (2a ans) et une amélioration de sa qualité de vie [43].

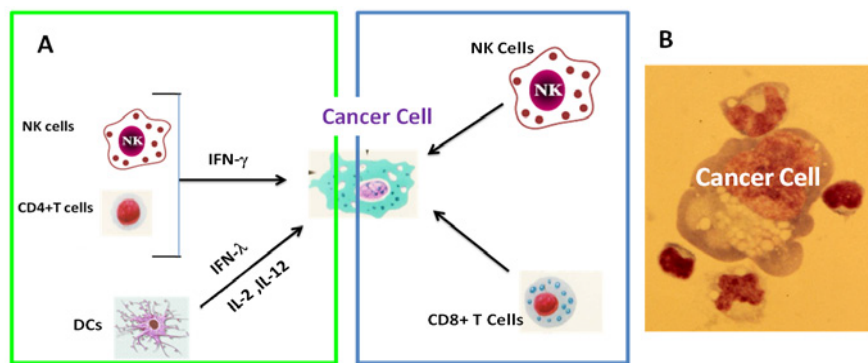


Fig. 4A et 4B : Le MGN-3/ImunoBran accroît la capacité d'attaque des différentes cellules immunitaires envers les cellules cancéreuses. (A) Schéma de l'amélioration de la réponse cytotoxique des cellules immunitaires avec effet anticancéreux et de la création de différentes cytokines sous l'influence du produit. (B) Le MGN-3 améliore la capacité des différentes cellules immunitaires à se lier aux cellules cancéreuses. À noter la boursoufflure formée au niveau de la membrane de la cellule cancéreuse et la présence de vacuoles (coloration de Giemsa).

Récemment, la société Hajto et al. en Hongrie et en Suisse a fait état d'une rémission totale chez deux patients ayant subi une chimiothérapie suivie d'un traitement immunitaire, y compris au MGN-3. La première patiente avait un sarcome de l'utérus et de l'ovaire [44], le second patient avait un adénocarcinome pulmonaire [45]. Hajto et al. a rapporté également des observations concernant la qualité de vie de 35 patients souffrant de différents types de cancers et chez qui le traitement avait été complété par l'administration du MGN-3 [46]. On a observé chez eux une nette amélioration de l'activité physique et de l'appétit (66-71%), du sommeil et de la digestion (40-43%) ainsi qu'une réduction des douleurs, des angoisses et de l'apparition d'effets secondaires tout au long de la thérapie anticancéreuse.

Immunomodulation

Le mécanisme des effets anti-cancéreux du MGN-3/ImunoBran mentionné dans les études des recherches pré-cliniques et cliniques est fondé sur la capacité de la substance à agir en tant que fort modificateur de la réponse biologique (MRB). Les figures 4A et B présentent un schéma illustrant l'amélioration de l'attaque anti-cancéreuse déclenchée par le système immunitaire sous l'influence du MGN-3, y compris la réactivité cytotoxique des cellules immunitaires à effet anti-cancéreux telles que les cellules NK et les cellules-T CD8+, d'une part, et la modulation de la production des cytokines telles que l'interféron-gamma (IFN- γ), -lambda (IFN- λ), l'IL-2 et l'IL-12, d'autre part.

L'activité des cellules immunitaires a été testée dans le cadre d'études *in vitro* et *in vivo* effectuées sur des cellules de la rate, ou sur des lymphocytes humains issus du sang périphérique (PBL). L'effet bénéfique du MGN-3 en tant que MRB a été établi selon des observations réalisées du point de vue de 1) sa sécurité, 2) sa réponse en fonction du dosage, 3) la durée de l'effet, 4) l'hyporéactivité et 5) l'efficacité en matière de modulation des cellules immunitaires, et les mécanismes soulignant son effet immunomoduleur. Ci-après un aperçu des études ciblées sur les différents types de cellules et de cytokines.

Cellules NK : les cellules NK libèrent spontanément leur cytotoxicité en présence d'un large spectre de tumeurs malignes et de cellules affectées de virus, et jouent donc un rôle-clé en première ligne de défense contre le cancer et les infections virales [4,47,48]. Les cellules NK viennent d'abord s'attacher aux cellules cancéreuses, leur injectent des granules qui forment des trous causant ainsi finalement leur mort. Plusieurs études ont montré que le MGN-3 était un MRB potentiel capable d'améliorer l'activité des cellules NK *in vitro*. Par exemple, le traitement de lymphocytes de la rate issus de souris de souche C57BL/6 âgées a provoqué une augmentation de l'activité des cellules NK ($p < 0.01$) [24]. Le PBL cultivé avec du MGN-3, ainsi que les cellules NK purifiées provenant d'individus en bonne santé ont montré une augmentation importante de la fonction cytotoxique des cellules NK [9,23]. Lors d'un test réalisé récemment dans lequel les cellules NK humaines cultivées avec du MGN-3 ont été testées sur un panel de lignées de cellules cancéreuses humaines K562, Jurkat, A673, NB1691, A-204, RD, et RH-30, une croissance de l'activité cytotoxique a été avérée. Cette augmentation d'activité des cellules NK allait de paire avec l'élévation de l'expression des récepteurs CD25 et CD69 associés à l'activation sur les cellules NK par rapport au groupe de contrôle de cellules non traitées [26].

Le MGN-3 améliore par ailleurs également l'activité cytotoxique des cellules NK murines *in vivo*. Dans une des études on a examiné l'effet du MGN-3 sur l'activité des cellules NK chez des souris âgées, âge associé ordinairement à un déclin des fonctions immunitaires [24]. Des individus provenant de deux souches (C57BL/6 et C3H) et âgés de 18 mois ont montré une baisse significative de l'activité des cellules NK. Cependant, le traitement au MGN-3, administré par voie orale et par injections intrapéritonéales, a provoqué une augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles au niveau de la rate et du péritoine. Cet accroissement d'activité était déjà enregistré après 2 jours de traitement seulement (Fig. 5A) et allait de paire avec une croissance du pourcentage de conjugués de cellules NK et de cellules tumorales cibles YAC-1 et avec une augmentation du contenu de granules à l'intérieur des cellules NK. Les effets immunomoduleurs du MGN-3 ont été constatés également chez les animaux souffrant de tumeur tels qu'une hausse de l'activité des cellules NK chez les souris affectées du carcinome d'Ehrlich [35], qu'un nombre plus élevé des lymphocytes chez les rats Wistar atteints de cancer de l'estomac [36], ainsi qu'une stimulation de la cytotoxicité des cellules NK en présence d'un neuroblastome et une augmentation sélective de l'expansion des cellules NK [26].

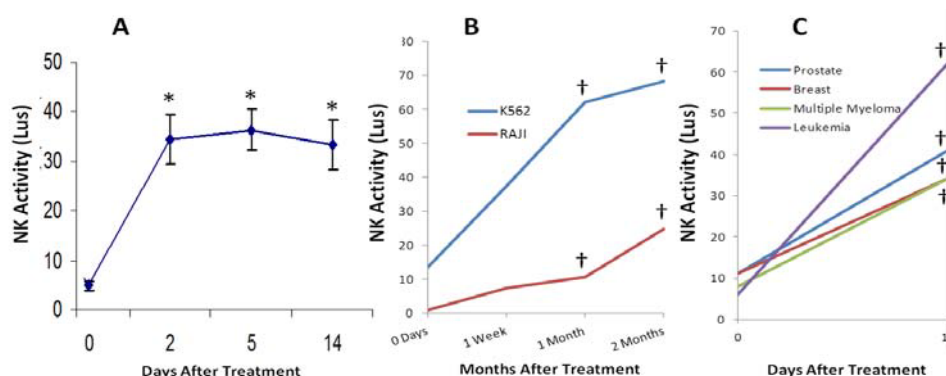


Fig. 5A-C : Le MGN-3 améliore l'activité des cellules NK *in vivo*. (A) Souris âgées (B) individus humains à immunité affaiblie et (C) patients avec différents types de tumeurs. Valeur statistique significative à $p < 0,01$, $^{\dagger}p < 0,001$.

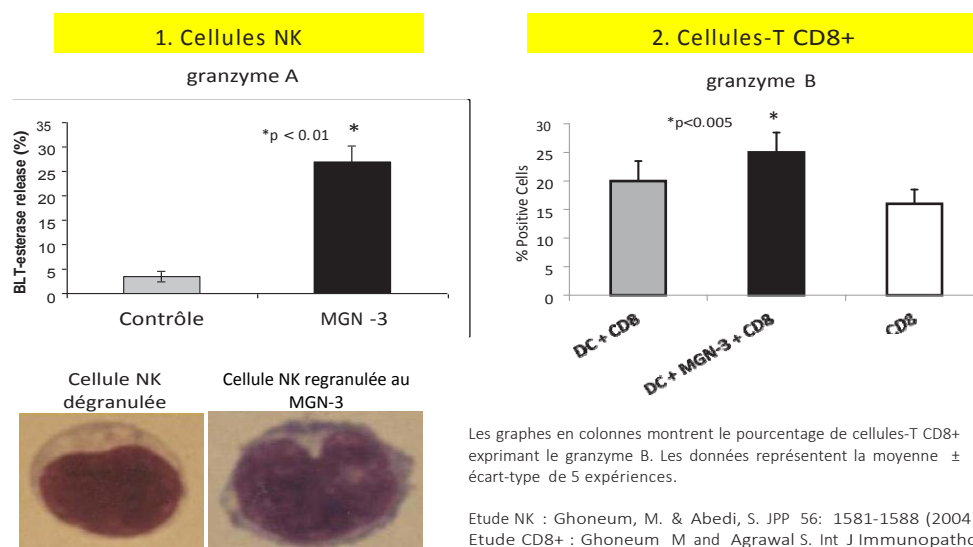


Fig. 6 : Le MGN-3 augmente le contenu en granules des cellules NK et cellules-T CD8+ ce qui, en conséquence, améliore leur réaction cytotoxique.

D'autres études ont démontré que l'administration du MGN-3 chez les humains causait une augmentation de l'activité des cellules NK. L'administration orale du MGN-3 à raison de 15, 30 et 45 mg/kg/jour chez 24 individus a accru l'activité des cellules NK de manière significative et variant en fonction du dosage (Obr. 5B) [9]. Le traitement au MGN-3 a eu également pour conséquence une nette croissance de l'activité des cellules NK chez les patients cancéreux constatée déjà au bout de 2 semaines (Fig. 5C) [13]. Dans une autre étude encore, on a démontré la hausse de l'activité des cellules NK chez 48 patients atteints d'un myélome multiple après 1 et 2 mois de traitement au MGN-3 comparativement au groupe de base et au groupe placebo [25]. De plus, la société Hajto et al. a rapporté une augmentation des valeurs des cellules NK dans le circuit sanguin des individus en bonne santé après 24 heures d'administration du MGN-3 (15 mg/kg/jour) combiné avec de l'extrait de gui [44]. D'autre part, selon une étude antérieure, le traitement à l'aide du MGN-3 n'a eu aucun impact sur les valeurs de la population totale de cellules NK et leurs sous-ensembles (CD56+, CD16+) [9]. La combinaison des traitements mentionnée dans l'étude de Hajto et al. pourrait expliquer la différence apparue entre les deux études concernant les niveaux des cellules NK en circulation.

Les cellules NK et les cellules-T CD8+ identifient les cellules infectées par le virus ou modifiées et les détruisent au moyen d'une exocytose granulaire, c'est-à-dire en lâchant des granules cytotoxiques dans les cellules cibles et provoquant ainsi leur mort rapide [49]. Les patients atteints de cancer présentent souvent une activité réduite des cellules NK à cause de taux bas, voire de l'absence de perforine et de granzyme dans les granules [50-52]. Plusieurs études ont montré que le traitement au moyen de MGN-3 provoquait une augmentation du contenu en granules (perforine et granzyme-B), ce qui a été prouvé morphologiquement et par analyse biochimique (Fig. 6) [13,24]. Le traitement au MGN-3 a eu de plus pour conséquence l'amélioration de la capacité des cellules NK à se lier aux cellules cancéreuses (Fig. 7).

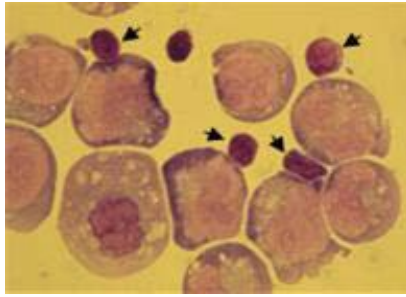


Fig. 7 : le MGN-3 stimule la liaison des cellules NK (marquées de flèches) aux cellules cancéreuses.

Cellules dendritiques (CD) : Nos travaux et ceux des autres confirment que le MGN-3 possède également la faculté d'activer les cellules dendritiques humaines issues de monocytes *in vitro* [27-29]. Les cellules dendritiques sont considérées comme les plus influentes des cellules présentatrices d'antigène (APC). Elles créent une liaison entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, et elles font partie des cellules principales génératrices d'une réponse immunitaire anti-cancéreuse. Les cellules dendritiques matures sont capables de migrer dans les organes lymphatiques pour présenter les antigènes aux cellules-T naïves et déclencher les mécanismes de réponse immunitaire adaptative [53,54].

A/ Le MGN-3 active les cellules dendritiques humaines. Le MGN-3 apparaît comme un activateur puissant de la maturation et du fonctionnement des cellules dendritiques. Il régule à la hausse l'expression des molécules co-stimulatrices CD80 et CD86 exprimées sur les cellules dendritiques matures. Celles-ci stimulées provoquent une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires et immunorégulatrices, y compris IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IL-12p40, et des bas taux d'IL-12p70 et IL-2 [28], et des interférons du type III (-IFN lambda, IL29) [29]. Bien que le mécanisme qui régit les effets stimulants du MGN-3 sur les cellules dendritiques ne soit pas bien clair, il est possible que le MGN-3 signale les chemins par lesquels les processus d'activation des cellules et la production des cytokines doivent être mis en place en se liant aux récepteurs superficiels des cellules (TLRs, lectines de type C) ou sur les récepteurs intracellulaires (inflammasome NLRP3) [27-29].

B/ Le MGN-3 améliore la naissance des cellules-T CD8+ cytotoxiques par l'intermédiaire d'une régulation à la hausse de l'expression des clusters de différenciation 205 (DEC 205) sur les cellules dendritiques. Plusieurs rapports indiquent le rôle-clé des réponses des DEC-205 et des cellules-T CD8+ face aux cancers et aux virus [55]. Les données de notre étude récente montrent que la seule stimulation des cellules dendritiques au moyen du MGN-3 provoque une haute cytotoxicité des cellules T CD8+. Les cellules dendritiques stimulées par le MGN-3 ont induit des niveaux importants de cellules-T CD8+ granzyme B positives. Ces observations s'associent à une plus grande expression des DEC-205 et à la production d'IFN de type III [29].

C/ Les cellules dendritiques stimulées par le MGN-3 ont induit une prolifération des cellules-T CD4+ et leur production de cytokines. Le traitement au MGN-3, de manière probante, stimule les cellules dendritiques pour provoquer une prolifération des cellules-T CD4+ et leur production de cytokines IFN- γ , IL-10, et IL-17 [28]. Ainsi le MGN-3 fonctionne-t-il comme un adjuvant naturel servant à l'activation des cellules dendritiques et qui peut être utilisé dans le cadre des stratégies de vaccinations à base de cellules dendritiques contre les infections et le cancer.

Une autre étude du MGN-3 a été réalisée sur des cellules dendritiques provenant de patients souffrant de myélome multiple. Celle-ci a montré que l'administration orale de MGN-3 avait pour résultat une augmentation significative des taux de cellules dendritiques myéloïdes en circulation, de même qu'une hausse remarquable du rapport mDC/pDC au bout de 3 mois ($p=0,030$) [25].

Prolifération des lymphocytes T et B : l'effet du MGN-3 sur la prolifération des lymphocytes T et B a été examiné *in vivo*. On a administré à des individus en bonne santé du MGN-3 par voie orale à raison de 15 mg/kg/jour pendant 2 mois. Leurs cellules mononucléaires ont été cultivées avant et après le traitement en présence ou en absence de phytohémagglutinine (PHA), de concanavaline A (Con A) et de mitogène de phytohaque (PWM). Le traitement au MGN-3 a accru de manière importante la prolifération des cellules mononucléaires en présence de PHA, Con A et PWM (137% - 146%) [30]. Pareillement, une augmentation de la prolifération des cellules-T et -B dans la réponse à la PHA, à la Con A et au PWM a été observée auprès de 5 patients souffrant du cancer de différents types après un mois d'utilisation du MGN-3 (à raison de doses de 3 g/jour) ($p<0,001$) [13].

Lymphocytes T régulateurs (T reg) : les cellules T reg ou les lymphocytes CD4+CD25+ jouent un rôle crucial dans la suppression de la réponse immunitaire cytotoxique antitumorale [56], y compris concernant leur effet supprimeur sur l'activité des cellules NK [57]. L'on suppose donc que tout modificateur de réponse biologique capable de contrecarrer l'activité des lymphocytes T régulateurs pourrait influencer positivement la progression de la maladie néoplasique. La société Lissoni et al. [58], en Italie, a examiné l'effet du MGN-3 sur le nombre absolu des cellules T régulatrices et leur rapport envers le total des cellules-T CD4+ (TH) sur un échantillon de 22 patients atteints de tumeur solide et dont 16 avaient une tumeur solide métastatique incurable. Le traitement au MGN-3 pendant deux mois a conduit pour résultat à un nombre croissant de cellules TH et une réduction du nombre de cellules T régulatrices. L'accroissement et la réduction de la population étaient

statistiquement insignifiants comparativement aux valeurs de base, mais l'augmentation du ratio moyen TH/T reg était statistiquement significatif ($p < 0,025$).

Macrophages : il s'avère que le MGN-3 active les macrophages péritonéaux murines et lignées de cellules macrophages [59] et améliore l'activité phagocytaire des phagocytes humains (neutrophiles et monocytes). Ceci peut accroître la phagocytose d'*Escherichia coli* (*E. coli*) et déclencher une inflammation oxydante. Il est aussi associé à une induction significative de cytokines, y compris de TNF- α , IL-6, IL-8, et IL-10 [60]. Ceci laisse supposer que le MGN-3 module la fonction phagocytaire des cellules et peut être donc utile pour les patients à l'immunité affaiblie.

Interférons (IFN) : il est prouvé que l'IFN- γ et l'IFN- λ exercent une activité anti-tumorale [61-64]. Il a été observé que le traitement au MGN-3 de lymphocytes humains issus de sang périphérique augmentait la production d'IFN- γ [9,23] et stimulait la production d'IFN- γ chez les cellules-T CD4⁺ induites par les cellules dendritiques humaines [28]. Le MGN-3 provoque également la production d'IFN- λ par les cellules dendritiques humaines (Fig. 4) [29]. Par ailleurs, les tests *in vivo* ont examiné l'influence des régimes complétés de MGN-3 sur la production de cytokines [65]. Des poulets nourris avec un régime complété de 100ppm de MGN-3 ont accusé, comparativement aux poulets du groupe de contrôle, des niveaux nettement plus élevés d'IFN- γ mRNA de la rate. D'autres études ont enregistré, après le traitement au MGN-3 chez les souris atteintes de carcinome d'Ehrlich, des taux augmentés d'IFN- γ ($p < 0,01$) [35]. De manière semblable, on a observé chez les patients souffrant de myélome multiple, après deux mois de traitement au MGN-3, une élévation des taux d'IFN- γ [25].

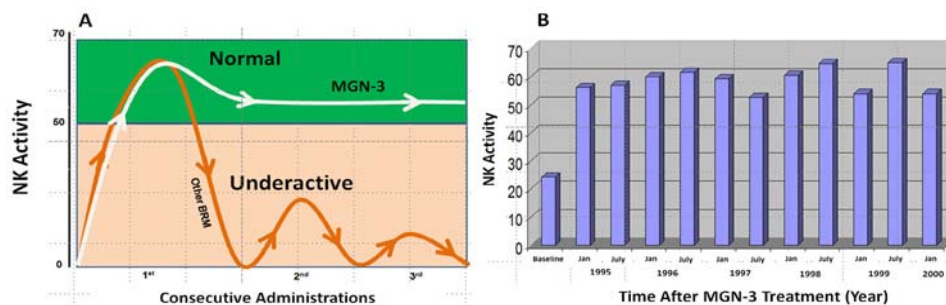


Fig. 8A et B : Effet du traitement à long terme au MGN-3 sur l'activité des cellules NK humaines. (A) Schéma de l'activité des cellules NK dans le cas du traitement à long terme au MGN-3 comparativement aux autres MRB. (B) Huit patientes souffrant de cancer du sein ont été soignées au MGN-3 appliqué sous une concentration de 45 mg/kg/jour pendant 5 ans. L'activité a été examinée au ratio effecteur : cible 100:1. Celle des cellules NK était examinée tous les semestres au moyen du test 51Cr-release standard où les cellules K562 ont servi de cellules cibles. À noter le maintien à haut niveau de l'activité des cellules NK après le traitement au MGN-3 par comparaison avec les valeurs de base.

Interleukines : L'IL-2 et l'IL-12 sont vraisemblablement les cytokines anti-cancéreuses principales du corps humain. Il est démontré que le MGN-3 stimule les cellules dendritiques *in vitro*, ce qui a pour conséquence une croissance de la production d'IL-2 [28]. De plus, il a été établi que le MGN-3 augmentait la production d'IL-12 chez 30 patients souffrant de myélome multiple. On a enregistré en effet chez ces patients une augmentation d'IL-12 dès la fin du premier mois après ingestion du MGN-3 et une nouvelle hausse après deux mois ($p \leq 0,001$) [25].

Le caractère unique du MGN-3

Le MGN-3 est un modificateur de réponse biologique unique en son genre de par le fait qu'il ne présente pas d'hyporéactivité. L'hyporéactivité des cellules tueuses naturelles apparaît comme un problème sérieux auquel les médecins travaillant dans le domaine de l'immunothérapie se heurtent depuis longtemps et elle concerne de nombreux MRB. Plusieurs études ont montré qu'une seule administration de MRB améliorerait de manière significative l'activité des cellules NK alors que l'administration réitérée du même MRB aboutissait à un affaiblissement de ladite activité [66-69]. Autrement dit, la réponse au MRB s'estompe progressivement avec le temps. Or, exceptionnellement, le MGN-3 ne présente pas d'hyporéactivité. L'administration orale de MGN-3 à des patients atteints de cancer pendant cinq ans a eu pour résultat une amélioration de l'activité des cellules NK sachant que celle-ci s'est maintenue à un haut niveau tout au long de cette période de cinq ans (Fig. 8A et B) [13,14]. Étant donné le caractère des autres modificateurs de réponse biologique, l'absence d'hyporéactivité chez le MGN-3 en fait un produit vraiment unique en son genre.

Sécurité biologique du MGN-3

Le MGN-3 est une substance avérée sûre et non toxique, ce dont témoigne les données suivantes : 1) la LD50 (dose mortelle à laquelle 50 % de la population testée meurt) est dans le cas du MGN-3 supérieure à 36 g/kg ; 2) le test d'Ames de mutagenèse a été négatif ; 3) l'étude de toxicité subchronique (étude alimentaire effectuée sur une durée de 28 jours sur des chiens de race Beagle), l'étude d'antigénicité effectuée sur des cochons d'Inde et le test de génotoxicité – tous ces tests ont démontré la non-toxicité du MGN-3 [7,8]. De surcroît, la toxicité du MGN-3 en ce qui concerne les humains a été testée par une analyse chimique du sang Panel 20 qui comprenait les enzymes hépatiques (SGOT a SGPT). Après des mois de traitement, aucun de ces paramètres ne présentait d'anormalité par rapport aux valeurs de base [9]. Des études antérieures ont montré par ailleurs le potentiel du MGN-3 à réduire les effets chimiotoxiques chez les souris et chez les humains atteints de cancer, y compris sa capacité de protéger les individus contre une perte importante de poids provoquée par le traitement à la cisplatine chez les souris [10] et à la cisplatine plus adriamycine chez les rats [11]. De plus, selon les résultats des mesures de qualité de vie enregistrés chez les patients

atteints de cancer soignés par chimiothérapie et MGN-3, ceux-ci ont noté une amélioration significative de leur appétit ainsi que d'autres paramètres de la qualité de vie [12,46].

Récemment l'office américain du contrôle des aliments et des médicaments (Food and Drug Administration) a approuvé l'ipilimumab pour le traitement des stades avancés de mélanome. L'Ipilimumab se trouve être un isotype G1 d'immunoglobuline (Ig) d'anticorps monoclonal anti-CTLA-4 entièrement humanisé et dont il est prouvé qu'il augmente la survie des patients atteints de mélanome métastatique [70,71]. Plusieurs études ont montré toutefois que des effets indésirables relatifs à l'immunité apparaissaient chez un nombre important de patients [72,73]. En revanche, il est prouvé que l'effet du MGN-3 en tant que modificateur de réponse biologique ne provoque aucun effet secondaire ni même après une longue durée d'utilisation - 8 mois chez les animaux [36] et 5 ans chez les hommes [13,14]. En plus, le MGN-3 est sur le marché depuis qu'il a été breveté, soit depuis 1992, et se vend dans environ 49 pays, et aucune plainte grave n'a été enregistrée concernant les effets secondaires ou effets indésirables relatifs à l'immunité.

Conclusion

Les études présentées dans ce rapport indiquent clairement que le MGN-3/ImunoBran, complément alimentaire extrait du son de riz, agit contre le cancer au moyen d'un mécanisme impliquant un effet immunomodulateur. Globalement, les données laissent supposer que le MGN-3 peut être utilisé chez les patients atteints de cancer comme un complément des modes de traitement immunitaire existants.

Remerciements

Je désire remercier ici mon collègue et collaborateur, le Dr. S. Gollapudi, UC Irvine, pour ses avis critiques et ses conseils lors de l'élaboration de cet article.

Bibliographie

- Hoyert DL, Xu J. Deaths: Preliminary Data for 2011. *Nat Vital Stat Rep*. 2012; 61: 5-6.
- Krishnan SR, Jaiswal R, Brown RD, Luk F, Bebawy M. Multiple myeloma and persistence of drug resistance in the age of novel drugs (Review). *Int J Oncol*. 2016; 49: 33-50.
- Arnason T, Harkness T. Development, maintenance, and reversal of multiple drug resistance: At the crossroads of TFPI1, ABC transporters and HIF1. *Cancers*. 2015; 7: 2063-2082.
- Herberman RB. Possible role of natural killer cells and other effector cells in immune surveillance against cancer. *J Invest Dermatol*. 1984; 83: 137-140.
- Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 235-271.
- Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1329-1341.
- Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. ImunoBran rice bran arabinoxylan compound.
- Tazawa K. ImunoBran/MGN-3 (Rice Bran Arabinoxylan Derivative): Basic and clinical application to integrative medicine. Iyakushuppan Co. Publishers. 2006; 18-22.
- Ghoneum M. Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3). *Int J Immunotherapy*. 1998; XIV: 89-99.
- Endo Y, Kanbayashi H. Modified rice bran beneficial for weight loss of mice as a major and acute adverse effect of cisplatin. *Pharmacol Toxicol*. 2003; 92: 300-303.
- Jacoby HI, Wnorowski G, Sakata K, Maeda H. The effect of MGN-3 on cisplatin and doxorubicin induced toxicity in the rat. *J Nutraceuticals, Functional & Medical Foods*. 2001; 3: 3-11.
- Takahara K, Sano K. The life prolongation and QOL improvement effect of rice bran arabinoxylan derivative (MGN-3. Bio-Bran) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Therapy*. 2004; 14: 267-271.
- Ghoneum M, Brown J. NK immunorestitution of cancer patients by MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran (study of 32 patients followed for up to 4 years). Watson RR, Preedy V, Zibadi S. In: Wheat and rice in disease prevention and health. Anti-aging medical therapeutics. Vol. III. Klatz R, Goldman R. 1999; 217-226.
- Ghoneum M. Immunostimulation and cancer prevention. 7th Int Congress on Anti-aging and Biomedical Technologies. December 11th-13th; Las Vegas, NV USA. 1999.
- Watson RR, Preedy V, Zibadi S. Wheat and rice in disease prevention and health. Science & Technology. Elsevier. 2014.
- Forster GM, Raina K, Kumar A, Kumar S, Agarwal R, Chen M, et al. Rice varietal differences in bioactive bran components for inhibition of colorectal cancer cell growth. *Food Chem*. 2013; 141: 1545-1552.
- Verschöyle RD, Greaves P, Cai H, Edwards RE, Steward WP, Gescher AJ. Evaluation of the cancer chemopreventive efficacy of rice bran in genetic mouse models of breast, prostate and intestinal carcinogenesis. *Br J Cancer*. 2007; 96: 248-254.
- Ghoneum M. Apoptosis and arabinoxylan rice bran. In: Wheat and rice in disease prevention and health. Watson RR, Preedy V, Zibadi S. Science & Technology Book. Elsevier. 2014; 399-404.
- Nam SH, Choi SP, Kang MY, Kozukue N, Friedman M. Antioxidative, antimutagenic and anticarcinogenic activities of rice bran extracts in chemical and cell assays. *J Agric Food Chem*. 2005; 53: 816-822.
- Shafie NH, Esa NM, Ithnin H, Akim AM, Saad N, Pandurangan AK. Preventive inositol hexaphosphate extracted from rice bran inhibits colorectal cancer through involvement of Wnt/ β -Catenin and COX-2 Pathways. *Biomed Res Int*. 2013; 681027-681037.
- Suttitarn P, Chumpolsri W, Mahatheeranon S, Luangkamin S, Teepsawang S, Leardkamolkarn V. Structures of phytosterols and triterpenoids with potential anti-cancer activity in bran of black non-glutinous rice. *Nutrients*. 2015; 7: 1672-1687.

22. Bang MH, Van Riep T, Thinh NT, Song le H, Dung TT, Van Truong L, et al. 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.* 2010; 30: 5145-5151.
23. Ghoneum M, Jewett A. 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.* 2000; 24: 314-324.
24. Ghoneum M, Abedi S. Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *J Pharmacy Pharmacol.* 2004; 56: 1581-1588.
25. Cholujoja D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J, et al. MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62: 437-445.
26. Perez-Martinez A, Valentin J, Fernandez L, Hernandez-Jimenez E, Lopez-Collazo E, Zerbés P, et al. Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma *in vitro* and *in vivo*. *Cytotherapy.* 2015; 17: 601-612.
27. Cholujoja D, Jakubikova J, Sedlak J. ImunoBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma.* 2009; 56: 89-95.
28. Ghoneum M, Agrawal S. Activation of human monocyte-derived dendritic cells *in vitro* by biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24: 941-948.
29. Ghoneum M, Agrawal S. MGN-3/ImunoBran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells *via* upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014; 27: 523-530.
30. Ghoneum M. Anti-HIV activity *in vitro* of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem. Biophys Res Commun.* 1998; 243: 25-29.
31. Ghoneum M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res.* 2005; 25: 859-870.
32. Gollapudi S, Ghoneum M. MGN-3/ImunoBran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev.* 2008; 32: 1-6.
33. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA. Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/ImunoBran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel *in vitro*. *Anticancer Res.* 2014; 34: 81-87.
34. Ghoneum M, Gollapudi S. Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 *in vitro*. *Neoplasma.* 2011; 58: 118-123.
35. Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M. *In vivo* tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/ImunoBran on Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer.* 2008; 60: 235-244.
36. Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M. 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.* 2016; 1-9.
37. Suto T, Fukuda S, Moriya N, Watanabe Y, Sasaki D, Yoshida Y, et al. Clinical study of biological response modifiers as maintenance therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 33: 145-148.
38. Takahara K, Sano K. The life prolongation and QOL improvement effect of rice bran arabinoxylan derivative (MGN-3. Bio-Bran) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Therapy.* 2004; 14: 267-271.
39. Tsunekawa H. Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2004; 14: 295-302.
40. Okamura Y. The clinical significance of ImunoBran in the immunotherapy for cancer. *Clinical Pharmacol Therapy.* 2004; 14: 289- 294.
41. Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. Addition of rice bran arabinoxylan to curcumin therapy may be of benefit to patients with early-stage B-cell lymphoid malignancies (monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, or stage 0/1 chronic lymphocytic leukemia): A preliminary clinical study. *Integr Cancer Ther.* 2016; 15: 183-189.
42. Markus J, Miller A, Smith M, Orenge I. Metastatic hemangiopericytoma of the skin treated with wide local excision and MGN-3. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 145-147.
43. Kawai T. A case of a patient with umbilical metastasis of recurrent cancer (Sister Mary Joseph's Nodule, SMJN) who has survived for a long time under immunomodulatory supplement therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2004; 14: 281-288.
44. Hajto T, Baranyai L, Kirsch A, Kuzma M, Perjesi P. Can a synergistic activation of pattern recognition receptors by plant immunomodulators enhance the effect of oncologic therapy? Case report of a patient with uterus and ovary sarcoma. *Clin Case Rep Rev.* 2015; 1: 235-238.
45. Hajto T, Horvath A, Baranyai L, Kuzma M, Perjesi P. Can the EGFR inhibitors increase the immunomodulatory effects of standardized plant extracts (mistletoe lectin and arabinoxylan) with clinical benefit? Case report of a patient with lung adenocarcinoma. *Clin Case Rep Rev.* 2016; 2: 456-459.
46. Hajto T, Horvath A, Papp S. Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *Int J Neurorehabilitation.* 2016; 3: 1-3.
47. Herberman RB. Possible role of NK cells in host resistance against tumors and diseases. *Clin Immunol Allergy.* 1983; 3: 479-494.
48. Moretta L, Bottino C, Pende D, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: their origin, receptors and function. *Eur J Immunol.* 2002; 32: 1205-1211.
49. Cullen SP, Martin SJ. Mechanisms of granule-dependent killing. *Cell Death Differ.* 2008; 15: 251-262.
50. Cullen SP, Brunet M, Martin SJ. Granzymes in cancer and immunity. *Cell Death Differ.* 2010; 17: 616-623.
51. Brennan AJ, Chia J, Trapani JA, Voskoboinik I. Perforin deficiency and susceptibility to cancer. *Cell Death Differ.* 2010; 17: 607-615.
52. Ewen CL, Kane KP, Bleackley RC. A quarter century of granzymes. *Cell Death Differ.* 2012; 19: 28-35.
53. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998; 392: 245-252.

54. Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res.* 2002; 4: 127–132.
55. Bozzacco L, Trumpfheller C, Siegal FP, Mehndru S, Markowitz M, Carrington M, et al. DEC-205 receptor on dendritic cells mediates presentation of HIV gag protein to CD8+ T cells in a spectrum of human MHC I haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 1289-1294.
56. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G. *Ex vivo* isolation and characterization of CD4+CD25+ T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med.* 2001; 193: 1303-1310.
57. Smyth MJ, Teng MWL, Swann J, Kyriassoudis K, Godfrey DI, Hayakawa Y. CD4+CD25+ T regulatory cells suppress NK cell-mediated immunotherapy of cancer. *J Immunol.* 2006; 176: 1582-1587.
58. Lissoni P, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Vigore L, Rovelli F, et al. Modulation of the anticancer immunity by natural agents: inhibition of T regulatory lymphocyte generation by arabinoxylan in patients with locally limited or metastatic solid tumors. *Cancer Therapy.* 2003; 6: 1011-1016.
59. Ghoneum M, Matsuura M. Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2004; 17: 283-292.
60. Ghoneum M, Matsuura M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran (MGN3/ImunoBran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells *in vitro*. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008; 21: 87-95.
61. Ni C, Wu P, Zhu X, Ye J, Zhang Z, Chen Z, et al. IFN- γ selectively exerts pro- apoptotic effects on tumor-initiating label-retaining colon cancer cells. *Cancer Lett.* 2013; 336: 174-184.
62. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons: Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA.* 1991; 266: 1375–1383.
63. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 460–475.
64. Li Q, Kawamura K, Ma G, Iwata F, Numasaki M, Suzuki N, et al. Interferon- λ induces G1 phase arrest or apoptosis in oesophageal carcinoma cells and produces anti-tumour effects in combination with anti-cancer agents. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 180-190.
65. Sato K, Takahashi K, Aoki M, Kamada T, Yagyu S. Dietary supplementation with modified arabinoxylan rice bran (MGN-3) modulates inflammatory responses in broiler chickens. *J Poult Sci.* 2012; 49: 86-93.
66. Brahmi Z. Nature of natural killer cell hyporesponsiveness in the Chediak- Higashi syndrome. *Hum Immunol.* 1983; 6: 45-52.
67. Talmadge JE, Herberman RB, Chirigos MA, Maluish AE, Schneider MA, Adams JS, et al. 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.* 1985; 135: 2483-2491.
68. Saito T, Welker RD, Fukui H, Herberman RB, Chirigos MA. 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.* 1985; 90: 577-589.
69. Saito T, Ruffman R, Welker RD, Herberman RB, Chirigos MA. Development of hyporesponsiveness of natural killer cells to augmentation of activity after multiple treatments with biological response modifiers. *Cancer Immunol Immunother.* 1985; 19: 130-135.
70. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 711–723.
71. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, JW MD, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2517–2526.
72. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015; 13: 215-225.
73. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3193-3198.



Distributeur exclusif pour Luxembourg.



28, rue de Capellen, L-8279 Holzem, GSM: +352 661 666 878, FAX: +49 6583 993 0808
www.msa-lux.lu, e- mail: msa@msa-lux.lu