

Review Article

Vom Labor auf den Nachttisch: Steigende Anwendung von Arabinoxylan aus Reiskleie (MGN-3/ImunoBran) in der immunologischen Therapie von Krebserkrankungen

Ghoneum, M.*

Katheder Otorhinolaryngologie, Medizinische und naturwissenschaftliche Universität Charles Drew, USA

Autor: Mamdooh Ghoneum, Medizinische und naturwissenschaftliche Universität Charles Drew, Katheder Otorhinolaryngologie, 1621 E. 120th Street, Los Angeles, Californien 90059, USA**Angenommen:** 25. Juli 2016; **Akzeptiert:** 23. August 2016;**Publiziert:** 26. August 2016**Abstrakt**

MGN-3/ImunoBran ist denaturierte Hemizellulose, die durch Reaktion der Hemizellulose aus Reiskleie mit mehreren aus dem Pilz Shiitake gewonnenen hydrolysierenden Enzymen gewonnen wird. In den vergangenen 24 Jahren konzentrierte sich unsere Forschung auf die biotherapeutische Wirkung von MGN-3 gegen Krebserkrankungen auf Grundlage seiner, das Immunsystem aktivierenden Fähigkeit. Die Forschung erfolgte *in vitro* und auch im Rahmen von Tier- und Humanstudien. Die präsentierte Übersicht konzentriert sich auf die immunmodellierende Wirkung von MGN-3 und auf das Potential dieses Mittels als Medikament bei Krebs. Die *in vitro* Studien wiesen nach, dass die Kultivierung verschiedener Human- und auch Mauslinien von Krebszellen mit MGN-3 ein niedrigeres Überlebensmaß dieser zur Folge hat. *In vivo* Studien wiesen auch nach, dass die Regression mehrerer Typen Tiertumore, auch Magenkrebs, Neuroblastom und Ehrlich-Karzinom induziert wurde. Die krebshemmende Wirkung von MGN-3 wurde auch in humanen klinischen Studien und mehreren Fallstudien an Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und progredierendem und teilweise metastasierendem Krebs nachgewiesen. Patienten, bei denen die konventionelle Therapie mit MGN-3 ergänzt wurde, wiesen gegenüber der nur konventionellen Behandlung aus: 1) ein niedrigeres Rezidivmaß der Krankheit, 2) ein höheres Überlebensmaß und 3) eine Verbesserung der Lebensqualität, charakterisiert durch verbesserte physische Aktivität, Appetit, Schlaf und Verdauung und geringere Schmerzen und Angstgefühle.

In dieser Übersicht bringen wir eine Zusammenfassung der vorklinischen und klinischen Forschung des Mittels MGN-3/ImunoBran seitdem es patentiert wurde, also seit 1992. Verschiedene klinische Studien mit Tieren und Menschen, die verschiedene Malignitätstypen umfassen, wiesen nach, dass es sich um einen potenten Modifikator der biologischen Reaktion (BRM), der die zytotoxische Reaktivität der gegen den Krebs wirkenden Immunzellen wie NK-Zellen und CD8+ T-Zellen verbessert (durch Erhöhen der Körnigkeit), die Produktion der Interferone ZL-2 und IL-12 stimuliert und als natürlicher Adjuvans der dendritischen Zellen (DC) wirkt. Deshalb kann es bei Impfstrategien gegen Infektionen und Krebs, die auf das Wirken der DC-Zellen orientiert sind ausgenutzt werden. MGN-3 kann als außerordentlicher BRN gekennzeichnet werden, weil es sicher und ungiftig ist und keine Hyporesponsiveness aufweist. MGN-3 hat das Potential, neue und versprechende Immunmodulationsergänzungen existierender immuntherapeutischer Modalitäten für onkologische Patienten zu werden.

Schlüsselworte: ImunoBran; Arabinoxylan; NK-Zellen; dendritische Zellen; BRM**Einleitung**

Trotz fortschrittlicher Heilmethoden des letzten Jahrzehnts bleibt Krebs in den Vereinigten Staaten immer noch die häufigste Todesursache [1]. Die Ergebnisse der Standardtherapien werden leider sehr oft durch das Auftreten einer multiplen Medikamentenresistenz (MDR) während der Behandlung vereitelt. Die multiple Medikamentenresistenz ist ein bedeutender Faktor für das Versagen der Chemotherapie. Davon zeugt das hohe Rezidivmaß bei den meisten so betroffenen Patienten [2,3]. In diesem Licht und mit dem Ziel, das Überlebensmaß zu erhöhen und die Symptome zu lindern, erscheint es urgent, einen neuen und besseren Zutritt zur Krebsbehandlung zu definieren. Heute erkennt auch das Amerikanische Krebsinstitut (NCI) die Wichtigkeit der Immuntherapie in der Krebsbehandlung an. Zusammen mit weiteren Gesundheitsorganisationen und onkologischen Institutionen bemüht es sich, das Immunsystem in den Kampf gegen den Krebs einzubeziehen und die Immuntherapie in Kombination mit anderen onkologischen Therapien, wie gezielte Therapie, Chemotherapie und Bestrahlungen, in die Heilprotokolle aufzunehmen.

Die onkologische Immuntherapie gelangt so in der letzten Zeit immer mehr in das Interesse, weil sie im Kampf gegen den Krebs einen neuen, versprechenden Zutritt bringt, der auf der Ausnutzung des eigenen Immunsystems des Patienten beruht. Die Theorie der Immunaufsicht beruht darauf, dass die Immunitäts-Effektorzellen spontan entstehende maligne Tumorzellen erkennen und vernichten können. Ein Tumor kann sich entwickeln, wenn geänderte Zellen dem Abwehrmechanismus der Immunität entgehen [4-6]. In der Immuntherapie handelt es sich um das Finden optimaler Modifikatoren der biologischen Reaktion (BRM), welche die Reaktion der Immunität so aktivieren können, dass Ergebnis die Vernichtung der Tumorzellen ist. Es existieren mehrere Modifikatoren auf Pilz- oder Bakterienbasis, die meisten sind aber mit schweren Nebenwirkungen verbunden und weisen Hyporesponsiveness auf. MGN-3/ImunoBran, Arabinoxylan aus Reiskleie, ist ein BRM, der

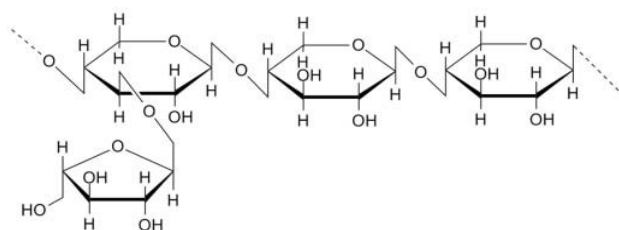


Abb. 1: Chemische Struktur des Mittels MGN-3/ImunoBran.

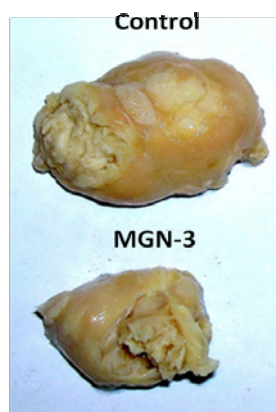


Abb. 2: Die Maustumore zeigen nach Behandlung mit MGN-3/ImunoBran ein bedeutend niedrigeres Volumen und Gewicht.

sich durch zwei sehr wichtige Eigenschaften auszeichnet, die den Erfolg aller BRM determinieren: 1) er ist sicher, ungiftig, resp. minimal giftig [7-12] und 2) weist keine Hyporesponsiveness [13,14] auf.

Kleie und Ballaststoffe sind gesundheitsförderlich und senken das Krebsrisiko [15], das Wachstum kolorektaler Tumorzellen [16] und die Menge intestinaler Adenome bei Mäusen [17]. In weiteren Studien konzentrierten wir uns auf die krebshemmende Wirkung der Auszüge aus Reiskleie und deren Derivate [18,19], wie IP6 [20] und anderer Phytosterine und Triterpenoide [21]. In diesem Artikel bringen wir eine Übersicht der detaillierten Laborforschung des Mittels MGN-3/ImunoBran der letzten 24 Jahre. Diese, die krebshemmende Wirkung und deren Mechanismus präsentierende Forschung belegt das Translationspotential des Mittels als neue Ergänzung in der Krebstherapie. Das Heilpotential von MGN-3 wird durch zahlreiche Tierstudien und klinische Studien mit Patienten verschiedener Malignitätstypen exemplifiziert und außerdem auch durch randomisierte klinische Prüfung der krebshemmenden Wirkung auf hepatozelluläre Karzinome (HCC) in Dauer von 3 Jahren belegt [22].

Der Mechanismus, mit dem MGN-3 gegen den Krebs wirkt beruht auf einer Sensitivierung des Organismus auf die Chemotherapie und die Immunmodulation. Mit der chemosensitivierenden Wirkung von MGN-3 haben wir uns in [18] befasst. In dieser Übersicht konzentrieren wir uns auf den Immunmodulationseffekt, der sich durch die Fähigkeit des Mittels zeigt, verschiedene Waffen des Immunsystems, wie NK-Zellen [9,13,23-26] und DC-Zellen [27-29], und die Modulation der Zytokinproduktion, wie z.B. der Interferone [9,23,28,29], IL-2 und IL-12 [25,28] zu aktivieren. Die Übersicht der realisierten Studien deutet an, dass MGN-3 gutes Potential hat, neue Immunmodulationsergänzung in der Krebsbehandlung zu werden. Die Überprüfung dieser Tatsachen verlangt natürlich noch viele weitere klinische Prüfungen.

Vorklinische Forschung

Es wurde eine vorklinische Forschung der Wirkung des Mittels MGN-3 gegen Krebs realisiert. MGN-3 ist denaturierte Hemizellulose, die durch Reaktion der Hemizellulose aus Reiskleie mit mehreren aus dem Pilz Shiitake gewonnenen hydrolysierenden Enzymen gewonnen wird [30]. Den Kern seiner chemischen Struktur bilden Arabinoxylan mit Xylose in der Hauptkette und Arabinopolymer in der Nebenkette (Abb. 1). Frühere Studien wiesen ein Sinken des Überlebens verschiedener Linien Human- und Maustumorzellen nach Kultivierung mit MGN-3 nach. Das Mittel senkte in Abhängigkeit von der Menge und der Zeit der applizierten Dosis das Überlebensmaß humaner Brustkrebszellen (BCC) (MCF-7 und ZR-75-1), in metastisierendem Maus-BCC 4T1 [31-33] und menschlichem multiplem Myelom der Linie U266 [34].

MGN-3 rief nachweislich einen Krebsrückgang bei mehreren modellierten Tiertumorversuchen hervor 1) bei mit Ehrlich-Karzinomzellen geimpften Schweitzer weißen Mäusen, denen 25 Tage die Nahrung täglich um MGN-3 (25 mg/kg Körpergewicht) ergänzt wurde, verringerten sich Volumen und Gewicht des Tumors stark (Abb. 2) [35], und 2) bei Ratten Wistar, denen mit Karzinogen Methylnitrosoguanidin (MNNG) Magenkrebs induziert wurde und 8 Monate täglich die Nahrung um MGN-3 (40 mg/kg Körpergewicht) ergänzt wurde, sank bedeutend der Anteil der Individuen mit Dysplasie und Adenokarzinom und auch die Expression der Tumormarker Ki-67 [36], und 3) bei Mäusen NOD-scidIL-2R γ mit Neuroblastom bei Individuen, denen mit dem Mittel MGN-3 stimulierte NK-Zellen in den Körper gebracht wurden, wurde eine starke Inhibition des Neuroblastomwachstums beobachtet [26], und 4) bei Mäusen mit Leberkrebs, verursachte die Behandlung mit MGN-3 bei Individuen mit Tumor eine bedeutende Inzidenz des Krebs (Artikel in Vorbereitung).

Klinische Forschung

Die krebshemmende Wirkung von MGN-3 wurde in weiteren zahlreichen klinischen Studien und Fallstudien untersucht. Zum Beispiel in der drei Jahre dauernden randomisierten Forschung der Wirkung des Mittels gegen hepatozelluläres Karzinom (HCC) [22], in deren Rahmen 68, in zwei Gruppen geteilten Patienten mit HCC (Stadien I und II) behandelt wurden: die Gruppe 1 mit konventioneller Therapie (KL), die Gruppe 2 KL plus MGN-3 (1g/Tag). KL war dabei transarterielle Chemoembolisation, perkutane Applikation von Ethanol,

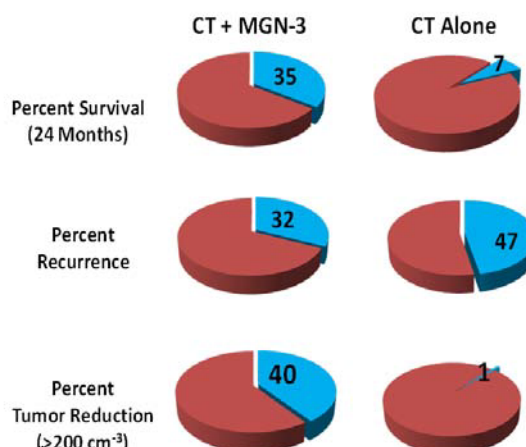


Abb. 3: Überleben der Patienten, Rezidivität und Tumorverkleinerung nach konventioneller Therapie resp. konventioneller Therapie + MGN-3.

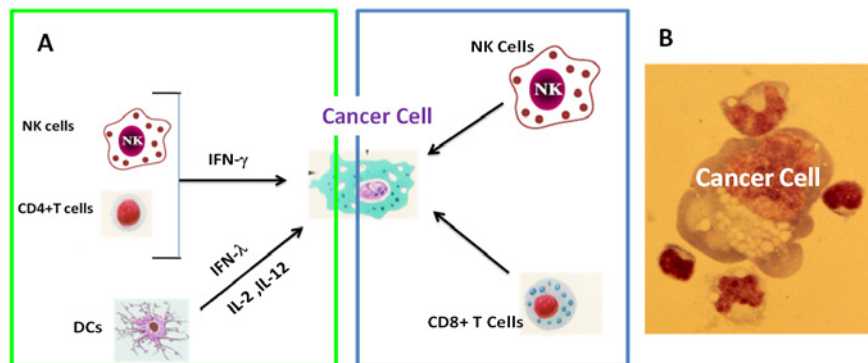


Abb. 4A und 4B: MGN-3/ImunoBran erhöht die Angriffsaktivität verschiedener Immunzellen gegen Krebszellen. (A) Schematische Darstellung der Verbesserung der zytotoxischen Reaktivität der Immunzellen mit krebshemmender Wirkung und Bildung verschiedener Zytokine infolge des Mittels MGN-3. (B) MGN-3 verbessert die Fähigkeit verschiedener Immunzellen, sich an Krebszellen zu binden. Beachten Sie die Bläschenbildung an der Membrane der Krebszelle und die Anwesenheit von Vakuolen (Giemsa-Färbung).

resp. in Kombination beider. Die in Kombination KL und MGN-3 behandelten Patienten wiesen gegenüber den nur KL behandelten Patienten aus 1) verringertes Tumolvolumen, 2) niedrigere Rezidivität des Krebs, 3) höhere Überlebensrate, 4) niedrigerer Alphafetoproteinspiegel und 5) Verringerung der Alanintransaminasen (Abb. 3). Demgegenüber zeigten andere Modifikatoren der biologischen Reaktion, inkl. PSK, Lentinan und OK-432 bei der Behandlung von HCC in Kombination mit der Chemotherapie 5-FU keine Wirkung [37]. Eine andere, in Japan durchgeführte, große klinische Studie umfasste 205 onkologische Patienten mit progredientem und teilweise metastisierendem Krebs, die mit Chemotherapie und MGN-3 (3 g/Tag) behandelt wurden [38]. Die Patienten mit MGN-3 wiesen längere Überlebenserwartung und verbesserten Appetit aus. In einer anderen Studie mit 16 onkologischen Patienten (im IV. Stadium), die mit Chemotherapie behandelt wurde, an welche die Applikation von MGN-3 (3 g/Tag) über 6 Monate anschloss, wurde kein Gewichtsverlust und sogar eine erhöhte Aktivität der NK-Zellen verzeichnet [39]. In einer Zusatzstudie an 5 Patienten zeigten sich nach der Behandlung mit MGN-3 verbesserte Parameter der Tumormarker [40]. Eine jüngste Studie von Golombicka und Koll. in Australien untersuchte die Wirkung der Kombination von MGN-3 mit Kurkuma in der Behandlung von Patienten im frühen Stadium einer, die B-Zellen betreffenden lymphatischen Malignität (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, multiples Myelom, resp. chronische lymphatische Leukämie im Stadium 0/1). Die Patienten, denen schon 6 Monate oder länger oral Curcumin appliziert wurde, wechselten zur Kombination MGN-3 (2 g/Tag) und Curcumin über weitere 6 Monate. Die kombinierte Behandlung verursachte bei neutropenischen Patienten eine erhöhte Anzahl der Neutrophile und Verringerung der erhöhten Sedimentierung der roten Blutkörperchen (ESR) [41].

MGN-3 wurde auch in mehreren Fallstudien untersucht. In einem Fall beschrieb eine Ärztengruppe der Klinik Mayo in Jacksonville, Florida, die Wirkung von MGN-3 auf ihre Patienten so „das Tumolvolumen an der Lunge verkleinerte sich beständig und nach 34 Monaten ab Therapiebeginn ermittelte die Tomographie die Absenz eines Tumors“ [42]. In einem anderen Fall, bei einer 64-jährigen Frau im Terminalstadium des Krebs mit außerordentlich ungünstiger Prognose (Nabelmetastasen rezidivierenden Kolorektalkrebses), führte die kombinierte Behandlung Chemotherapie und MGN-3 zur Verlängerung des Lebens und Verbesserung der Lebensqualität [43]. Unlängst referierten Hajto und Koll. in Ungarn und in der Schweiz über die vollständige Remission zweier Patienten nach Chemotherapie und nachfolgender Immunbehandlung mit MGN-3. Die erste Patientin hatte ein Gebärmutter- und Eierstocksarkom [44] und der zweite Patient

ein Lungenadenokarzinom [45]. Hajto und Koll. berichteten weiter über die beobachtete Überlebensqualität von 35 Patienten verschiedener Krebserkrankungen, bei denen die Therapie mit MGN-3 ergänzt wurde [46]. Es wurde eine beachtliche Verbesserung der physischen Aktivität und des Appetits (66-71%), des Schlafs und der Verdauung (40-43%) und auch eine Verringerung der Schmerzen, Angstgefühle und der Nebenwirkungen im Laufe der Behandlung beobachtet.

Immunmodulation

Die mechanistische Grundlage der, in den Studien der vorklinischen und klinischen Forschung genannten krebshemmenden Wirkung des Mittels MGN-3/ImunoBran basiert auf der Fähigkeit, als starker Modifikator der biologischen Reaktion (BRM) zu wirken. Abb. 4A und 4B zeigen die Verbesserung der krebshemmenden Angriffsfähigkeit verschiedener Waffen des Immunsystems nach Einnahme von MGN-3. Dies umfasst auch zytotoxische Reaktivität der Immunzellen mit krebshemmender Wirkung, wie NK-Zellen und CD8+ T-Zellen, und die Modulation der Bildung von Zytokinen wie Interferon-gamma (IFN-γ), -lambda (IFN-λ), IL-2 und IL-12.

Die Aktivität der Immunzellen wurde im Rahmen von *in vitro* und *in vivo* Studien an Milzzellen resp. an Humanlymphozyten aus Peripherblut (PBLs) getestet. Den Erfolg von MGN-3 als BRM bestimmten durch Forschungen seiner 1) Sicherheit, 2) Reaktion in Abhängigkeit von der Dosis, 3) Wirkungsdauer, 4) Hyporesponsiveness und 5) Wirkung der Modulation der Immunzellen und durch Forschungen des Mechanismus seiner Immunmodulationswirkung. Unten führen wir eine Übersicht der auf die einzelnen Zell- und Zytokintypen ausgerichteten Studien auf.

NK Zellen: NK-Zellen vermitteln eine spontane Zellzytotoxizität gegen eine ganze Reihe maligner Tumore und mit Virus infizierter Zellen und spielen deshalb eine Schlüsselrolle in der ersten Abwehrlinie gegen Krebs und Virusinfektionen [4,47,48]. NK-Zellen saugen sich an die Krebszelle, spritzen in diese Granula, die sie durchlöchert und dann ihren Tod verursacht. Mehrere Studien wiesen nach, dass MGN-3 ein potenter BRM ist und die Fähigkeit hat, die Aktivität der NK-Zellen *in vitro* zu verbessern. Zum Beispiel verursachte die Inkubation von Milzlymphozyten älterer Mäuse des Stamms C57BL/6 einen Anstieg der NK-Zellen Aktivität ($p < 0.01$) [24]. PBL kultiviert mit MGN-3 und ebenso purifizierte NK-Zellen gesunder Individuen wiesen einen starken Anstieg der zytotoxischen Wirkung der NK-Zellen aus [9,23]. In einem unlängst realisiertem Test, bei dem mit MGN-3 kultivierte, humane NK-Zellen auf der Linie menschlicher Krebs-

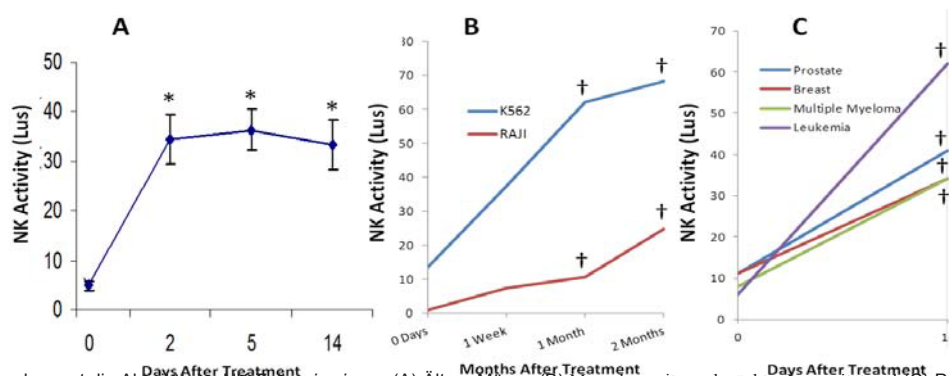


Abb. 5A-C: MGN-3 verbessert die Aktivität der NK-Zellen *in vivo*. (A) Ältere Mäuse (B) Menschen mit geschwächter Immunität und (C) Patienten mit verschiedenen Malignitäten.

Bedeutung bei $p < 0,01$, $\dagger p < 0,001$.

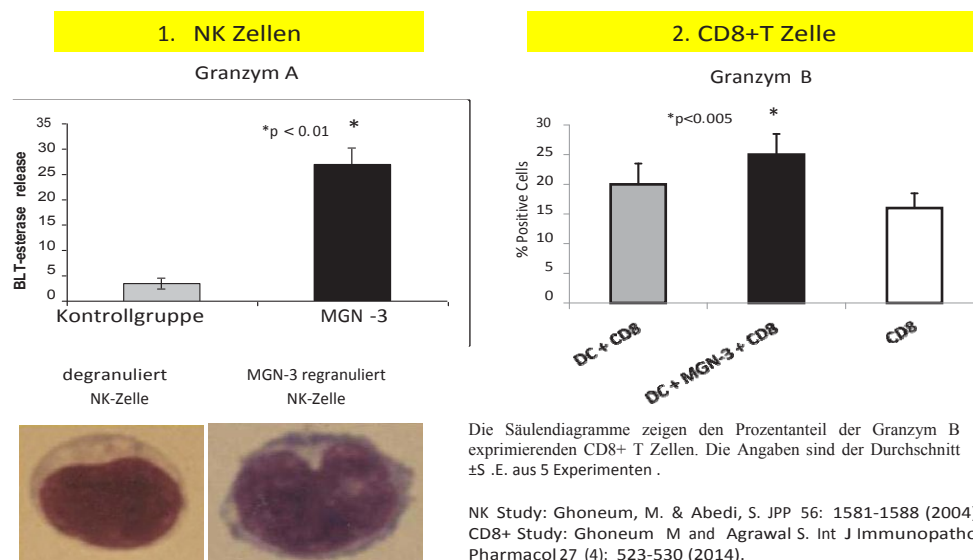


Abb. 6: MGN-3 erhöhte den Inhalt der Granula in den NK- und CD8+ T-Zellen. Diese verbessert nachfolgend ihre zytotoxische Reaktivität

zellen K562, Jurkat, A673, NB1691, A-204, RD, a RH-30 wurde ein Anstieg ihrer zytotoxischen Aktivität ausgewiesen. Der Aktivitätsanstieg der NK-Zellen war im Vergleich mit der Kontrollgruppe unbehandelter Zellen auch mit einer höheren Expression mit Aktivierung der Rezeptoren CD25 und CD69 an den NK-Zellen verbunden [26].

MGN-3 verbessert ebenfalls die Zytotoxizität der NK-Zellen von Mäusen *in vivo*. In einer Studie wurde die Wirkung von MGN-3 auf die Aktivität der NK-Zellen von Mäusen im Alter, in dem die Immunfunktionen sinken, untersucht [24]. Individuen zweier Stämme (C57BL/6 und C3H) im Alter von 18 Monaten zeigten eine sehr niedrige Aktivität der NK-Zellen. Die oral und mit intraperitonealer Injektion verabreichte Therapie mit MGN-3 bewirkte eine Erhöhung der NK-Aktivität in der Milz und im Peritoneum. Die erhöhte Aktivität wurde schon nach 2 Tagen Behandlung (Abb. 5A) vermerkt und war mit einem Anstieg des Konjugatanteils der NK-Zellen und Zieltumorzellen YAC und einem Anstieg des Granulainhalts in den NK-Zellen verbunden. Die Immunmodulationswirkung von MGN-3 wurde auch bei Individuen mit Tumor nachgewiesen. Es wurde eine erhöhte NK-Zellenaktivität bei Mäusen mit Ehrlich-Karzinom [35], der Anstieg der Lymphozytenanzahl bei Ratten Wistar mit Magenkrebs [36], und die Stimulation der NK-Zellenzytotoxizität gegenüber Neuroblastomen und eine selektive Augmentation der NK-Zellen-Expansion [26] gemessen.

Weitere Studien wiesen nach, dass die Einnahme von MGN-3 bei Menschen eine Erhöhung der NK-Zellen-Aktivität bewirkte. Die orale Administration von MGN-3 in Dosen 15, 30 und 45 mg/kg/Tag bei 24 Individuen erhöhte in Abhängigkeit von der Dosis stark die NK-Zellen-Aktivität. (Abb. 5B) [9]. Die Einnahme von MGN-3 erhöhte auch bei onkologischen Patienten schon nach 2 Wochen stark die Aktivität der NK-Zellen (Abb. 5C) [13]. In einer weiteren Studie wurde die Erhöhung der NK-Zellen-Aktivität bei 48 Patienten mit multiplem Myelom nach 1 und 2 Monaten ab Therapiebeginn mit MGN-3 im Vergleich mit der Basisgruppe mit Placebo nachgewiesen [25]. Hajto und Koll. referierten auch über erhöhte Werte der NK-Zellen im Blutkreislauf Gesunder schon 24 Stunden nach Ansetzen von MGN-3 (15 mg/kg/Tag) in Kombination mit einem Mistelauszug [44]. Auf der anderen Seite änderte die Behandlung mit MGN-3 nach einer früheren Studie nur unbedeutend die Gesamtpopulation der NK-Zellen und deren Untergruppen (CD56+, CD16+) [9]. Die Differenz der NK-Zellen-Spiegel im Kreislauf dieser beiden Studien folgt vielleicht daraus, dass die Behandlung bei Hajto und Koll. kombiniert war.

NK-Zellen und CD8+ T- Zellen erkennen mit Virus infizierte Zellen oder

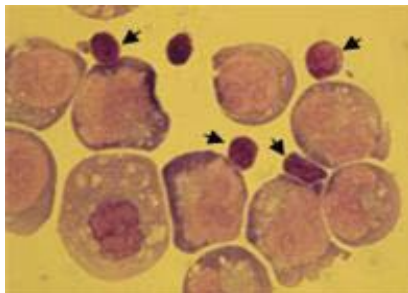


Abb.7: MGN-3 stimuliert die Bindung der NK-Zellen (mit Pfeilen gekennzeichnet) an Krebszellen.

geänderte Zellen und zerstört sie mittels granulärer Exozytose, d.h. durch Aussenden von zytotoxischer Granula in die Zielzellen, die in diesen einen schnellen Tod herbeiführen [49]. Onkologische Patienten haben oft wegen niedrigem Granulaspiegel, resp. Absenz von Perforin und Granzym enthaltender Granula eine niedrige Aktivität der NK-Zellen [50-52]. Mehrere Studien wiesen nach, dass die Behandlung mit MGN-3 einen Anstieg des granulären Inhalts in den NK-Zellen (Perforin und Granzym-B) verursacht. Dies wurde auch morphologisch und biochemisch bestätigt (Abb. 6) [13,24]. Die Behandlung mit MGN-3 verbesserte noch dazu die Fähigkeit der NK-Zellen, sich an die Krebszellen zu binden (Abb. 7).

Dendritische Zellen (DC): Unsere Arbeit und auch die Arbeiten anderer bestätigen, dass MGN-3 ebenfalls aus Monozyten abgeleitete humane DC-Zellen *in vitro* aktivieren kann [27-29]. DC-Zellen werden als einflussreichstes, die Zellen präsentierendes Antigen (APC) angesehen. Sie schaffen die Verbindung zwischen unspezifischer und spezifischer Immunität und beteiligen sich an der Generierung der Immunreaktion gegen Tumore. Reife DC können in lymphatische Organe migrieren, wo sie unreifen T-Zellen Antigene präsentieren und diese können nachfolgend die Mechanismen der unspezifischen Immunität aktivieren [53,54].

A- MGN-3 aktiviert humane dendritische Zellen. MGN-3 zeigt sich als starker Aktivator für das Reifen und Funktionieren der DC. MGN-3 regelt die Expression der kostimulierenden Moleküle CD80 und CD86, die an reifen DC exprimiert sind, hoch. Diese stimulierten DC lösen eine erhöhte Bildung proentzündlicher und immunregulierender Zytokine, einschl. IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IL-12p40, und niedrige Spiegel IL-12p70 a IL-2 [28], Interferone des Typs III (-IFN λ , IL29) aus [29]. Auch wenn wir den Mechanismus, der hinter der Stimulationswirkung von MGN-3 auf die DC steht, noch nicht gut verstehen, eine der Möglichkeiten ist, dass MGN-3 Signalprozesse startet, die für die Zellaktivierung und Zytokinbildung verantwortlich sind, indem es sich an Oberflächenzellrezeptoren (TLRs, resp. Lektine des Typs C) bzw. an intrazelluläre Rezeptoren (Inflammasom NLRP3 bindet [27-29].

B- MGN-3 erhöht die Bildung zytotoxischer CD8+ T-Zellen durch Hochregulierung der Expression DEC-205 auf die DC. Mehrere Studien deuten die Wichtigkeit der Responsivität der DEC-205 und CD8+ T-Zellen gegen Krebs und Viren an [55]. Angaben aus unseren jüngsten Studien weisen nach, dass schon die Stimulierung der DC mit MGN-3 eine hohe Zytotoxizität der CD8+ T-Zellen hervorruft. Mit MGN-3 stimulierte DC induzierten einen starken Anstieg des Spiegels der Granzym B positiven CD8+ T-Zellen. Diese Ermittlungen waren mit einer höheren Expression DEC-205 und Bildung IFN TypIII verbunden [29].

Mit dem Mittel MGN-3 stimulierte C- DC induzierten die Proliferation der CD4+ T-Zellen und die Bildung der durch diese produzierten Zytokine. Die Behandlung mit MGN-3 stimuliert nachweislich die DC zur Proliferation der CD4+ T-Zellen und der Bildung durch dieser produzierter Zytokine

IFN- γ , IL-10, und IL-17 [28]. MGN-3 funktioniert so als natürliches Adjuvans der Aktivierungswirkung der dendritischen Zellen und kann bei auf die Ausnutzung der dendritischen Zellen im Kampf gegen Infektionen und Krebs ausgerichteten Vakzinationsstrategien angewendet werden.

Weitere Studien konzentrierten sich auf den Einfluss von MGN-3 auf die DC bei Patienten mit multiplem Myelom. Oral eingenommenes MGN-3 bewirkte einen starken Anstieg der zirkulierenden, myeloiden DC und auch einen beachtenswerten Anstieg mDC/pDC nach 3 Monaten ($p=0,030$) [25].

Proliferation der T und B Lymphozyten: Untersucht wurde die Wirkung von MGN-3 auf die Proliferation der T und B Lymphozyten *in vivo*. Gesunden Individuen wurde über 2 Monate oral MGN-3 (15 mg/kg/Tag) gereicht. Ihre mononukleären Zellen (MNC) wurden vor und nach der Therapie in Anwesenheit, resp. unter Absenz von Phytohämagglutinin (PHA), Concanavalin A (Con A) und Pokeweed-Mitogen (PWM) kultiviert. Die Behandlung mit MGN-3 erhöhte stark die Proliferation von MNC in Anwesenheit von PHA, Con A und PWM (137% - 146%) [30]. Eine ähnliche, erhöhte Proliferation der T- und B-Zellen in der Reaktion auf PHA, Con A und PWM wurde auch bei 5 onkologischen Patienten mit verschiedenen Malignitäten nach einmonatiger Einnahme von MGN-3 (in Dosis 3 g/Tag) beobachtet ($p<0,001$) [13].

Regulations-T-Lymphozyten (T reg): T reg Zellen oder CD4+CD25+ Lymphozyten spielen bei der Unterdrückung der krebshemmenden Immunantwort eine Schlüsselrolle [56]. Sie schließt unter anderem auch eine suppressive Wirkung gegen die Aktivität der NK-Zellen ein [57]. Aus diesem Grund wird vorausgesetzt, dass ein BRM, der die Aktivität der T reg Zellen unterdrücken kann, die Progression der Krebserkrankung positiv beeinflussen kann. Lissoni und Koll. [58] untersuchten in Italien den Effekt der MGN-3 Einnahme auf die absolute Anzahl der T reg Anzahl und ihren Anteil zu den CD4+ T-Zellen (TH) an einem Muster von 22 Patienten mit massivem Tumor, 16 davon im unheilbaren, metastasierenden Stadium. Die Therapie mit MGN-3 hatte nach zwei Monaten eine höhere Anzahl der TH-Zellen und Sinken der T reg Population zur Folge. Anstieg und Sinken waren im Vergleich mit den Grundwerten statistisch unbedeutend, aber der durchschnittliche Anstieg des Verhältnisses TH und T reg waren statistisch von Bedeutung ($p<0,025$).

Makrophagen: MGN-3 aktiviert nachweislich auch peritoneale Makrophagen bei Mäusen und die Makrophagen-Zelllinien [59] und verbessert die Phagozytose menschlicher Phagozyten (Neutrophile und Monozyten). Dieser Effekt kann die Phagozytose von *Escherichia coli* (E. coli) verbessern. Ebenso wird es nachweislich mit einer starken Induktion der Zytokine, inkl. TNF- α , IL-6, IL-8, und IL-10 verbunden [60]. Es deutet an, dass MGN-3 die Phagozytosenfunktion der Zellen modelliert und deshalb für Patienten mit geschwächter Immunität nützlich sein kann.

Interferone (IFN): Es ist nachgewiesen, dass IFN- γ und IFN- λ krebshemmende Aktivität aufweisen [61-64]. Nach Beobachtungen erhöht die Inkubation humaner Lymphozyten aus dem Peripherblut mit MGN-3 die Bildung von IFN- γ [9,23] und stimuliert bei CD4+T-Zellen durch dendritische Zellen induzierte Produktion von IFN- γ [28]. MGN-3 induziert die Produktion von IFN- λ auch bei humanen DC (Abb. 4) [29]. Es wurden auch *in vivo* Tests über den Einfluss der Nahrungsergänzung um MGN-3 auf die Produktion von Zytokinen realisiert [65]. Hühner, die mit um 100 ppm MGN-3 angereichertem Futter gefüttert wurden, wiesen im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen bedeutend höheren Spiegel des Milz- IFN- γ mRNA aus. In anderen Studien wurde nach Behandlung von Mäusen mit Ehrlich-Karzinom mit MGN-3 eine erhöhte Bildung von IFN- γ ($p<0,01$) nachgewiesen [35]. Ebenso wurde bei Patienten mit multiplem Myelom nach zweimonatiger Therapie mit MGN-3 ein erhöhtes Niveau IFN- γ beobachtet [25].

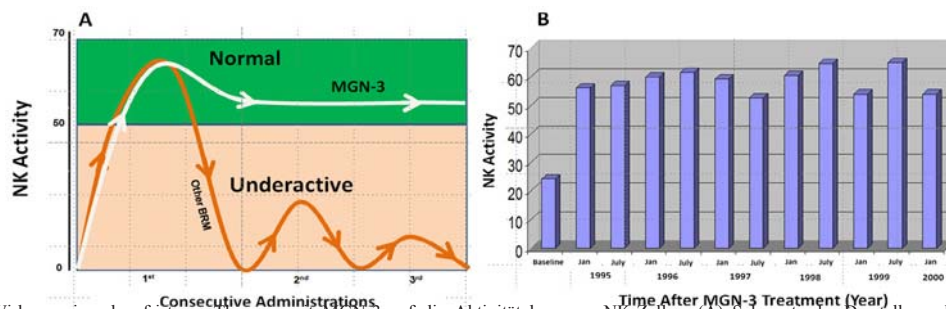


Abb. 8A und B: Wirkung einer langfristigen Therapie mit MGN-3 auf die Aktivität humaner NK-Zellen. (A) Schematische Darstellung der NK-Zellen-Aktivität bei langfristiger Therapie mit MGN-3 im Vergleich mit anderen BRM. (B) Patientinnen mit Brustkrebs wurden mit MGN-3 in Konzentration 45 mg/kg/Tag über 5 Jahre behandelt. Die Aktivität wurde bei einem Effektorverhältnis: Targer 100:1 getestet. Die Aktivität der NK-Zellen wurde jedes halbe Jahr mit Standard 51Cr-release Assay Test ermittelt, bei dem als Ziel die Zellen K562 benutzt wurden. Beachten Sie, wie die NK-Zellen-Aktivität nach der MGN-3-Therapie gegenüber den Grundwerten andauernd hoch bleibt.

Interleukine: IL-2 und IL-12 sind wahrscheinlich die hauptsächlichen krebshemmenden Zytokine im menschlichen Körper. Es ist nachgewiesen, dass MGN-3 die DC *in vitro* stimuliert und dadurch die Produktion IL-2 erhöht wird [28]. MGN-3 erhöhte nachweislich die Produktion von IL-12 und 30 bei Patienten mit multiplem Myelom. Bei den Patienten wurde schon einen Monat nach Einnahme von MGN-3 ein Anstieg von IL-12 verzeichnet und ein weiterer Anstieg nach zwei Monaten ($p \leq 0,001$) [25].

Einzigkeitigkeit von MGN-3

MGN-3 ist ein einzigartiger Modifikator der biologischen Reaktion, weil er keine Hyporesponsiveness aufweist. Die Hyporesponsiveness der NK-Zellen-Aktivität ist ein Problem, mit dem sich die Ärzte der Immuntherapie langfristig auseinander setzen müssen und das viele BRM betrifft. Mehrere Studien weisen häufig nach, dass das Verabreichen irgendeines BRM eine starke Erhöhung der NK-Zellen-Aktivität verursacht, aber bei wiederholtem Verabreichen des gleichen Modifikators eine Dämpfung der Aktivität eintritt [66-69]. Mit anderen Worten, die Reaktion auf den BRM schwächt sich mit der Zeit konstant ab. Demgegenüber weist MGN-3 ganz außergewöhnlich keine Hyporesponsiveness auf. Bei onkologischen Patienten, denen fünf Jahre oral MGN-3 gereicht wurde, verbesserte sich die NK-Zellen-Aktivität, die über die gesamten fünf Jahre auf konstant hohem Niveau blieb (Abb. 8A und B) [13,14]. Die Absenz der Hyporesponsiveness ist bei MGN-3 angesichts des Charakters der übrigen Modifikatoren der biologischen Reaktion eine wirklich außergewöhnliche Eigenschaft.

Biologische Sicherheit von MGN-3

MGN-3 ist nachweislich ein sicherer und ungiftiger Stoff, davon zeugt Folgendes: 1) LD50 (tödliche Dosis, bei der 50% der getesteten Population sterben) beträgt bei MGN-3 36 g/kg, 2) der Ames-Test der Mutagenität war negativ, 3) eine Studie der subchronischen Toxizität (28-tägige Ernährungsstudie an Hunden Beagle) eine Studie der Antigenität an Meerschweinchen und Tests der Genotoxizität - alle diese Studien wiesen die Ungiftigkeit von MGN-3 nach [7,8]. Die Toxizität von MGN-3 für Menschen wurde durch chemische Blutanalyse Panel 20 getestet, die auch Leberenzyme (SGOT und SGPT) umfasste. Nach einem Monat Therapie wurde bei diesen Parametern keine Anomalität im Vergleich mit den Grundangaben ermittelt [9]. Frühere Studien wiesen auch das Potential von MGN-3 nach, die chemotoxische Wirkung bei Mäusen und auch Menschen mit Krebs zu reduzieren und schützten auch vor schwerem Gewichtsverlust, der durch die Behandlung von Mäusen mit Cisplatin [10] und Ratten mit Cisplatin und Adriamycin [11] hervorgerufen wurde. Noch dazu wurden nach Messergebnissen der Überlebensqualität bei mit Chemotherapie und MGN-3 behandelten Patienten eine bemerkenswerte Erhöhung des Appetits und eine Verbesserung weiterer Parameter der Lebensqualität aufgezeichnet [12,46].

Überleben von Patienten mit metastasierendem Melanomen erhöht [70,71]. Mehrere Studien wiesen aber auch nach, dass sich bei einer großen Anzahl der Patienten mit der Immunität zusammenhängende unerwünschte Nebenwirkungen zeigen [72,73]. Das Wirken von MGN-3 als Modifikator der biologischen Reaktion ruft demgegenüber auch bei langzeitiger Einnahme (8 Monate bei Tieren [36] und 5 Jahre bei Menschen [13,14]) keine Nebenwirkungen hervor. Noch dazu ist MGN-3 seitdem es patentiert wurde, also seit 1992 auf dem Markt und wird in etwa 49 Ländern verkauft, und bisher wurden keine gewichtigen Beschwerden über das Auftreten von Nebenwirkungen oder unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Immunität verzeichnet.

Abschluss

Die in dieser Übersicht präsentierten Studien deuten klar an, dass MGN-3/ImunoBran, die Nahrungsergänzung aus Reiskleie, gegen Krebs mit einem Mechanismus wirkt, der auf Immunmodationswirkung beruht. Zusammenfassend deuten die Angaben an, dass MGN-3 bei onkologischen Patienten als Ergänzung der existierenden Immunmodulationsmodalitäten genutzt werden kann.

Danksage

Ich möchte meinem Kollegen und Mitarbeiter Dr. S. Gollapudi, UC Irvine, für seine kritischen Bemerkungen und Ratschläge bei der Zusammenstellung dieser Übersicht danken.

Literatur

- 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 TFP11, 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.

Unlängst genehmigte die amerikanische Behörde zur Lebensmittel- und Arzneimittelkontrolle (FDA) Ipilimumab für die Behandlung fortgeschrittener Melanomstadien. Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler CTLA-4 Antikörper, Immunoglobulin (Ig) Isotyp G1, der nachweislich das

7. Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. ImunoBran rice bran arabinoxylan compound.
8. Tazawa K. ImunoBran/MGN-3 (Rice Bran Arabinoxylan Derivative): Basic and clinical application to integrative medicine. Iyakushuppan Co. Publishers. 2006; 18-22.
9. Ghoneum M. Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3). *Int J Immunotherapy*. 1998; XIV: 89-99.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ghoneum M. Immunostimulation and cancer prevention. 7th Int Congress on Anti-aging and Biomedical Technologies. December 11th-13th; Las Vegas, NV USA. 1999.
15. Watson RR, Preedy V, Zibadi S. Wheat and rice in disease prevention and health. Science & Technology. Elsevier. 2014.
16. 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.
17. Verschoyle 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Suttiarporn 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. Cholujova 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, Zerbes 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. Cholujova 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 arabinoside) 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 arabinoside 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, Kyriakoudis 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 arabinoside 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 arabinoside rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004; 17: 283-292.
 60. Ghoneum M, Matsuura M, Gollapudi S. Modified arabinoside rice bran (MGN-3/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-lambda 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 arabinoside 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, Schaevebeke 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.

MSA-LUX

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