

Sok Cheon Pak · Soo Liang Ooi ·
Peter S. Micalos ·
Mamdooh H. Ghoneum *Éditeurs*

Arabinoxylane de son de riz modifié

Applications thérapeutiques dans le
cancer et d'autres maladies

Arabinoxylane de son de riz modifié



Sok Cheon Pak • Soo Liang Ooi •
Peter S. Micalos • Mamdooh H. Ghoneum
Éditeurs

Arabinoxylane de son de riz modifié

Applications thérapeutiques dans le
cancer et d'autres maladies

Éditeurs :

Sok Cheon Pak
École d'odontologie et de sciences
médicales Université Charles Sturt
Bathurst, Nouvelle-Galles du Sud,
Australie

Peter S. Micalos
École d'odontologie et de sciences
médicales Université Charles Sturt
Bathurst, Nouvelle-Galles du Sud,
Australie

Soo Liang Ooi
École d'odontologie et de sciences
médicales Université Charles Sturt
Bathurst, Nouvelle-Galles du Sud,
Australie

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

ISBN 978-981-19-5734-5 ISBN 978-981-19-5735-2 (eBook)

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

© Le(s) rédacteur(s) (le cas échéant) et le(s) auteur(s), sous licence exclusive de Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2023

Cet ouvrage est soumis au droit d'auteur. Tous les droits sont exclusivement concédés par l'éditeur, qu'il s'agisse de la totalité ou d'une partie du matériel, en particulier les droits de traduction, de réimpression, de réutilisation des illustrations, de récitation, de diffusion, de reproduction sur microfilms ou de toute autre manière physique, et de transmission ou de stockage et de récupération de l'information, d'adaptation électronique, de logiciel informatique, ou par toute autre méthode similaire ou différente connue ou développée à l'heure actuelle.

L'utilisation, dans cette publication, de noms descriptifs généraux, de noms enregistrés, de marques commerciales, de marques de service, etc. ne signifie pas, même en l'absence d'une déclaration spécifique, que ces noms sont exemptés des lois et règlements de protection pertinents et qu'ils peuvent donc être utilisés librement.

L'éditeur, les auteurs et les rédacteurs peuvent considérer que les conseils et les informations contenus dans ce livre sont exacts à la date de publication. Ni l'éditeur, ni les auteurs, ni les rédacteurs ne donnent de garantie, expresse ou implicite, concernant le contenu de ce livre ou pour toute erreur ou omission qui aurait pu être commise. L'éditeur reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles sur les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Cette édition Springer est publiée par la société enregistrée Springer Nature Singapore Pte Ltd. L'adresse de la société est la suivante 152 Beach Road, #21-01/04 Gateway East, Singapore 189721, Singapore

Avant-propos

Je travaille avec le Composé d'arabinoxylane de son de riz (Rice Bran Arabinoxylan Compound) (RBAC) depuis 15 ans, en l'utilisant comme traitement dans des essais cliniques et en travaillant avec des personnes qui veulent soit combattre un problème de santé actuel, soit maintenir un système immunitaire sain et fonctionnel en premier lieu. Au cours de cette période, j'ai vu d'innombrables exemples de la manière dont ce polysaccharide exerce ses effets impressionnants, principalement en améliorant la fonction immunitaire et/ou en réduisant l'inflammation selon de nombreux biomarqueurs ; la première (amélioration de la fonction immunitaire) étant l'un des principaux mécanismes de prévention des maladies chroniques et la seconde (réduction de l'inflammation) étant responsable de l'apparition des maladies chroniques. Lorsque je réfléchis à la quantité d'informations publiées sur les effets impressionnants du RBAC, y compris dans le cadre de mes propres travaux, je suis reconnaissant d'avoir eu l'occasion de participer à ce voyage de découverte permanent et continu. En vérité, les informations sur les effets du RBAC devraient être diffusées partout afin que davantage de personnes puissent en bénéficier.

À cette fin, je pense que le Dr Pak et ses collègues ont choisi une cause très louable en écrivant et en éditant ce livre pour résumer toutes les informations actuelles sur le RBAC dans la littérature scientifique. Malheureusement, un grand nombre d'informations bénéfiques contenues dans la base de données mondiale des articles de journaux évalués par les pairs n'est pas facilement accessible à un grand nombre de personnes, même à celles qui travaillent en dehors des domaines de la nutrition et des compléments alimentaires. Je peux vous raconter de nombreuses conférences au cours desquelles j'ai présenté les résultats de mes recherches à des professionnels de la santé qui, avant de m'entendre, n'avaient aucune connaissance des bienfaits des polysaccharides en général et du RBAC en particulier pour la santé. Je félicite donc l'équipe éditoriale d'avoir élaboré un ouvrage qui, je l'espère, contribuera à faire connaître l'importance du RBAC et leurs effets impressionnants.

Si les événements nouveaux et inhabituels de ces deux dernières années (2020-2022) ont eu des effets aigus, persistants et néfastes sur des milliards de personnes, d'autres problèmes, tels que le cancer, n'ont pas disparu. Il se peut que davantage de personnes soient désormais conscientes de l'importance d'un système immunitaire sain et fonctionnel, même si elles ne savent pas ce qu'est un lymphocyte T ou ce que fait une cytokine, ce qui peut également contribuer à mettre ce livre au premier plan avec des informations opportunes. L'équipe éditoriale a fait un travail remarquable en résumant la manière dont le RBAC améliore la fonction immunitaire globale, réduit l'inflammation et contribue à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cancer et d'autres maladies courantes de notre époque. En outre, ce livre fournit une source unique pour toutes ces informations précieuses, au lieu de demander à quelqu'un de passer beaucoup de temps sur PubMed ou d'autres moteurs de recherche pour trouver toutes ces informations. Ce résumé intéressera de nombreuses personnes dont le temps et l'attention sont limités dans le monde stressé et tendu d'aujourd'hui. Ce livre est donc prometteur pour éduquer les personnes qui comprennent l'importance d'un système immunitaire optimal ou comment améliorer la fonction immunitaire et pourquoi le RBAC est un atout clé pour y parvenir. Pendant trop longtemps,

les avantages de la nutrition et des compléments alimentaires ont été soit supprimés, soit relégués dans un coin sombre, manquant ainsi l'occasion d'aider les professionnels et les profanes. Je pense que le monde devrait savoir à quel point les RBAC sont bénéfiques pour atteindre et maintenir une santé optimale, et ce livre contribuera à faire avancer cette mission. Je félicite l'équipe éditoriale pour son excellent travail !

Département de psychiatrie et des sciences du
comportement, Université de Miami Miller School
of Medicine, Miami, FL, États-Unis

John E. Lewis

Préface

Le son de riz a été présenté comme le prochain superaliment par les médias populaires en raison de sa haute valeur nutritionnelle et de son énorme potentiel d'amélioration de la santé et du bien-être. Ce livre examine un extrait de son de riz modifié appelé le Composé d'arabinoxylane de son de riz (Rice Bran Arabinoxylan Compound), également connu sous le nom de RBAC, MGN-3, ou commercialement sous le nom de ImunoBran. Le RBAC a montré un potentiel significatif dans le traitement du cancer et l'amélioration de la santé immunitaire des humains dans une variété de conditions médicales, et s'est avéré être plus qu'un effet de mode. Les RBAC ont fait l'objet d'essais cliniques pendant deux décennies, au cours desquelles des preuves de plus en plus nombreuses sont venues étayer leur position en tant que produit de santé substantiellement bénéfique.

Nos rédacteurs ont commencé à rédiger le premier article de revue systématique sur le RBAC en 2018, dans lequel nous avons constaté que le RBAC était une thérapie complémentaire au traitement conventionnel du cancer. En 2021, nous avons publié une revue narrative avec un champ d'application élargi couvrant les propriétés de promotion de la santé et les applications cliniques du RBAC. En raison de l'intérêt exponentiel pour l'efficacité potentielle du RBAC en tant que complément alimentaire pour l'amélioration du système immunitaire et la prévention des maladies, nous avons sollicité des articles auprès d'éminents experts du RBAC afin d'écrire ce livre, *Arabinoxylane de son de riz modifié : Applications thérapeutiques dans le cancer et d'autres maladies*. Les contributions d'experts du monde entier, issus de divers horizons de recherche, sont toutes arrivées à la même conclusion : l'arabinoxylane de son de riz modifié est un produit puissant pour améliorer la santé immunitaire. En s'appuyant sur les publications scientifiques disponibles, les auteurs ont rassemblé, interprété et synthétisé les données les plus fiables et les plus pertinentes pour le grand public ainsi que pour les cliniciens les plus qualifiés.

Ce livre met notamment en évidence l'effet du RBAC sur le cancer, une maladie qui constitue un problème de santé majeur pour la population du monde entier. De nombreux résultats cliniques montrent aujourd'hui les avantages potentiels du RBAC dans la prise en charge du cancer. Les lecteurs les plus avisés remarqueront que l'accent est mis sur les applications thérapeutiques du RBAC dans le domaine du cancer. La première partie présente les RBAC en détaillant leur relation avec les fibres alimentaires, leur composition chimique et leur production. La partie II détaille les propriétés thérapeutiques du RBAC, en particulier son renforcement de l'activité des cellules tueuses naturelles et ses effets immunomodulateurs, antioxydants, anti-angiogéniques, antiprolifératifs et anti-inflammatoires. La partie III se concentre ensuite sur les applications thérapeutiques du RBAC dans le traitement du cancer, tandis que la partie IV détaille son utilisation pour une variété d'autres conditions médicales telles que la micro-inflammation chronique, le HIV et l'hépatite.

Cette première édition fait également état de résultats préliminaires où le RBAC s'est révélé être une stratégie pour le traitement d'une variété de conditions médicales ; en même temps, des théories sous-jacentes sont présentées pour expliquer pourquoi ces résultats encouragent l'utilisation du RBAC dans des études précliniques.

Grâce à la poursuite des études scientifiques et médicales et à une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels ce modificateur de réponse biologique unique améliore la santé immunitaire, nous espérons que les prochaines éditions de ce livre permettront une compréhension et une appréciation encore plus approfondies du RBAC.

Nous tenons à remercier tous les auteurs des chapitres pour leurs contributions et à remercier tout particulièrement notre éditeur, Springer Nature, pour cette occasion de publier des données factuelles sur les RBAC et leurs effets thérapeutiques. Les chapitres rassemblés représentent les connaissances et les résultats les plus récents sur le RBAC. Nous espérons sincèrement que ce livre contribuera à accroître le potentiel du RBAC à conférer des avantages pour la santé à tous ceux qui en ont besoin.

Bathurst, NSW, Australie
Bathurst, NSW, Australie
Port Macquarie, NSW, Australie
Los Angeles, CA, États-Unis

Sok Cheon Pak
Soo Liang Ooi
Peter S. Micalos
Mamdooh H. Ghoneum

Remerciements

Pour cette première édition, nous avons recherché dans le monde entier des contributeurs potentiels à la pointe de la recherche sur l'ImunoBran. Non seulement nous avons réussi à trouver un groupe de contributeurs de premier plan, mais nous avons également trouvé un groupe de personnes fascinantes avec un large éventail d'expériences et de connaissances. Certains des contributeurs sont des chercheurs universitaires, d'autres sont des universitaires enseignant dans des programmes de troisième cycle, et d'autres encore sont des cliniciens ayant une expérience clinique significative. Chaque collaborateur a été très enthousiaste à l'égard d'ImunoBran, et ils ont été tout aussi enthousiastes à l'idée de résumer et de synthétiser les résultats de la recherche sur les applications thérapeutiques d'ImunoBran dans le livre que vous avez sous les yeux. Leur dévouement, leur ténacité et leur passion ont fait partie intégrante de ce travail, et ils nous ont fait l'honneur de leur soutien et du temps qu'ils ont sacrifié pour rendre cet ouvrage possible.

Nous tenons également à remercier John Lewis, Terry Golombick, Garth Harris, Daniel Baden, Nori Shirai et Kentaro Ninomiya pour leur soutien indéfectible à notre vision d'un ouvrage consacré aux applications d'ImunoBran fondées sur des données probantes.

Enfin, nous tenons à remercier l'équipe de Springer Nature pour son soutien et ses encouragements, en particulier Lenold Esithor, pour son énergie et sa coordination dans la publication de cet ouvrage.

Sommaire

Partie I Introduction

- 1 Introduction au composé d'arabinoxylane de son de riz..... [21](#)
Jayani Kulathunga, Bahri Ozsisli et Senay Simsek

Partie II Propriétés thérapeutiques

- 2 Renforcer l'activité des cellules tueuses naturelles..... [31](#)
Mamdoo H. Ghoneum
- 3 Effets immunomodulateurs, antioxydants, anti-angiogéniques et
antiprolifératifs de l'arabinoxylane de son de riz..... [42](#)
Soo Liang Ooi, Sok Cheon Pak et Peter S. Micalos
- 4 Agent anti-inflammatoire..... [55](#)
Jason Ashworth

Partie III Applications dans le domaine du cancer

- 5 Oncologie intégrative..... [69](#)
Romulo Jacinto S. de Villa
- 6 L'application thérapeutique de la méthode RBAC dans le domaine du
cancer..... [80](#)
Tibor Hajto
- 7 Radiothérapie..... [93](#)
Jerickson Abbie S. Flores et Jaffar C. Pineda
- 8 Qualité de vie liée à la santé..... [99](#)
Soo Liang Ooi, Sok Cheon Pak et Peter S. Micalos

Partie IV Applications dans d'autres conditions

- 9 Micro-inflammation chronique en tant que "tir ami" dans le
vieillessement et la maladie..... [113](#)
Yuzo Endo, Kentaro Ninomiya, and Soo Liang Ooi

10	Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)	125
	Sok Cheon Pak, Soo Liang Ooi, Peter S. Micalos, Kentaro Ninomiya et Mamdooh H. Ghoneum	
11	Hépatites.....	134
	Yukari Egashira	
12	Autres applications thérapeutiques potentielles du composé d'arabinoxylane du son de riz.....	145
	Peter S. Micalos, Sok Cheon Pak et Soo Liang Ooi	
	Index.....	157

Éditeurs et collaborateurs

À propos des éditeurs

Sok Cheon Pak enseigne et fait de la recherche à l'université Charles Sturt en Australie depuis 2007. Son expertise dans le domaine de la médecine complémentaire est reconnue au niveau national et international grâce à des collaborations de recherche externes permanentes. Son domaine d'intérêt porte spécifiquement sur l'introduction d'une pratique fondée sur des preuves dans la recherche et la pratique de la médecine complémentaire. Il s'est appuyé sur des expériences de laboratoire intégrant des technologies médicales modernes afin d'identifier et de mettre en évidence les raisons sous-jacentes à la prescription de substances thérapeutiques pour le traitement. Au fil des ans, il s'est principalement concentré sur l'application expérimentale/clinique du venin d'abeille aux maladies humaines. Voici deux exemples de cas où ses recherches sur le venin d'abeille ont été reconnues : (a) Ses recherches ont été reconnues par une invitation de la société d'édition Springer à rédiger deux chapitres sur la "composition chimique du venin d'abeille" et les "bienfaits pour la santé et les utilisations médicales du venin d'abeille" pour la publication d'un livre intitulé *Bee products : chemical and biological properties (produits de l'abeille : propriétés chimiques et biologiques)*. Cette invitation est directement liée à ses recherches sur le venin d'abeille, axées sur les bienfaits pour la santé et les utilisations en médecine. (b) Il a été nommé rédacteur invité d'un numéro spécial sur "Bee and wasp venoms : biological characteristics and therapeutic application" (venins d'abeilles et de guêpes : caractéristiques biologiques et applications thérapeutiques) pour une revue réputée. Il dirige et oriente actuellement la recherche sur les nutraceutiques afin de fournir des applications cliniques pertinentes.

Soo Liang Ooi est nutritionniste et naturopathe et possède une expérience clinique en Australie et à Singapour. Il est titulaire d'un BHSc de l'université Charles Sturt, d'un MBA de l'université nationale de Singapour et d'un MMath de l'université de Waterloo au Canada. Soo Liang Ooi poursuit actuellement ses études de doctorat à l'école de médecine dentaire et de sciences médicales de l'université Charles Sturt. Ses recherches portent sur les propriétés immunomodulatrices du composé arabinoxylane du son de riz et sur ses effets sur la qualité de vie des patients atteints de cancer. Ses recherches portent sur la médecine complémentaire fondée sur des données probantes, la médecine nutritionnelle, la naturopathie, la phytothérapie, la méditation et les thérapies intégrées contre le cancer. Férú de publications académiques, Soo Liang a publié de nombreux articles dans les principales revues de médecine intégrative et complémentaire.

Il a reçu une nomination pour le prestigieux prix Elsevier Atlas en 2017 pour son travail sur " La méditation transcendantale pour abaisser la tension artérielle : un aperçu des revues systématiques et des méta-analyses." Il est également corédacteur des livres *Ouvrages spéciaux sur les bienfaits de la méditation et des nutraceutiques pour la fonction immunitaire (avantages de la méditation pour la santé et nutraceutiques dans la fonction immunitaire).*

Peter S. Micalos est enseignant-chercheur à l'université Charles Sturt, en Australie. Il a commencé à enseigner et à faire de la recherche en sciences de l'exercice et du sport en 1997. En 2012, il a été transféré à l'École des sciences biomédicales afin d'aligner ses études de doctorat sur la douleur et l'exercice avec l'enseignement et la recherche en biomédecine. Au cours de cette période, Peter a publié plusieurs articles de recherche et documents scientifiques sur la santé humaine, l'exercice, la douleur, la douleur chronique, l'acupuncture et les médecines complémentaires. Ses recherches ont porté sur l'évaluation des performances physiques humaines, les réponses respiratoires et métaboliques à l'exercice, le seuil de la douleur, les réflexes nociceptifs spinaux, les potentiels évoqués somatosensoriels et la tomographie cérébrale par imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Peter a fait des présentations lors de conférences nationales et internationales sur la recherche et a supervisé plusieurs étudiants en recherche (Honors, Masters et PhD).

Mamdooh H. Ghoneum est un expert internationalement reconnu et un pionnier de l'immunothérapie du cancer dont le travail au cours des 30 dernières années a favorisé un changement fondamental de paradigme, de l'utilisation de la chimiothérapie comme pilier du traitement du cancer à l'utilisation d'agents naturels qui exercent une activité anticancéreuse. Il a révolutionné le domaine de l'immunothérapie du cancer en introduisant plusieurs modificateurs de réponse biologique (BRM) uniques et non toxiques, notamment le son de riz arabinoxylane (MGN-3/ImunoBran), l'extrait thymique brut (Thymax) et les particules de nanodiamant et de nanoplatine. Ces MRE uniques sont fabriqués à l'aide d'une technologie de pointe et activent le système immunitaire pour tuer les cellules cancéreuses et les sensibiliser à la chimiothérapie. Les résultats de ses recherches sont actuellement appliqués dans des essais cliniques majeurs dans le monde entier.

John E. Lewis, Ph.D., est ancien professeur associé à plein temps et actuel professeur associé volontaire au département de psychiatrie et de sciences comportementales de l'école de médecine Miller de l'université de Miami, ainsi que fondateur et président de Dr Lewis Nutrition™ (<https://www.drlewisnutrition.com/>). Il est diplômé, membre de la faculté et conseiller de la Medical Wellness Association. Il a été l'investigateur principal de plus de 30 études différentes au cours de sa carrière de chercheur, y compris les essais cliniques utilisant le RBAC sur des adultes en bonne santé et des patients atteints du HIV et de la stéatose hépatique non alcoolique.

Contributeurs

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

Romulo Jacinto S. de Villa, MD PhD Institut national du rein et de la transplantation, Quezon City, Metro Manila, Philippines

Yukari Egashira, PhD Laboratoire d'alimentation et de nutrition, Division de biochimie appliquée, École supérieure d'horticulture, Université de Chiba, Matsudo, Chiba, Japon

Yuzo Endo, MD PhD École de médecine de l'université de Hamamatsu, Hamamatsu, Japon

Jerickson Abbie S. Flores, MD Département de radiothérapie, Jose R. Reyes Memorial Medical Center, Manille, Philippines

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

Tibor Hajtó, Prof. Dr. habil. Université médicale de Pécs, Törökbálint, Hongrie

Jayani Kulathunga, Candidat au doctorat Département des sciences végétales, programme d'études supérieures en sciences céréalières, Université d'État du Dakota du Nord, Fargo, ND, États-Unis

Peter S. Micalos, PhD École d'odontologie et de sciences médicales, Université Charles Sturt, Port Macquarie, NSW, Australie

Kentaro Ninomiya, PhD Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo, Japon

Soo Liang Ooi, Candidat au doctorat École d'odontologie et de sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst, NSW, Australie

Bahri Ozsisli, PhD Département d'ingénierie alimentaire, Université Kahramanmaraş Sutcu Imam, Turquie

Sok Cheon Pak, PhD École d'odontologie et de sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst, NSW, Australie

Jaffar C. Pineda, MD Département de radiothérapie, Jose R. Reyes Memorial Medical Center, Manille, Philippines

Senay Simsek, PhD Département des sciences alimentaires, Centre Whistler pour la recherche sur les glucides, Université de Purdue, West Lafayette, IN, États-Unis

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AGE	Produits de glycation avancée
AHCC	Composé actif corrélé à l'hexose
AIDS	Syndrome d'immunodéficience acquise
ALP	Phosphatase alcaline
ALT	Alanine transaminase
APC	Cellules présentatrices d'antigènes
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ART	Traitement antirétroviral
AST	Aspartate aminotransférase
ATP	Adénosine triphosphate
AX	Arabinoxylane
BLT	Benzyloxycarbonyl-L-lysine thiobenzyl ester
BRM	Modificateur de la réponse biologique
CA	Antigène carbohydrate
CAM	Médecine complémentaire et alternative
CAT	Catalase
CBH	Hémicellulose de son de maïs
CD	Cluster de différenciation
CEA	Antigène carcinoembryonnaire
CFQ	Chalder fatigue questionnaire
CFS	Syndrome de fatigue chronique
CNS	Système nerveux central
COX	Cyclooxygénase
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CRP	Protéine C réactive
CT	CT-scan
CTC	Cellules tumorales circulaires
CTLA	Antigène du lymphocyte T cytotoxique
DAMP	Dommmages associés aux motifs moléculaires
DC	Cellule dentitique
D-GalN	D-galactosamine
DS	Diabète sucré
EGFR	Facteur de croissance épidermique

ELISA	La méthode immuno-enzymatique
eNOS	Synthase d'oxyde nitrique endothéliale
EORTC	Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FLD	Stéatose hépatique (Fatty liver disease)
GFR	Récepteur du facteur de croissance
GPx	Glutathion peroxydase
HBV	Virus de l'hépatite B
HCC	Carcinome hépatocellulaire
HCl	Acide chlorhydrique
HCV	Virus de l'hépatite C
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
HPV	Virus du papillome humain
HRB	Protéine de riz hydrolysé
IBS	Syndrome de l'intestin irritable
ICAM-1	Molécule d'adhésion intercellulaire 1
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
iNOS	Inhibiteurs de l'oxyde nitrique synthase
JAK2	Janus kinase 2
JNK	kinase N-terminale c-Jun
LAK	Cellules tueuses activées par lymphokines
LDL	Lipoprotéine de basse densité
LMW	Faible poids moléculaire
LPS	Lipopolysaccharide
LTB4	Leucotriène B4
MAPK	Protéine kinase activée par les mitogènes
MEK	Protéine kinase activée par les mitogènes régulée par signal extracellulaire
MVE-2	éther divinyle de l'anhydride maléique
MHC-I	Complexe majeur d'histocompatibilité I
MICA/B	MHC class-I chain related A and B
MIP-2	Protéine inflammatoire macrophagiques
MNC	Cellule mononucléaire
mPGES-1	Prostaglandine E synthase-1 microsomale
MR	Résonance magnétique
MVE-2	éther divinyle de l'anhydride maléique
NA	Not available
NaCl	Chlorure de Sodium
NAFLD	Stéatose hépatique non alcoolique
NaOH	Hydroxide de Sodium
NF-kB	Facteur nucléaire kappa B
NK	Natural killer
NKT	Lymphocyte NKT
NO	Oxide nitrique

NSCLC	Non-small-cell lung cancer
PD-1	Protéine 1 de la mort cellulaire programmée
PD-L1	Protéine 1 ligand 1 de la mort cellulaire programmée
PGE2	Prostaglandine E2
PGIC	Impression globale de changement moyenne des patients
PKC	Protéine kinase C
PolyICLC	Acide polyinosinique-polycytidylique
PRR	Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires
QLQ-C30	Questionnaire général de qualité de vie spécifique de la maladie cancéreuse
QoL	Quality of life
RA	Polyarthrite rhumatoïde
RB	Son de riz
RBAC	Composé d'arabinoxylane de son de riz
RCT	Essai randomisé contrôlé
rHu	Recombinant human
sCAT	Set standard de thérapies alternatives et complémentaires
SGOT	Sérum-glutamyl-oxaloacétate-transférase
SGPT	Sérum-glutamyl-pyruvate-transaminase
SOD	Superoxyde dismutase
STAT3	Signal transducteur et activateur de la transcription 3
Th	Lymphocyte T helper
TLR	Récepteurs de type Toll
TNF	Facteurs de nécrose tumorale
Treg	Lymphocytes T régulateurs
ULBP	Protéine de liaison UL-16
UTP	Uridine triphosphate
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
WEAX	Arabinoxylanes hydrosolubles
WUAX	Arabinoxylanes insolubles

Liste des figures

Fig. 1.1 Chemical structure of MGN-3/ImunoBran (Ghoneum 2014).
(Reprinted from Wheat and Rice in Disease Prevention and Health,
1st ed., M. H. Ghoneum, Chapter 31 - Apoptosis and Arabinoxylan
Rice Bran, pp 401-408, Copyright 2014, with permission from
Elsevier) [25](#)

Fig. 2.1 Effect of long-term ImunoBran/MGN-3 treatment on human NK
cell activity. (a) Schematic representation of NK cell
activity in response to long-term BRM treatment and the
general difference between the long-term trends observed
with ImunoBran/MGN-3 ver- sus other BRMs.
(b) Eight patients with breast cancer were treated
with ImunoBran/MGN-3 at a concentration of 45 mg/kg/day for 5
years. NK cell activity was examined biannually and was measured
by standard 51Cr-release assay using K562 cell line as targets.
Notice the maintenance of NK cell activity at high levels post-
treatment with ImunoBran/MGN-3 as compared with the baseline
value. [35](#)

Fig. 2.2 The molecular mechanisms underlying ImunoBran/MGN-3's
action on NK cell activity in aging and cancer.
(a) Representation of decreased NK granularity;
Hepatocellular carcinoma (HCC) significantly reduces
granular release by NK cells (*p < 0.01). (b) Representation
of an NK cell regranulated by the action of ImunoBran/MGN-3;
the increase in BLT-esterase activity for ImunoBran/
MGN-3-treated aged mice demonstrates its ability to increase NK
cell granular content. (c) ImunoBran/MGN-3 treatment increases
the expression of key cell surface receptors on NK cells.
Addition of ImunoBran/MGN-3 to NK cells for 16 h results
in increased expression of CD25 (the interleukin-2 receptor),
CD54 (the adhesion molecule ICAM-1),
and CD69 (an early activation antigen) [36](#)

Fig. 4.1 Anti-inflammatory properties of rice bran extracts (a), rice bran
AX (b), and AX-derived ferulates (c) showing common,
overlapping patterns of anti-inflammatory activity on transcription
factor regu- lation, gene transcription, enzyme activity,
levels of cytokines, and inflammatory mediators. The symbol (")
indicates an upregulated response, and the symbol (#) indicates a
downregulated response. [59](#)

Fig. 6.1	The innate immune system is committed in two directions. M1 and D1 are type 1 macrophages and dendritic cells which take part in the regulation of the antitumor killer cells. M2 and D2 are type 2 macrophages and dendritic cells which facilitate the generation of Th2 cells and inhibit the type 1 system. (Adapted from Murray (Murray 1998)).....	82
Fig. 6.2	In a 3-year randomized prospective, double-blind clinical trial, arabinoxylan concentrate (ImunoBran) was shown to enhance the effects of interventional chemotherapy against hepatocellular carcinoma. After 1 g ImunoBran daily for 12 months, the 2-year survival was 35% versus 6%. (Reproduced from Bang et al. (Bang et al.....	84
Fig. 6.3	Computerized tomography investigations of lungs in the patient with inoperable adenocarcinoma, which is localized on the boundary of the middle and lower right lobes which was accompanied with extensive atelectasis: 5/A, prior to the chemo- therapy; 5/B, after four cycles of carboplatin (110 mg/m ²) and paclitaxel (90 mg/m ²); 5/C, 7 months after a combinative treatment with erlotinib (75 mg daily) and standardized plant immunomodulators giving 0.75 ng/kg VAA-I in extract and 45 mg/kg RBAC. (Reproduced from Hajtó (Hajtó et al. 2016)).....	86
Fig. 6.4	Magnetic resonance (MR) investigations of a patient with biliary duct cancer represent a complete remission after treatment with 1 × 2 mg trametinib and 2 × 150 mg dabrafenib combined with 45 mg rice bran arabinoxylan concentrate. In parallel to the MR investi- gation, the level of carcinoembryonic antigen (CEA) also showed a rapid normalization as displayed in the bottom graph. (Reproduced from Hajtó (Hajtó 2017)).....	88
Fig. 6.5	Monitoring the greatest tumor diameters and the tumor markers (CA 19-9) of a patient with inoperable pancreatic ductal adeno- carcinoma. Largest tumor diameters and CA 19-9 values of the patient with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma after treatment for 10 months with eight cycles of gemcitabine and nab-paclitaxel combined with standardized rice bran arabinoxylan concentrate (MGN-3/ImunoBran)	89
Fig. 8.1	The inflammatory pathway to behavioural comorbidities – adapted from (Santos and Pyter 2018)	103
Fig. 8.2	Model showing RBAC influencing the cancer patient QoL via direct (absorption) and indirect (gut microbiota) pathways	106
Fig. 11.1	The suppressive effect of ImunoBran on D-GalN-induced liver injury	140

Liste des tableaux

Tableau 1.1 Teneurs totales en AX, WEAX et WUAX des grains
de riz et de ses sous-produits (%) [24](#)

Partie I

Introduction

La première partie vise à présenter au lecteur le composé d'arabinoxylane de son de riz en détaillant sa relation avec les fibres alimentaires, sa composition chimique et sa production.

Introduction au composé d'arabinoxylane de son de riz

1

Jayani Kulathunga, Bahri Ozsisli et Senay Simsek

Résumé

Le rôle des polysaccharides non amylacés des céréales dans la santé et la nutrition a stimulé un large éventail d'activités de recherche. Les arabinoxylanes sont les principaux polysaccharides non amylacés des céréales et se trouvent principalement dans les couches externes du grain. Ils sont composés de chaînes dorsales de résidus α -(1-4)-xylopyranosyl liés, auxquelles des unités α -L-arabinofuranose sont liées en tant que chaînes latérales. Le son de riz a été identifié comme une source sous-utilisée de fibres alimentaires, et il existe un grand potentiel pour produire des arabinoxylanes modifiés/non modifiés en tant que nutraceutique. Les études disponibles ont montré les effets bénéfiques pour la santé des arabinoxylanes du son de riz, tels que les propriétés immunomodulatrices, antioxydantes, anticancérigènes et antiprolifératives. Ce chapitre d'introduction résume les informations disponibles sur le son de riz, les fibres alimentaires du son de riz et leur relation avec les arabinoxylanes du son de riz et la structure de l'arabinoxylane du son de riz.

Mots clés

Fibre alimentaire - Nutraceutique - Extraction à l'eau - MGN-3 - ImunoBran

J. Kulathunga

Département des sciences végétales, programme d'études supérieures en sciences céréalières, Université d'État du Dakota du Nord, Fargo, ND, États-Unis

B. Ozsisli

Département d'ingénierie alimentaire, Université Sutcu Imam de Kahramanmaras, Kahramanmaras, Turquie

S. Simsek

Département des sciences alimentaires, Centre Whistler pour la recherche sur les glucides, Université de Purdue, West Lafayette, IN, États-Unis

e-mail: ssimsek@purdue.edu

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-5735-2_1#DOI

1.1 Riz

Les céréales représentent plus de 73 % de l'ensemble des cultures agricoles mondiales et fournissent des fibres alimentaires, de l'énergie, des protéines et d'autres composants bioactifs nécessaires à la santé humaine (Charalampopoulos et al. [2002](#)). Le riz (*Oryza sativa* L.) est une céréale majeure, et c'est un aliment de base pour plus de la moitié de la population mondiale (Wani et al. [2012](#)). Il a été rapporté que plus de 2 milliards de personnes tirent 75 % de leur apport calorique quotidien du riz dans les pays asiatiques (Roy et al. [2011](#)). Par conséquent, le riz est cultivé dans plus de 100 pays et est utilisé principalement pour la consommation alimentaire humaine (Chang [2002](#)). Le riz contient 80 % d'hydrates de carbone, 7 à 8 % de protéines, 3 % de matières grasses et 3 % de fibres (Juliano et Bechtel [1985](#)), et le grain de riz contient environ 5 % de son, dont 12 à 18,5 % d'huile (Saikia et Deka [2011](#)). L'usinage du riz produit des sous-produits/déchets de faible valeur, tels que le son et les téguments. Le son de riz est un mélange de son et de germe qui reste après l'élimination de l'enveloppe et de l'endosperme pendant l'usinage (Mccaskill et Zhang [1999](#)).

1.2 Son de Riz

Le son de riz est une bonne source de protéines, de minéraux, d'acides gras et de fibres alimentaires (Mccaskill et Zhang [1999](#)). Le son de riz représente 5 à 8 % du grain total. Il est principalement composé de l'aleurone, du péricarpe, de la couche sous aleurone et du germe (Gul et al. [2016](#)). La production mondiale de riz a été estimée à 741 millions de tonnes, dont plus de 70 millions de tonnes de son de riz extraits en 2014 (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) [2015](#)). Cependant, certaines études indiquent que le son de riz a un potentiel mondial de production d'environ 29,3 millions de tonnes par an. Le son de riz attire l'attention de la recherche pour plusieurs raisons, notamment son excellente composition en nutriments, sa facilité d'accès, son faible coût, son fort potentiel antioxydant et ses effets bénéfiques sur la santé (Sohail et al. [2017](#)). L'analyse approximative de la composition du son de riz et de ses dérivés montre que les huiles (20-29%), les glucides (20-27%) et les protéines (10-15%) sont les trois principaux composants (Taha et al. [2012](#)). En outre, le son de riz est également riche en vitamines du complexe B (Saunders [1985](#)).

Le son de riz contient des minéraux, notamment du fer, du phosphore et du magnésium, et environ 11,5 % de fibres (Oliveira et al. [2011](#)). La composition du son de riz dépend de plusieurs facteurs, dont le type de riz, les conditions climatiques et les méthodes de transformation du riz (Grist [1985](#)). Le son de riz est une excellente source de nutriments, mais il n'est pas adapté à la consommation humaine en raison du rancissement causé par la présence d'enzymes lipasiques. Au cours du broyage, les couches de son sont séparées de l'endosperme ; les cellules individuelles sont donc perturbées et les enzymes lipases entrent en contact avec les graisses et initient l'hydrolyse des graisses en acides gras libres et en glycérol (Malekian et al. [2000](#)). En outre, le son de riz ne se mastique pas bien en raison d'une éventuelle contamination par la cosse de riz. Par conséquent, on estime que 90 % du son de riz produit dans le monde est utilisé à bon marché comme matière première pour le bétail et la volaille, et que le reste est utilisé pour l'extraction de l'huile de son de riz (Schramm et al. [2007](#); Zullaikah et al. [2009](#)).

Les hémicelluloses de son de riz et les préparations à base de son de riz dégraissés ont un grand potentiel dans l'industrie alimentaire en raison de la présence de fibres, en particulier dans le développement d'aliments fonctionnels tels que les produits de boulangerie fonctionnels (Hu et al. [2009](#)). Il peut être utilisé dans la production de produits de boulangerie pauvres en matières grasses et riches en fibres (Keneddy et al. [1996](#)). En outre, sur le plan industriel, il est utilisé dans les émulsions de viande et les mélanges pour pâte à frire (Tuncel et al. [2014](#)). Le son de riz affecte les propriétés fonctionnelles des aliments telles que la texture, la gélification, l'épaississement, l'émulsification et la stabilisation de certains aliments (Dreher [1987](#); Sharma [1981](#)).

Le son de riz fermenté est utilisé comme nouveau complément alimentaire car il contient de nombreux acides aminés essentiels pour l'homme (Kim et al. [2001](#)). Différents produits alimentaires peuvent être fabriqués pour contenir 5 à 10 % de son de riz (Lebesi et Tzia [2011](#); Gordon [1989](#); Hallén et al. [2004](#); Organisation internationale de normalisation (ISO) [1998](#)). Le son de riz est considéré comme une source de fibres alimentaires sous-utilisée par rapport à d'autres sons de céréales comme le blé, le seigle et le maïs. Il est donc intéressant d'enrichir les aliments avec des fibres alimentaires provenant du son de riz en tant qu'ingrédient alimentaire en raison de son potentiel fonctionnel et nutritionnel et du fait qu'il s'agit d'une source de fibres alimentaires moins coûteuse que les autres sons de céréales (Chinma et al. [2015](#)).

1.3 Fibre alimentaire de son de riz

Les fibres alimentaires sont des polysaccharides non digestibles par les enzymes de l'intestin humain. Dans les céréales, les polysaccharides non amylacés représentent jusqu'à 75 % de la paroi cellulaire et sont principalement composés de glucomannane, de β glucane lié (1-3) et (1-4), de cellulose et d'arabinoxylanes (Pedersen et al. [2014](#)). Les fibres alimentaires du son de riz sont principalement composées de cellulose, d'hémicellulose, de lignine et de pectine (Chinma et al. [2015](#); Elleuch et al. [2011](#)). La teneur totale en fibres alimentaires du son de riz stabilisé varie de 25 à 40 % selon le produit (Carroll [1990](#)). La plupart des fibres alimentaires du son de riz sont insolubles et les fibres solubles ne représentent qu'environ 7 à 13 % (Anderson et al. [1990](#)). La recommandation pour l'apport total en fibres alimentaires est de 38 g/j et 25 g/j pour les jeunes hommes et les jeunes femmes, respectivement (Slavin [2005](#)). Il a été rapporté qu'un apport accru en fibres alimentaires a des effets bénéfiques sur plusieurs maladies chroniques. Un apport plus important en fibres alimentaires réduit la pression artérielle et le taux de cholestérol sérique et améliore la glycémie et la sensibilité à l'insuline chez les personnes diabétiques et non diabétiques. En outre, l'augmentation de la consommation de fibres alimentaires a des effets bénéfiques significatifs sur le reflux gastro-œsophagien, l'ulcère duodénal, la diverticulite, la constipation et les hémorroïdes et améliore la fonction immunitaire (Anderson et al. [2009](#)). En outre, les fibres alimentaires ont été acceptées dans la prévention et la gestion des maladies non transmissibles dans la société occidentale, car les fibres alimentaires exercent leur effet physiologique direct sur l'ensemble du tractus gastro-intestinal, en plus d'affecter les activités métaboliques. Ces mécanismes d'action sont liés à leurs propriétés physicochimiques et à leur fermentation dans le gros intestin (Guillon et Champ [2000](#)). leurs propriétés physicochimiques et à leur fermentation dans le gros intestin (Guillon et Champ [2000](#)).

1.4 Arabinoxylanes de son de riz

La teneur en arabinoxylane du son de riz est d'environ 4,84 à 8,5 % (Hashimoto et al. [1987](#)), alors qu'elle peut atteindre 10 % dans certaines études (Malathi et Devegowda [2001](#); Mansberger et al. [2014](#)). Les arabinoxylanes sont les principaux polysaccharides non amylacés présents dans les céréales et sont composés de chaînes dorsales de résidus D-xylopyranosyl liés en β -(1-4) qui peuvent être substitués par des unités α -L-arabino furanose par le biais de liaisons glycosidiques α -(1,2) et/ou α -(1,3) en tant que chaînes latérales dans le deuxième et/ou troisième positions de carbone (Courtin et al. [2000](#); Roubroeks et al. [2000](#); Zhou et al. [2010](#)). Par conséquent, il existe à la fois des résidus xylopyranosyl mono- et di-substitués en positions O-2 et O-3 et des résidus xylopyranosyl non-substitués. La majorité des substitutions de L-arabino furanose sont monomériques, tandis qu'une petite proportion de substitutions peut former de courts oligomères, composés de deux ou plusieurs résidus arabino furanose ou d'un résidu arabino furanose avec un résidu xylopyranosyl terminal (Broekaert et al. [2011](#); Saulnier et al. [2007](#)). En revanche, d'autres substitutions rares incluent la liaison d'acides glucuroniques, d'acides uroniques, de D-galactose, de D-glucose et de résidus acétyles au squelette xylopyranosyle en position O-2 et/ou O-3 (Pastell et al. [2009](#)).

Les arabinoxylanes sont classés en arabinoxylanes extractibles par l'eau ou en arabinoxylanes non extractibles par l'eau en fonction de leur solubilité. La structure des arabinoxylanes non extractibles par l'eau est différente de celle des arabinoxylanes extractibles par l'eau ; cependant, les arabinoxylanes non extractibles par l'eau sont solubilisés dans des solutions alcalines (Moza et Gujral [2017](#)). Les teneurs en arabinoxylanes de différents types de tissus et de grains de riz sont présentées dans le tableau [1.1](#).

Il a été rapporté que le son de riz contient 303 mg/100 g d'acide férulique (Jung et al. [2007](#)), ce qui pourrait affecter la solubilité des arabinoxylanes. Des rapports récents ont montré que les chaînes latérales de l'acide férulique sont estérifiées à certains résidus d'arabinose (Snelders et al. [2013](#)). La solubilité des arabinoxylanes pourrait également être affectée par l'encombrement du contenu cellulaire, qui serait dû à l'encombrement stérique (Faulds et al. [2006](#)). En revanche, plusieurs études ont montré que la solubilité de l'arabinoxylane dépendait de son degré de

Tableau 1.1 Teneurs totales en AX, WEAX et WUAX des grains de riz et de ses sous-produits (%)

Tissus/matières premières	Total AX	WEAX	WUAX	Références
Bran	4.84–5.11 8.5	0.35–0.77 0.2	4.34–4.49 8.3	Hashimoto et al. (1987) Choct (2015)
Péricarpe dégraissé	26.7	NA	NA	Wang et al. (2016)
Aleurone dégraissée	13.2	NA	NA	Wang et al. (2016)
Cosses	8.36–9.24	0.11	8.25–9.13	Hashimoto et al. (1987)
Cuisiné	0.5	NA	NA	Dodevska et al. (2013)
Céréales entières germées	2.97–6.84	NA	NA	Kim et al. (2015)
Céréales complètes	2.64	0.06	2.58	Hashimoto et al. (1987)

NA non disponible, AX arabinoxylanes, WEAX arabinoxylanes hydrosolubles, WUAX arabinoxylanes insolubles, % base poids sec

ramification (Mandalari et al. [2005](#)). Les arabinoxylanes à forte substitution en arabinose ont une solubilité plus élevée dans l'eau et vice versa. Le degré de ramification et la distribution du poids moléculaire des arabinoxylanes déterminent dans une large mesure les avantages pour la santé tels que les activités immunologiques (Li et al. [2013](#), [2015](#); Ma et al. [2017](#)). Les arabinoxylanes de faible poids moléculaire modifiés par voie enzymatique et extraits du son de riz ont des effets souhaitables sur la santé. Le MGN-3/ImunoBran est un arabinoxylane dérivé du son de riz et modifié par des enzymes d'hydrolyse du champignon shiitake (extrait de mycélium de *Lentinus edodes*) (Ooi et al. [2018](#)).

1.5 Composé d'arabinoxylane de son de riz/MGN-3/ImunoBran

La production de MGN-3/ImunoBran comprend plusieurs étapes telles que l'extraction des polysaccharides de l'hémicellulose du son de riz dégraissé, l'hydrolyse partielle des polysaccharides par les enzymes hydrolysant les hydrates de carbone obtenu à partir des champignons shiitake, et le traitement à haute température et à haute pression. Le MGN-3/ImunoBran est le polysaccharide de son de riz le plus étudié. La structure chimique du MGN-3 est présentée à la figure [1.1](#).

Le MGN-3 est un mélange naturel d'hémicelluloses, et sa structure est composée d'un squelette de xylose attaché à de l'arabinose dans sa chaîne latérale. Le poids moléculaire du composé arabinoxylane du son de riz est d'environ 30-50 kDa (Ghoneum et Matsuura [2004](#); Pérez-Martínez et al. [2015](#)). Les activités biologiques des arabinoxylanes du son de riz dépendent de leur composition en sucre, de leur poids moléculaire et de leur degré de ramification (Zhou et al. [2010](#); Mendis et al. [2017](#)). La MGN-3 a un faible poids moléculaire avec un faible rapport arabinose/xylose de 0,5 (Zhang et al. [2015](#)).

Le MGN-3 est développé et fabriqué au Japon par Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. et commercialisé dans le monde entier en tant que complément alimentaire non toxique sous différentes marques telles que l'ImunoBran (au niveau mondial), Lentin Plus (Japon/Asie), Ribraxx (Australie/Nouvelle-Zélande), BRM4 (États-Unis), et d'autres (ImunoBran.org [2020](#)).

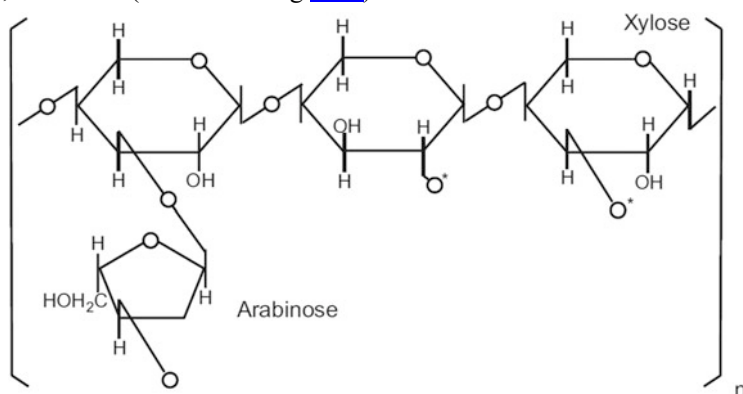


Fig. 1.1 Structure chimique du MGN-3/ImunoBran (Ghoneum [2014](#)). (Réimpression de Wheat and Rice in Disease Prevention and Health, 1ère édition, M. H. Ghoneum, Chapitre 31 - Apoptosis and Arabinoxylan Rice Bran, pp 401-408, Copyright 2014, avec l'autorisation d'Elsevier).

Le MGN-3 a été identifié comme un composé non toxique, et des études in vivo sur des modèles de porcs et de rats ont suggéré que le MGN-3 est négatif pour la mutagénicité, la génotoxicité, l'antigénicité et la toxicité subchronique (Ghoneum [2016](#)). Il a été constaté que >36 g/ kg est la dose létale 50% (LD50) pour le MGN-3 (ImunoBran Research Foundation [2013](#); Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd [2020](#)). La sécurité du MGN-3 a été confirmée lors d'essais cliniques sur des patients cancéreux et d'analyses de la chimie du sang (Ghoneum et Matsuura [2004](#)). Le MGN-3 est connu pour avoir plusieurs effets bénéfiques sur la santé tels que des propriétés anticancéreuses, antivirales, antiprolifératives, immunomodulatrices et antioxydantes. Il semble plus efficace pour activer les macrophages en raison des différences dans la composition des sucres puisque le MGN-3 a plus de chaînes latérales de glucose (6%) et de galactose (5-7%) que les autres arabinoxylanes de céréales (Zhang et al. [2015](#)). Le MGN-3 peut activer et renforcer les fonctions du système immunitaire de l'hôte en augmentant la fonction des macrophages, des cellules tueuses naturelles, des cellules T et B, la production d'interféron-gamma (IFN- γ) et de facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α) (Gollapudi et Ghoneum [2008](#)). Les propriétés anticancéreuses du MGN-3 comprennent la stimulation de l'apoptose des cellules cancéreuses in vivo, l'inhibition de la croissance tumorale chez les souris et la sensibilisation du cancer du sein humain aux agents de chimiothérapie. Le MGN-3 peut également améliorer l'activité des enzymes antioxydantes de piégeage ainsi que la réduction des radicaux libres chez les souris porteuses de tumeurs présentant des troubles antioxydants (Ghoneum et al. [2014](#)). MGN-3/ImunoBran exerce une activité antioxydante contre la peroxydation des lipides, activant le système de défense antioxydant et protégeant contre le stress oxydatif. Le MGN-3/ImunoBran pourrait être utilisé comme agent antiviral car il possède une activité anti-HIV et peut inhiber la réplication du HIV-1 par l'inhibition de la production de l'antigène p24 du HIV-1 in vitro (Ghoneum [2014](#)).

1.6 Conclusion

Le son de riz est l'un des sous-produits les plus abondants générés au cours du processus d'usinage du riz, et il suscite un intérêt croissant depuis quelques années en raison de ses bienfaits potentiels pour la santé. Le composé arabinoxylane du son de riz est une forme modifiée de l'arabinoxylane et se compose d'un squelette de xylose attaché à des monomères d'arabinose avec un poids moléculaire de 30-50 kDa. Les activités fonctionnelles et biologiques des arabinoxylanes du son de riz dépendent fortement du degré de ramification, du rapport arabinose/xylose et du poids moléculaire du composé. Les études futures devraient se concentrer sur l'étude de la structure moléculaire fine des arabinoxylanes de son de riz provenant de différentes variétés de riz et utilisant différentes enzymes. Le MGN-3 est une forme modifiée de l'arabinoxylane du son de riz, et il existe peu de recherches sur les arabinoxylanes de son de riz modifiés. La modification peut être utilisée efficacement pour améliorer les activités du MGN-3, ce qui constitue une application nouvelle et prometteuse pour le son de riz. En outre, d'autres études devraient être menées pour évaluer la relation entre sa structure et sa fonction.

Références

- Anderson JW, Deakins DA, Floore TL, Smith BM, Whitis SE (1990) Dietary fiber and coronary heart disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* 29:95-147
- Anderson JW, Baird P, Davis RHJ, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A et al (2009) Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 67:188-205
- ImunoBran Research Foundation (2013) The safety of ImunoBran/MGN-3. ImunoBran/MGN-3 (Rice Bran Arab Coumpound) Basic Clin Appl to Integr Med, 2nd edn. ImunoBran Research Foundation, Tokyo, pp 9-13
- ImunoBran.org (2020) ImunoBran MGN-3 - an overview [Internet]. [cited 2020 Oct 18]. <https://www.ImunoBran.org/overview>
- Broekaert WF, Courtin CM, Verbeke K, Van de Wiele T, Verstraete W, Delcours JA (2011) Prebiotic and other health-related effects of cereal-derived arabinoxylans, arabinoxylan-oligosaccharides, and xylooligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr* 51:178-194
- Carroll LE (1990) Functional properties and applications of stabilized rice bran in bakery products. *Food Technol* 44:74-76
- Chang T-T (2002) Origin, domestication, and diversification. In: Smith CW, Dilday RH (eds) *Rice: origin, history, technology, and production*. Wiley, Hoboken, NJ, pp 3-26
- Charalampopoulos D, Wang R, Pandiella SS, Webb C (2002) Application of cereals and cereal components in functional foods: a review. *Int J Food Microbiol* 79:131-141
- Chinma CE, Ramakrishnan Y, Ilowefah M, Hanis-Syazwani M, Muhammad K (2015) Properties of cereal brans: a review. *Cereal Chem* 92:1-7
- Choct M (2015) Feed non-starch polysaccharides for monogastric animals: classification and function. *Anim Prod Sci* 55:1360-1366
- Courtin CM, Van den Broeck H, Delcours JA (2000) Determination of reducing end sugar residues in oligo- and polysaccharides by gas-liquid chromatography. *J Chromatogr A* 866:97-104
- Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd (2020) ImunoBran [Internet]. [cited 2020 Oct 18]. <https://www.daiwa-pharm.com/english/product/Biobran>
- Dodevska MS, Djordjevic BI, Sobajic SS, Miletic ID, Djordjevic PB, Dimitrijevic-Sreckovic VS (2013) Characterisation of dietary fibre components in cereals and legumes used in Serbian diet. *Food Chem* 141:1624-1629
- Dreher ML (1987) *Handbook of dietary fiber: an applied approach*. Marcel Dekker, New York, NY
- Elleuch M, Bedigian D, Roiseux O, Besbes S, Blecker C, Attia H (2011) Dietary fibre and fibre-rich by-products of food processing: characterisation, technological functionality and commercial applications: a review. *Food Chem* 124:411-421
- Faulds CB, Mandalari G, Lo Curto RB, Bisignano G, Waldron KW (2006) Influence of the arabinoxylan composition on the susceptibility of mono- and dimeric ferulic acid release by *Humicola insolens* feruloyl esterases. *J Sci Food Agric* 86:1623-1630
- Food and Agriculture Organization (FAO) (2015) *FAO Rice market monitor*. FAO, Rome
- Ghoneum M (2014) Apoptosis and arabinoxylan rice bran. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S (eds) *Wheat and rice in disease prevention and health*. Elsevier, San Diego, pp 399-404
- Ghoneum M (2016) From bench to bedside: the growing use of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) in cancer immunotherapy. *Austin Immunol* 1:1006
- Ghoneum M, Matsuura M (2004) Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 17:283-292
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA (2014) Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/ImunoBran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res* 34:81-87
- Gollapudi S, Ghoneum M (2008) MGN-3/ImunoBran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev* 32:1-6
- Gordon DT (1989) Functional properties vs. physiological action of total dietary fiber. *Cereal Foods World* 34:517-525

- Grist DH (1985) Rice, 5th edn. Longman, London
- Guillon F, Champ M (2000) Structural and physical properties of dietary fibres, and consequences of processing on human physiology. *Food Res Int* 33:233–245
- Gul K, Singh AK, Jabeen R (2016) Nutraceuticals and functional foods: the foods for the future world. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56:2617–2627
- Hallén E, İbanoğlu Ş, Ainsworth P (2004) Effect of fermented/germinated cowpea flour addition on the rheological and baking properties of wheat flour. *J Food Eng* 63:177–184
- Hashimoto S, Shogren MD, Bolte LC, Pomeranz Y (1987) Cereal pentosans: their estimation and significance. 3. Pentosans in abraded grains and milling by-products. *Cereal Chem* 64:39–41
- Hu G, Huang S, Cao S, Ma Z (2009) Effect of enrichment with hemicellulose from rice bran on chemical and functional properties of bread. *Food Chem* 115:839–842
- International Organization for Standardization (ISO) (1998) ISO 13299:1998 sensory analysis — methodology — general guidance for establishing a sensory profile. Geneva
- Juliano BO, Bechtel D (1985) The rice grain and its gross composition. In: Juliano BO (ed) *Rice chemistry and technology*, 2nd edn. American Association of Cereal Chemists, St. Paul, MN, pp 17–57
- Jung EH, Kim SR, Hwang IK, Ha TY (2007) Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. *J Agric Food Chem* 55:9800–9804
- Keneddy LL, Chung H, Hegsted M (1996) New food product developed from rice bran fractions. IFT Annu Meet B Abstr Pap Present New Orleans, Louisiana, USA June 22–26, 1996. Institute of Food Technologists, New Orleans, LA, p 56
- Kim KM, Yu KW, Kang DH, Koh JH, Hong BS, Suh HJ (2001) Anti-stress and anti-fatigue effects of fermented rice bran. *Biosci Biotechnol Biochem* 65:2294–2296
- Kim MY, Lee SH, Jang GY, Park HJ, Li M, Kim S et al (2015) Effects of high hydrostatic pressure treatment on the enhancement of functional components of germinated rough rice (*Oryza sativa* L.). *Food Chem* 166:86–92
- Lebesi DM, Tzia C (2011) Effect of the addition of different dietary fiber and edible cereal bran sources on the baking and sensory characteristics of cupcakes. *Food Bioprocess Technol* 4:710–722
- Li W, Hu H, Wang Q, Brennan CS (2013) Molecular features of wheat endosperm arabinoxylan inclusion in functional bread. *Foods* 2:225–237
- Li W, Zhang S, Smith C (2015) The molecular structure features-immune stimulatory activity of arabinoxylans derived from the pentosan fraction of wheat flour. *J Cereal Sci* 62:81–86
- Ma J, Adler L, Srzednicki G, Arcot J (2017) Quantitative determination of non-starch polysaccharides in foods using gas chromatography with flame ionization detection. *Food Chem* 220:100–107
- Malathi V, Devegowda G (2001) In vitro evaluation of nonstarch polysaccharide digestibility of feed ingredients by enzymes. *Poult Sci* 80:302–305
- Malekian F, Rao RM, Prinyawiwatkul W, Marshall WE, Windhauser M, Ahmedna M (2000) Lipase and lipoxygenase activity, functionality, and nutrient losses in rice bran during storage. *LSU Agric Exp Stn Reports* 293
- Mandalari G, Faulds CB, Sancho AI, Saija A, Bisignano G, LoCurto R et al (2005) Fractionation and characterisation of arabinoxylans from brewers' spent grain and wheat bran. *J Cereal Sci* 42: 205–212
- Mansberger A, D'Amico S, Novalin S, Schmidt J, Tömösközi S, Berghofer E et al (2014) Pentosan extraction from rye bran on pilot scale for application in gluten-free products. *Food Hydrocoll* 35:606–612
- Mccaskill D, Zhang F (1999) Use of rice bran oil in foods. *Food Technol* 53:50–51
- Mendis M, Leclerc E, Simsek S (2017) Arabinoxylan hydrolyzates as immunomodulators in Caco-2 and HT-29 colon cancer cell lines. *Food Funct* 8:220–231
- Moza J, Gujral HS (2017) Influence of non-starchy polysaccharides on barley milling behavior and evaluating bioactive composition of milled fractions. *Food Chem* 218:137–143

- Oliveira MDS, Feddern V, Kupski L, Cipolatti EP, Badiale-Furlong E, de Souza-Soares LA (2011) Changes in lipid, fatty acids and phospholipids composition of whole rice bran after solid-state fungal fermentation. *Bioresour Technol* 102:8335–8338
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Pastell H, Virkki L, Harju E, Tuomainen P, Tenkanen M (2009) Presence of 1→3-linked 2-O-β-d-xylopyranosyl-α-l-arabinofuranosyl side chains in cereal arabinoxylans. *Carbohydr Res* 344: 2480–2488
- Pedersen MB, Dalsgaard S, Knudsen KEB, Yu S, Lærke HN (2014) Compositional profile and variation of distillers dried grains with solubles from various origins with focus on non-starch polysaccharides. *Anim Feed Sci Technol* 197:130–141
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L, Hernández-Jiménez E, López-Collazo E, Zerbes P et al (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17:601–612
- Roubroeks JP, Andersson R, Åman P (2000) Structural features of (1→3),(1→4)-β-d-glucan and arabinoxylan fractions isolated from rye bran. *Carbohydr Polym* 42:3–11
- Roy P, Orikasa T, Okadome H, Nakamura N, Shiina T (2011) Processing conditions, rice properties, health and environment. *Int J Environ Res Public Health* 8:1957–1976
- Saikia D, Deka SC (2011) Cereals: from staple food to nutraceuticals. *Int Food Res J* 30:21–29
- Saulnier L, Sado P-E, Branlard G, Charmet G, Guillon F (2007) Wheat arabinoxylans: exploiting variation in amount and composition to develop enhanced varieties. *J Cereal Sci* 46:261–281
- Saunders RM (1985) Rice bran: composition and potential food uses. *Food Rev Int* 1:465–495
- Schramm R, Abadie A, Hua N, Xu Z, Lima M (2007) Fractionation of the rice bran layer and quantification of vitamin E, oryzanol, protein, and rice bran saccharide. *J Biol Eng* 1:9
- Sharma SC (1981) Gums, and hydrocolloids in oil-water emulsion. *Food Technol* 35:59–67
- Slavin JL (2005) Dietary fiber and body weight. *Nutrition* 21:411–418
- Snelders J, Dornez E, Delcour JA, Courtin CM (2013) Ferulic acid content and appearance determine the antioxidant capacity of arabinoxylanoligosaccharides. *J Agric Food Chem* 61: 10173–10182
- Sohail M, Rakha A, Butt MS, Iqbal MJ, Rashid S (2017) Rice bran nutraceuticals: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57:3771–3780
- Taha FS, Mourad RM, Mohamed SS, Hashem AI (2012) Enzymatic pretreatment of stabilized rice bran with mixed enzymes: evaluation of oil. *Am J Food Technol* 7:452–469
- Tuncel NB, Yılmaz N, Kocabiyik H, Uygur A (2014) The effect of infrared stabilized rice bran substitution on physicochemical and sensory properties of pan breads: part I. *J Cereal Sci* 59: 155–161
- Wang J, Suo G, de Wit M, Boom RM, Schutyser MAI (2016) Dietary fibre enrichment from defatted rice bran by dry fractionation. *J Food Eng* 186:50–57
- Wani AA, Singh P, Shah MA, Schweiggert-Weisz U, Gul K, Wani IA (2012) Rice starch diversity: effects on structural, morphological, thermal, and physicochemical properties—a review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 11:417–436
- Zhang S, Li W, Smith CJ, Musa H (2015) Cereal-derived arabinoxylans as biological response modifiers: extraction, molecular features, and immune-stimulating properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 55:1035–1052
- Zhou S, Liu X, Guo Y, Wang Q, Peng D, Cao L (2010) Comparison of the immunological activities of arabinoxylans from wheat bran with alkali and xylanase-aided extraction. *Carbohydr Polym* 81:784–789
- Zullaikah S, Melwita E, Ju Y-H (2009) Isolation of oryzanol from crude rice bran oil. *Bioresour Technol* 100:299–302

Partie II

Thérapeutique Propriétés

La deuxième partie vise à détailler les propriétés thérapeutiques du RBAC sur la base de preuves scientifiques issues d'études in vivo, in vitro et sur l'homme.

Renforcer l'activité des cellules tueuses naturelles

2

Mamdoo H. Ghoneum

Résumé

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

M. H. Ghoneum

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

e-mail: mghoneum@g.ucla.edu

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

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

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

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

2.1 Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

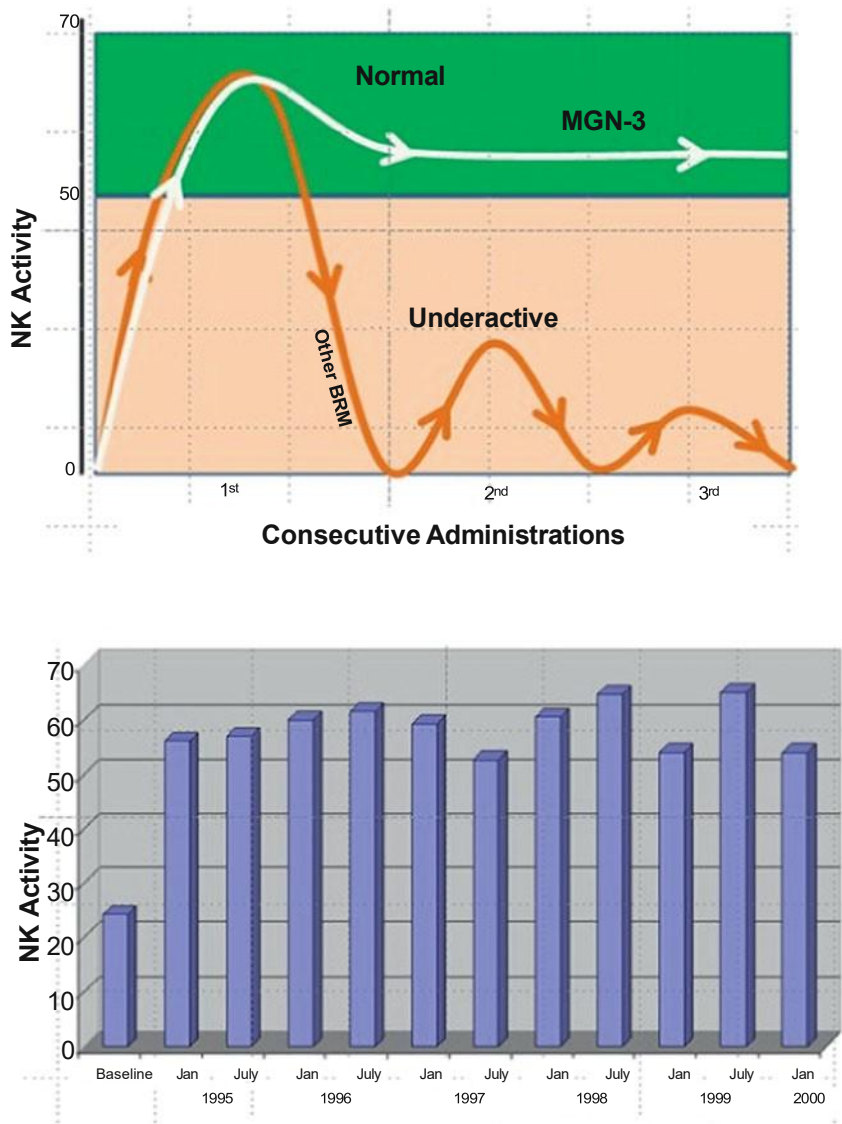
2.3 ImunoBran/MGN-3 inverse la suppression des cellules NK induite par le vieillissement et le cancer

2.3.1 Vieillesse

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

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

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



Temps après le traitement au MGN-3 (année)

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

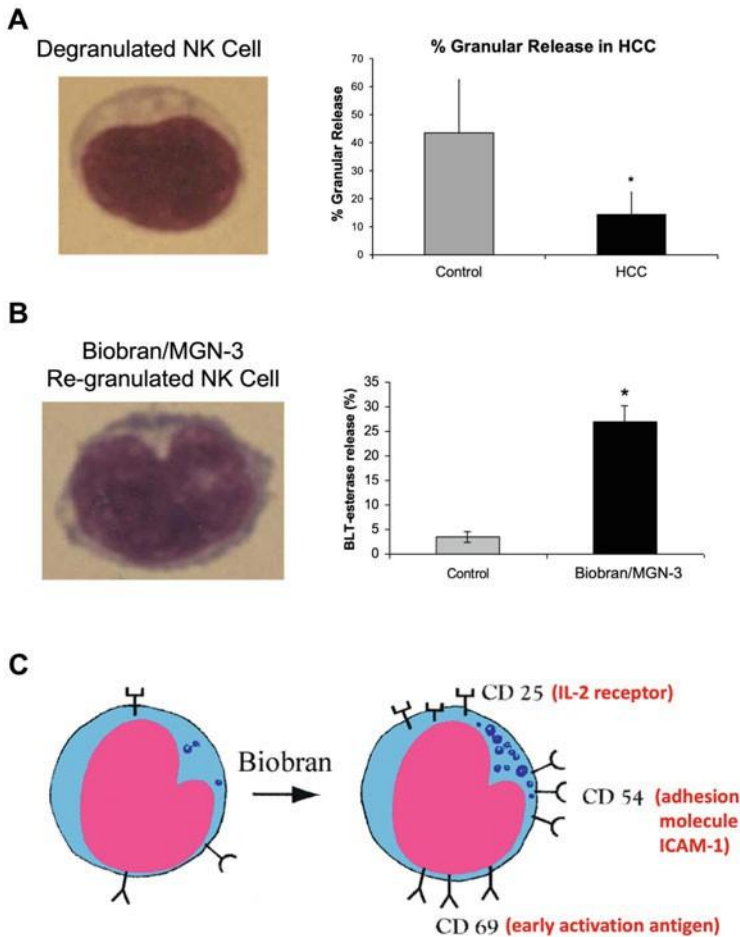


Fig. 2.2 Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'action d'ImunoBran/MGN-3 sur l'activité des cellules NK dans le vieillissement et le cancer. (a) Représentation de la diminution de la granularité des cellules NK ; le carcinome hépatocellulaire (HCC) réduit significativement la libération de granules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

2.3.2 Cancer

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

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

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

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

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

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

2.3.3 Concentration effective et biosécurité

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

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

2.4 Conclusion

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

Références

- Albright JW, Albright JF (1983) Age-associated impairment of murine natural killer activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:6371–6375
- Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M (2008) In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/ImunoBran on ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer* 60:235–244
- Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M (2016) Chemopreventive activity of MGN-3/ImunoBran against chemical induction of glandular stomach carcinogenesis in rats and its apoptotic effect in gastric cancer cells. *Integr Cancer Ther* 15:NP26. <https://doi.org/10.1177/1534735416642287>
- Bang MH, Van RT, Thinh NT et al (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30:5145–5151
- Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet M-E, Schaeveerbeke T (2015) Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 13:211
- Brunda MJ, Rosenbaum D (1984) Modulation of murine natural killer cell activity in vitro and in vivo by recombinant human interferons. *Cancer Res* 44:597–601
- Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J, Mistrik M, Sedlak J (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62:437–445
- Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd (2020) ImunoBran. <https://www.daiwa-pharm.com/english/product/Biobran>. Accessed 18 Oct 2020
- Dustin ML, Chan AC (2000) Signaling takes shape in the immune system. *Cell* 103:283–294
- Elsaid AF, Shaheen M, Ghoneum M (2018) ImunoBran/MGN-3, an arabinoxylan rice bran, enhances NK cell activity in geriatric subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Ther Med* 15:2313–2320
- Endo Y, Kanbayashi H (2003) Modified rice bran beneficial for weight loss of mice as a major and acute adverse effect of cisplatin. *Pharmacol Toxicol* 92:300–303
- Fahey JL, Brosman S, Ossorio RC, O'Toole C, Zigelboim J (1976) Immunotherapy and human tumor immunology. *Ann Intern Med* 84:454–465
- Finn OJ, Lotze MT (2001) A decade in the life of tumor immunology. *Clin Cancer Res* 7:759s–760s
- Ghoneum M (1998a) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M (1998b) Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylane from rice bran (MGN-3). *Int J Immunother* 14:89–99
- Ghoneum M (1999) Immunostimulation and cancer prevention. 7th international congress on anti-aging & biomedical technologies, 11–13 December, Las Vegas, NV, USA
- Ghoneum M (2016) From bench to bedside: the growing use of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) in cancer immunotherapy. *Austin Immunol* 1:1006
- Ghoneum M, Abedi S (2004) Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *J Pharm Pharmacol* 56:1581–1588
- Ghoneum M, Brown J (1999) NK Immunorestitution and cancer patients by ImunoBran/MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran (Study of 32 patients followed for up to 4 years). In: Klatz RM, Goldman R (eds) *Anti-aging medical therapeutics*, vol III. Health Quest Publications, Marina del Rey, CA, pp 217–226
- Ghoneum M, Jewett A (2000) Production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma from human peripheral blood lymphocytes by MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, and its synergy with interleukin-2 in vitro. *Cancer Detect Prev* 24:314–324
- Ghoneum M, Gill G, Wojdani A, Payne C, Alfred LJ (1987) Suppression of basal and corynebacterium parvum-augmented NK activity during chemically induced tumor development. *Int J Immunopharmacol* 9:71–78

- Ghoneum M, Salem F, Gill G, Jackson K, Betru Y, Allen H (1989) NK cell activity and tumor development of age-related variation to 3-methylcholanthrene. In: Ades EW, Lopez C (eds) *Natural killer cells and host defense: 5th international natural killer cells workshop*, Hilton Head, NC, March 1988. Karger, Basel, pp 278–284
- Ghoneum M, Jackson K, Salem F, Gill G (1991a) Murine inter-sex difference in methylcholanthrene induced tumor and its correlation with NK activity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 4:9–18
- Ghoneum M, Suzuki K, Gollapudi S (1991b) Phorbol myristate acetate corrects impaired NK function of old mice. *Scand J Immunol* 34:391–397
- Ghoneum M, Ghonaim M, Namatalla G, Vojdani A, Alamy M (1996) NK cell activity in hepatocellular carcinoma and its relation to the etiology of the disease. *J Clean Technol Environ Toxicol Occup Med* 5:267–284
- Hajtó T, Horvath A, Papp S (2016) Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *Int J Neurorehabilitation* 3:2–4
- Hazeldine J, Hampson P, Lord JM (2012) Reduced release and binding of perforin at the immunological synapse underlies the age-related decline in natural killer cell cytotoxicity. *Aging Cell* 11:751–759
- Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K (2000) Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 356:1795–1799
- Itoh K, Suzuki R, Umezū Y, Hanaumi K, Kumagai K (1982) Studies of murine large granular lymphocytes. II. Tissue, strain, and age distributions of LGL and LAL. *J Immunol* 129:395–405
- Jacoby HI, Wnorowski G, Sakata K, Maeda H (2001) The effect of MGN-3 on cisplatin and doxorubicin induced toxicity in the rat. *J Nutraceuticals Funct Med Foods* 3:3–12
- Lipton A, Harvey HA, Lawrence B et al (1983) *Corynebacterium parvum* versus BCG adjuvant immunotherapy in human malignant melanoma. *Cancer* 51:57–60
- Lipton A, Harvey HA, Balch CM, Antle CE, Heckard R, Bartolucci AA (1991) *Corynebacterium parvum* versus bacille Calmette-Guérin adjuvant immunotherapy of stage II malignant melanoma. *J Clin Oncol* 9:1151–1156
- Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss GR, Doroshow JH, Jaffe HS, Roper M (1989) Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 7:486–498
- National Cancer Institute (1991) Anticancer model development. NIH Guid 20:8
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L et al (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17:601–612
- Rosenberg SA (1988) The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin-2. A review. *Ann Surg* 208:121–135
- Rukavina D, Laskarin G, Rubesa G, Strbo N, Bedenicki I, Manestar D, Glavas M, Christmas SE, Podack ER (1998) Age-related decline of perforin expression in human cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. *Blood* 92:2410–2420
- Saito T, Welker RD, Fukui H, Herberman RB, Chirigos MA (1985a) Development of hyporesponsiveness to augmentation of natural killer cell activity after multiple doses of maleic anhydride divinyl ether: association with decreased numbers of large granular lymphocytes. *Cell Immunol* 90:577–589
- Saito T, Ruffman R, Welker RD, Herberman RB, Chirigos MA (1985b) Development of hyporesponsiveness of natural killer cells to augmentation of activity after multiple treatments with biological response modifiers. *Cancer Immunol Immunother* 19:130–135
- Sato K, Takahashi K, Aoki M, Kamada T, Yagyu S (2012) Dietary supplementation with modified arabinoxylan rice bran (MGN-3) modulates inflammatory responses in broiler chickens. *J Poult Sci* 49:86–93

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

Effets immunomodulateurs, antioxydants, anti-angiogéniques et antiprolifératifs de l'arabinoxylane de son de riz

3

Soo Liang Ooi, Sok Cheon Pak, et Peter S. Micalos

Résumé

Le composé d'arabinoxylane de son de riz (RBAC) est un aliment fonctionnel produit à partir de son de riz hydrolysé dénaturé avec des enzymes de champignons shiitake. Le RBAC présente de fortes propriétés immunomodulatrices, en particulier en ce qui concerne l'augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles. En outre, les RBAC peuvent augmenter les fonctions cellulaires phagocytaires en favorisant la croissance des phénotypes anti-microbiens/antitumoraux des macrophages et des neutrophiles. La recherche a également montré que le RBAC peut moduler la production de nombreuses cytokines, y compris le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), les interférons (IFN- γ et IFN- λ) et les interleukines (IL-2 et IL-12) qui ont des applications antitumorales. En outre, le RBAC est un inducteur de la maturation et de l'activation des cellules dendritiques (DC), qui joue un rôle crucial dans l'amorçage de la réponse immunitaire adaptative contre les agents pathogènes envahissants et les mutations cellulaires. Les CD étant des cellules présentatrices d'antigènes qui activent les lymphocytes T, la stimulation des CD par le RBAC peut induire la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et inhiber les cellules Treg immunosuppressives chez les patients dont les réponses immunitaires sont insuffisantes. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un antioxydant à part entière, il a été démontré que le RBAC augmente les mécanismes de défense antioxydants naturels de l'organisme contre les radicaux libres. Le RBAC a également des effets anti-angiogéniques en bloquant la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et en inhibant ainsi le développement des tumeurs. Dans l'ensemble, le RBAC est un puissant complément alimentaire antiprolifératif dont les preuves montrent qu'il peut arrêter la prolifération tumorale.

S. L. Ooi · S. C. Pak · P. S. Micalos

École d'odontologie et de sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst, NSW, Australie

e-mail: spak@csu.edu.au

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

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

https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_3

Mots clés

Nutraceutiques - Antitumorale - Macrophages - Cytokines - Cellules dendritiques - Lymphocytes T - Stress oxydatif - VEGF

3.1 Introduction

L'arabinoxylane est un composant essentiel des fibres alimentaires du son de riz dont on sait qu'il présente de nombreux avantages pour la santé, notamment la modulation des réponses immunitaires, la réduction du cholestérol, l'atténuation du diabète de type 2 et l'amélioration de l'absorption de certains minéraux (Mendis et Simsek [2014](#)). L'arabinoxylane non modifié extrait du son de riz dégraissé hydrolysé possède également des effets anti-complémentaires et anti-inflammatoires in vivo (Wang et al. [2008](#); Hoshino et al. [2010](#)). Cependant, avec un poids moléculaire compris entre 10 et 10 000 kDa, les liaisons croisées de nombreuses chaînes latérales de l'arabinoxylane le rendent résistant à l'extraction par l'eau (Mendez-Encinas et al. [2018](#)). Diverses techniques sont utilisées pour retirer les arabinoxylanes des réseaux stables de liaisons croisées, notamment à l'aide d'enzymes, de solutions alcalines ou de méthodes mécaniques. L'hémicellulose et les arabinoxylanes modifiés qui en résultent ont des poids moléculaires plus faibles, une plus grande solubilité, une meilleure digestibilité et des propriétés améliorées en matière de promotion de la santé (Mendez-Encinas et al. [2018](#)).

Une approche pour dénaturer l'arabinoxylane du son de riz consiste à utiliser les enzymes du mycélium. Dans une étude, le son de riz a été traité avec des enzymes cultivées à partir de neuf types de champignons différents et testé pour les activités de stimulation des macrophages (Yu et al. [2004](#)). Le traitement avec des enzymes de mycélium de *Lentinus edodes* (champignon shiitake) a présenté l'activité stimulante la plus élevée. Cette technique est donc utilisée dans la production de composés d'arabinoxylane de son de riz (RBAC) en tant qu'aliments fonctionnels et nutraceutiques à des fins commerciales. Le plus connu est l'ImunoBran/MGN-3 développé par Daiwa Pharmaceutical Co. au Japon. La recherche a montré que le RBAC possède des propriétés immunomodulatrices, antioxydantes, anti-angiogéniques et antiprolifératives, comme présenté dans ce chapitre.

3.2 L'immunomodulation

Il a été démontré que le RBAC renforce l'immunité innée en augmentant l'activité des cellules tueuses naturelles (NK). Une grande partie de la recherche sur cet aspect est résumée dans le chapitre précédent. En bref, des expériences issues de diverses études in vitro et in vivo ont démontré que les cellules NK stimulées par le RBAC avaient une granularité accrue et une meilleure activité cytotoxique contre les agents pathogènes et les cellules malignes (Ghoneum [2014](#)). Ces données sont également étayées par les résultats positifs de rapports de cas cliniques et d'essais sur l'homme (Ooi et al. [2018](#)).

Les effets immunomodulateurs supplémentaires du RBAC comprennent également l'augmentation des fonctions cellulaires phagocytaires, la modulation de la production de cytokines, y compris le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), les interférons (IFN- γ et IFN- λ) et les interleukines (IL-2 et IL-12), la promotion des lymphocytes T et des lymphocytes B,

et fonctionnant comme un adjuvant naturel pour les cellules dendritiques (DC) (Ghoneum [2016](#)).

3.2.1 Fonctions cellulaires phagocytaires

La phagocytose est le processus complexe d'identification, d'ingestion et d'élimination des agents pathogènes et des cellules mortes dans l'organisme (Gordon [2016](#); Rosales et Uribe-Querol [2017](#)). Les cellules spécialisées dans les fonctions de phagocytose consistant à éliminer les micro-organismes et à les présenter au système immunitaire adaptatif sont les phagocytes professionnels, notamment les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les DC, les ostéoclastes et les éosinophiles (Rosales et Uribe-Querol [2017](#)). Ils constituent la première ligne de défense immunitaire contre les agents pathogènes et les cellules tumorales dans presque tous les tissus.

Une capacité de phagocytose dysfonctionnelle peut entraîner une croissance incontrôlée du cancer. Par exemple, les macrophages infiltrant les tumeurs sont principalement de phénotype M2 associé au remodelage des tissus et à l'angiogenèse, au lieu du phénotype M1 associé à la destruction des microbes (van Dalen et al. [2018](#)). Les macrophages M2 libèrent des cytokines et des chimiokines qui peuvent supprimer l'immunité antitumorale, favoriser la progression de la tumeur et augmenter les métastases (Gordon [2016](#); Yang et Zhang [2017](#)). De même, la classification des neutrophiles implique deux états de polarisation : N1 est antitumoral et N2, qui est pro-tumoral (Wu et al. [2019](#); Wang et al. [2018](#)). En répondant aux stimuli tels que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes ou le facteur de croissance transformant β , les neutrophiles peuvent se transformer en type N2 pour induire une expression plus élevée de l'activité d'immunosuppression dans le microenvironnement tumoral (Wu et al. [2019](#)).

La capacité à modifier le phénotype des macrophages contre les cellules malignes est une nouvelle voie pour améliorer la réponse immunitaire antitumorale (Pathria et al. [2019](#)). Il a été démontré que le RBAC stimulait les activités des macrophages dans trois modèles différents : la lignée cellulaire de macrophages humains, la lignée cellulaire de macrophages murins et les macrophages murins. Chaque modèle a démontré un pourcentage accru de phagocytose après traitement par RBAC ($p < 0,05$). Les macrophages traités présentaient également une meilleure capacité d'étalement et une production accrue de cytokines (TNF- α et IL-6) et d'oxyde nitrique (Ghoneum et Matsuura [2004](#)).

D'autres expériences ont confirmé que le RBAC pouvait augmenter l'activité phagocytaire contre *Escherichia coli*, par les monocytes et les neutrophiles humains, dans le sang périphérique (Ghoneum et al. [2008](#)). Une augmentation de l'activité oxydative et une induction significative des cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8 et IL-10) ont également été détectées ($p \leq 0,01$). Le traitement des bactéries par RBAC sans phagocytes humains n'a pas affecté la croissance des bactéries. Les résultats suggèrent donc que le RBAC est un puissant modulateur des fonctions cellulaires phagocytaires, mais pas un agent antibactérien en soi (Ghoneum et al. [2008](#)).

3.2.2 Maturation des cellules dendritiques

Les CD sont des cellules présentatrices d'antigènes (APC) professionnelles. Leur fonction principale est de capturer et de présenter les antigènes à la surface des cellules afin d'activer les réponses des cellules T cytotoxiques. Les DC sont des messagers qui font le lien entre les systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Gardner et Ruffell [2016](#); Mellman [2013](#)). Cependant, une maturation et une différenciation appropriées des DC par rapport aux monocytes sont nécessaires pour fournir les signaux de stimulation nécessaires au déclenchement des réponses des cellules T. Le microenvironnement tumoral peut altérer les fonctions stimulatrices des DC en cours de maturation et ainsi supprimer la réponse immunitaire adaptative (Gardner et Ruffell [2016](#); Veglia et Gabrilovich [2017](#)).

Il a été démontré que le RBAC stimule la maturation des DC. Dans une étude in vitro réalisée par Cholujoja et al. ([2009](#)), des DC immatures dérivées de monocytes périphériques ont été cultivées avec différents mélanges de cytokines pour induire la maturation. L'ajout de RBAC a induit la maturation des DC en régulant à la baisse la molécule de différenciation des clusters CD14 et les antigènes CD1a à la surface des cellules et en diminuant l'activité d'endocytose des DC immatures. Les RBAC ont également augmenté l'expression du marqueur de maturation CD83 et la densité de surface des molécules de costimulation CD80 et CD86 (Cholujoja et al. [2009](#)).

De même, Ghoneum et Agrawal ([2011](#)) ont également rapporté que les DC dérivées de monocytes humains traitées avec du RBAC présentaient une augmentation dose-dépendante significative ($p < 0,05$) de l'expression de CD83 et CD86 évaluée par cytométrie de flux. Les effets modulateurs du RBAC sur la maturation des DC ont été examinés plus en détail dans un essai contrôlé randomisé (RCT) avec 48 patients atteints de myélome multiple (Cholujoja et al. [2011, 2013](#)). Les participants ont reçu 2 g/jour de RBAC ou un placebo pendant 3 mois. Le groupe RBAC a montré une augmentation régulière du pourcentage de DC myéloïdes circulantes avec une augmentation significative ($p < 0,05$) du ratio entre les DC myéloïdes et les DC plasmacytoïdes, par rapport à la ligne de base. En revanche, le groupe placebo n'a pas connu de changements significatifs. L'ensemble de ces résultats suggère que le RBAC peut être un puissant inducteur de la maturation et de l'activation des DC.

3.2.3 Modulation des cytokines

Les cytokines sont des régulateurs majeurs des systèmes immunitaires innés et adaptatifs qui peuvent reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. De nombreuses cytokines, dont l'IL-2, l'IL-12, l'IL-15, l'IL-21, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages et l'IFN- α , ont des propriétés antitumorales et de signalisation immunitaire pour des applications cliniques (Waldmann [2018](#)). La Food and Drug Administration des États-Unis approuve l'IFN- α et l'IL-2 en tant qu'immunothérapie pour le traitement de plusieurs types de cancers (Berraondo et al. [2019](#)). Par conséquent, il y a un intérêt croissant à trouver de nouveaux agents qui peuvent affecter l'activité des cytokines dans le microenvironnement tumoral.

Des études in vitro et in vivo suggèrent que le RBAC peut moduler la production de nombreuses cytokines différentes. En activant les CD in vitro, le RBAC a

également augmenté la production de cytokines pro-inflammatoires et immunorégulatrices, notamment l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-10, l'IL-17, le TNF- α , l'IL-12p40, et de faibles niveaux d'IL-12p70 et d'IL-2, ainsi que d'IFN- γ et d'IL-29 (Ghoneum et Agrawal [2011](#), [2014](#)). En tant que régulateur in vitro de la phagocytose des neutrophiles et des monocytes contre *E. coli*, le RBAC a également induit de manière significative ($p \leq 0,01$) le TNF- α , l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-10, ainsi qu'une augmentation de l'activité oxydative (Ghoneum et al. [2008](#)). Dans une étude portant sur des lymphocytes de sang périphérique humain, il a été démontré que le RBAC augmentait la production de TNF- α de manière significative ($p < 0,001$) de plusieurs fois (20 à >100 fois) et d'IFN- α et d'IFN- γ (52- à 66 fois), par rapport au contrôle (Ghoneum et Jewett [2000](#)). Chez des souris porteuses d'un carcinome d'Ehrlich ayant reçu une injection de RBAC, les niveaux de TNF- α et d'IFN- γ ont augmenté avec une diminution observée de l'IL-10, une cytokine immunosuppressive ($p < 0,01$) (Badr El-Din et al. [2008](#)). Dans un essai contrôlé randomisé ouvert avec 20 participants en bonne santé, les niveaux d'IFN- γ , de TNF- α , d'IL-1 α , d'IL-1 β , d'IL-8, d'IL-10 et de facteur de croissance épidermique ont atteint leur maximum 30 jours après la prise de RBAC, mais seul l'IFN- γ était significativement plus élevé que le niveau de base ($p < 0,017$) (Ali et al. [2012](#)). Cholujoa et al. ([2013](#)) ont évalué la concentration plasmatique de cytokines chez des patients atteints de myélome multiple supplémentés avec 2 g/jour de RBAC ($n = 30$) ou un placebo ($n = 10$). L'étude a rapporté une augmentation significative ($p < 0,05$) des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IL-17, IFN- γ et TNF- α) et de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-6, IL-9, IL-10 et IL-13) dans le groupe RBAC après 3 mois de traitement, par rapport au placebo (Cholujoa et al. [2013](#)).

3.2.4 Prolifération des cellules T et B

Les cellules T et B sont des lymphocytes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative ou spécifique à l'antigène. La présentation de l'épitope antigénique par les APC déclenche la reconnaissance, l'attaque et la destruction directe des agents pathogènes envahissants par les lymphocytes T CD8+. À ce titre, les lymphocytes T CD8+ sont également appelés lymphocytes T tueurs ou lymphocytes T cytotoxiques. Un autre groupe de lymphocytes T (CD4+ ou lymphocytes T auxiliaires, Th) sécrète des cytokines pour activer les lymphocytes B en plasmocytes qui libèrent des anticorps spécifiques contre les agents pathogènes envahissants. Les cellules T régulatrices (CD4 + CD25+, ou Treg) suppriment la réponse immunitaire une fois que les agents pathogènes sont détruits, empêchant ainsi une suractivation (Cano et Lopera [2013](#)). Les cellules T et B sont des cellules de défense immunitaire hautement spécialisées, avec différents sous-groupes qui répondent à divers agents pathogènes. Elles peuvent également conserver une mémoire immunologique qui leur permet d'organiser une réponse efficace en cas de nouvelle rencontre avec des agents pathogènes déjà reconnus. Les cellules T et B travaillent ensemble pour reconnaître, éliminer et mémoriser les protéines étrangères ou les agents pathogènes, formant ainsi les mécanismes de défense acquis de l'organisme (Chaplin [2010](#)).

Plusieurs études humaines ont examiné les effets du RBAC sur l'activation des lymphocytes T et B. Ghoneum ([1998](#)) a étudié cinq volontaires en bonne santé prenant 15 mg/kg/jour de RBAC pendant 2 mois. La prise de RBAC a entraîné une prolifération significative ($p < 0,001$) des cellules mononucléaires

périphériques de 137 % à 146 %, mesurée par les réponses mitogènes des lymphocytes T et B. Dans une autre étude, cinq patients atteints de cancer ont ingéré 3 g/jour de RBAC pendant 1 mois. Les réponses mitogènes des cellules T et B après l'étude ont augmenté de plus de 30 % de manière significative par rapport à la ligne de base ($p < 0,001$) (Ghoneum et Brown [1999](#)). Comme les CD sont des APC qui activent les lymphocytes T, la stimulation des CD par les RBAC peut également induire la prolifération des cellules CD4+, comme l'a montré une étude de Ghoneum et Agrawal ([2011](#)). Les CD stimulées par les RBAC induisent un nombre significativement plus élevé de cellules CD8+ positives au granzyme B que les CD non stimulées ($p < 0,005$). Les cellules CD8+ positives au granzyme B, amorcées par les CD stimulées par les RBAC, ont également montré une activité cytolytique plus élevée que les cellules CD8+ amorcées par les CD non stimulées ($p < 0,005$) (Ghoneum et Agrawal [2014](#)).

Lissoni et al. ([2008](#)) ont étudié les effets du RBAC sur diverses sous-populations de lymphocytes T dans le cadre d'une étude d'observation. L'étude a porté sur 22 patients atteints de cancer, dont 16 avaient des tumeurs solides métastatiques non traitables. Les participants ont consommé 2 g/jour de RBAC par voie orale pendant le premier mois, puis ont réduit leur consommation à 1 g/jour au cours du deuxième mois. Cette étude n'a révélé aucun changement dans le nombre moyen de lymphocytes, de CD3+, de CD8+ et de cellules NK après 2 mois. Cependant, elle a détecté une augmentation des cellules Th, accompagnée d'une diminution des cellules Treg. Ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. Cependant, le rapport entre les cellules Th et Treg a augmenté de manière significative ($p < 0,025$) à la fin de l'étude par rapport à la ligne de base. Par conséquent, le RBAC peut renforcer l'immunité en inhibant les lymphocytes Treg immunosuppresseurs chez les patients dont la réponse immunitaire est insuffisante.

3.3 L'antioxydation

Le stress oxydatif survient lorsqu'il y a un déséquilibre physiologique entre les oxydants (radicaux libres ou espèces réactives) et les antioxydants (Ighodaro et Akinloye [2018](#)). L'organisme dispose de plusieurs lignes de mécanismes de défense antioxydants naturels contre les radicaux libres. Dans les cellules, il existe des enzymes piègeuses, notamment la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), qui décomposent les radicaux libres générés par la respiration cellulaire en molécules inoffensives (Ighodaro et Akinloye [2018](#)). Les piègeurs non enzymatiques tels que l'acide ascorbique, l'acide urique, le glutathion, l'alpha-tocophérol et l'ubiquinol donnent facilement des électrons aux oxydants pour empêcher les réactions en chaîne nocives (Birben et al. [2012](#)). L'acide désoxyribonucléique (ADN) répare les systèmes enzymatiques et les enzymes protéolytiques réparent les dommages causés par les radicaux libres et reconstituent la membrane cellulaire endommagée (Ighodaro et Akinloye [2018](#)). Si la défense antioxydante est dépassée, les radicaux libres endommageront des biomolécules essentielles comme l'ADN, les protéines et les lipides, ce qui entraînera de nombreuses maladies (Birben et al. [2012](#)).

Les RBAC peuvent augmenter le système de défense antioxydant. Les solutions éthanoliques de RBAC ont précédemment montré des taux élevés de piégeage des radicaux anions superoxydes générés par l'hypoxanthine-xanthine oxydase, du

sulfate ferreux-péroxyde d'hydrogène et des radicaux hydroxyles générés par le système de réaction à la lumière ultraviolette (Tazawa et al. [2000](#)). Dans une étude animale sur des souris porteuses du carcinome d'Ehrlich, Noaman et al. ([2008](#)) a rapporté que les RBAC supprimaient efficacement la croissance tumorale avec une normalisation associée de la peroxydation des lipides et des teneurs en glutathion. Il a également été démontré que le RBAC renforce l'activité endogène des enzymes antioxydantes SOD, GPx, CAT et glutathion S-transférase dans le sang, le foie et les tissus tumoraux, comme l'a montré l'étude du RBAC de Noaman et al. ([2008](#)). De même, le RBAC a augmenté l'expression de l'acide ribonucléique messager de la GPx, de la SOD et de la CAT dans le foie, démontrant les propriétés protectrices contre le stress oxydatif cellulaire (Noaman et al. [2008](#)). La protection contre le stress oxydatif a également été démontrée dans une autre étude murine portant sur les effets des rayonnements gamma (Ghoneum et al. [2013](#)). L'exposition aux rayonnements ionisants est connue pour induire un stress oxydatif qui peut endommager les macromolécules cellulaires et entraîner la mort des tissus hématopoïétiques (Shao et al. [2014](#)). Les souris exposées aux rayonnements gamma ont montré une dépression significative de leur numération globulaire, une hypocellularité de la moelle osseuse et une diminution remarquable du poids de la rate. En revanche, un prétraitement par RBAC a permis de les protéger contre ces dommages induits par l'irradiation (Ghoneum et al. [2013](#)). Dans une autre étude, des souris ont été exposées à une irradiation abdominale locale de haute précision. Le groupe ayant reçu un traitement à base de RBAC a montré des niveaux significativement plus élevés ($p < 0,05$) de capacité antioxydante totale, d'indicateurs GPx, SOD et CAT, que le groupe témoin, dans le sérum, ainsi que dans les muqueuses jéjunale et colique (Zhao et al. [2020](#)). Par conséquent, les RBAC peuvent augmenter la défense antioxydante pour contrer les effets indésirables graves et la toxicité de la radiothérapie, comme l'ont confirmé Tan et Flores ([2020](#)) dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle avec placebo auprès de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ($n = 65$) et soumis à une radiothérapie. Il a été démontré que les patients recevant le RBAC obtenaient des résultats cliniques significativement meilleurs après la radiothérapie, par rapport au groupe placebo, avec des taux inférieurs de mortalité ($p = 0,001$), de transfusions sanguines ($p = 0,001$), d'admissions à l'hôpital ($p = 0,001$), et de métastases ($p = 0,029$).

3.4 Anti-angiogénèse

L'angiogénèse est la formation de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux sanguins préexistants. Il s'agit d'un processus physiologique crucial dans la cicatrisation des plaies, la croissance et les organes reproducteurs féminins (El-Kenawi et El-Remessy [2013](#)). Cependant, il peut également être activé de manière aberrante dans de nombreuses conditions pathologiques, notamment le cancer et les conditions d'inflammation chronique (Aguilar-Cazares et al. [2019](#)). Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) jouent un rôle central dans la régulation de l'angiogénèse. Le VEGF-A, principal facteur de l'angiogénèse, se lie à des récepteurs, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, pour réguler la prolifération des cellules endothéliales, la migration, la perméabilité vasculaire, la sécrétion et d'autres fonctions endothéliales (Shibuya [2013](#)). L'angiogénèse est

essentielle à la survie et à la prolifération des tumeurs. C'est pourquoi les molécules anti-VEGF-VEGFR sont aujourd'hui largement utilisées en clinique pour traiter les patients atteints de cancer. Cependant, ces médicaments anti-angiogéniques peuvent être des armes à double tranchant qui peuvent provoquer des effets secondaires tels que l'hypertension, les caillots artériels, les complications liées à la cicatrisation des plaies, la perforation gastro-intestinale et la fistule (Gardner et al. [2017](#)).

De nombreux constituants du son de riz, tels que le γ -oryzanol, le tocotriénol, les composés phénoliques, la cyanidine et la péonidine, possèdent des propriétés anti-angiogéniques (Tanaka et al. [2012](#); Saji et al. [2019](#); Miyazawa et al. [2008](#); Kim et al. [2012](#)). De même, le RBAC peut être un inhibiteur naturel de l'angiogenèse agissant par la voie du VEGF. Une étude *in vitro* menée par Zhu et al. ([2017](#)) a démontré que le RBAC inhibait de manière significative la formation de tubes induite par le VEGF dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine cocultivées avec des fibroblastes dermiques humains. En outre, le RBAC a également supprimé la prolifération et la migration des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine induites par le VEGF de manière dose-dépendante (Zhu et al. [2017](#)). Le mécanisme anti-angiogénique du RBAC fonctionne en réduisant l'activation du VEGFR-2 induite par le VEGF et les protéines en aval d'Akt, de la protéine kinase 1/2 régulée par le signal extracellulaire et de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (Zhu et al. [2017](#)). Par conséquent, le RBAC peut potentiellement médier l'angiogenèse, impliquée dans la progression pathologique de conditions telles que le cancer, l'ischémie cardiaque et des membres, la rétinopathie diabétique, l'arthrite rhumatoïde et les néoplasmes (Pang et Poon [2006](#)).

3.5 Antiprolifération

La prolifération soutenue fait partie intégrante du développement et de la progression du cancer. Le cancer se développe à partir de cellules mutées qui peuvent survivre à une mort cellulaire préprogrammée, formant ainsi des nodules prémalins. Un nodule bénin peut s'adapter et se transformer en tumeur maligne en envahissant les tissus environnants grâce à l'hypoxie et à un microenvironnement acide favorable à la croissance (Feitelson et al. [2015](#)). Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des cellules immunitaires peuvent se polariser pour induire ou inhiber la croissance du cancer (Lakshmi Narendra et al. [2013](#); Noonan et al. [2008](#)). La polarisation phénotypique de ces cellules se produit dans le microenvironnement tumoral. Le dysfonctionnement des cellules immunitaires conduit finalement à une réduction de l'action d'immunosurveillance visant à inhiber la croissance du cancer. Au lieu de cela, ces cellules immunitaires favorisent l'angiogenèse et la prolifération de la tumeur (Shalapour et Karin [2015](#)). Grâce à ses fortes propriétés immunomodulatrices, le RBAC peut activer les cellules immunitaires pour qu'elles inhibent la croissance de la tumeur. Dans ce contexte, il a été démontré que les RBAC ont des effets préventifs contre les agents cancérogènes dans un modèle murin. Des rats albinos mâles exposés à la N-nitrosodiméthylamine cancérogène et au tétrachlorure de carbone ont montré une perte de l'architecture du foie et une prolifération cellulaire en plus de changements néoplasiques. Cependant, le prétraitement par RBAC (25 mg/kg de poids corporel) avant l'exposition à ces carcinogènes a révélé une réduction significative ($p < 0,001$) du volume des tumeurs hépatiques (Badr El-Din et al. [2016a](#)). Les activités

antiprolifératives du RBAC ont également été démontrées *in vitro* (Ghoneum et Gollapudi [2003](#); Ghoneum et al. [2000](#)) et *in vivo* (Badr El-Din et al. [2008](#); Noaman et al. [2008](#); Pérez-Martínez et al. [2015](#)). Dans une étude, la croissance d'un carcinome épidermoïde a été stoppée après incubation dans des solutions RBAC pendant 72 heures (Ghoneum et al. [2000](#)). La prolifération cellulaire s'est arrêtée avec une augmentation de l'apoptose par la voie du récepteur de la mort CD95. Dans une autre étude, on a observé une augmentation de plus de 200 % du taux d'apoptose des cellules tumorales prétraitées aux RBAC (cellules T leucémiques humaines HUT 78) par rapport à l'anticorps agoniste anti-CD95. L'effet était dépendant de la dose (Ghoneum et Gollapudi [2003](#)). Dans une expérience *in vivo*, des souris albinos suisses femelles porteuses de tumeurs solides du carcinome d'Ehrlich ont été traitées par des injections intrapéritonéales de RBAC (Badr El-Din et al. [2008](#); Noaman et al. [2008](#)). Par rapport aux témoins, les souris traitées par RBAC ont présenté un retard significatif de la croissance tumorale mesurée en volume (63,27 %) et en poids (45,2 %) sans qu'aucun effet secondaire indésirable lié au traitement n'ait été observé (Noaman et al. [2008](#)). Des souris NOD-scidIL-2Rgnull inoculées avec des cellules de neuroblastome ont été traitées par une thérapie cellulaire NK intraveineuse utilisant soit des cellules NK fraîches, soit des cellules NK activées par RBAC pendant la nuit. Les souris traitées avec des cellules NK activées par le RBAC présentaient une augmentation des marqueurs d'activation des cellules NK, une inhibition significative de la croissance du neuroblastome et des taux de survie plus élevés que les groupes de contrôle (Pérez-Martínez et al. [2015](#)).

Il a également été démontré que le RBAC agit en synergie avec d'autres agents antiprolifératifs naturels, tels que la levure de boulanger (Ghoneum et Gollapudi [2005](#)) et la curcumine (Ghoneum et Gollapudi [2011](#)). Ghoneum et Gollapudi ([2005](#)) ont réalisé des expériences avec plusieurs lignées cellulaires humaines de cancer du sein (MCF-7, ZR-75, HCC70) cultivées avec de la levure de boulanger en présence ou en l'absence de RBAC. L'ajout de RBAC a multiplié le nombre de cellules apoptotiques (2 fois pour MCF-7, 2,5 fois pour ZR-75 et 1,8 fois pour HCC70) après 2 heures, par rapport à la levure de boulangerie seule ($p < 0,001$). De même, le potentiel synergique du RBAC et de la curcumine sur la lignée cellulaire humaine de myélome multiple U266 a été étudié. Bien que la curcumine et le RBAC aient toutes deux induit l'apoptose dans les cellules U266, la combinaison de 50 µg/ml de RBAC avec des concentrations de curcumine de 2,5, 5 et 10 µM a entraîné une augmentation de 200 %, 220 % et 247 % de l'apoptose des cellules cancéreuses ($p \leq 0,05$), respectivement, par rapport aux cellules de contrôle traitées avec l'un ou l'autre agent (Ghoneum et Gollapudi [2011](#)). Le RBAC a également des effets antiprolifératifs synergiques avec plusieurs agents chimiothérapeutiques. Gollapudi et Ghoneum ([2008](#)) ont évalué l'activité sensibilisante du RBAC avec la daunorubicine contre des cellules humaines de cancer du sein (lignées cellulaires MCF-7 et HCC70) *in vitro*. Le traitement avec des concentrations sélectionnées de RBAC (100-1000 µg/ml) pendant 3 jours a significativement augmenté la sensibilité des cellules cancéreuses à la daunorubicine (5,5 fois pour les cellules MCF-7 et 2,5 fois pour les cellules HCC70) par rapport à celles traitées avec la daunorubicine seule ($p < 0,01$). Dans une autre étude, le RBAC a agi en synergie avec le paclitaxel en provoquant des lésions de l'ADN dans les cellules cancéreuses, en renforçant l'apoptose et en inhibant la prolifération. Des cellules de cancer du sein humain non métastatique (MCF-7) et des cellules de cancer du sein murin métastatique (4TI) ont été cultivées avec différentes concentrations de paclitaxel en présence ou en l'absence

de RBAC. Les résultats ont montré que le RBAC augmentait de plus de 100 fois la sensibilité des deux types de cellules cancéreuses au paclitaxel. (Ghoneum et al. [2014](#)).

Des expériences menées sur un modèle animal confirment la synergie entre les RBAC et le paclitaxel (Badr El-Din et al. [2016b](#)). Chez des souris albinos suisses femelles inoculées avec des cellules de carcinome d'ascite d'Ehrlich, l'administration de RBAC plus une faible dose de paclitaxel a permis de supprimer la croissance tumorale de 88 % en volume, par rapport au contrôle ($p < 0,01$). En comparaison, la suppression du volume de la tumeur avec le paclitaxel seul n'était que de 59 %, et avec le RBAC seule de 77 %. L'inhibition de la croissance tumorale après traitement avec les deux agents, par rapport à l'un ou l'autre traitement seul, a été associée à une diminution de la prolifération cellulaire, à une augmentation des dommages à l'ADN et à l'apoptose des cellules tumorales (Badr El-Din et al. [2016b](#)).

Il a également été démontré que le RBAC arrête la prolifération tumorale dans des observations cliniques. Dans une récente série de cas rapporté par Pescatore et al. ([2022](#)), 14 patients atteints de diverses tumeurs malignes métastatiques ont été recrutés pour étudier les effets du RBAC sur les cellules tumorales circulantes (CTC), un biomarqueur pronostique pour le suivi de la prolifération du cancer. Les patients ont pris 1 g/jour de RBAC pendant 10 à 19 semaines. Douze participants ont terminé l'essai, deux sont décédés pendant l'étude. Le niveau moyen de CTC des 12 participants était significativement plus bas à la fin de l'étude qu'au départ ($2,33 \pm 3,5$ vs. $8,33 \pm 8,89$, $p = 0,0047$). Le RBAC peut donc être une thérapie antiprolifération qui ralentit la progression du cancer.

3.6 Conclusion

Le RBAC est un puissant immunomodulateur. Les recherches disponibles montrent que le RBAC peut renforcer l'activité des cellules NK, augmenter les fonctions cellulaires phagocytaires, moduler la production de cytokines, favoriser la prolifération des lymphocytes T et B et agir comme un adjuvant naturel pour les DC. Le RBAC est un agent antiprolifératif qui active les cellules immunitaires vers leurs phénotypes antitumoraux. Il peut également compléter le système de défense antioxydant pour réduire le stress oxydatif à l'origine des dommages cellulaires et du vieillissement. En tant qu'inhibiteur de l'angiogenèse, le RBAC peut atténuer le développement pathologique des conditions inflammatoires. Ainsi, les RBAC peuvent constituer un complément naturel précieux pour la prévention et la gestion du cancer et de nombreuses maladies chroniques.

Références

- Aguilar-Cazares D, Chavez-Dominguez R, Carlos-Reyes A, Lopez-Camarillo C, Hernandez de la Cruz ON, Lopez-Gonzalez JS (2019) Contribution of angiogenesis to inflammation and cancer. *Front. Oncologia* 9:1399
- Ali KH, Melillo AB, Leonard SM, Asthana D, Woolger JM, Wolfson AH et al (2012) An open-label, randomized clinical trial to assess the immunomodulatory activity of a novel oligosaccharide compound in healthy adults. *Funct Foods Heal Dis* 2:265–279
- Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M (2008) In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/ImunoBran on ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer* 60:235–244
- Badr El-Din NK, Ali DA, Othman R, Ghoneum M (2016a) Abstract 5259: prevention of hepatocarcinogenesis in rats by arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran. *Cancer Res* 76:5259
- Badr El-Din NK, Ali DA, Alaa El-Dein M, Ghoneum M (2016b) Enhancing the apoptotic effect of a low dose of paclitaxel on tumor cells in mice by arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Nutr Cancer* 68:1010–1020
- Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL et al (2019) Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer* 120:6–15
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 5:9–19
- Cano RLE, Lopera HDE (2013) Introduction to T and B lymphocytes. In: Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R (eds) *Autoimmunity: from bench to bedside* [Internet]. El Rosario University Press, Bogota <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Chaplin DD (2010) Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 125:S3–S23
- Cholujova D, Jakubikova J, Sedlak J (2009) ImunoBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 56:89–95
- Cholujova D, Jakubikova J, Sulikova M, Chovancova J, Czako B, Martisova M et al (2011) The effect of MGN-3 arabinoxylan on natural killer and dendritic cells in multiple myeloma patients. *Haematologica* 96:S117–S118
- Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J et al (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62:437–445
- El-Kenawi AE, El-Remessy AB (2013) Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales. *Br J Pharmacol* 170:712–729
- Feitelson MA, Arzumanyan A, Kulathinal RJ, Blain SW, Holcombe RF, Mahajna J et al (2015) Sustained proliferation in cancer: mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 35(Suppl):S25–S54
- Gardner A, Ruffell B (2016) Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol* 37:855–865
- Gardner V, Madu CO, Lu Y (2017) Anti-VEGF therapy in cancer: a double-edged sword. In: Simionescu D, Simionescu A (eds) *Physiologic and pathologic angiogenesis - signaling mechanisms and targeted therapy* [Internet]. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/physiologic-and-pathologic-angiogenesis-signaling-mechanisms-and-targeted-therapy/anti-vegf-therapy-in-cancer-a-double-edged-sword>
- Ghoneum M (1998) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M (2014) Apoptosis and arabinoxylan rice bran. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S (eds) *Wheat and rice in disease prevention and health*. Elsevier, San Diego, CA, pp 399–404
- Ghoneum M (2016) From bench to bedside: the growing use of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) in cancer immunotherapy. *Austin Immunol* 1:1006
- Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24:941–948
- Ghoneum M, Agrawal S (2014) MGN-3/ImunoBran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells via upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27: 523–530

- Ghoneum M, Brown J (1999) NK Immunorestitution and cancer patients by ImunoBran/MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran (Study of 32 patients followed for up to 4 years). In: Klatz RM, Goldman R (eds) *Anti-aging medical therapeutics*, vol III. Health Quest Publications, Marina del Rey, CA, pp 217–226
- Ghoneum M, Gollapudi S (2003) Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) sensitizes human T cell leukemia cells to death receptor (CD95)-induced apoptosis. *Cancer Lett* 201:41–49
- Ghoneum M, Gollapudi S (2005) Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells in vitro. *Anticancer Res* 25:859–870
- Ghoneum M, Gollapudi S (2011) Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro. *Neoplasma* 58:118–123
- Ghoneum M, Jewett A (2000) Production of tumor necrosis factor- α and interferon- γ from human peripheral blood lymphocytes by MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, and its synergy with interleukin-2 in vitro. *Cancer Detect Prev* 24:314–324
- Ghoneum M, Matsuura M (2004) Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 17:283–292
- Ghoneum M, Tachiki K, Ueyama K, Makinodan T, Makhijani N, Yamaguchi D (2000) Abstract: natural biological response modifier (MGN-3) shown to be effective against tumor cell growth. 8th international congress on anti-aging & biomedical technologies [Internet]. <http://www.jafra.gr.jp/eng/bio20.pdf>
- Ghoneum M, Matsuura M, Gollapudi S (2008) Modified arabinoxylan rice bran (Mgn-3/ImunoBran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21:87–95
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Fattah SMA, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) provides protection against whole-body γ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54:419
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA (2014) Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/ImunoBran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res* 34:81–87
- Gollapudi S, Ghoneum M (2008) MGN-3/ImunoBran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev* 32:1–6
- Gordon S (2016) Phagocytosis: an immunobiologic process. *Immunity* 44:463–475
- Hoshino Y, Hirashima N, Nakanishi M, Furuno T (2010) Inhibition of degranulation and cytokine production in bone marrow-derived mast cells by hydrolyzed rice bran. *Inflamm Res* 59:615–625
- Ighodaro OM, Akinloye OA (2018) First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med* 54:287–293
- Kim SP, Kang MY, Nam SH, Friedman M (2012) Dietary rice bran component γ -oryzanol inhibits tumor growth in tumor-bearing mice. *Mol Nutr Food Res* 56:935–944
- Lakshmi Narendra B, Eshvendar Reddy K, Shantikumar S, Ramakrishna S (2013) Immune system: a double-edged sword in cancer. *Inflamm Res* 62:823–834
- Lissoni P, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Rovelli F, Maruelli L et al (2008) 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 Ther* 6:1011–1016
- Mellman I (2013) Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immunol Res* 1:145–149
- Mendez-Encinas MA, Carvajal-Millan E, Rascon-Chu A, Astiazaran-Garcia HF, Valencia-Rivera DE (2018) Ferulated Arabinoxylans and their gels: functional properties and potential application as antioxidant and anticancer agent. *Oxidative Med Cell Longev* 2018:22
- Mendis M, Simsek S (2014) Arabinoxylans and human health. *Food Hydrocoll* 42:239–243
- Miyazawa T, Shibata A, Nakagawa K, Tsuzuki T (2008) Anti-angiogenic function of tocotrienol. *Asia Pac J Clin Nutr* 17(Suppl 1):253–256
- Noaman E, Badr El-Din NK, Bibars MA, Abou Mossallam AA, Ghoneum M (2008) Antioxidant potential by arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran, represents a mechanism for its oncostatic effect against murine solid Ehrlich carcinoma. *Cancer Lett* 268:348–359

- Noonan DM, De Lerma Barbaro A, Vannini N, Mortara L, Albini A (2008) Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions. *Cancer Metastasis Rev* 27: 31–40
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Pang RWC, Poon RTP (2006) Clinical implications of angiogenesis in cancers. *Vasc Health Risk Manag* 2:97–108
- Pathria P, Louis TL, Varner JA (2019) Targeting tumor-associated macrophages in cancer. *Trends Immunol* 40:310–327
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L, Hernández-Jiménez E, López-Collazo E, Zerbes P et al (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17:601–612
- Pescatore F, Prestano C, Kichikova M (2022) RBAC and its role with the immune system. *Altern Ther Health Med* 28:8–10
- Rosales C, Uribe-Querol E (2017) Phagocytosis: a fundamental process in immunity. *Biomed Res Int* 2017:9042851
- Saji N, Francis N, Blanchard CL, Schwarz LJ, Santhakumar AB (2019) Rice bran phenolic compounds regulate genes associated with antioxidant and anti-inflammatory activity in human umbilical vein endothelial cells with induced oxidative stress. *Int J Mol Sci* 20:4715
- Shalpour S, Karin M (2015) Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest* 125:3347–3355
- Shao L, Luo Y, Zhou D (2014) Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid Redox Signal* 20:1447–1462
- Shibuya M (2013) Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem* 153:13–19
- Tan DFS, Flores JAS (2020) The immunomodulating effects of arabinoxylan rice bran (Lentin) on hematologic profile, nutritional status and quality of life among head and neck carcinoma patients undergoing radiation therapy: a double-blind randomized control trial. *Radiol J* 12: 11–16
- Tanaka J, Nakamura S, Tsuruma K, Shimazawa M, Shimoda H, Hara H (2012) Purple rice (*Oryza sativa* L.) extract and its constituents inhibit VEGF-induced angiogenesis. *Phytother Res* 26: 214–222
- Tazawa K, Namikawa H, Oida N, Itoh K, Yatsuzuka M, Koike J et al (2000) Scavenging activity of MGN-3 (arabinoxylane from rice bran) with natural killer cell activity on free radicals. *Biotherapy* 14:493–495
- van Dalen FJ, van Stevendaal MHME, Fennemann FL, Verdoes M, Ilina O (2018) Molecular repolarisation of tumour-associated macrophages. *Molecules* 24:9
- Veglia F, Gabrilovich DI (2017) Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr Opin Immunol* 45: 43–51
- Waldmann TA (2018) Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10: a028472
- Wang L, Zhang H, Zhang X, Chen Z (2008) Purification and identification of a novel heteropolysaccharide RBPS2a with anti-complementary activity from defatted rice bran. *Food Chem* 110:150–155
- Wang X, Qiu L, Li Z, Wang X-Y, Yi H (2018) Understanding the multifaceted role of neutrophils in cancer and autoimmune diseases. *Front Immunol* 9:2456
- Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK (2019) Tumor-associated neutrophils in cancer: going pro. *Cancers (Basel)* 11:564
- Yang L, Zhang Y (2017) Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol* 10:58
- Yu KW, Shin KS, Choi YM, Suh HJ (2004) Macrophage stimulating activity of exo-biopolymer from submerged culture of *Lentinus edodes* with rice bran. *J Microbiol Biotechnol* 14:658–664
- Zhao Z, Cheng W, Qu W, Wang K (2020) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) alleviates radiation-induced intestinal barrier dysfunction of mice in a mitochondrion-dependent manner. *Biomed Pharmacother* 124:109855
- Zhu X, Okubo A, Igari N, Ninomiya K, Egashira Y (2017) Modified rice bran hemicellulose inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in vitro via VEGFR2 and its downstream signaling pathways. *Biosci Microbiota Food Health* 36:45–53

Agent anti-inflammatoire

4

Jason Ashworth

Résumé

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

Mots clés

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

J. Ashworth

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

References

- Abd El Fattah MA, Abdelhamid YA, Elyamany MF, Badary OA, Heikal OA (2021) Rice bran extract protected against LPS-induced neuroinflammation in mice through targeting PPAR- γ nuclear receptor. *Mol Neurobiol* 58:1504–1516
- Akihisa T, Yasukawa K, Yamaura M, Ukiya M, Kimura Y, Shimizu N et al (2000) Triterpene alcohol and sterol ferulates from rice bran and their anti-inflammatory effects. *J Agric Food Chem* 48:2313–2319
- Badr El-Din NK, Ali DA, Othman R, French SW, Ghoneum M (2020) Chemopreventive role of arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran, on liver carcinogenesis in rats. *Biomed Pharmacother* 126:110064
- Bhatia HS, Baron J, Hagl S, Eckert GP, Fiebich BL (2016) Rice bran derivatives alleviate microglia activation: possible involvement of MAPK pathway. *J Neuroinflammation* 13:148
- ImunoBran Research Foundation (2013) ImunoBran/MGN-3 (Rice bran arabinoxylan compound): basic and clinical application to integrative medicine, 2nd edn. ImunoBran Research Foundation, Tokyo
- Broekaert WF, Courtin CM, Verbeke K, Van de Wiele T, Verstraete W, Delcour JA (2011) Prebiotic and other health-related effects of cereal-derived arabinoxylans, arabinoxylan-oligosaccharides, and xylooligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr* 51:178–194
- Candiracci M, Justo ML, Castaño A, Rodriguez-Rodriguez R, Herrera MD (2014) Rice bran enzymatic extract-supplemented diets modulate adipose tissue inflammation markers in Zucker rats. *Nutrition* 30:466–472
- Chen Z, Jalabi W, Shpargel KB, Farabaugh KT, Dutta R, Yin X et al (2012) Lipopolysaccharide-induced microglial activation and neuroprotection against experimental brain injury is independent of hematogenous TLR4. *J Neurosci* 32:11706–11715
- Chithra PK, Jayalekshmy A, Helen A (2017) Petroleum ether extract of Njavara rice (*Oryza sativa*) bran upregulates the JAK2-STAT3-mediated anti-inflammatory profile in macrophages and aortic endothelial cells promoting regression of atherosclerosis. *Biochem Cell Biol* 95:652–662
- Choi SP, Kim SP, Kang MY, Nam SH, Friedman M (2010) Protective effects of black rice bran against chemically-induced inflammation of mouse skin. *J Agric Food Chem* 58:10007–10015
- Cholujova D, Jakubikova J, Sedlak J (2009) ImunoBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 56:89–95
- Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J et al (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62:437–445
- Das U, Manna K, Sinha M, Datta S, Das DK, Chakraborty A et al (2014) Role of ferulic acid in the amelioration of ionizing radiation induced inflammation: a murine model. *PLoS One* 9:e97599
- Desai SJ, Prickril B, Rasooly A (2018) Mechanisms of phytonutrient modulation of cyclooxygenase-2 (cox-2) and inflammation related to cancer. *Nutr Cancer* 70:350–375
- Dokkaew A, Punvittayagul C, Insuan O, Limtrakul Dejkriengkraikul P, Wongpoomchai R (2019) Protective effects of defatted sticky rice bran extracts on the early stages of hepatocarcinogenesis in rats. *Molecules* 24:2142
- Duansak N, Piyabhan P, Srisawat U, Naowaboot J, Lerdvuthisopon N, Schmid-Schönbein G (2020) The effect of rice bran extract on arterial blood pressure, hepatic steatosis, and inflammation in mice fed with a high-fat diet. *J Nutr Metab* 2020:8374287
- Edrisi F, Salehi M, Ahmadi A, Fararoei M, Rusta F, Mahmoodianfard S (2018) Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 57:833–843
- Elsaid AF, Shaheen M, Ghoneum M (2018) ImunoBran/MGN-3, an arabinoxylan rice bran, enhances NK cell activity in geriatric subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Ther Med* 15:2313–2320
- Fadel A, Mahmoud AM, Ashworth JJ, Li W, Ng YL, Plunkett A (2018a) Health-related effects and improving extractability of cereal arabinoxylans. *Int J Biol Macromol* 109:819–831
- Fadel A, Plunkett A, Li W, Tessu Gyamfi VE, Nyaranga RR, Fadel F et al (2018b) Modulation of innate and adaptive immune responses by arabinoxylans. *J Food Biochem* 42:e12473

- Fan JP, Choi KM, Han GD (2010) Inhibitory effects of water extracts of fermented rice bran on allergic response. *Food Sci Biotechnol* 19:1573–1578
- Fang H-Y, Chen Y-K, Chen H-H, Lin S-Y, Fang Y-T (2012) Immunomodulatory effects of feruloylated oligosaccharides from rice bran. *Food Chem* 134:836–840
- Friedman M (2013) Rice brans, rice bran oils, and rice hulls: composition, food and industrial uses, and bioactivities in humans, animals, and cells. *J Agric Food Chem* 61:10626–10641
- Ghoneum M (1998) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylan from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M, Abedi S (2004) Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *J Pharm Pharmacol* 56:1581–1588
- Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24:941–948
- Ghoneum MH, El Sayed NS (2021) Protective effect of ImunoBran/MGN-3 against sporadic Alzheimer's disease mouse model: possible role of oxidative stress and apoptotic pathways. *Oxidative Med Cell Longev* 2021:8845064
- Ghoneum M, Gollapudi S (2003) Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) sensitizes human T cell leukemia cells to death receptor (CD95)-induced apoptosis. *Cancer Lett* 201:41–49
- Ghoneum M, Matsuura M (2004) Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 17:283–292
- Ghoneum M, Matsuura M, Gollapudi S (2008) Modified arabinoxylan rice bran (Mgn-3/ImunoBran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21:87–95
- Hoshino Y, Hirashima N, Nakanishi M, Furuno T (2010) Inhibition of degranulation and cytokine production in bone marrow-derived mast cells by hydrolyzed rice bran. *Inflamm Res* 59:615–625
- Ichihashi K (2004) Experience with administration of ImunoBran in patients with chronic rheumatism. *Clin Pharmacol Ther* 14:459–463
- Islam MS, Murata T, Fujisawa M, Nagasaka R, Ushio H, Bari AM et al (2008) Anti-inflammatory effects of phytosteryl ferulates in colitis induced by dextran sulphate sodium in mice. *Br J Pharmacol* 154:812–824
- Islam MS, Nagasaka R, Ohara K, Hosoya T, Ozaki H, Ushio H et al (2011) Biological abilities of rice bran-derived antioxidant phytochemicals for medical therapy. *Curr Top Med Chem* 11:1847–1853
- Islam J, Koseki T, Watanabe K, Budijanto S, Oikawa A, Alauddin M et al (2017) Dietary supplementation of fermented rice bran effectively alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Nutrients* 9:747
- Ji MG, Lee YR, Nam YH, Castañeda R, Hong BN, Kang TH (2020) Immunostimulatory action of high-content active arabinoxylan in rice bran. *ACS Omega* 5:26374–26381
- Jun H-I, Shin J-W, Song G-S, Kim Y-S (2015) Isolation and identification of phenolic antioxidants in black rice bran. *J Food Sci* 80:C262–C268
- Justo ML, Candiracci M, Dantas AP, de Sotomayor MA, Parrado J, Vila E et al (2013) Rice bran enzymatic extract restores endothelial function and vascular contractility in obese rats by reducing vascular inflammation and oxidative stress. *J Nutr Biochem* 24:1453–1461
- Justo ML, Claro C, Zeyda M, Stulnig TM, Herrera MD, Rodríguez-Rodríguez R (2016) Rice bran prevents high-fat diet-induced inflammation and macrophage content in adipose tissue. *Eur J Nutr* 55:2011–2019
- Kamiya T, Shikano M, Tanaka M, Ozeki K, Ebi M, Katano T et al (2014) Therapeutic effects of ImunoBran, modified arabinoxylan rice bran, in improving symptoms of diarrhea predominant or mixed type irritable bowel syndrome: a pilot, randomized controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:828137
- Kang H, Lee M-G, Lee J-K, Choi Y-H, Choi Y-S (2016) Enzymatically-processed wheat bran enhances macrophage activity and has in vivo anti-inflammatory effects in mice. *Nutrients* 8:188
- Kim H-Y, Park J, Lee K-H, Lee D-U, Kwak J-H, Kim YS et al (2011) Ferulic acid protects against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Toxicology* 282:104–111

- Kim J-M, Hong S-G, Song B-S, Sohn H-J, Baik H, Sung M-K (2020) Efficacy of cereal-based oral nutrition supplement on nutritional status, inflammatory cytokine secretion and quality of life in cancer patients under cancer therapy. *J Cancer Prev* 25:55–63
- Kurtys E, Eisel ULM, Hageman RJJ, Verkuyl JM, Broersen LM, Dierckx RAJO et al (2018) Anti-inflammatory effects of rice bran components. *Nutr Rev* 76:372–379
- Lee S-H, Seo MJ, Choi SM, Sohn YS, Kang KK, Ahn BO et al (2005) DA-9201 shows anti-asthmatic effects by suppressing NF- κ B expression in an ovalbumin-induced mouse model of asthma. *Arch Pharm Res* 28:1350–1357
- Lee CY, Lee MJ, Kim JM, Choi SM, Kang KK, Kim OJ et al (2015) *Oryza sativa* L. extracts inhibit nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in murine macrophage cells and lungs of antigen-challenged allergic mice. *Int J Phytomed* 7:1–7
- Lee A, Ko J, Ahn S-J, Joo Kim H, Min S-S, Kim E (2021) Potential effects of pigmented rice on immunity: a review focusing on anthocyanins, gamma-oryzanol, and arabinoxylan. *J Food Nutr Res* 9:26–31
- Mendis M, Leclerc E, Simsek S (2016) Arabinoxylan hydrolyzates as immunomodulators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages. *Food Funct* 7:3039–3045
- North CJ, Venter CS, Jerling JC (2009) The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 63:921–933
- Ogawa K, Takeuchi M, Nakamura N (2005) Immunological effects of partially hydrolyzed arabinoxylan from corn husk in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 69:19–25
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Perez-Ternero C, Claro C, Parrado J, Herrera MD, Alvarez de Sotomayor M (2017) Rice bran enzymatic extract reduces atherosclerotic plaque development and steatosis in high-fat fed ApoE^{-/-} mice. *Nutrition* 37:22–29
- Riazi K, Galic MA, Kuzmiski JB, Ho W, Sharkey KA, Pittman QJ (2008) Microglial activation and TNF α production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:17151–17156
- Roschek BJ, Fink RC, Li D, McMichael M, Tower CM, Smith RD et al (2009) Pro-inflammatory enzymes, cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2, and 5-lipoxygenase, inhibited by stabilized rice bran extracts. *J Med Food* 12:615–623
- Saji N, Francis N, Blanchard CL, Schwarz LJ, Santhakumar AB (2019) Rice bran phenolic compounds regulate genes associated with antioxidant and anti-inflammatory activity in human umbilical vein endothelial cells with induced oxidative stress. *Int J Mol Sci* 20:4715
- Saji N, Francis N, Schwarz LJ, Blanchard CL, Santhakumar AB (2020) The antioxidant and anti-inflammatory properties of rice bran phenolic extracts. *Foods* 9:829
- Sakai S, Ochiai H, Nakajima K, Terasawa K (1997) Inhibitory effect of ferulic acid on macrophage inflammatory protein-2 production in a murine macrophage cell line, RAW264.7. *Cytokine* 9: 242–248
- Sharif MK, Butt MS, Anjum FM, Khan SH (2014) Rice bran: a novel functional ingredient. *Crit Rev Food Sci Nutr* 54:807–816
- Siqueira JS, Francisqueti-Ferron FV, Garcia JL, de Almeida Silva CCV, Costa MR, Nakandakare- Maia ET et al (2021) Rice bran modulates renal disease risk factors in animals submitted to high sugar-fat diet. *Brazilian J Nephrol* 43:156–164
- Tan XW, Kobayashi K, Shen L, Inagaki J, Ide M, Hwang SS et al (2020) Antioxidative attributes of rice bran extracts in ameliorative effects of atherosclerosis-associated risk factors. *Heliyon* 6: e05743
- Udani J, Hardy ML (2006) Rice bran arabinoxylan for regulation of the immune system. *Integr Med Alert* 9:125–128
- Webber DM, Hettiarachchy NS, Li R, Horax R, Theivendran S (2014) Phenolic profile and antioxidant activity of extracts prepared from fermented heat-stabilized defatted rice bran. *J Food Sci* 79:H2383–H2391
- Xiao J, Zhang R, Wu Y, Wu C, Jia X, Dong L et al (2020) Rice bran phenolic extract protects against alcoholic liver injury in mice by alleviating intestinal microbiota dysbiosis, barrier dysfunction, and liver inflammation mediated by the endotoxin-tlr4-nf- κ b pathway. *J Agric Food Chem* 68:1237–1247

- Zhang S, Li W, Smith CJ, Musa H (2015) Cereal-derived arabinoxylans as biological response modifiers: extraction, molecular features, and immune-stimulating properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 55:1035–1052
- Zhao Z, Cheng W, Qu W, Wang K (2020) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) alleviates radiation-induced intestinal barrier dysfunction of mice in a mitochondrion-dependent manner. *Biomed Pharmacother* 124:109855
- Zheng S, Sugita S, Hirai S, Egashira Y (2012a) Protective effect of low molecular fraction of MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, on acute liver injury by inhibition of NF- κ B and JNK/MAPK expression. *Int Immunopharmacol* 14:764–769
- Zheng S, Sanada H, Dohi H, Hirai S, Egashira Y (2012b) Suppressive effect of modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3) on D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 76:942–946

Partie III

Applications dans le domaine du cancer

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

Oncologie intégrative

5

Romulo Jacinto S. de Villa

Résumé

L'oncologie intégrative est une branche de la médecine intégrative qui combine le traitement des patients atteints de cancer avec des modalités complémentaires et conventionnelles. Elle vise à renforcer l'effet des traitements conventionnels et à optimiser la qualité de vie et la santé émotionnelle des patients atteints de cancer. La carcinogenèse implique la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses par l'intermédiaire de dommages aléatoires aux gènes de contrôle, conduisant à une croissance incontrôlée, à la prolifération et à l'invasion des cellules cancéreuses dans les tissus normaux. Alors que la chimiothérapie et la thérapie biothérapeutique ciblée s'attaquent à la propagation du cancer à partir de la tumeur initiale, la chirurgie et la radiothérapie s'occupent de la masse croissante, et l'immunothérapie s'attaque aux cellules cancéreuses qui neutralisent la capacité du système immunitaire à les reconnaître. La prise en charge conventionnelle du cancer cible le cancer à un stade précoce dans un but curatif et le cancer à un stade avancé dans un but palliatif. Les modalités complémentaires de la prise en charge du cancer englobent les pratiques corps/esprit, les produits naturels et la modification du mode de vie. Lorsque la diétothérapie et la médecine nutraceutique sont utilisées dans la prise en charge du cancer, on parle d'oncologie nutritionnelle. L'arabinoxylane de son de riz modifié est un nutraceutique qui s'est avéré améliorer la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein, réduire les effets secondaires de la chimiothérapie, améliorer le taux de réponse à la chimiothérapie dans le cancer du foie, fournir des effets radioprotecteurs dans le cancer du col de l'utérus, augmenter l'immunité dans le myélome multiple et prolonger la survie des patients dans de nombreuses études de cas. L'oncologie intégrative est apparue comme un nouveau domaine de la pratique médicale visant à améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer.

R. J. S. de Villa

Institut national des reins et des transplantations, Quezon City, Metro Manila, Philippines

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_5

Médecine intégrative · Thérapie complémentaire · Produits naturels ·
Modification du mode de vie · Oncologie nutritionnelle · Intégration fondée sur
des preuves

5.1 Définition de l'oncologie intégrative

L'oncologie intégrative est une branche de la médecine intégrative, qui combine des modalités de médecine complémentaire avec la médecine conventionnelle. L'oncologie intégrative se concentre sur le traitement des patients atteints de cancer avec des modalités complémentaires et conventionnelles. Les modalités conventionnelles de traitement du cancer comprennent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les biothérapies ciblées et l'immunothérapie. Les modalités complémentaires comprennent les pratiques mentales et corporelles, les produits naturels et les modifications du mode de vie.

L'oncologie intégrative est apparue en réponse au désir des patients atteints de cancer de recevoir des soins holistiques (Leis et al. [2008](#)). Les patients atteints de cancer demandent souvent des soins qui non seulement se concentrent sur le traitement de leur maladie, mais qui prennent également en compte la source de leur maladie, optimisent leur santé et améliorent leur bien-être. Sur la base des preuves croissantes de l'innocuité et de l'efficacité de nombreuses modalités complémentaires dans le traitement du cancer, plusieurs hôpitaux et centres médicaux appliquent ces modalités complémentaires pour répondre aux besoins des patients atteints de cancer (Cramer et al. [2013](#)) ; Grant et al. [2019](#)).

L'oncologie intégrative est un domaine relativement nouveau. Une définition consensuelle complète a été élaborée, qui stipule que « l'oncologie intégrative est un domaine de soins contre le cancer centré sur le patient et fondé sur des preuves, qui utilise des pratiques mentales et corporelles, des produits naturels et/ou des modifications du mode de vie issues de différentes traditions parallèlement aux traitements conventionnels contre le cancer. L'oncologie intégrative vise à optimiser la santé, la qualité de vie et les résultats cliniques tout au long du continuum des soins contre le cancer et à donner aux patients les moyens de prévenir le cancer et de devenir des participants actifs avant, pendant et après le traitement du cancer » (Witt et al. [2017](#)).

5.2 Le principe d'intégration dans la prise en charge des patients atteints de cancer

Pour comprendre le principe d'intégration, il faut comprendre la cancérogenèse dans le corps du patient. La cancérogenèse implique le processus d'initiation, de promotion et de progression (Yamagiwa et Ichikawa [en 1918](#)). L'initiation implique des dommages aléatoires aux gènes. La promotion implique la stimulation de la croissance et de la prolifération incontrôlées des cellules, soit directement, soit indirectement en provoquant une inflammation. Pendant

l'inflammation, plusieurs facteurs de croissance sont libérés. Par conséquent, l'inflammation chronique est un facteur de développement et de progression ou d'aggravation des cancers (Coussens et Werb [2002](#)). La progression implique le développement d'un comportement plus agressif, destructeur et invasif des cellules cancéreuses.

Les initiateurs endommagent les gènes qui contrôlent le comportement d'une cellule. Lorsque plusieurs points de contrôle au sein d'une cellule ont été endommagés, la cellule perd le contrôle et adopte continuellement ce comportement. Lorsqu'une cellule perd le contrôle de sa croissance et de sa prolifération, elle se transforme en tumeur ou en masse cellulaire en croissance. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements qui s'attaquent à cette masse cellulaire en croissance.

Ce comportement cellulaire incontrôlé est transmis à la génération suivante de cellules car les gènes endommagés sont copiés ou dupliqués pendant la croissance cellulaire avant la prolifération. Ainsi, lorsqu'un initiateur endommage les gènes, une cellule normale se transforme en cellule tumorale. Lorsque les gènes contrôlant le comportement de mobilité et d'invasivité sont endommagés, la cellule tumorale se transforme en cellule cancéreuse (Cooper et Hausman [2013](#)). La chimiothérapie et la thérapie biothérapeutique ciblée s'attaquent au cancer qui s'est propagé à partir de la masse tumorale initiale.

Une exposition continue aux initiateurs entraînera une progression supplémentaire de la maladie, car d'autres gènes contrôlant le comportement peuvent être endommagés. Une variété de comportements émergent dans les différentes cellules cancéreuses, leur permettant de devenir intelligentes pour survivre. La modification du régime alimentaire et du mode de vie peut réduire la charge d'initiateurs entrant dans l'organisme et modérer leur intelligence de survie.

Les cellules cancéreuses induisent la ramification des vaisseaux sanguins qui s'étendent jusqu'à la masse tumorale, fournissant ainsi de la nutrition même aux cellules cancéreuses situées dans les régions internes de la masse. Cette capacité permet au cancer de se développer en une masse plus importante. La chirurgie et la radiothérapie peuvent s'attaquer à cette masse croissante. Il existe des thérapies ciblées et des produits naturels qui peuvent bloquer la capacité des cellules cancéreuses à faire croître les vaisseaux sanguins.

Certaines cellules cancéreuses neutralisent la capacité du système immunitaire à les reconnaître (Cornel et al. [2020](#)). L'immunothérapie s'attaquera à ces types de cellules cancéreuses. La modification du mode de vie par l'activité physique contribue à améliorer l'immunité. Certaines cellules cancéreuses rendent la surveillance immunitaire aveugle. Il existe des produits naturels qui peuvent rétablir la reconnaissance immunitaire des cellules cancéreuses. Certaines cellules cancéreuses se camouflent du système immunitaire lorsqu'elles voyagent dans le sang, se rendant dans des zones éloignées du corps. Il existe des produits naturels qui peuvent dissoudre le camouflage.

Certaines cellules cancéreuses induisent la dégradation des protéines musculaires en acides aminés. D'autres forcent le foie à produire du glucose à partir d'acides aminés. Il existe des compléments nutritionnels oraux qui peuvent bloquer ces capacités des cellules cancéreuses.

Parmi les initiateurs, on trouve les rayonnements ionisants qui endommagent les gènes, les agents infectieux qui perturbent les gènes de contrôle et surtout les polluants chimiques d'origine humaine qui endommagent et tuent les cellules. La pollution est un facteur majeur qui a influencé le développement du cancer. Ces

polluants initiateurs s'accumulent dans certaines régions géographiques où les eaux polluées se rassemblent, comme les rivières, les embouchures de rivières, les eaux peu profondes de la mer et les animaux situés plus haut dans la chaîne alimentaire. La transformation des aliments ajoute d'autres produits chimiques initiateurs dans l'approvisionnement alimentaire, comme dans les viandes rouges transformées (Santarelli et al. [2008](#)). Il est donc conseillé d'éviter les viandes rouges transformées et de réduire la consommation de viande rouge pour diminuer le risque de cancer.

Les promoteurs permettent l'accumulation de multiples gènes endommagés, ce qui réduit le temps nécessaire à la cellule pour perdre le contrôle de son comportement. C'est pourquoi il ne suffit généralement pas de cibler un seul gène défectueux dans les voies de contrôle du comportement. Il faut cibler plusieurs points de contrôle pour arrêter un comportement incontrôlé.

La chimiothérapie est généralement plus efficace lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments de chimiothérapie et à des thérapies biologiques ciblées (Bayat Mokhtari et al. [2017](#)).

Le stress est un autre facteur qui entre en jeu chez un patient atteint d'un cancer. Le stress augmente le taux de cortisol, ce qui augmente la production de glucose par le foie et diminue l'immunité. Le glucose alimente le cancer en énergie et en matériaux pour sa croissance. Une immunité affaiblie permet au cancer de s'échapper. Il a été démontré que la modalité complémentaire des pratiques de l'esprit et du corps réduit le niveau de stress (Kim et al. [2013](#)).

5.3 Rôle des modalités conventionnelles dans la prise en charge du cancer

Les cellules cancéreuses se développent et prolifèrent ou se multiplient en nombre de manière continue et incontrôlable. Leur nombre augmente de manière exponentielle. Au moment où le cancer est symptomatique, détecté et diagnostiqué, leur nombre se compte déjà en milliards. Ainsi, la lutte contre le cancer est un jeu de chiffres. Pour traiter le cancer, il peut être nécessaire de réduire considérablement le nombre de cellules cancéreuses, ce qui est le rôle des thérapies conventionnelles telles que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie biothérapeutique et l'immunothérapie.

La prise en charge conventionnelle du cancer utilise des modalités de traitement dont l'efficacité est étayée par des études cliniques atteignant le niveau d'un essai clinique contrôlé randomisé (RCT) en double aveugle sur des centaines, voire des milliers de sujets. Les modalités de la médecine conventionnelle ont des effets indésirables ou secondaires bien décrits, qui sont souvent pris en charge.

Les modalités de traitement conventionnelles sont conçues pour traiter le cancer à un stade précoce (stades 0, I et II) dans un but curatif et les maladies à un stade avancé (stades III et IV) et terminales dans un but palliatif, en ralentissant la croissance du cancer. Dans le passé, le cancer était classé en stades précoces et avancés. Actuellement, le cancer est classé en maladie métastatique et non métastatique, le stade IV étant une maladie métastatique et les stades I, II et III une maladie non métastatique (American Cancer Society [2020](#)).

Les rôles de la chirurgie dans la prise en charge des patients atteints de cancer sont les suivants (Société canadienne du cancer [2020](#)) :

1. Obtenir des tissus pour le diagnostic et la stadification.
2. Éliminer le cancer à un stade très précoce pour obtenir une guérison possible.
3. Soulager les symptômes d'une grosse tumeur cancéreuse.
4. Éliminer les sites de récurrence.
5. Reconstruire les tissus endommagés par le cancer.
6. Prévenir le cancer chez les personnes à haut risque.

Le rôle de la chimiothérapie est de réduire le nombre de cellules cancéreuses qui se sont propagées dans tout l'organisme et de prolonger la survie des patients atteints de cancer (Lee et al. [2018](#)). Le rôle de la thérapie biothérapeutique est de cibler des gènes et des protéines spécifiques impliqués dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses, affectant l'environnement tissulaire des cellules cancéreuses ou des cellules cibles liées à la croissance du cancer comme les cellules des vaisseaux sanguins (Cancer.Net Editorial Board [2020a](#)).

Le rôle de l'immunothérapie est de permettre aux cellules cancéreuses d'être reconnues et ciblées par le système immunitaire de l'organisme et de prolonger la survie (Cancer Research Institute [2020](#)).

5.4 Rôle des modalités complémentaires dans la prise en charge du cancer

5.4.1 Pratiques de l'esprit et du corps

Les pratiques de l'esprit et du corps ne sont pas thérapeutiques, mais elles concernent le bien-être, la qualité de vie, la douleur et l'énergie d'une personne. Les pratiques de l'esprit et du corps comprennent l'hypnose (esprit), les techniques de relaxation (esprit), la thérapie par la parole, la méditation, la visualisation, la musicothérapie, l'art-thérapie, l'aromathérapie, Le Qigong (corps et esprit), l'acupuncture (corps), la réflexologie (corps) et la massothérapie (corps).

Le stress alimente le cancer en raison du cortisol, l'hormone du stress, qui amène le foie à produire du glucose (Lecavalier et al. [1990](#)) et à diminuer l'immunité (Brzozowski et al. [2016](#)). Ainsi, les pratiques mentales et corporelles telles que les techniques de relaxation, la méditation et le yoga aident à réduire les niveaux d'hormones de stress et à améliorer l'immunité (Smith [2013](#)).

Les états d'esprit et de corps influencent le système immunitaire, qui défend l'organisme contre le cancer. Une activité physique régulière et modérée renforce l'immunosurveillance et peut contribuer à réduire le risque de cancer (Niemann et Pence [2020](#)). Les pratiques mentales et physiques améliorent également les taux d'immunoglobuline A salivaire et ont un effet positif sur les résultats immunitaires (Wahbeh et al. [2009](#)).

5.4.2 Produits naturels

Les produits naturels comprennent les compléments alimentaires, la phytothérapie et les nutraceutiques.

Produits naturels :

1. Ils aident les traitements conventionnels à tuer les cellules cancéreuses par apoptose, privant ainsi le cancer de son apport sanguin et soutenant la fonctionnalité du système immunitaire.
2. Ils aident à protéger les cellules saines normales des dommages collatéraux causés par les traitements conventionnels.
3. Ils bloquent la capacité des cellules cancéreuses à se nourrir du corps.

5.4.2.1 Compléments alimentaires

Les personnes atteintes d'un cancer prennent des compléments alimentaires dans l'espoir de guérir. Un complément alimentaire est une vitamine, un minéral, une substance d'origine végétale, des enzymes, des acides aminés ou tout autre ingrédient alimentaire pris par voie orale et ajouté à un régime alimentaire. Aux États-Unis, il n'est pas nécessaire de prouver l'innocuité ou l'efficacité d'un complément alimentaire lorsqu'il est enregistré auprès de la Food and Drug Administration. La seule exigence est d'apposer une étiquette indiquant « Aucune allégation thérapeutique approuvée » (Dwyer et al. [2018](#)).

5.4.2.2 Phytothérapie

La phytothérapie peut être considérée comme traditionnelle ou moderne (Wikipedia, [2020](#)). La phytothérapie traditionnelle est également appelée phytothérapie, qui implique des préparations végétales brutes, tandis que la phytothérapie moderne consiste en des extraits purifiés dont la sécurité et l'efficacité ont été testées cliniquement. La phytothérapie moderne fait partie d'une classe de produits naturels appelés nutraceutiques. La phytothérapie peut jouer un rôle dans l'atténuation des espèces réactives de l'oxygène et de l'autophagie dans le traitement du cancer (Marzvanyan et al. [2018](#)).

5.4.2.3 Médecine nutraceutique, médicaments à base de produits naturels et médicaments à base de plantes

Le domaine des nutraceutiques est un autre secteur émergent qui fait l'objet de diverses définitions. Stephen de Felice a été le premier à inventer le mot « nutraceutique », qui est la contraction de « nutrition » et de « pharmaceutique ». Il l'a défini comme un aliment ou une partie d'aliment qui procure des bienfaits médicaux ou sanitaires, notamment en matière de prévention et de traitement des maladies (Kalra [2003](#)). Sous forme d'aliment, le nutraceutique est appelé à juste

titre aliment fonctionnel. Un autre terme pourrait être la médecine nutraceutique, qui serait définie comme un produit naturel

1. Obtenu principalement à partir de plantes et d'herbes.
2. Formulé en poudre ou en liquide, placé sous forme de capsule, de sachet ou de comprimé.
3. Évalué pour son innocuité et son efficacité dans des essais cliniques sur l'homme.

Les autres termes utilisés qui entrent dans cette définition de la médecine nutraceutique sont les médicaments à base de produits naturels ou les médicaments botaniques. Nutraceutique est un terme de marketing, tandis que médicaments botaniques et médicaments à base de produits naturels sont des termes utilisés par les autorités réglementaires. Les nutraceutiques sont enregistrés en tant que compléments alimentaires, tandis que les médicaments à base de produits naturels et les médicaments botaniques sont enregistrés en tant que médicaments.

L'une des principales sources de découverte de médicaments provient des plantes (Katiyar et al. [2012](#)). Les plantes médicinales ont été la source de composés convertis en médicaments pharmaceutiques fondés sur des preuves, appelés médicaments botaniques. L'utilisation des médicaments botaniques est en augmentation dans le monde entier, avec une croissance annuelle de 8 à 10 % (Ahn [2017](#)). Des essais cliniques contrôlés en double aveugle sont nécessaires pour déterminer l'innocuité et l'efficacité des plantes avant qu'elles puissent être recommandées pour un usage médical (Vickers [2007](#)).

Ces médicaments nutraceutiques, produits naturels ou médicaments botaniques sont :

1. Extraits de la nature (bien que la pureté puisse être faible, modérée ou élevée. Certains produits atteignent une pureté de 97 % (Grkovic et al. [2020](#)). Cependant, aucun composé d'origine naturelle n'atteindra une équivalence de 100 % avec un médicament synthétique).
2. Purifié pour obtenir le composé actif (bien qu'il existe des extraits dont le composé actif n'a pas été identifié).
3. Standardisé pour contenir une quantité constante de composé actif (la quantité de composés actifs présents dans les plantes varie en fonction des conditions climatiques, des nutriments disponibles dans le sol et de la variété végétale).
4. Étudié pour son innocuité pour le corps humain.
5. Étudié pour son efficacité dans le traitement des maladies et pour la structure et le fonctionnement sains du corps humain.

5.5 La modification du mode de vie en tant que modalité complémentaire

Les modifications du mode de vie ont pour but de :

1. Réduire le risque de cancer, qui est accru par une alimentation malsaine et le manque d'activité physique.

2. Soutenir les besoins nutritionnels du patient sans favoriser la nutrition des cellules cancéreuses.
3. Améliorer la force musculaire et la forme physique, que le cancer affaiblit.

La malnutrition est une caractéristique du cancer. Les patients doivent se remettre de leur mauvais état nutritionnel, qui résulte du fait que le cancer absorbe les nutriments de l'organisme. Par exemple, le cancer peut utiliser le glucose plus que les cellules normales car il rend l'organisme relativement résistant à l'insuline (Dev et al. [2018](#)). Lorsqu'on dit à un patient de manger et de manger plus de n'importe quoi, le glucose provenant de la nourriture nourrit davantage le cancer que les cellules normales. Parmi les trois sources d'énergie que sont les glucides, les lipides et les protéines, le cancer préfère le glucose, comme en témoigne l'utilisation du glucose marqué pour détecter le cancer dans les scanners par tomographie par émission de positons et les scanners par tomodensitométrie (Croteau et al. [2016](#)). Nous devons trouver un moyen de priver le cancer de sa source d'énergie sans affamer le corps.

5.5.1 Oncologie nutritionnelle

L'oncologie nutritionnelle consiste à utiliser la diététique et la médecine nutraceutique/botanique dans la prise en charge du cancer. En oncologie nutritionnelle, il existe un moyen de nourrir le patient sans nourrir le cancer et d'affamer le cancer sans affamer le patient. Les cellules cancéreuses tirent leur énergie exclusivement du glucose et non des graisses et des protéines, tandis que les cellules normales de l'organisme peuvent tirer leur énergie des glucides, des graisses et même des protéines. Si le patient réduit ou arrête de manger des glucides et mange principalement des graisses et des protéines, le cancer sera privé d'énergie, mais pas le corps du patient. Actuellement, il existe de nombreux essais cliniques sur les interventions diététiques pour le traitement du cancer (Lévesque et al. [2019](#)).

5.5.2 Activité physique

Des études suggèrent que toute activité physique qui réduit le temps passé en position assise peut contribuer à réduire le risque de cancer (Cancer.Net Editorial Board [2020b](#)). L'exercice régulier dans les limites de chacun améliore la santé physique et mentale pendant le traitement conventionnel du cancer (Cancer.Net Editorial Board [2020c](#)).

5.6 Intégration fondée sur des preuves

Des études sont nécessaires pour soutenir l'intégration de modalités complémentaires à la prise en charge conventionnelle des patients atteints de cancer, de manière collaborative et synergique.

Les RCT sont la « référence absolue » en matière de recherche clinique en raison de la forte validité inhérente qui découle de la capacité de la conception à contrôler

les biais, les facteurs de confusion et les erreurs. Cependant, pour les études sur les thérapies complémentaires en oncologie intégrative, la validité des RCT peut ne pas être possible à atteindre pour de nombreuses modalités complémentaires. Pour les produits naturels, comme les nutraceutiques, qui peuvent être standardisés en ce qui concerne la quantité de composant actif, des RCT peuvent être réalisés. Les mesures des résultats de ces études peuvent être objectives, telles que les données de survie ou les taux de réponse, ou subjectives, telles que les désirs des patients (par exemple, contrôle de la douleur, amélioration de la capacité à vivre au quotidien, qualité de vie). Cependant, ces études ne portent généralement que sur de petits échantillons, car les RCT sont coûteux et les produits naturels ne peuvent pas être brevetés. Une autre entreprise peut simplement utiliser les résultats de l'étude pour commercialiser le même produit naturel.

L'un des nutraceutiques qui a atteint le niveau des RCT est l'arabinoxylane de son de riz modifié (ImunoBran/MGN-3/Lentin plus). Dans un article de synthèse (Ooi et al. [2018](#)), il a été démontré que l'arabinoxylane de son de riz :

1. Améliore la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein (Masood et al. [2013](#)).
2. Réduit les effets secondaires de la chimiothérapie dans le cancer du sein (Masood et al. [2013](#)) et dans divers cancers (Petrovics et al. [2016](#)).
3. Améliore le taux de réponse à la chimiothérapie dans le carcinome hépatocellulaire (Bang et al. [2010](#)).
4. Fournit des effets radioprotecteurs dans le cancer du col de l'utérus (Itoh et al. [2015](#)).
5. Améliore l'immunité dans le myélome multiple (Cholujova et al. [2013](#)).
6. Prolonge la survie dans le carcinome hépatocellulaire et divers cancers (Takahara et Sano [2004](#)).

Un essai est en cours sur l'effet de l'arabinoxylane de son de riz sur la qualité de vie des patients atteints de cancer (Ooi et al. [2020](#)).

Vous trouverez ci-dessous quelques-uns des essais cliniques d'oncologie intégrative qui associent régime alimentaire, vitamines et produits naturels aux thérapies conventionnelles.

1. Une étude de phase III sur les perfusions d'acide ascorbique associées au FOLFOX ± bevacizumab par rapport au traitement par FOLFOX ± seul en tant que traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer colorectal récurrent ou avancé (Xu [2019](#)).
2. L'efficacité de l'association d'un régime cétogène et d'une chimiothérapie pour influencer la réapparition du cancer chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV (Volek [2018](#)).
3. Étude pilote sur le traitement par régime cétogène en complément de la radiothérapie et de la chimiothérapie pour le glioblastome nouvellement diagnostiqué (Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center LLC [en 2014](#)).

L'oncologie intégrative est apparue comme un nouveau domaine de pratique médicale qui répond aux diverses préoccupations des patients avec des modalités conventionnelles et complémentaires ancrées dans les principes de l'intégration, chacune ayant son rôle à jouer pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

Références

- Ahn K (2017) The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs. *BMB Rep* 50:111–116
- American Cancer Society (2020) Understanding advanced and metastatic cancer [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer/what-is.html>
- Bang MH, Van Riep T, Thinh NT, Song LH, Dung TT, Van Troung L et al (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30:5145–5151
- Bayat Mokhtari R, Homayouni TS, Baluch N, Morgatskaya E, Kumar S, Das B et al (2017) Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget* 8:38022–38043
- Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, Kwiecien S, Bilski J, Zwolinska-Wcislo M et al (2016) Mechanisms by which stress affects the experimental and clinical inflammatory bowel disease (ibd): role of brain-gut axis. *Curr Neuroparmacol* 14:892–900
- Canadian Cancer Society (2020) Surgery in cancer treatment [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/surgery>
- Cancer Research Institute (2020) Benefits of cancer immunotherapy [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/why-immunotherapy>
- Cancer.Net Editorial Board (2020a) Understanding targeted therapy [Internet]. Cancer.net. [cited 2020 Nov 30]. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/personalized-and-targeted-therapies/understanding-targeted-therapy>
- Cancer.Net Editorial Board (2020b) Physical activity and cancer risk [Internet]. Cancer.Net. [cited 2020 Nov 30]. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/physical-activity-and-cancer-risk>
- Cancer.Net Editorial Board (2020c) Exercise during cancer treatment [Internet]. Cancer.net. [cited 2020 Nov 30]. <https://www.cancer.net/survivorship/healthy-living/exercise-during-cancer-treatment>
- Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J et al (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62:437–445
- Cooper GM, Hausman RE (2013) The cell: a molecular approach, 6th edn. Sinauer Associates, Sunderland, MA
- Cornel AM, Mimpfen IL, Nierkens S (2020) MHC class I downregulation in cancer: underlying mechanisms and potential targets for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)* 12:1760
- Coussens LM, Werb Z (2002) Inflammation and cancer. *Nature* 420:860–867
- Cramer H, Cohen L, Dobos G, Witt CM (2013) Integrative oncology: best of both worlds-theoretical, practical, and research issues. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:383142
- Croteau E, Renaud JM, Richard MA, Ruddy TD, Bénard F, DeKemp RA (2016) PET metabolic biomarkers for cancer. *Biomark Cancer* 8:61–69
- Dev R, Bruera E, Dalal S (2018) Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol* 29:ii18–ii26
- Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ (2018) Dietary supplements: regulatory challenges and research resources. *Nutrients* 10:41
- Grant SJ, Marthick M, Lacey J (2019) Establishing an integrative oncology service in the Australian healthcare setting-the Chris O'Brien Lifehouse Hospital experience. *Support Care Cancer* 27: 2069–2076
- Grkovic T, Akee RK, Thornburg CC, Trinh SK, Britt JR, Harris MJ et al (2020) National Cancer Institute (NCI) program for natural products discovery: rapid isolation and identification of biologically active natural products from the NCI prefractionated library. *ACS Chem Biol* 15: 1104–1114
- Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, Nakahara R, Kubota S, Ito J et al (2015) A randomized, double-blind pilot trial of hydrolyzed rice bran versus placebo for radioprotective effect on acute gastroenteritis secondary to chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015:974390
- Kalra EK (2003) Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS PharmSci* 5:E25

- Katiyar C, Gupta A, Kanjilal S, Katiyar S (2012) Drug discovery from plant sources: an integrated approach. *Ayu* 33:10-19
- Kim SH, Schneider SM, Kravitz L, Mermier C, Burge MR (2013) Mind-body practices for posttraumatic stress disorder. *J Investig Med* 61:827-834
- Lecavalier L, Bolli G, Gerich J (1990) Glucagon-cortisol interactions on glucose turnover and lactate gluconeogenesis in normal humans. *Am J Physiol Metab* 258:E569-E575
- Lee SB, Sohn G, Kim J, Chung IY, Kim HJ, Ko BS et al (2018) Chronological improvement in survival of patients with breast cancer: a large-scale, single-center study. *J Breast Cancer* 21:70- 79
- Leis AM, Weeks LC, Verhoef MJ (2008) Principles to guide integrative oncology and the development of an evidence base. *Curr Oncol* 15(Suppl 2):s83-s87
- Lévesque S, Pol JG, Ferrere G, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G (2019) Trial watch: dietary interventions for cancer therapy. *Onco Targets Ther* 8:1591878
- Marzvanyan A, Chen V, Zhang B, Asatryan G (2018) Herbal medicine in the mitigation of reactive oxygen species, autophagy, and cancer: a review. *Crit Rev Oncog* 23:333-346
- Masood AI, Sheikh R, Anwer RA (2013) "ImunoBran/MGN-3"; effect of reducing side effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Prof Med J* 20:13-16
- Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center LLC (2014) Ketogenic diet treatment adjunctive to radiation and chemotherapy in glioblastoma multiforme: a pilot study (GBMXRT) [Internet]. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302235). [cited 2020 Nov 30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302235>
- Nieman DC, Pence BD (2020) Exercise immunology: future directions. *J Sport Health Sci* 9:432- 445
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoside compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165-178
- Ooi SL, Pak SC, Micalos PS, Schupfer E, Zielinski R, Jeffries T et al (2020) Rice bran arabinoside compound and quality of life of cancer patients (RBAC-QoL): study protocol for a randomized pilot feasibility trial. *Contemp Clin Trials Commun* 19:100580
- Petrovics G, Szigeti G, Hamvas S, Máté Á, Betlehem J, Hegyi G (2016) Controlled pilot study for cancer patients suffering from chronic fatigue syndrome due to chemotherapy treated with ImunoBran (MGN-3-Arabinoside) and targeted radiofrequency heat therapy. *Eur J Integr Med* 8:29-35
- Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE (2008) Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer* 60:131-144
- Smith S (2013) Mind-body intervention helps regulate stress hormone levels in nurses. *EHS Today* [Internet]. <https://www.ehstoday.com/health/article/21918246/mindbody-intervention-helps-regulate-stress-hormone-levels-in-nurses>
- Takahara K, Sano K (2004) Life prolongation and QOL improvement effect of modified arabinoside from rice bran (ImunoBran/MGN-3) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Ther* 14:267-271
- Vickers AJ (2007) Which botanicals or other unconventional anticancer agents should we take to clinical trial? *J Soc Integr Oncol* 5:125-129
- Volek J (2018) Ketogenic diet and chemotherapy in affecting recurrence in patients with stage iv breast cancer (keto-care) [Internet]. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535701). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535701>
- Wahbeh H, Haywood A, Kaufman K, Zwickey H (2009) Mind-body medicine and immune system outcomes: a systematic review. *Open Complement Med J* 1:25-34
- Wikipedia (2020) Herbal medicine [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Herbalism>
- Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P et al (2017) A comprehensive definition for integrative oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2017
- Xu R (2019) Vitamin C intravenously with chemotherapy in advanced colorectal cancer [Internet]. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02969681). [cited 2020 Nov 30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02969681>
- Yamagiwa K, Ichikawa K (1918) Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *J Cancer Res* 3:1-29

L'application thérapeutique du RBAC dans le cancer

6

Tibor Hajto

Résumé

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

T. Hajto

Université de médecine de Pécs, Törökbálint, Hongrie

e-mail: drhajtot@t-online.hu

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

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

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

6.1 Contexte immunologique

6.1.1 Dysrégulation immunitaire induite par une tumeur

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

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

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

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

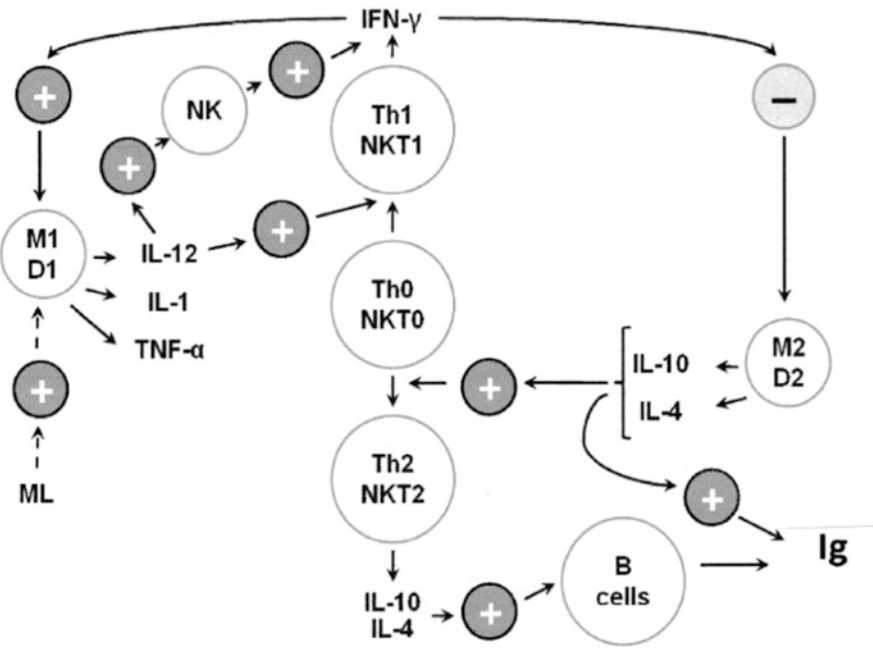


Fig. 6.1 Le système immunitaire inné est engagé dans deux directions. M1 et D1 sont des macrophages de type 1 et des cellules dendritiques qui participent à la régulation des cellules tueuses antitumorales. M2 et D2 sont des macrophages de type 2 et des cellules dendritiques qui facilitent la génération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

6.1.2 Modulation des mécanismes immunitaires innés par RBAC

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

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

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

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

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

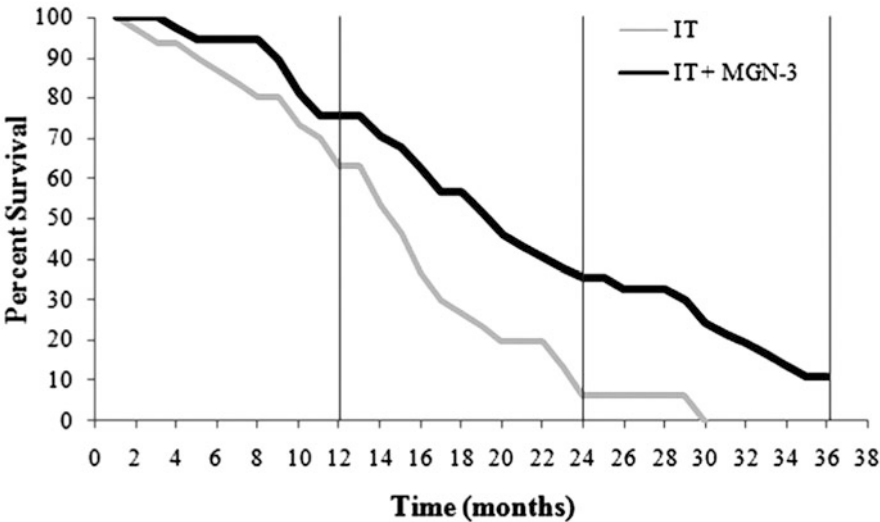


Fig. 6.2 Dans le cadre d'un essai clinique prospectif randomisé de trois ans en double aveugle, il a été démontré que le concentré d'arabinoxylane (ImunoBran) renforçait les effets de la chimiothérapie interventionnelle contre le carcinome hépatocellulaire. Après avoir pris 1 g d'ImunoBran par jour pendant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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Rapports de cas qui confirment les avantages cliniques du RBAC

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

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

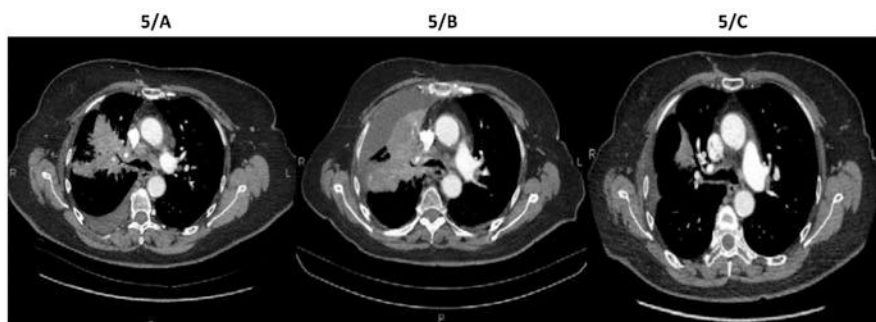


Fig. 6.3 Tomodensitométrie des poumons d'un patient atteint d'un adénocarcinome inopérable, localisé à la limite des lobes moyen et inférieur droit, accompagné d'une atélectasie étendue : 5/A, avant la chimiothérapie ; 5/B, après quatre cycles de carboplatine (110 mg/m^2) et de paclitaxel (90 mg/m^2)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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

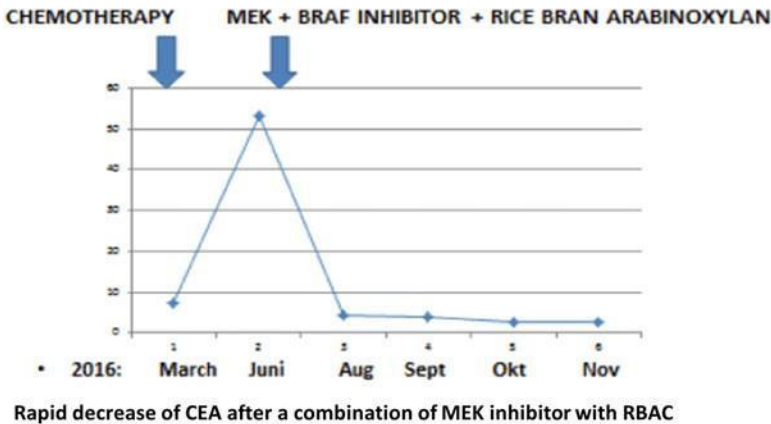
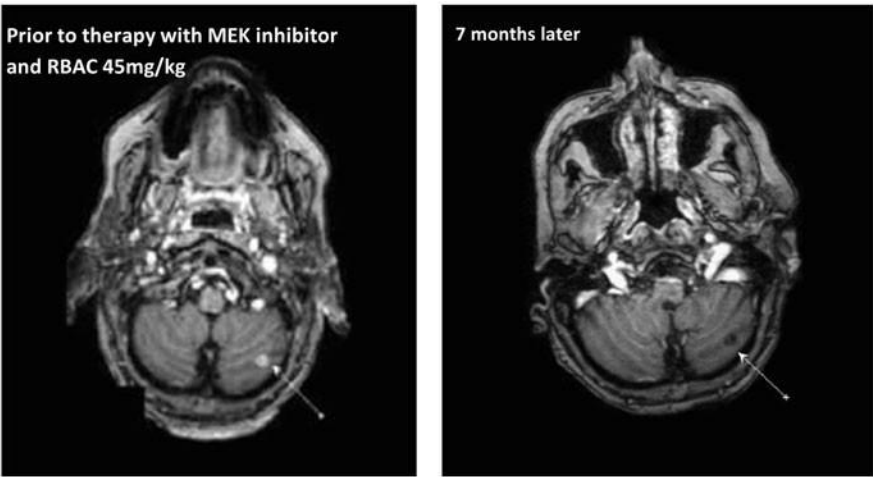


Fig. 6.4 Les examens par résonance magnétique (RM) d'un patient atteint d'un cancer des voies biliaires montrent une rémission complète après un traitement par 1×2 mg de tramétinib et 2×150 mg de dabrafénib associés à 45 mg de concentré d'arabinoxylane de son de riz. Parallèlement à l'examen IRM, le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

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

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

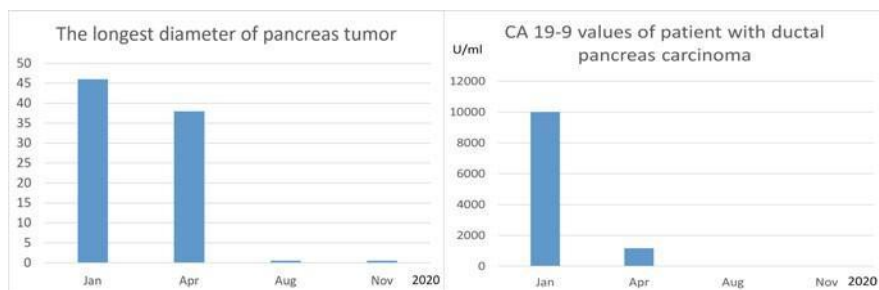


Fig. 6.5 Surveillance des diamètres tumoraux les plus importants et des marqueurs tumoraux (CA 19-9) d'un patient atteint d'un adénocarcinome canalaire pancréatique inopérable. Diamètres tumoraux les plus importants et valeurs de CA 19-9 du patient atteint d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique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

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

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

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

6.3 Conclusion

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

Références

- Adamska A, Domenichini A, Falasca M (2017) Pancreatic ductal adenocarcinoma: current and evolving therapies. *Int J Mol Sci* 18:1338
- Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M (2008) In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/ImunoBran on ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer* 60:235–244
- Badr El-Din NK, Ali DA, Alaa El-Dein M, Ghoneum M (2016a) Enhancing the apoptotic effect of a low dose of paclitaxel on tumor cells in mice by arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Nutr Cancer* 68:1010–1020
- Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M (2016b) Chemopreventive activity of MGN-3/ImunoBran against chemical induction of glandular stomach carcinogenesis in rats and its apoptotic effect in gastric cancer cells. *Integr Cancer Ther* 15:NP26. <https://doi.org/10.1177/1534735416642287>
- Bae J-H, Kim S-J, Kim M-J, Oh S-O, Chung J-S, Kim S-H, Kang C-D (2012) Susceptibility to natural killer cell-mediated lysis of colon cancer cells is enhanced by treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors through UL16-binding protein-1 induction. *Cancer Sci* 103:7–16
- Bancroft GJ (2012) Immunity to bacteria and fungi. In: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (eds) *Immunology*, 8th edn. Elsevier, London / Philadelphia, pp 223–242
- Bang MH, Van Riep T, Thinh NT et al (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30:5145–5151
- Capobianchi MR (1996) Induction of lymphomonocyte activation by HIV-1 glycoprotein gp120. Possible role in AIDS pathogenesis. *J Biol Regul Homeost Agents* 10:83–91
- Cholujova D, Jakubikova J, Sedlak J (2009) ImunoBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 56:89–95
- Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J, Mistrik M, Sedlak J (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62:437–445
- Davis M, Conlon K, Bohac GC, Barcenas J, Leslie W, Watkins L, Lamzabi I, Deng Y, Li Y, Plate JMD (2012) Effect of pemetrexed on innate immune killer cells and adaptive immune T cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *J Immunother* 35:629–640
- Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C (2008) Presentation by MHC class I. In: Harvey RA, Champe PC (eds) *Immunology*, 1st edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, pp 123–126
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al (2003) Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 21:2237–2246
- Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24:941–948
- Ghoneum M, Agrawal S (2014) MGN-3/ImunoBran enhances generation of cytotoxic CD8⁺ T cells via upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27: 523–530
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Fattah SMA, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) provides protection against whole-body γ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54:419
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA (2014) Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/ImunoBran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res* 34:81–87
- Gollapudi S, Ghoneum M (2008) MGN-3/ImunoBran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev* 32:1–6
- Hajtó T (2017) Can a standardized plant immunomodulator (rice bran arabinoxylan concentrate/ MGN-3) increase the effects of MEK and BRAF inhibitors with clinical benefit? Case report of a patient with carcinoma in biliary duct. *Res Rev Insights* 1:1–4

- Hajtó T (2018) New perspectives to improve the MHC-I unrestricted immune mechanisms against malignant tumors. *Adv Clin Transl Res* 2:100015
- Hajtó T, Horváth A, Baranyai L, Kuzma M, Perjési P (2016) Can the EGFR inhibitors increase the immunomodulatory effects of standardized plant extracts (mistletoe lectin and arabinosylian) with clinical benefit? Case report of a patient with lung adenocarcinoma. *Clin Case Reports Rev* 2:456–459
- He S, Yin T, Li D et al (2013) Enhanced interaction between natural killer cells and lung cancer cells: involvement in gefitinib-mediated immunoregulation. *J Transl Med* 11:186
- Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, Nakahara R, Kubota S, Ito J, Okada T, Kawamura M, Kikkawa F, Naganawa S (2015) A randomized, double-blind pilot trial of hydrolyzed rice bran versus placebo for radioprotective effect on acute gastroenteritis secondary to chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015:974390
- Kim ES, Hirsh V, Mok T et al (2008) Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372:1809–1818
- Kong LY, Wilson BC, McMillian MK, Bing G, Hudson PM, Hong JS (1996) The effects of the HIV-1 envelope protein gp120 on the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in mixed glial cell cultures. *Cell Immunol* 172:77–83
- Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I (2013) Immunity to cancer. In: Hyde M, Vosburgh A (eds) *Immunology*. Elsevier, pp 355–365
- Mantovani A (2007) Inflammation and cancer: the macrophage connection. *Medicina (B Aires)* 67: 32–34
- Martínez-Pomares L (2012) Mononuclear phagocytes in immune defense. In: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (eds) *Immunology*, 8th edn. Elsevier, London, pp 125–142
- McDermott C, Richards SCM, Thomas PW, Montgomery J, Lewith G (2006) A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (ImunoBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM* 99:461–468
- Morisaki T, Hirano T, Koya N, Kiyota A, Tanaka H, Umehayashi M, Onishi H, Katano M (2014) NKG2D-directed cytokine-activated killer lymphocyte therapy combined with gemcitabine for patients with chemoresistant metastatic solid tumors. *Anticancer Res* 34:4529–4538
- Murray JS (1998) How the MHC selects Th1/Th2 immunity. *Immunol Today* 19:157–163
- Okita R, Wolf D, Yasuda K et al (2015) Contrasting effects of the cytotoxic anticancer drug gemcitabine and the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib on NK cell-mediated cytotoxicity via regulation of NKG2D ligand in non-small-cell lung cancer cells. *PLoS One* 10:e0139809
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L et al (2015) Arabinosylian rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17:601–612
- Sánchez-Torres C, García-Romo GS, Cornejo-Cortés MA, Rivas-Carvalho A, Sánchez-Schmitz G (2001) CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4+ T cells. *Int Immunol* 13:1571–1581
- Seliger B, Macerur MJ, Ferrone S (2000) Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today* 21:455–464
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123–132
- Smith MP, Wellbrock C (2016) Molecular pathways: maintaining MAPK inhibitor sensitivity by targeting nonmutational tolerance. *Clin Cancer Res* 22:5966–5970
- Srivastava PK (2012) Immunity of cancer. In: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (eds) *Immunology*, 8th edn. Elsevier, London, pp 355–368
- Tan BL, Norhaizan ME (2017) Scientific evidence of rice by-products for cancer prevention: chemopreventive properties of waste products from rice milling on carcinogenesis in vitro and in vivo. *Biomed Res Int* 2017:1–18
- Trovato R, Fiore A, Sartori S et al (2019) Immunosuppression by monocytic myeloid-derived suppressor cells in patients with pancreatic ductal carcinoma is orchestrated by STAT3. *J Immunother Cancer* 7:255
- Xie X, Zhou Y, Wang X, Guo J, Li J, Fan H, Dou J, Shen B, Zhou C (2017) Enhanced antitumor activity of gemcitabine by polysaccharide-induced NK cell activation and immune cytotoxicity reduction in vitro/vivo. *Carbohydr Polym* 173:360–371
- Yang L, Shen M, Xu LJ, Yang X, Tsai Y, Keng PC, Chen Y, Lee SO (2017) Enhancing NK cell-mediated cytotoxicity to cisplatin-resistant lung cancer cells via MEK/Erk signaling inhibition. *Sci Rep* 7:7958

Radiothérapie

7

Jerickson Abbie S. Flores and Jaffar C. Pineda

Résumé

La radiothérapie est une modalité établie dans le traitement du cancer, seule ou en combinaison avec d'autres modalités telles que la chirurgie et la chimiothérapie. Bien que la radiothérapie soit utilisée pour améliorer la qualité de vie, son association à plusieurs effets secondaires reste un défi clinique. Plusieurs études ont montré que les symptômes et les effets secondaires liés au traitement augmentaient en général pendant la radiothérapie en raison de l'inflammation et des dommages cytotoxiques, ce qui entraîne éventuellement des interruptions ou des retards de traitement inutiles. Des études ont montré qu'une durée prolongée de traitement par radiothérapie est associée à une survie globale plus faible et à une mauvaise qualité de vie chez les patients cancéreux en cours de traitement. Ce chapitre explore les avantages de l'utilisation de l'arabinoxylane de son de riz (ImunoBran) comme traitement de soutien pour les patients cancéreux sous radiothérapie. Ce chapitre vise également à analyser son impact sur les résultats cliniques en fonction de plusieurs facteurs, y compris, mais sans s'y limiter, les paramètres hématologiques, l'état nutritionnel, les toxicités liées au traitement et la qualité de vie. Au moment de la rédaction, seuls quelques articles ont été publiés sur les effets de l'arabinoxylane de son de riz sur les patients cancéreux sous radiothérapie.

Mots clés

Radiothérapie · Traitement du cancer · Arabinoxylane de son de riz · ImunoBran

J. A. S. Flores · J. C. Pineda

Département de radiothérapie, Centre médical Jose R. Reyes Memorial, Manille, Philippines

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_7

7.1 Introduction

La radiothérapie est une modalité établie dans la prise en charge de nombreuses tumeurs malignes, que ce soit en traitement définitif, néoadjuvant ou adjuvant (Halperin et al. [2019](#)). Bien que la radiothérapie soit utilisée pour améliorer la qualité de vie, son association à plusieurs effets secondaires reste une limitation clinique (Bese et al. [2007](#)). Plusieurs études ont montré que les symptômes et les effets secondaires liés au traitement augmentaient en général pendant la radiothérapie en raison de l'inflammation et des dommages cytotoxiques, ce qui entraîne finalement des interruptions ou des retards de traitement inutiles (Astrup et al. [2017](#)). Les effets indésirables inutiles du traitement affecteront également les résultats oncologiques du traitement du cancer. De nombreuses études ont montré qu'une radiothérapie prolongée était associée à une diminution de la survie globale des patients cancéreux (Shaikh et al. [2016](#)). De nombreux essais cliniques ont montré que la qualité de vie des patients cancéreux était fortement affectée pendant la radiothérapie en raison des effets secondaires associés au traitement (Astrup et al. [2017](#)). Ce chapitre explore les avantages de l'utilisation de l'arabinoxylane de son de riz (ImunoBran) comme traitement de soutien pour les patients cancéreux sous radiothérapie. Ce chapitre vise également à analyser son impact sur les résultats cliniques en fonction de plusieurs facteurs tels que, mais sans s'y limiter, les paramètres hématologiques, l'état nutritionnel, les toxicités liées au traitement et la qualité de vie. Au moment de la rédaction, seuls quelques articles ont été publiés sur les effets de l'arabinoxylane de son de riz chez les patients cancéreux sous radiothérapie.

7.2 Effets biologiques de l'arabinoxylane de son de riz et de la radiothérapie

Le principal effet biologique de la radiothérapie est une conséquence des dommages causés à l'acide désoxyribonucléique (ADN) en tant que cible critique. Cette action des rayonnements peut être directe ou indirecte. L'action directe des rayonnements résulte de l'interaction avec la cible critique de l'ADN cellulaire, soit par excitation, soit par ionisation, ce qui entraîne finalement des dommages biologiques. En revanche, dans le cas de l'action indirecte, le rayonnement interagit avec d'autres atomes ou molécules tels que l'eau (qui représente 80 % de la composition cellulaire) pour produire des radicaux libres, causant finalement des dommages oxydatifs à l'ADN cible critique. L'action indirecte du rayonnement peut être modifiée par différents facteurs, regroupés en radioprotecteurs ou radiosensibilisateurs. Les radiations peuvent affecter à la fois les cellules tumorales et les cellules normales voisines, ce qui entraîne une activité tumoricide clinique et des effets secondaires. Ainsi, l'objectif du traitement est d'obtenir de bons résultats oncologiques (contrôle local, survie sans récurrence et survie globale) tout en minimisant les effets secondaires liés au traitement (Hall et Giaccia [2019](#)). L'arabinoxylane de son de riz, également connu sous le nom d'ImunoBran, est un mélange naturel d'hémicellulose produit à partir de son de riz partiellement hydrolysé à l'aide d'enzymes de champignons shiitake (extrait de mycélium de *Lentinus edodes*), dont l'ingrédient principal est le composé arabinoxylane ou hémicellulose β -1,4-xylophyllosidase (Maeda, [2003](#)). Ses propriétés

immunomodulatrices et son activité antitumorale ont été attribuées à sa structure complexe d'hétéropolysaccharides (arabinogalactane, arabinoxylane, arabinane, β -1,3:1,4-glucane) (Miura et al. [2013](#)). L'ImunoBran est également biologiquement attribué à son mécanisme radioprotecteur grâce à ses propriétés antioxydantes qui minimisent les effets secondaires liés aux radiations sans affecter l'efficacité et le succès du traitement (Ghoneum et al. [2013](#)).

7.3 Études animales sur l'arabinoxylane de son de riz et la radiothérapie

Plusieurs études animales ont montré les effets bénéfiques de l'utilisation d'ImunoBran en association avec la radiothérapie. Ghoneum et al. ([2013](#)) ont examiné les effets radioprotecteurs d'ImunoBran sur les tissus hématopoïétiques après une irradiation gamma chez la souris. Le prétraitement par l'ImunoBran a permis de protéger les paramètres hématologiques, en particulier les modifications de la cellularité de la moelle osseuse contre les dommages induits par l'irradiation. Il a également montré une protection splénique avec l'ImunoBran. L'étude a démontré l'activité antioxydante chez les souris irradiées sur l'ensemble du corps et l'a attribuée à la protection contre la perte de poids corporel et organique induite par les radiations. L'étude a conclu que l'ImunoBran a le potentiel d'avoir des effets radioprotecteurs sur les cellules progénitrices de la moelle osseuse, ce qui suggère l'utilisation possible d'ImunoBran comme traitement de soutien pour minimiser les effets secondaires graves induits par les radiations.

Une autre étude de Badr El-Din et al. ([2019](#)) ouvre la possibilité d'utiliser ImunoBran pour améliorer l'efficacité des traitements par radiothérapie. Les effets radiosensibilisants/radio-améliorants ont été attribués à l'induction accrue observée de l'apoptose des cellules tumorales tout en conservant le poids du corps et des organes et en maintenant des niveaux normaux d'enzymes hépatiques. Ces résultats suggèrent que l'ImunoBran peut être utilisé pour améliorer l'effet thérapeutique des rayonnements ionisants dans le traitement des tumeurs solides tout en minimisant ses effets secondaires sur les cellules normales.

Dans une étude de Zhao et al. ([2020](#)), l'ImunoBran s'est révélé être un excellent antioxydant et radioprotecteur. L'étude a démontré qu'il pouvait protéger efficacement les souris contre le dysfonctionnement de la barrière intestinale induit par les radiations. Ces résultats suggèrent que l'ImunoBran peut atténuer les lésions intestinales induites par les radiations.

Ces études animales montrent les possibilités d'explorer le mécanisme d'ImunoBran en tant que complément à la radiothérapie. Cependant, des études biologiques futures sont nécessaires pour explorer plus en détail le mécanisme exact d'ImunoBran au niveau moléculaire, à la fois en tant que radiosensibilisateur/radio-amplificateur pour favoriser la destruction des cellules tumorales et en tant que radioprotecteur puissant pour minimiser les effets secondaires indésirables liés au traitement sur les tissus normaux.

7.4 Études cliniques sur l'arabinoxylane de son de riz et la radiothérapie

Actuellement, seuls quelques articles ont été publiés sur les effets d'ImunoBran chez les patients cancéreux sous radiothérapie.

Dans une étude sur les expériences cliniques des patients menée par Tsunekawa (2004), parmi 16 patients atteints d'un cancer évolutif ayant subi des traitements conventionnels, notamment la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, l'administration à long terme d'ImunoBran en tant que soutien nutritionnel immunomodulateur s'est avérée sûre et sans effets indésirables, comme l'ont noté les patients. En outre, le nombre de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes ainsi que l'activité des cellules tueuses naturelles se sont normalisés, voire améliorés, après l'administration d'ImunoBran. Une étude en double aveugle contrôlée par placebo publiée en 2015 par Itoh et al. (2015) sur des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et subissant une chimioradiothérapie a montré une diminution des scores d'évaluation des effets secondaires diarrhéiques avec l'administration d'ImunoBran. Les résultats de l'étude suggèrent les effets radioprotecteurs possibles d'ImunoBran sur la gastro-entérite aiguë chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et subissant une chimioradiothérapie concomitante (Itoh et al. 2015). Dans une étude de Hajtó et al. (2016), 35 patients cancéreux (pour la plupart à un stade avancé, de II à IV) ont reçu un traitement immunomodulateur, comprenant de la lectine de gui et d'ImunoBran, pendant au moins 6 mois en association avec un traitement oncologique standard. Des questionnaires sur la qualité de vie ont été remplis et les résultats ont montré certains avantages en termes de scores de qualité de vie, les résultats les plus importants étant l'amélioration de l'activité physique (71 %) et de l'appétit (66 %). L'étude met particulièrement l'accent sur le rôle possible des processus immunologiques dans la détérioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer. Elle suggère des effets synergiques possibles d'ImunoBran et de la lectine de gui sur l'immunomodulation, en particulier sur les cellules tueuses naturelles et les activités phagocytaires (Hajtó et al. 2016).

Une étude factuelle sur l'ImunoBran en tant que thérapie complémentaire au traitement conventionnel du cancer a été publiée en 2018 (Ooi et al. 2018). L'étude vise principalement à examiner de manière exhaustive les preuves disponibles sur les effets et l'efficacité d'ImunoBran en tant que thérapie complémentaire au traitement conventionnel du cancer. Selon l'analyse, des essais cliniques antérieurs ont montré que l'ImunoBran a des effets prometteurs en tant que thérapie d'appoint pendant le traitement conventionnel du cancer, qui comprend la radiothérapie. Les avantages comprennent des effets immunomodulateurs, une réduction des effets secondaires liés au traitement (diarrhée, anorexie, nausées, vomissements et autres), une amélioration de la qualité de vie et de meilleurs résultats du traitement oncologique. Bien que l'amélioration des résultats et la réduction des effets secondaires du traitement soient attribuées à l'activité immunomodulatrice d'ImunoBran, comme proposé et mentionné dans les études animales et cliniques précédentes, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer l'ImunoBran en tant que traitement complémentaire à la thérapie conventionnelle contre le cancer (Ooi et al. 2018).

Dans la dernière étude (Tan et Flores 2020) menée par une équipe de radio-oncologues, 65 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et soumis à une radiochimiothérapie ont été inclus dans un essai clinique randomisé en double

aveugle et ont reçu soit de l'ImunoBran, soit un placebo. Les résultats ont montré qu'à la fin de la radiochimiothérapie, les patients traités par l'ImunoBran présentaient des paramètres hématologiques moyens significativement plus élevés, notamment l'hémoglobine, l'hématocrite, les globules rouges et les plaquettes, ainsi qu'un nombre significativement plus élevé de neutrophiles et de lymphocytes. Le groupe ImunoBran a également montré une qualité de vie significativement meilleure et des toxicités liées au traitement significativement plus faibles par rapport au groupe placebo. Une analyse de sous-groupe de l'étude a également montré que les patients ayant reçu de l'ImunoBran présentaient des taux plus faibles de transfusion sanguine et d'hospitalisation et aucune incidence de progression tumorale, d'infection et de métastases par rapport au placebo. Cela a permis de réduire les retards de traitement, évité la mortalité et la morbidité liées au traitement, permis à un plus grand nombre de patients de terminer le traitement et amélioré la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et soumis à une radiochimiothérapie. Cette étude suggère que l'ImunoBran peut être un complément potentiel dans la prévention des effets secondaires induits par les radiations chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou (Tan et Flores [2020](#)).

7.5 Orientations futures

Des études cliniques et des revues systématiques antérieures ont montré que l'ImunoBran a un effet bénéfique sur les paramètres hématologiques, l'état nutritionnel, les toxicités liées au traitement, la qualité de vie et les résultats oncologiques. Bien que ces articles et études présentent des résultats prometteurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer d'autres effets potentiels et l'efficacité d'ImunoBran en tant que traitement d'appoint à la thérapie conventionnelle contre le cancer, telle que la radiothérapie. D'autres essais cliniques contrôlés randomisés avec des suivis de traitement plus longs (idéalement 5 à 10 ans) et d'autres types de cancer spécifiques sont nécessaires pour explorer plus avant les avantages d'ImunoBran en tant que traitement de soutien et complémentaire pour les patients cancéreux subissant une radiothérapie avec ou sans autres thérapies conventionnelles contre le cancer.

Références

- Astrup GL, Rustøen T, Hofso K, Gran JM, Bjordal K (2017) Symptom burden and patient characteristics: association with quality of life in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 39:2114–2126
- Badr El-Din NK, Areida SK, Ahmed KO, Ghoneum M (2019) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) enhances radiotherapy in animals bearing Ehrlich ascites carcinoma. *J Radiat Res* 60: 747–758
- Bese NS, Hendry J, Jeremic B (2007) Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:654–661
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Fattah SMA, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) provides protection against whole-body γ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54:419
- Hajtó T, Horvath A, Papp S (2016) Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *Int J Neurorehabil* 3:2–4
- Hall EJ, Giaccia AJ (2019) Radiobiology for the radiologist, 8th edn. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA
- Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (2019) The discipline of radiation oncology. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (eds) *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*, 7th edn. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, pp 94–96
- Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, Nakahara R, Kubota S, Ito J et al (2015) A randomized, double-blind pilot trial of hydrolyzed rice bran versus placebo for radioprotective effect on acute gastroenteritis secondary to chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015:974390
- Maeda H (2003) Scientific studies on the effectiveness and mechanism of ImunoBran MGN-3 [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. <https://www.ImunoBran.org/overview#overview-for-practitioners>
- Miura T, Chiba M, Miyazaki Y, Kato Y, Maeda H (2013) Chemical structure of the component involved in immunoregulation. ImunoBran/MGN-3 (Rice bran Arab compound) *Basic Clin Appl to Integr Med*, 2nd edn. ImunoBran Research Foundation, Tokyo, pp 14–22
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Shaikh T, Handorf EA, Murphy CT, Mehra R, Ridge JA, Galloway TJ (2016) The impact of radiation treatment time on survival in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:967–975
- Tan DFS, Flores JAS (2020) The immunomodulating effects of arabinoxylan rice bran (Lentin) on hematologic profile, nutritional status and quality of life among head and neck carcinoma patients undergoing radiation therapy: a double blind randomized control trial. *Radiol J* 12: 11–16
- Tsunekawa H (2004) Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clin Pharmacol Ther* 14:295–302
- Zhao Z, Cheng W, Qu W, Wang K (2020) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) alleviates radiation-induced intestinal barrier dysfunction of mice in a mitochondrion-dependent manner. *Biomed Pharmacother* 124:109855

Qualité de vie liée à la santé

8

Soo Liang Ooi, Sok Cheon Pak, and Peter S. Micalos

Résumé

Recevoir un diagnostic de cancer est un événement émotionnellement traumatisant qui affecte négativement le sentiment de fonctionnement global et de bien-être du patient. L'inflammation est une caractéristique du cancer, le processus inflammatoire favorisant la prolifération et la survie des cellules malignes, supprimant la réponse immunitaire adaptative tout en favorisant les métastases tumorales. Des recherches ont montré que l'augmentation de l'inflammation systémique est inversement proportionnelle à la qualité de vie (QdV) déclarée par les patients et constitue un mécanisme sous-jacent essentiel conduisant à de mauvais résultats pronostiques dans les cancers avancés. L'inflammation chronique associée aux traitements anticancéreux contribue également à l'activation microgliale dans le système nerveux central, provoquant une neuroinflammation. Cela entraîne des comorbidités comportementales telles que la dépression, l'anxiété, la fatigue, les troubles cognitifs et les douleurs neuropathiques, qui ont également un effet négatif sur la QdV. La malnutrition liée au cancer due à l'activation de l'inflammation systémique est également un facteur prédictif d'une mauvaise qualité de vie. Par conséquent, cibler l'inflammation est une approche prometteuse pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer et les résultats des traitements. L'arabinoxylane de son de riz (RBAC) est utilisé chez les patients atteints de cancer pour soutenir la fonction immunitaire affaiblie pendant et après le traitement conventionnel du cancer. Il a été démontré que le RBAC est un modificateur de la réponse biologique d'origine végétale sûr et efficace, doté de propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires qui peuvent améliorer la qualité de vie. Le RBAC module les réponses immunitaires et inflammatoires par absorption directe dans la circulation sanguine et modulation indirecte du microbiote intestinal. De nombreuses études de cas et essais cliniques ont démontré une amélioration de la qualité de vie grâce à l'utilisation du RBAC chez les patients atteints de cancer. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'effet du RBAC sur la qualité de vie des patients atteints de cancer à l'aide d'instruments validés.

S. L. Ooi · S. C. Pak · P. S. Micalos

École de médecine dentaire et des sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst,
Nouvelle-Galles du Sud, Australie
e-mail: spak@csu.edu.au

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_8

ImunoBran · Immunomodulateur · Inflammation · Comorbidités
comportementales · QLQ- C30 · FACT-G

8.1 Qualité de vie des patients atteints de cancer

L'Organisation Mondiale de la Santé définit la qualité de vie (QdV) comme « la perception qu'a un individu de sa position dans la vie, dans le contexte de la culture et des systèmes de valeurs dans lesquels il vit, et par rapport à ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses préoccupations » (OMS [2021](#)). La QdV liée à la santé fait donc référence à la façon dont la maladie et le traitement affectent le sentiment de fonctionnement global et de bien-être d'un individu. Le diagnostic de cancer est un événement émotionnellement traumatisant qui affecte instantanément la QdV. La qualité de vie d'un patient change à mesure que la maladie progresse au fil du temps. Les patients atteints d'un cancer non métastatique signalent une plus grande gravité des symptômes et une meilleure fonction physique que les patients atteints d'un cancer récurrent ou métastatique (Siddiqi et al. [2009](#)). La toxicité due à la chimiothérapie affecte également la qualité de vie, qui s'aggrave généralement avec l'augmentation des cycles de traitement (Dehkordi et al. [2009](#)). Dans le cas d'un cancer en phase terminale, l'objectif principal du traitement passe de la guérison de la maladie à l'optimisation de la qualité de vie (Jocham et al. [2006](#)). La qualité de vie individuelle est une perception subjective du bien-être physique et mental influencée par les risques et les conditions de santé, l'état fonctionnel, le soutien social et le statut socio-économique (Centers for Disease Control and Prevention [2021](#)). L'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) a élaboré un questionnaire de base de 30 questions sur la qualité de vie (QLQ-C30) pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de cancer. Le QLQ-C30 se compose d'échelles à plusieurs items : des échelles fonctionnelles pour le fonctionnement physique, le rôle, l'émotionnel, le cognitif et le social ; des échelles de symptômes pour la fatigue, la douleur, la nausée et le vomissement ; et une échelle de santé globale et de qualité de vie (Fayers et Bottomley [2002](#)). Un autre questionnaire de QdV spécifique au cancer largement utilisé est le Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) (Cella et al. [1993](#)). Ce questionnaire de 27 items évalue différents domaines de la QdV, notamment physique, fonctionnel, familial, social et émotionnel. La somme des items fournit des scores pour chaque domaine et un score global de QdV (Webster et al. [2003](#)). Une méta-analyse de Smith et al. ([2014](#)) a révélé que 55 % des essais contrôlés randomisés (RCT) oncologiques rapportant la qualité de vie des patients atteints de cancer utilisaient soit le QLQ-C30, soit le FACT-G comme instrument de mesure. Ces instruments quantifient la qualité de vie subjective à l'aide des résultats rapportés par les patients pour la recherche sur le cancer.

8.2 Mécanismes pathologiques affectant la qualité de vie

Même si la qualité de vie est une construction subjective basée sur l'expérience du patient, le dysfonctionnement immunologique conduisant à des processus inflammatoires est un mécanisme sous-jacent qui provoque la réduction de l'état physique et émotionnel du patient cancéreux et a un impact indirect sur le fonctionnement social. Par conséquent, il est nécessaire de cibler l'inflammation dans la prévention du cancer et la recherche thérapeutique.

8.2.1 Inflammation systémique

L'inflammation est une caractéristique du cancer, et elle est associée à presque tous les sites tumoraux (Mantovani et al. [2008](#)) ; Colotta et al. [2009](#)). L'inflammation chronique crée un microenvironnement pro-tumorigène par la production de cytokines pro-inflammatoires, l'angiogenèse et le remodelage tissulaire. Le processus inflammatoire favorise la prolifération et la survie des cellules malignes, en supprimant la réponse immunitaire adaptative tout en favorisant les métastases (Liu et al. [2015](#)). La libération de médiateurs pro-inflammatoires dans les tissus environnants stimule le recrutement de leucocytes, de macrophages et de plaquettes pour renforcer la réponse immunitaire locale. Les médiateurs inflammatoires locaux finissent par s'infiltrer dans les voies circulatoires et amorcent une cascade inflammatoire systémique (McAllister et Weinberg [2014](#)). L'inflammation systémique se manifeste par une augmentation du nombre de globules blancs circulants et une élévation des protéines de phase aiguë, notamment la protéine C-réactive (CRP), l'haptoglobine et la sérum-amyloïde A. Une inflammation systémique prolongée peut avoir un impact négatif sur l'issue du traitement, tant pour les cancers précoces qu'avancés (Roxburgh et Mcmillan [2014](#)). Les mesures de la réponse inflammatoire systémique basées sur la CRP et l'albumine, ainsi que le score pronostique de Glasgow modifié et divers indices inflammatoires et nutritionnels, montrent des valeurs prédictives de la survie au cancer indépendamment du site et du stade de la tumeur (Pastore et al. [2013](#)) ; Proctor et al. [2011](#)) ; Peng et al. [2017](#)) ; Li et al. [2018](#)) ; Zhang et al. [2017](#)). Par conséquent, l'inflammation systémique est un mécanisme sous-jacent essentiel conduisant à de mauvais résultats pronostiques dans le cancer avancé (McSorley et al. [2017](#)).

Une analyse des données du QLQ-C30 recueillies auprès d'une vaste cohorte de 1 466 patients atteints d'un cancer avancé à travers l'Europe a démontré une relation claire entre l'inflammation systémique et la qualité de vie (Laird et al. [2013](#)). Une augmentation des taux de CRP était fortement corrélée ($p < 0,001$) au score global de qualité de vie, à l'état général, à la survie, à la douleur, à l'anorexie, aux troubles cognitifs, à la dyspnée et à la fatigue, ainsi qu'aux troubles physiques, sociaux et fonctionnels (Laird et al. [2013](#)). Une analyse plus récente des données du QLQ-C30 provenant de 2 520 patients atteints d'un cancer avancé corrobore en outre une relation cohérente entre l'augmentation de l'inflammation systémique et l'aggravation de tous les paramètres du QLQ-C30 (Laird et al. [2016](#)). Boen et al. ([2018](#)) ont également rapporté que les patients cancéreux ($n = 1004$) qui bénéficiaient d'un soutien social plus important présentaient des niveaux d'inflammation plus faibles, mesurés par la CRP ($p = 0,09$), l'interleukine (IL)-6 ($p = 0,11$) et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α ($p = 0,025$).

Certaines études de moindre envergure ont également fait état de corrélations entre différents biomarqueurs inflammatoires et des symptômes de la qualité de vie, bien que les résultats soient moins concluants. Kwekkeboom et al. (2018) ont examiné le rôle du stress et de l'inflammation dans le groupe de symptômes de la douleur, de la fatigue et des troubles du sommeil dans le cancer avancé ($n = 188$). L'étude n'a révélé aucune relation significative entre la CRP et les groupes de symptômes qui affectent la qualité de vie. Néanmoins, il a mis en évidence une relation positive significative ($\beta = 0,2$, $p = 0,003$) entre la cytokine pro-inflammatoire TNF- α et l'ensemble des symptômes de détresse, dont il a été démontré qu'ils interfèrent indirectement avec la vie quotidienne (Kwekkeboom et al. 2018). Paulsen et al. (2017) ont examiné la relation entre les cytokines pro-inflammatoires et la douleur, l'appétit et la fatigue dans le cancer avancé ($n = 49$). L'étude a révélé que l'IL-6 et la CRP ont des corrélations avec l'appétit ($p < 0,01$). De plus, il a été démontré que l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 est corrélé à la fatigue ($p < 0,01$), (Paulsen et al. 2017).

8.2.2 Comorbidités comportementales

Les patients atteints de cancer et les survivants développent souvent des problèmes comportementaux et émotionnels tels que la dépression, l'anxiété, la fatigue, les troubles cognitifs et les douleurs neuropathiques qui nuisent à leur qualité de vie. La dépression et l'anxiété touchent respectivement environ 35 % et 10 % des patients atteints de cancer (Mitchell et al. 2011). Les deux tiers des patients atteints de cancer et de dépression présentent également des symptômes d'anxiété cliniquement significatifs (Mitchell et al. 2011). La dépression et l'anxiété peuvent affecter les patients tout au long de leur parcours contre le cancer, mais surtout pendant la phase aiguë du traitement (Pitman et al. 2018). Étroitement associée à la dépression et à l'anxiété, la fatigue a été signalée par les patients au moment du diagnostic (40 %), sous chimiothérapie (80 %) et pendant la radiothérapie (90 %). Dans les cas de cancer avancé, la fatigue est l'un des symptômes les plus courants et les plus invalidants (Brown et Kroenke 2009).

Des troubles cognitifs, tels que des déficits de mémoire, d'attention, de concentration et de fonctions exécutives, sont signalés chez 30 % des patients avant la chimiothérapie. La prévalence augmente à 70 % chez les patients cancéreux pendant le traitement actif. Ces troubles persistent chez environ 35 % des patients plusieurs années après le traitement (Janelsins et al. 2014) ; Pendergrass et al. (2018). Jusqu'à 40 % des patients ont également souffert de douleurs neuropathiques causées par des lésions nerveuses attribuables au cancer ou à un traitement associé (Bennett et al. 2012). Ensemble, ces comorbidités comportementales peuvent limiter considérablement l'indépendance fonctionnelle, réduire l'observance du traitement anticancéreux, nuire à la vie sociale et générer un stress psychosocial.

La voie inflammatoire des comorbidités comportementales qui conduit à une baisse de la qualité de vie est illustrée à la figure 8.1. La chimiothérapie induit la nécrose des cellules tumorales et des cellules saines. Les cellules mourantes libèrent des protéines, des acides nucléiques, des purines et des espèces réactives de l'oxygène, collectivement appelées « dommages associés aux motifs moléculaires » (DAMPs) (Santos et Pyter 2018). Les DAMP sont des signaux de danger endogènes qui amorcent la formation de lymphocytes CD4+ et CD8+ et déclenchent une réponse immunitaire adaptative robuste contre les antigènes associés aux cellules mortes (Hernandez et al. 2016). Cette réponse immunitaire

augmente encore la libération de cytokines, prolonge l'inflammation et contribue aux effets secondaires (Santos et Pyter [2018](#)) ; Hernandez et al. [2016](#)).

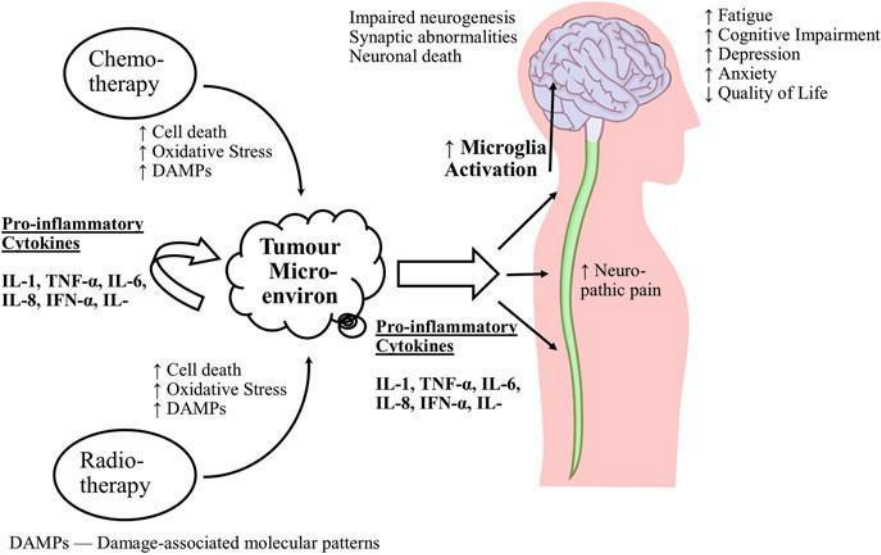


Fig. 8.1 La voie inflammatoire vers les comorbidités comportementales - adapté de (Santos et Pyter [2018](#))

La toxicité de la chimiothérapie peut également affaiblir la barrière hémato-encéphalique, permettant aux cellules immunitaires périphériques de pénétrer dans le cerveau (Wardill et al. [2016](#)). De même, la radiothérapie peut également induire la mort cellulaire, déclencher la libération de DAMP, exacerber l'inflammation et perturber la réponse immunitaire (de Carvalho et Villar [2018](#)).

Les cellules microgliales sont une population spécialisée de macrophages dans le système nerveux central (CNS), et leur activation est la source cellulaire de la neuroinflammation. Les effets inflammatoires cumulés du microenvironnement tumoral, de la chimiothérapie et de la radiothérapie contribuent à l'activation microgliale dans le CNS (Santos et Pyter [2018](#)) ; Sochocka et al. [2017](#)). La neuroinflammation peut entraîner une altération de la neurogenèse, des anomalies synaptiques et la mort neuronale. Les lésions du CNS sont à l'origine de comorbidités comportementales et d'une dégradation de la qualité de vie (Santos et Pyter [2018](#); Sevenich [2018](#)).

8.2.3 État nutritionnel

La malnutrition est un état associé à une perte de poids importante et à une altération de la composition corporelle due à un apport insuffisant en nutriments. Elle est à l'origine d'une diminution des fonctions physiques et mentales, ce qui a également un impact sur l'évolution de la maladie (Cederholm et al. [2017](#)). La prévalence de la malnutrition liée au cancer varie de 20 % à plus de 70 %, en fonction de l'âge du patient, du type de cancer et du stade de la maladie (Arends et al. [2017](#)). En général, les patients plus âgés sont plus à risque que les plus jeunes. La prévalence de la malnutrition est élevée chez les patients atteints de cancers du tractus gastro-intestinal, de la tête et du cou, du foie et du poulmon. La malnutrition est également plus fréquente dans les cancers avancés que dans les tumeurs

malignes à un stade précoce (Arends et al. [2017](#)). Dans les cas graves, la malnutrition peut évoluer vers la cachexie, une forme spécifique de malnutrition caractérisée par une perte continue de masse musculaire squelettique, avec ou sans perte de masse grasseuse (Mattox [2017](#)). La cachexie ne peut pas être inversée par des soins nutritionnels conventionnels et peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie, les résultats du traitement et la survie (Mattox [2017](#)). La malnutrition liée au cancer est également due à l'activation d'une inflammation systémique (Zitvogel et al. [2017](#)). La réponse inflammatoire résultant du cancer et de son traitement provoque l'anorexie par l'altération des signaux de l'appétit du CNS (Molfino et al. [2017](#)). L'anorexie, associée à des symptômes tels que les nausées, la diarrhée et la douleur, entraîne une perte d'appétit, une diminution de la prise alimentaire, une diminution des réserves énergétiques dans les tissus adipeux et une perte de poids (Bruggeman et al. [2016](#)). La propagation des cytokines pro-inflammatoires dérivées des tumeurs perturbe davantage le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines dans tout l'organisme et réduit l'absorption des nutriments (Schcolnik-Cabrera et al. [2017](#)). La fonte musculaire est due à un déséquilibre anabolique/catabolique permanent. Ce processus réduit la masse et la force musculaires tout en augmentant le niveau de fatigue (Aversa et al. [2017](#)). L'inflammation stimule également la production de protéines de phase aiguë dans le foie, ce qui réprime la clairance des médicaments et augmente le risque de toxicité du traitement (Robinson et al. [2016](#)). Les cytokines pro-inflammatoires peuvent également déclencher une augmentation de la dégradation des lipides, ce qui entraîne une formation défectueuse des tissus adipeux et une diminution de la masse grasseuse (Han et al. [2018](#)). L'état nutritionnel est un facteur important pour prédire la qualité de vie. Les études épidémiologiques sur le cancer montrent que les patients ayant un meilleur état nutritionnel bénéficient généralement d'une meilleure qualité de vie (Lis et al. [2012](#)). Pour les patients atteints de cancer ne nécessitant qu'un traitement de chimiothérapie, l'anorexie, les troubles fonctionnels, la nature palliative de la chimiothérapie et les taux élevés de CRP sont des facteurs prédictifs indépendants d'une réduction de la qualité de vie (Salas et al. [2017](#)). Une étude transversale portant sur des patients atteints de cancer sous chimiothérapie a comparé l'état nutritionnel à la mesure de la qualité de vie avec le QLQ-C30 (Vergara et al. [2013](#)). Parmi les 97 patients, 58 étaient bien nourris, 32 étaient modérément mal nourris et 7 étaient dans un état de malnutrition sévère. L'étude a révélé des différences statistiquement significatives ($p < 0,05$) entre ces groupes, selon les échelles QLQ-C30 de la qualité de vie globale, du fonctionnement physique, du rôle, émotionnel et cognitif. Le groupe bien nourri a systématiquement obtenu de meilleurs scores de qualité de vie dans ces domaines. De plus, le groupe bien nourri a également présenté des symptômes de fatigue, de nausées et de vomissements, de douleur, d'insomnie et de perte d'appétit significativement plus légers ($p < 0,05$) que les autres groupes (Vergara et al. [2013](#)).

8.2.4 Cibler l'inflammation pour améliorer la qualité de vie

La compréhension du rôle des processus immuno-inflammatoires dans la tumorigenèse a suscité l'intérêt pour l'utilisation de substances naturelles ou biologiques afin de modifier les réponses immunitaires de l'hôte dans le traitement du cancer afin de réduire les effets secondaires, d'améliorer les résultats et d'améliorer la qualité de vie (Schirmacher [2019](#)). Ces substances sont connues sous le nom de modificateurs de la réponse biologique (BRM) ou d'immunomodulateurs en raison de leur capacité à moduler la réponse immunitaire

antitumorale et l'inflammation chronique liée au cancer (Liu et al. [2016](#) ; Liao et Oldham [2018](#) ; Kuroki et al. [2012](#)). Il existe deux groupes de BRM. Le premier fournit des réponses immunitaires spécifiques à l'antigène et peut présenter un effet antitumoral direct, comme les vaccins et les anticorps monoclonaux (Kuroki et al. [2012](#)). Des approches anti-inflammatoires avec des anticorps monoclonaux qui améliorent la spécificité de la chimiothérapie et réduisent les effets secondaires graves sont désormais disponibles. Cependant, des limites, notamment des effets indésirables graves et des coûts de production élevés, entravent l'application clinique (Coulson et al. [2014](#) ; Cruz et Kayser [2019](#)).

Le deuxième groupe d'immunomodulateurs est constitué des BRM non spécifiques, qui augmentent ou stimulent le système immunitaire sans spécificité antigénique (Kuroki et al. [2012](#)). Les cytokines sont les BRM non spécifiques classiques. L'IL-2 et l'interféron- α sont tous deux des immunothérapies approuvées pour de nombreux types de cancer (Lee et Margolin [2011](#)). L'IL-7, l'IL-12, l'IL-15, l'IL-18 et l'IL-21 ont fait l'objet d'essais cliniques avec plus ou moins de succès (Liu et al. [2016](#)). Cependant, l'utilisation de ces BRM n'est pas sans poser de problèmes de sécurité. La plupart des traitements par cytokines entraînent des effets secondaires potentiellement dangereux, tels que des troubles neuropsychiatriques, auto-immuns, ischémiques et infectieux, qui peuvent avoir des effets néfastes sur les résultats du traitement et la qualité de vie du patient (Baldo [2014](#) ; Davis et Ballas [2017](#)). C'est pourquoi la recherche se poursuit pour trouver de nouveaux biomarqueurs de réponse biologiques sûrs et efficaces pour soutenir le traitement du cancer et améliorer la qualité de vie.

8.3 RBAC pour la qualité de vie des patients atteints de cancer

L'arabinoxylane est un polysaccharide non amylicé présent dans de nombreuses céréales. Il est considéré comme une fibre alimentaire pouvant avoir un impact positif sur la croissance microbienne intestinale et le système immunitaire (Mendis et al. [2016](#)). Le composé arabinoxylane de son de riz (RBAC) est un mélange spécifique d'hémicelluloses extraites du son de riz avec des enzymes de champignons shiitake (mycélium de *Lentinus edodes*). Des recherches ont montré que le RBAC possède de fortes propriétés immunomodulatrices avec des applications cliniques dans le traitement du cancer (Ooi et al. [2018](#) ; Ghoneum [2016](#)). En tant que tel, le RBAC est utilisé chez les patients atteints de cancer comme immunomodulateur pour soutenir la fonction immunitaire affaiblie pendant et après le traitement conventionnel du cancer (Paterson [2002](#)). Il a été démontré que le RBAC est un BRM végétal sûr et efficace, doté de propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires, qui peut améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer (Ooi et al. [2018](#)).

8.3.1 Voies directes et indirectes

En tant que BRM non spécifique, le RBAC module les réponses immunitaires et inflammatoires par des voies à la fois directes et indirectes. Une partie du RBAC ingéré pénètre dans la circulation sanguine par la muqueuse intestinale. Il exerce des effets directs sur les activités immunitaires innées et adaptatives, notamment une immunosurveillance renforcée par les cellules NK, la phagocytose des

macrophages, la maturation des cellules dendritiques et la prolifération des lymphocytes B et T (Ghoneum [2016](#)), dont les détails ont été présentés dans les chapitres précédents.

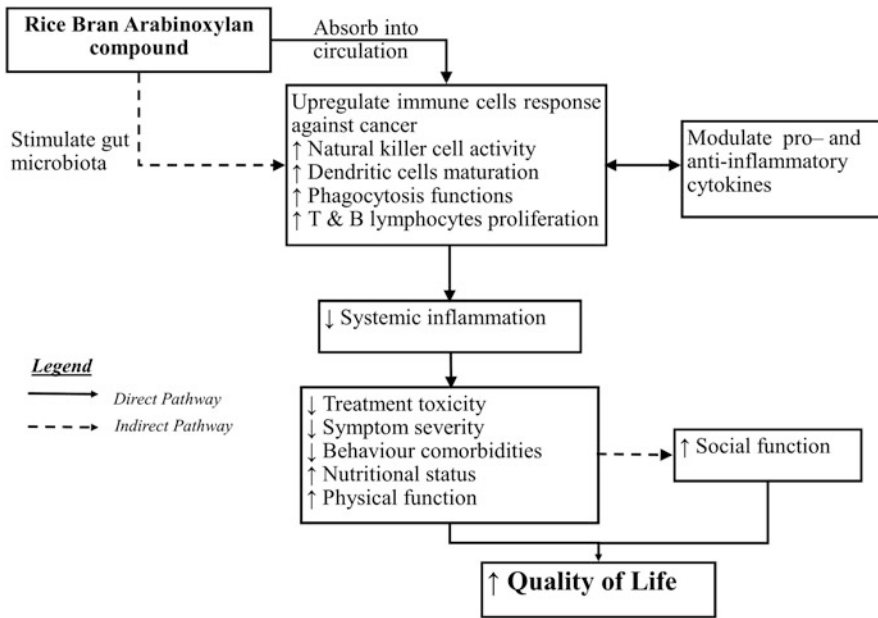


Fig. 8.2 Modèle montrant l'influence du RBAC sur la qualité de vie des patients atteints de cancer par des voies directes (absorption) et indirectes (microbiote intestinal)

La partie restante du RBAC ingéré qui résiste à la digestion sert de prébiotique au microbiote intestinal. Les métabolites libérés par les bactéries intestinales, tels que les acides gras à chaîne courte (Gu et al. [2020](#)), induisent des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs chez l'hôte (Mendis et al. [2016](#)) et affectent les changements de comportement via l'axe intestin-cerveau (Martin et Mayer [2017](#)).

L'amélioration de l'activité des cellules immunitaires contre le cancer par le RBAC se manifeste par des voies directes et indirectes en modulant l'équilibre des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et en réduisant l'inflammation systémique. Cette amélioration peut avoir des effets bénéfiques sur la réduction de la toxicité du traitement du cancer, de la gravité des symptômes et des comorbidités comportementales. Les patients peuvent constater une amélioration de leur fonctionnement physique, de leur état nutritionnel et, indirectement, de leur fonctionnement social. La qualité de vie globale des patients atteints de cancer s'en trouve ainsi améliorée. La figure [8.2](#) illustre comment le RBAC peut influencer la qualité de vie des patients atteints de cancer.

8.3.2 Preuve actuelle

De nombreuses études de cas ont démontré l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer grâce au RBAC (Ooi et al. [2018](#)). Les avantages rapportés comprennent une amélioration subjective du sommeil, de l'appétit, de la digestion, de l'activité physique, une diminution de l'anxiété et de la douleur, ainsi qu'une réduction des effets indésirables pendant le traitement du cancer.

Néanmoins, la recherche clinique sur le RBAC et la qualité de vie des patients atteints de cancer en est à ses débuts, avec seulement un petit nombre d'essais cliniques disponibles dans la littérature.

L'effet du RBAC sur la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein et suivant une chimiothérapie adjuvante a été étudié par Masood et al. (2013) dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé (RCT) portant sur 50 participantes. Cette étude a révélé que le RBAC améliorait la qualité de vie en réduisant la fatigue, les besoins antiémétiques, l'alopécie et en augmentant l'appétit pendant la chimiothérapie.

Takahara et Sano (2004) ont observé l'effet de la supplémentation en RBAC sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer localement avancé et métastatique après une intervention chirurgicale ($n = 205$) dans le cadre d'un RCT de six mois. Le RBAC associé à un ensemble standardisé de thérapies alternatives complémentaires (sCAT) a amélioré l'appétit plus efficacement que le sCAT seul (+24,6 % contre +15,6 %). Après 18 mois de traitement, 54,2 % des patients du groupe RBAC ont survécu, contre seulement 17,4 % dans le groupe sCAT. Cependant, aucun test significatif n'a été rapporté sur ces observations.

Dans l'étude de Hajtó et al. (2016), 35 patients atteints de divers cancers ont été traités par une combinaison de lectine de gui et de RBAC en tant qu'immunomodulateurs pendant une oncothérapie conventionnelle sur 6 mois. Les patients ont évalué leur qualité de vie à l'aide d'un questionnaire personnalisé. Cet essai à un seul groupe a rapporté une amélioration de l'activité physique et une diminution des effets secondaires ($n = 25$, 71 %) comme étant les résultats les plus importants de ce traitement combiné pendant l'oncothérapie conventionnelle.

Petrovics et al. (2016) ont étudié les effets du RBAC (3 g/jour pendant 24 semaines) associée à l'oncothermie chez des patients atteints de différents cancers et souffrant du syndrome de fatigue chronique (CFS) dans le cadre d'un RCT ($n = 50$). Le groupe RBAC associé à l'oncothermie a montré une amélioration des symptômes du CFS avec une réduction significative de l'échelle de fatigue moyenne ($p < 0,05$).

Tan et Flores (2020) ont récemment rapporté les effets du RBAC sur la qualité de vie des patients atteints d'un carcinome de la tête et du cou dans le cadre d'un RCT. Soixante-cinq patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit le RBAC, soit un placebo (3 g/jour) en complément de la radiothérapie dans le cadre d'un RCT en double aveugle. Les patients recevant du RBAC ont présenté des paramètres hématologiques significativement plus élevés, un degré de toxicité lié au traitement plus faible et des scores de qualité de vie plus élevés mesurés avec le questionnaire EORTC H & N35 que le groupe témoin ($p = 0,019$). Ces résultats se sont traduits par une diminution des transfusions sanguines, des retards de traitement et des hospitalisations chez les patients recevant du RBAC. L'étude a également noté que 11 patients sont décédés pendant le traitement, dont aucun du groupe RBAC. Par conséquent, la supplémentation en RBAC a permis d'améliorer la qualité de vie et les résultats cliniques.

8.4 Orientations futures

Outre la survie, l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer revêt désormais une importance croissante dans le traitement du cancer. Le RBAC peut améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer grâce à ses propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Les preuves de plus en plus nombreuses de l'effet du RBAC sur la qualité de vie des patients atteints de cancer justifient son utilisation comme thérapie complémentaire dans la prise en charge du cancer. Cependant, les recherches existantes souffrent de plusieurs limites, notamment une conception inadéquate des études avec des risques de biais peu clairs ainsi que l'utilisation de mesures de la qualité de vie non validées (Ooi et al. [2020](#)). En outre, il est bien connu que le traitement par placebo a un effet positif sur la qualité de vie des patients atteints de cancer, notamment en améliorant le contrôle des symptômes tels que la douleur, l'appétit et la fatigue, mais il entraîne rarement une réponse tumorale positive (Hoenemeyer et al. [2018](#)) ; Chvetzoff et Tannock ([2003](#)). La plupart des essais publiés n'ont pas tenté d'exclure l'impact des effets placebo dans l'amélioration de la qualité de vie observée avec la supplémentation en RBAC. Par conséquent, il est essentiel de comparer les effets cliniques du RBAC sur la qualité de vie des patients cancéreux avec un placebo comme comparateur de contrôle pour déterminer les effets réels du RBAC.

En outre, la plupart des études existantes sur le RBAC n'ont pas mesuré l'inflammation systémique, la réponse des cytokines et l'état nutritionnel des patients cancéreux tout en évaluant leur qualité de vie. De plus, la manière dont le RBAC peut affecter la qualité de vie via le microbiote intestinal doit faire l'objet de recherches plus approfondies. Un nouvel essai contrôlé par placebo est actuellement en cours pour remédier à ces limites et évaluer les effets du RBAC sur la qualité de vie des patients cancéreux à l'aide des questionnaires validés QLQ-C30 (Ooi et al. [2020](#)).

Des recherches ont montré que les cellules tumorales circulantes (CTC) peuvent être un marqueur pronostique utile pour les métastases cancéreuses (Lin et al. [2021](#)). Dans une série de cas récemment rapportée, il a été démontré que le RBAC réduit significativement ($p = 0,0047$, $n = 14$) les niveaux de CTC d'un groupe de patients atteints d'un cancer de la prostate, du sein, de l'utérus ou des ovaires (Pescatore et al. [2022](#)). Le cancer métastatique étant le facteur critique influençant la qualité de vie, les recherches futures sur le RBAC et la qualité de vie des patients atteints de cancer pourraient considérer la CTC comme le biomarqueur objectif à corrélérer avec les changements dans les mesures subjectives des résultats rapportés par les patients. Ce sujet continuera d'être un domaine de recherche actif.

Références

- Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP et al (2017) ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 36:1187–1196
- Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M (2017) Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol* 9:369–382
- Baldo BA (2014) Side effects of cytokines approved for therapy. *Drug Saf* 37:921–943
- Bennett M, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S (2012) Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 153:359–365
- Boen CE, Barrow DA, Bensen JT, Farnan L, Gerstel A, Hendrix LH et al (2018) Social relationships, inflammation, and cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 27:541–549
- Brown LF, Kroenke K (2009) Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics* 50:440–447
- Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ (2016) Cancer cachexia: beyond weight loss. *J Oncol Pract* 12:1163–1171
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC et al (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 36:49–64
- Cella D, Tulsky D, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A et al (1993) The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 11:570–579
- Centers for Disease Control and Prevention (2021) HRQOL concepts [Internet]. [cited 2021 Feb 22]. <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>
- Chvetzoff G, Tannock I (2003) Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst* 95:19–29
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A (2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30:1073–1081
- Coulson A, Levy A, Gossell-Williams M (2014) Monoclonal antibodies in cancer therapy: mechanisms, successes and limitations. *West Indian Med J* 63:650–654
- Cruz E, Kayser V (2019) Monoclonal antibody therapy of solid tumors: clinical limitations and novel strategies to enhance treatment efficacy. *Biologics* 13:33–51
- Davis BP, Ballas ZK (2017) Biologic response modifiers: indications, implications, and insights. *J Allergy Clin Immunol* 139:1445–1456
- de Carvalho HA, Villar RC (2018) Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment. *Clinics (Sao Paulo)* 73:e557s
- Dehkordi A, Heydarnejad MS, Fatehi D (2009) Quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Oman Med J* 24:204–207
- Fayers P, Bottomley A (2002) Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 38:125–133
- Ghoneum M (2016) From bench to bedside: the growing use of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) in cancer immunotherapy. *Austin Immunol* 1:1006
- Gu I, Lam WS, Marasini D, Brownmiller C, Savary B, Lee JA et al (2020) In vitro fecal fermentation patterns of arabinoxylan from rice bran on gut microbiota in normal weight and overweight/obese subjects. *Curr Dev Nutr* 4:1560
- Hajtó T, Horvath A, Papp S (2016) Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *Int J Neurorehabil* 3:2–4
- Han J, Meng Q, Shen L, Wu G (2018) Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning. *Lipids Health Dis* 17:14
- Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF (2016) Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene* 35:5931–5941
- Hoenemeyer TW, Kaptchuk TJ, Mehta TS, Fontaine KR (2018) Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Sci Rep* 8:2784
- Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR (2014) Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 26:102–113
- Jocham HR, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R (2006) Quality of life in palliative care cancer patients: a literature review. *J Clin Nurs* 15:1188–1195
- Kuroki M, Miyamoto S, Morisaki T, Yotsumoto F, Shirasu N, Taniguchi Y et al (2012) Biological response modifiers used in cancer biotherapy. *Anticancer Res* 32:2229–2233
- Kwekkeboom KL, Tostrud L, Costanzo E, Coe CL, Serlin RC, Ward SE et al (2018) The role of

- inflammation in the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in advanced cancer. *J Pain Symptom Manag* 55:1286–1295
- Laird BJA, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT et al (2013) The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist* 18:1050–1055
- Laird BJA, Fallon M, Hjermstad MJ, Tuck S, Kaasa S, Klepstad P et al (2016) Quality of life in patients with advanced cancer: differential association with performance status and systemic inflammatory response. *J Clin Oncol* 34:2769–2775
- Lee S, Margolin K (2011) Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)* 3:3856–3893
- Li D, Yuan X, Liu J, Li C, Li W (2018) Prognostic value of prognostic nutritional index in lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 10:5298–5307
- Liao S-K, Oldham RK (2018) Immunotherapy of cancer is a part of biotherapy. *J Cancer Metastasis Treat* 4:3
- Lin D, Shen L, Luo M et al (2021) Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduct Target Ther* 6:404
- Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, Markman M, Vashi PG (2012) Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 11:27
- Liu J, Lin PC, Zhou BP (2015) Inflammation fuels tumor progress and metastasis. *Curr Pharm Des* 21:3032–3040
- Liu R, Luo F, Liu X, Wang L, Yang J, Deng Y et al (2016) Biological response modifier in cancer immunotherapy. *Adv Exp Med Biol* 909:69–138
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F (2008) Cancer-related inflammation. *Nature* 454:436–444
- Martin CR, Mayer EA (2017) Gut-brain axis and behavior. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 88:45–53
- Masood AI, Sheikh R, Anwer RA (2013) “IMUNOBRAN MGN-3”; effect of reducing side effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Prof Med J* 20:13–16
- Mattox TW (2017) Cancer cachexia: cause, diagnosis, and treatment. *Nutr Clin Pract* 32:599–606
- McAllister SS, Weinberg RA (2014) The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol* 16:717–727
- McSorley ST, Dolan RD, Roxburgh CSD, McMillan DC, Horgan PG (2017) How and why systemic inflammation worsens quality of life in patients with advanced cancer. *Expert Rev Qual Life Cancer Care* 2:167–175
- Mendis M, Leclerc E, Simsek S (2016) Arabinoxylans, gut microbiota and immunity. *Carbohydr Polym* 139:159–166
- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C et al (2011) Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 12:160–174
- Molfino A, Iannace A, Colaiacomo MC, Farcomeni A, Emiliani A, Gualdi G et al (2017) Cancer anorexia: hypothalamic activity and its association with inflammation and appetite-regulating peptides in lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8:40–47
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Ooi SL, Pak SC, Micalos PS, Schupfer E, Zielinski R, Jeffries T et al (2020) Rice bran arabinoxylan compound and quality of life of cancer patients (RBAC-QoL): study protocol for a randomized pilot feasibility trial. *Contemp Clin Trials Commun* 19:100580
- Pastore CA, González MC, Orlandi SP (2013) Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients. *Nutr Hosp* 28:188–193
- Paterson A (2002) Therapeutic properties of ImunoBran MGN-3. *Posit Heal* [Internet]. <http://www.positivehealth.com/article/nutraceuticals/therapeutic-properties-of-ImunoBran-mgn-3>
- Paulsen Ø, Laird B, Aass N, Lea T, Fayers P, Kaasa S et al (2017) The relationship between pro-inflammatory cytokines and pain, appetite and fatigue in patients with advanced cancer. *PLoS One* 12:e0177620
- Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE (2018) Cognitive impairment associated with cancer: a brief review. *Innov Clin Neurosci* 15:36–44
- Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE (2018) Cognitive impairment associated with cancer: a brief review. *Innov Clin Neurosci* 15:36–44

- Peng J, Zhang R, Zhao Y, Wu X, Chen G, Wan D et al (2017) Prognostic value of preoperative prognostic nutritional index and its associations with systemic inflammatory response markers in patients with stage III colon cancer. *Chin J Cancer* 36:96
- Pescatore F, Prestano C, Kichikova M (2022) RBAC and its role with the immune system. *Altern Ther Health Med* 28:8–10
- Petrovics G, Szigeti G, Hamvas S, Máté Á, Betlehem J, Hegyi G (2016) Controlled pilot study for cancer patients suffering from chronic fatigue syndrome due to chemotherapy treated with ImunoBran (MGN-3-Arabinosylane) and targeted radiofrequency heat therapy. *Eur J Integr Med* 8:29–35
- Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A (2018) Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ* 361:k1415
- Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DSJ et al (2011) A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow inflammation outcome study. *Eur J Cancer* 47:2633–2641
- Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C (2016) Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol* 13:267–276
- Roxburgh CSD, Mcmillan DC (2014) Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer* 110:1409–1412
- Salas S, Mercier S, Moheng B, Olivet S, Garcia M-E, Hamon S et al (2017) Nutritional status and quality of life of cancer patients needing exclusive chemotherapy: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes* 15:85
- Santos JC, Pyter LM (2018) Neuroimmunology of behavioral comorbidities associated with cancer and cancer treatments. *Front Immunol* 9:1195
- Scholnik-Cabrera A, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, Dueñas-González A (2017) Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia. *Am J Cancer Res* 7:1107–1135
- Schirmacher V (2019) From chemotherapy to biological therapy: a review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (review). *Int J Oncol* 54:407–419
- Sevenich L (2018) Brain-resident microglia and blood-borne macrophages orchestrate central nervous system inflammation in neurodegenerative disorders and brain cancer. *Front Immunol* 9:697
- Siddiqi A, Given CW, Given B, Sikorskii A (2009) Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 18:84–96
- Smith A, Cocks K, Parry D, Taylor M (2014) Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Qual Life Res* 23:971–976
- Sochocka M, Diniz BS, Leszek J (2017) Inflammatory response in the CNS: friend or foe? *Mol Neurobiol* 54:8071–8089
- Takahara K, Sano K (2004) Life prolongation and QOL improvement effect of modified arabinosylane from rice bran (ImunoBran/MGN-3) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Ther* 14:267–271
- Tan DFS, Flores JAS (2020) The immunomodulating effects of arabinosylane rice bran (Lentin) on hematologic profile, nutritional status and quality of life among head and neck carcinoma patients undergoing radiation therapy: a double blind randomized control trial. *Radiol J Off Publ Philip Coll Radiol* 12(February):11–16
- Vergara N, Montoya JE, Luna HG, Amparo JR, Cristal-Luna G (2013) Quality of life and nutritional status among cancer patients on chemotherapy. *Oman Med J* 28:270–274
- Wardill HR, Mander KA, Van Seville YZA, Gibson RJ, Logan RM, Bowen JM et al (2016) Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer* 139:2635–2645
- Webster K, Cella D, Yost K (2003) The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 1: 79
- World Health Organization (2021) WHOQOL: measuring quality of life [Internet]. [cited 2021 Feb 22]. <https://www.who.int/tools/whoqol>
- Zhang W, Ye B, Liang W, Ren Y (2017) Preoperative prognostic nutritional index is a powerful predictor of prognosis in patients with stage III ovarian cancer. *Sci Rep* 7:9548
- Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G (2017) Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol* 18: 843

Applications dans d'autres conditions

La partie IV vise à explorer l'utilisation potentielle du RBAC dans différentes conditions médicales, et chacune comprend les preuves scientifiques qui la soutiennent.

La micro-inflammation chronique comme « tir ami » dans le vieillissement et la maladie

9

Yuzo Endo, Kentaro Ninomiya, and Soo Liang Ooi

Résumé

Les principales maladies chroniques liées au mode de vie, dont le cancer et la maladie d'Alzheimer, sont les conséquences d'une micro-inflammation à long terme dans n'importe quel micro-environnement de notre corps, avec une latence de 10 à 20 ans. L'inflammation est une réponse immunitaire déclenchée par des leucocytes, tels que les macrophages et les neutrophiles, qui produisent et propagent des espèces réactives de l'oxygène en réponse non seulement aux agents pathogènes, mais aussi aux substances auto-structurales, voire à l'ADN. Ce stress oxydatif affecte les cellules hôtes, ce qu'on appelle le « tir ami ». L'une des stratégies préventives les plus efficaces contre les maladies liées au mode de vie consiste à supprimer ou à réduire les attaques de tir ami, non pas par des médicaments, mais par des compléments alimentaires puissants. Les recherches menées par l'auteur principal ont confirmé l'absorption partielle d'ImunoBran et de ses dérivés dans le sang de souris après ingestion orale. L'absorption d'ImunoBran peut se faire par les plaques de Peyer dans l'intestin grêle. D'autres expériences ont également démontré que l'ingestion orale et l'administration parentérale d'ImunoBran chez la souris induisaient des effets protecteurs comparables contre les effets indésirables des médicaments anticancéreux, qui sont de puissants oxydants et même cancérigènes. Par conséquent, les effets antioxydants, immunomodulateurs et anti-inflammatoires d'ImunoBran peuvent atténuer le « tir ami » dans les maladies chroniques liées au mode de vie à l'âge adulte et au vieillissement.

Y. Endo

Faculté de médecine de l'université de Hamamatsu, Hamamatsu, Japon

K. Ninomiya

Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japon

S. L. Ooi

Faculté de médecine dentaire et des sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst, Nouvelle-Galles du Sud, Australie

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-5735-2_9

Mots clés

Basé sur des preuves · Supplément oral · ImunoBran · Antioxydant · Modulation immunitaire · Maladies liées au mode de vie · Médecine préventive

9.1 Introduction

De nombreuses maladies chez l'homme sont désormais reconnues comme des processus inflammatoires chroniques déclenchés et favorisés par des facteurs liés au mode de vie. Les maladies inflammatoires chroniques peuvent avoir une période de latence de 15 à 20 ans avant l'apparition des symptômes. Après quoi, elles peuvent progresser rapidement et atteindre le stade terminal sans traitement approprié. Les principales maladies chroniques liées au mode de vie sont le cancer, le diabète sucré, les maladies liées à l'obésité et l'athérosclérose, qui peut entraîner des maladies ischémiques du cœur et du cerveau, ainsi que la maladie d'Alzheimer. Cet aspect étiologique lié au mode de vie est radicalement différent du point de vue pathologique traditionnel jusqu'à la fin du XXe siècle.

Le vieillissement est une vie physiologique avec eustress, tandis que la sénescence est une vie pathologique avec détresse. Un équilibre entre eustress et détresse régule une vie saine. Dans un article de synthèse sur le vieillissement publié en 2000, Franceschi et al. ont présenté la théorie de « l'inflamm-aging », un concept révolutionnaire et novateur dans les sciences médicales modernes (Franceschi et al. [2000](#)). Le vieillissement et la micro-inflammation chronique doivent être considérés comme résultant du stress oxydatif répété à l'infini produit par les cellules inflammatoires de l'hôte, telles que les leucocytes, contre les agents pathogènes étrangers et ses propres cellules (Endo et al. [1993](#)). Le processus s'apparente à un « tir ami ». Les causes des maladies chroniques sont la glycation due à une consommation excessive de glucose, une consommation excessive de lipides et un déséquilibre azoté conduisant à un dépôt amyloïde, même s'il s'agit de nutriments fondamentaux nécessaires à la production d'énergie cellulaire. La biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), de l'acide ribonucléique (ARN) et des protéines, le dogme central de la biologie moléculaire, est l'une des cibles les plus importantes des maladies liées au mode de vie.

L'ImunoBran est un type d'hémicellulose d'arabinoxylane modifiée dérivée du son de riz. Il a été établi comme un complément non toxique appelé modificateur de la réponse biologique (BRM) qui peut déclencher des réponses immunogènes (Ghoneum [2016](#)). Grâce à ses effets antioxydants et immunomodulateurs, l'ImunoBran peut protéger de manière globale contre les maladies liées au mode de vie.

En tant que pathologiste diagnostique et immunologiste clinique à l'hôpital général de Tokyo, j'ai (le premier auteur) réalisé plus de 700 autopsies. J'ai diagnostiqué des biopsies cliniques du foie, des reins et d'autres matériels chirurgicaux pour des cliniciens et des patients. J'ai officiellement rendu compte du diagnostic final avec des commentaires complets et publié de nombreux articles scientifiques.

J'ai commencé à faire des recherches sur l'ImunoBran en utilisant des modèles animaux juste après avoir pris ma retraite de l'hôpital. Je voulais connaître la dynamique intracorporelle de l'ImunoBran. Comme les composés végétaux sont des substances étrangères au système immunitaire, je voulais savoir comment

l'ImunoBran, en tant que composé d'arabinosylane d'origine végétale, affectait le corps de l'animal après ingestion orale ou administration parentérale. Je voulais connaître les mécanismes immunologiques de son interaction cellulaire et intracellulaire en termes de nouvelles substances végétales dans le corps de l'animal. L'hémicellulose arabinosylane est une substance unique et immunoréactive dans l'organisme d'un point de vue immunologique.

En ce qui concerne ces questions, les contributions de Ghoneum ([2016](#)) ont clarifié les multiples fonctions de l'ImunoBran, notamment l'activation des cellules tueuses naturelles (NK) et ses effets anti-inflammatoires, antioxydants, anticancéreux et immunomodulateurs. Ces résultats révèlent que l'ImunoBran est un MBR idéal dérivé de denrées alimentaires, en l'occurrence le son de riz. J'ai été particulièrement impressionné par deux articles. Tout d'abord, une étude de cas clinique a montré une survie prolongée chez un patient atteint d'hémangiopericytome malin qui n'a pris d'ImunoBran qu'après l'opération (Markus et al. [2006](#)). Deuxièmement, un article de synthèse récent d'Ooi et al. a documenté la thérapie complémentaire ou alternative fondée sur des preuves utilisant ImunoBran pour le traitement conventionnel du cancer (Ooi et al. [2018](#)). Ces articles montrent les multiples fonctions de l'ImunoBran, confirmant sa recommandation en tant que thérapie anticancéreuse adjuvante et thérapie de point de contrôle immunitaire. De plus, l'ImunoBran devrait être recommandé aux personnes souffrant de maladies liées au mode de vie et à celles qui souhaitent prévenir le vieillissement dû à ses effets immunomodulateurs.

9.2 Expériences de traçage de l'ImunoBran in vivo

Le meilleur complément alimentaire est une substance qui atteint le microenvironnement de notre corps et interagit de manière vivante avec les cellules, les tissus et les systèmes organiques, tels que le système immunitaire, le système nerveux autonome et le système endocrinien. Ces trois systèmes constituent le système d'équilibre de base du pouvoir de guérison naturel du corps. L'ImunoBran est une substance idéale à cet effet.

En ce qui concerne ma première question sur l'ImunoBran, il doit être absorbé par l'organisme pour réagir avec le système immunitaire. Ainsi, des expériences de traçage d'ImunoBran chez les animaux devraient être effectuées. Pour tracer l'ImunoBran, nous avons développé des méthodes immunologiques semi-quantitatives en utilisant des anticorps polyclonaux contre l'hémicellulose arabinosylane. Nous avons injecté de l'ImunoBran brut à des rats qui ont développé des anticorps polyclonaux contre l'ImunoBran, qui comprend des polysaccharides et des protéines. En général, les polysaccharides présentent une antigénicité relativement faible par rapport aux protéines (Endo et Kanbayashi [2003](#)).

En 2000, alors que j'étais professeur invité à l'université McMaster, nous avons utilisé une méthode de microdétection non isotopique alors nouvellement développée, basée sur le dosage immuno-enzymatique (ELISA), pour détecter les antigènes polysaccharidiques (Zielen et al. [1996](#)). Tout d'abord, nous avons purifié des anticorps polyclonaux d'immunoglobuline (Ig) G contre le composé ImunoBran chez des rats de laboratoire. Nous voulions savoir si ces anticorps pouvaient réagir avec le sérum de souris par administration orale ou intrapéritonéale d'ImunoBran. Dans cette procédure, l'ImunoBran a été administré

à des souris par voie orale pour être digéré par l'intestin. Nous nous attendions à ce qu'aucun oligo-élément ne soit détecté dans le sang des souris ; cependant, cela n'a pas été le cas.

Chaque sérum des groupes expérimentaux a été incubé avec le titre standard d'anticorps IgG polyclonaux contre l'ImunoBran. Ces échantillons ont ensuite été soumis à une ultracentrifugation, et le surnageant contenant l'ImunoBran restant a été testé pour réagir avec le sérum d'anticorps IgG standard contre l'ImunoBran. Les sérums sans ImunoBran devraient révéler 100 % d'anticorps IgG polyclonaux contre l'ImunoBran. Si une certaine quantité d'ImunoBran était présente dans les sérums, les complexes antigène-anticorps devraient être précipités par ultracentrifugation, et un pourcentage inférieur à 100 % d'anticorps IgG polyclonaux contre l'ImunoBran serait détecté. Cela signifie la soustraction de la précipitation de l'antigène du composé ImunoBran et de ces anticorps contre l'ImunoBran (Endo et Kanbayashi [2003](#)).

Nous avons détecté des molécules composées de polysaccharides immunoréactifs et de protéines d'ImunoBran sur les plaques ELISA CovaLink, ce qui a montré que l'ImunoBran ne pouvait pas être entièrement digéré dans l'intestin. Une partie a été absorbée par l'intestin, par exemple par les plaques de Peyer chez les souris expérimentales, avec l'ingestion orale d'ImunoBran. Nous avons détecté de l'ImunoBran immunoréactif dans les sérums 2 et 3 heures plus tard. Ces résultats nous ont amenés à conclure que l'ImunoBran ne peut être que partiellement digéré dans l'intestin et absorbé dans le sang (Endo et Kanbayashi [2003](#)). De telles données sur la prise orale de médicaments ou de compléments devraient être nécessaires pour évaluer leur dynamique in vivo et chez l'homme.

Après cela, nous avons mis en place des expériences supplémentaires sur des souris avec l'administration orale et intrapéritonéale d'ImunoBran. Nous avons évalué l'effet protecteur d'ImunoBran contre les complications indésirables du cisplatine, un médicament anticancéreux. Tous les groupes de souris ont présenté un gain de poids presque identique pendant une semaine après l'administration intrapéritonéale de cisplatine. Cependant, les deux groupes sous ImunoBran (oral et intrapéritonéal) ont montré une perte de poids moindre et se sont rétablis plus rapidement que les groupes témoins sous eau contre la perte de poids corporel induite par le cisplatine (Endo et Kanbayashi [2003](#)).

Ensuite, nous avons utilisé d'autres modèles animaux pour montrer les effets protecteurs d'ImunoBran contre les effets indésirables d'autres médicaments anticancéreux. Nous avons développé des modèles animaux de pneumonie interstitielle aiguë avec des médicaments anticancéreux et d'asthme bronchique (Kanbayashi et Endo [2002](#)). Notre travail a été suivi par l'expérience in vitro de mastocytes dérivés d'os avec une fraction de son de riz hydrolysé d'ImunoBran réalisée par Hoshino et al. ([2010](#)). Les résultats ont indiqué que l'ImunoBran avait un effet antiallergique potentiel en supprimant la dégranulation et la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes.

La grande taille moléculaire de l'ImunoBran est connue pour avoir des effets anticancéreux en régulant à la hausse les activités des cellules NK, des cellules T, des cellules B et des macrophages et en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses (Ghoneum et Abedi [2004](#)). Ces expériences sur des animaux ont montré que l'ImunoBran pouvait protéger de manière significative contre l'infiltration inflammatoire et les réactions allergiques en termes de régulation à la baisse de la libération d'histamine par les mastocytes in vivo (Hoshino et al. [2010](#)). Les mécanismes de l'action subcellulaire de l'ImunoBran doivent être analysés et

reconnus plus en profondeur pour comprendre ses effets immuno-modulateurs et antioxydants.

9.3 Les oxydants attaquent comme un tir ami provoquant une inflammation dans les maladies liées au mode de vie et au vieillissement

Grâce aux autopsies pratiquées à l'hôpital, j'ai pu constater que presque tous les cas de cancer chez l'adulte progressaient pendant une longue période de latence de plus de 15 ans avant de se manifester sous la forme de tumeurs solides de plus de 1 cm³, détectables à un stade précoce. Les cancers à l'âge adulte sont très différents de ceux de l'enfance. Chez les adultes, il s'agit des cancers du poumon, du côlon, de l'estomac, de l'œsophage, du pancréas, de la vessie et du sein chez la femme ou de la prostate chez l'homme. Chez les enfants, il s'agit de la leucémie, des tumeurs cérébrales ou de certains blastomes, comme la tumeur de Wilms. En général, les deux groupes sont très différents l'un de l'autre.

Nous savons déjà comment les différences entre le cancer à l'âge adulte et le cancer chez l'enfant se produisent. La carcinogenèse à l'âge adulte est étroitement liée au mode de vie. La carcinogenèse chez l'enfant est étroitement liée à la mutation de l'ADN pendant la croissance des organes in utero. De multiples étapes de la carcinogenèse sont dues à des mutations spontanées ou à des méthylations de paires de bases dans les zones d'exons liées aux gènes de prolifération cellulaire, d'inhibition cellulaire, d'apoptose ou de télomères. Bien que les causes des mutations à grande échelle restent à clarifier, l'étiologie du cancer à l'âge adulte est étroitement liée au mode de vie, comme le tabagisme ou l'inhalation de gaz pollués contenant de l'amiante, un hydrocarbure polyaromatique, en ce qui concerne le cancer des voies respiratoires et de la plèvre. Ces substances doivent pénétrer dans le sang par les poumons, provoquant des changements dans les réactions oxydatives de notre corps. Elles sont ensuite excrétées par toutes les glandes, telles que l'estomac, le sein, le pancréas, la prostate, les voies urinaires et la vessie. D'autre part, les substances végétales, telles que les légumes et les fruits, poussent dans les champs sous les rayons électromagnétiques du soleil, qui induisent de fortes réactions oxydatives. Les plantes ne peuvent pas pousser sans feuilles, qui contiennent de nombreux antioxydants contre le rayonnement solaire. Lorsque j'étais professeur invité en immunologie des muqueuses à l'université McMaster, j'ai été interviewé par Simon Martin, rédacteur en chef du magazine Complementary and Alternative Medicine (CAM). L'article s'intitulait « Cancer and inflammation : the potential for prevention » et a été publié dans le volume 4 d'août 2004 (Endo [2004](#)). À l'époque, les informations contenues dans l'interview étaient spéculatives. Cependant, depuis lors, les informations semblent correctes. J'ai mentionné ce qui suit à propos de l'ImunoBran.

Selon l'article d'Ariel, la croissance cancéreuse des poumons et des bronches n'était pas présente avant 1912 (Ariel et al. [1950](#)). Plus tard, le goudron de houille ou la fumée de charbon ont été utilisés dans des expériences sur les animaux. En 1917, le professeur Yamagiwa a publié un article sur la cancérogenèse par le goudron de houille sur les oreilles des lapins, qui était la première expérience de cancérogenèse chimique au monde (Fujiki [2014](#)). Le goudron de houille et le goudron de cigarette sont presque les mêmes substances cancérogènes et

phlogistiques (provoquant une inflammation) avec des quantités élevées d'oxydants (Seelig et Benignus [en 1936](#)).

9.4 Le tabac et les cigarettes en tant que modèle de l'initiateur et du promoteur de la cancérogenèse

Le tabagisme est un facteur causal de la cancérogenèse, et pas seulement le tabac. L'usage traditionnel du tabac est très différent du tabagisme moderne. Les Amérindiens ont sniffé, fumé, mâché, mangé, bu (comme du thé) et enduit leur corps de tabac à des fins médicinales et religieuses pendant des millénaires avant l'arrivée de Christophe Colomb (Musk et de Klerk [2003](#)). Le tabac est encore utilisé aujourd'hui dans les cérémonies tribales en Amérique du Sud. Le tabagisme a été adapté par les Européens au XVe siècle dans le monde entier. La machine à fabriquer les cigarettes a été inventée au XIXe siècle en France, puis s'est répandue dans le monde entier. La production et la commercialisation de masse des cigarettes ont encouragé l'abus de tabac et la dépendance à la nicotine (Musk et de Klerk [2003](#)).

Lorsque la fumée de cigarette est inhalée, des substances irritantes telles que le goudron attaque de manière répétée les microvillosités mobiles de l'épithélium bronchique jusqu'à atteindre l'espace alvéolaire, entraînant des lésions cellulaires. Ensuite, les acides arachidoniques de la membrane cellulaire composée de glycérophospholipides se libèrent pour provoquer la cascade des eicosanoïdes, entraînant une micro-inflammation autour des foyers érosifs de la muqueuse des voies respiratoires (Lee et al. [2012](#)). Dans cette zone, appelée microenvironnement, les macrophages et les neutrophiles s'infiltrent pour produire et libérer une charge oxydante importante. Ces oxydants attaquent non seulement les substances étrangères telles que les bactéries, mais aussi les cellules hôtes, comme un tir ami qui attaque l'ADN épithélial en réparation. Les dommages causés aux exons de l'ADN peuvent atteindre le point de non-retour dans les mutations de l'ADN épithélial. Le processus commence au stade pré-malignant de la métaplasie squameuse, puis devient malin (Hecht [2012](#)). Presque tous les processus de formation du cancer à l'âge adulte sont de ce type. Cependant, l'ImunoBran peut prévenir les tirs fratricides et éviter les micro-inflammations. L'ImunoBran doit être pris pour ses effets antioxydants et anti-inflammatoires afin de prévenir et de protéger contre les processus fondamentaux de la cancérogenèse, non seulement dans les poumons, mais aussi dans les autres organes mentionnés ci-dessous.

La chimioprévention par le biais de compléments alimentaires, de l'acupuncture, de l'homéopathie, des arômes ou d'autres techniques complémentaires est largement soutenue dans la littérature scientifique. Cela signifie que le cancer à l'âge adulte pourrait être évité et traité. La prévention primaire dépend de la protection contre les attaques oxydantes. La prévention secondaire est soutenue par la médecine moderne grâce à la détection et au traitement précoces. La prévention tertiaire pour les patients atteints d'un cancer à un stade avancé doit être soutenue autant que possible par des traitements médicaux, y compris des compléments alimentaires ciblés et fondés sur des preuves.

9.5 Cancer de l'appareil digestif supérieur

Les processus de tir ami mentionnés ci-dessus se produisent dans la cavité buccale en mâchant des noix de bétel en Asie du Sud-Est (Sharan et al. [2012](#)) et dans l'œsophage en buvant de l'eau chaude comme du café et du saké, ce qui entraîne une dénaturation thermique de l'épithélium, puis une réparation de l'épithélium attaqué par les cellules inflammatoires de l'hôte (Loomis et al. [2016](#)). L'épithélium œsophagien peut être érodé par les alcools à fort pourcentage (Liu et al. [2015](#)), tels que le whisky ou le gin sec, et par le tabagisme (Hecht [2012](#)). L'ImunoBran doit être pris pour contrer ces cas en raison de ses effets anti-inflammatoires et antioxydants.

Le chlorure de sodium (NaCl) est la principale cause de carcinogenèse gastrique par le biais de la gastrite atrophique ou de la métaplasie intestinale en tant qu'atypie précancéreuse de la zone des glandes fundiques (Wang et al. [2009](#)). Le NaCl attaque puissamment la barrière muqueuse, qui protège normalement l'épithélium gastrique contre l'abaissement du pH par l'acide chlorhydrique (HCl). Le HCl présent dans le suc gastrique est également un acide fort qui attaque l'épithélium gastrique.

Un ulcère de stress de l'estomac dû à une stimulation du nerf vague est également un facteur favorisant l'érosion ou l'ulcère. Les érosions répétées de la muqueuse gastrique par le NaCl et le HCl provoquent des modifications atrophiques des glandes fundiques conduisant à un état atrophique dans un environnement non acide. L'environnement intraluminal de l'estomac présente un pH plus élevé, proche de la neutralité, dans lequel *Helicobacter pylori* peut se développer et infecter la muqueuse érosive avec inflammation. *H. pylori* semble être l'un des acteurs les plus importants des processus micro-inflammatoires du cancer gastrique (Gaddy et al. [2013](#)).

La zone antrale de l'estomac est un site fréquent de cancer gastrique car elle est facilement sujette à l'érosion lors d'une réponse micro-inflammatoire. L'infiltration de macrophages et de leucocytes produit des radicaux d'oxygène réactifs contre l'infection et pour réparer les cellules épithéliales. Cela déclenche une attaque par tir ami pour réparer l'ADN des cellules épithéliales gastriques.

L'incidence du cancer gastrique aux États-Unis était élevée avant la Seconde Guerre mondiale. À cette époque, le NaCl et l'acide nitrique étaient principalement utilisés comme additifs pour la conservation des aliments. Après l'invention et la commercialisation des réfrigérateurs électriques, la consommation de NaCl et d'acide nitrique comme additifs alimentaires a diminué. D'autre part, les fruits et légumes frais ont pu être facilement conservés au réfrigérateur et distribués dans tous les États-Unis, et l'incidence du cancer de l'estomac a considérablement diminué. La vitamine C contenue dans les fruits et légumes frais agit comme antioxydant et est connue pour protéger contre l'incidence du cancer de l'estomac. La réfrigération a été un triomphe inattendu contre le cancer de l'estomac aux États-Unis (Bertuccio et al. [2013](#)).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et autres anti-inflammatoires peuvent prévenir le cancer du côlon ou la formation de polypes (Hamoya et al. [2016](#)). L'ImunoBran pourrait également prévenir le cancer du côlon et la formation de polypes, mais malheureusement, aucune étude clinique n'a été menée à ce jour sur des patients.

La flore intestinale, la composition des aliments et le microenvironnement du gros intestin sont des facteurs importants liés à la carcinogenèse du côlon. Avant la

Seconde Guerre mondiale, l'incidence du cancer du côlon était relativement faible par rapport à celle du cancer gastrique au Japon. Aujourd'hui, l'incidence des deux cancers est presque la même que dans les pays occidentaux. Les aliments couramment consommés par les Japonais sont presque les mêmes que ceux des pays développés. Les aliments gras, tels que le porc, la viande, le fromage, le beurre, le lait et les œufs, créent un environnement huileux dans tout le gros intestin, avec des modifications de la flore, passant de *Lactobacillus* à des bactéries anaérobies telles que *Clostridium*. De plus, la quantité de bile excrétée doit être augmentée pour émulsionner et digérer les graisses par la lipase.

Bien que la micro-inflammation le long de tout le côlon doive être presque la même, 75 % des cas de cancer du côlon surviennent dans le côlon gauche et le rectum (Baran et al. [2018](#)). Cela est dû au fait que les selles du côlon gauche et du rectum sont solidifiées et fractionnées jusqu'à la muqueuse par une contrainte de cisaillement avec des produits chimiques biliaires modifiés tels que le méthylcholanthrène, ce qui entraîne une micro-inflammation de la paroi muqueuse du côlon, en particulier du côlon gauche.

9.6 Virus du papillome humain et cancer du col de l'utérus

La carcinogenèse du col de l'utérus est étroitement liée au papillomavirus humain (HPV). Cependant, l'intégration virale du génome du patient n'a pas été détectée. Près d'une personne sur 1 000 porteuses du HPV peut souffrir d'un cancer du col de l'utérus. Dans ce cas, le processus inflammatoire local autour de la zone cervicale favorise également la carcinogenèse, comme les rapports sexuels ou un pessaire. Le test de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis doit être encouragé, tout comme la prise de compléments alimentaires anti-inflammatoires. Des études cliniques utilisant l'ImunoBran dans ce domaine doivent être planifiées. Selon une analyse coût-performance et d'un point de vue immunologique (Laprise et al. [2020](#)), un vaccin contre le HPV avec un faible pourcentage d'effets secondaires devrait être un deuxième choix.

9.7 Carcinome hépatocellulaire

Presque tous les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire sont atteints d'une hépatite chronique. Les patients non cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire sont assez rares. Les études de suivi de la biopsie hépatique des patients atteints de cirrhose hépatique avec infection par le virus de l'hépatite B (HBV) et le virus de l'hépatite C (HCV) montrent une relation étroite avec le degré d'inflammation. L'intégration virale dans l'ADN du patient dans le cas du HBV reste à clarifier (Nault et al. [2015](#)). De même, l'intégration virale dans l'ARN du patient dans le cas du HCV reste à clarifier. Il a été démontré que l'ImunoBran est utile pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (Bang et al. [2010](#)).

Récemment, le nombre de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avec une hépatite non-HBV ou non-HCV a augmenté et souffraient d'une stéatose hépatique non alcoolique due à l'obésité avec carcinome hépatocellulaire. Ces

découvertes soutiennent l'idée que les processus inflammatoires chroniques eux-mêmes, c'est-à-dire le « tir ami », doivent être étroitement liés à la carcinogenèse du foie (Tateishi et al. [2015](#)). Ainsi, la théorie de la carcinogenèse virale et de l'intégration virale de la carcinogenèse n'est pas correcte, mais la micro-inflammation du foie, quelle qu'en soit l'étiologie, est la cause fondamentale du carcinome hépatocellulaire.

9.8 Athérosclérose et artériosclérose

L'athérosclérose se produit le long de la partie élastique du système artériel, comme l'aorte et ses branches principales, les artères coronaires et carotides. Les deux derniers systèmes sont des artères cibles de la maladie ischémique en raison de la formation d'athérome conduisant à une sténose ou une obstruction. Les artéioles sont le point le plus faible de la modification ischémique dans chaque organe, en particulier dans le cœur, le cerveau et les reins, car ce sont les principaux vaisseaux de résistance à la puissance pulsatile du sang artériel provenant du cœur (Mayet et Hughes [2003](#)). Non seulement la pression artérielle, mais aussi les oxydants de la cigarette sont des initiateurs de lésions endothéliales conduisant à une inflammation locale.

Dans la paroi artérielle, l'endothélium du système artériel est recouvert le long de la paroi interne des artères et des artéioles (Lewis et al. [2020](#)). Il est toujours attaqué par la contrainte de cisaillement pulsatile de la circulation pendant le battement cardiaque. Si la pression artérielle est plus élevée que la normale, l'endothélium subit alors toujours une contrainte de cisaillement plus élevée, et il est endommagé ou dégénéré. L'endothélium devient le centre de la micro-inflammation et de la réaction thrombotique, qui est le lieu du « tir fratricide » de l'inflammation non spécifique des voies eicosanoïdes par les macrophages et les neutrophiles infiltrants. Par conséquent, la prise chronique d'aspirine ou d'un complément alimentaire anti-inflammatoire comme l'ImunoBran est raisonnable pour bloquer les voies eicosanoïdes.

L'artériosclérose désigne la sclérose ou le processus de formation de cicatrices par un processus inflammatoire. Dans le cas de l'hypertension, des contraintes de cisaillement répétées doivent se produire par « tir fratricide » dans la paroi artérielle, entraînant les processus inflammatoires et fibrosants (cicatrisation) de l'artériosclérose. Comme les artéioles de tout l'organisme jouent le rôle principal dans la résistance à la pression artérielle, elles sont appelées vaisseaux de résistance. En raison de la résistance artériolaire, la zone capillaire n'est pas soumise à l'environnement pulsatile, appelé environnement microcirculatoire. Même une hypertension légère sur une longue période risque de provoquer une micro-inflammation et des changements thrombotiques dans le système artériel. Ainsi, un complément alimentaire anti-inflammatoire, tel que l'ImunoBran, est justifié pour prévenir le processus micro-inflammatoire conduisant à l'artériosclérose. Ce processus inflammatoire de l'intima artérielle peut être surveillé en évaluant la protéine C-réactive (CRP) hautement sensible (Pepys et al. [2006](#)).

Récemment, le récepteur des lipoprotéines de basse densité oxydées de type lectine et la CRP sont devenus importants pour analyser la micro-inflammation de l'artériosclérose (Fujita et al. [2009](#)). Selon toutes les preuves, le déclenchement et la promotion des facteurs de maladie ischémique du cœur et du cerveau peuvent

être étroitement liés à la micro-inflammation, que l'ImunoBran pourrait protéger. La CRP est un biomarqueur utile pour le dépistage et le contrôle de l'équilibre du système immunitaire (Kaptoge et al. [2010](#)).

9.9 Maladie d'Alzheimer

Les protéines β -amyloïde et τ sont normalement métabolisées et excrétées du cerveau par des vaisseaux lymphatiques récemment découverts, puis éliminées de l'organisme par l'urine sous forme de substances azotées catabolisées à partir des protéines (Aspelund et al. [2015](#)). Ces catabolites azotés présents dans le cerveau peuvent être suffisamment éliminés par les vaisseaux lymphatiques intracérébraux vers les vaisseaux lymphatiques cervicaux profonds à un plus jeune âge. Cependant, le catabolisme des protéines τ puis β -amyloïde pourrait être génétiquement ou relativement insuffisant en termes de capacité d'excrétion, ce qui entraîne des dépôts dans les cellules nerveuses. Enfin, la structure amyloïde tridimensionnelle de la protéine β -amyloïde dans les cellules nerveuses est appelée plaques séniles. Le dépôt intraneuronal de la protéine τ est appelé enchevêtrements neurofibrillaires. Ces modifications des cellules nerveuses sont soutenues par les astrocytes et phagocytées par la microglie. Les cellules nerveuses peuvent alors être nécrosées, ce qui entraîne une micro-inflammation locale avec libération d'acide arachidonique et cascade d'eicosanoïdes. Il est donc raisonnable de supposer que l'effet anti-inflammatoire de l'ImunoBran pourrait empêcher la progression des anomalies neurologiques ou de la démence. L'ImunoBran devrait faire l'objet de recherches plus approfondies chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

9.10 Résumé

Trois systèmes organiques, le système immunitaire, le système endocrinien et le système nerveux autonome, sont fondamentaux pour notre corps, pour la vie quotidienne et l'espérance de vie. Ces trois systèmes sont étroitement liés, surtout après la découverte du récepteur de l'acétylcholine sur les lymphocytes T et les macrophages par Mashimo et al. ([2019](#)). Cet ancien chaînon manquant montre maintenant le contact croisé des trois systèmes, révélant une nouvelle vision de la vie humaine. De plus, l'hypothalamus est le centre émotionnel et la tour de contrôle des systèmes nerveux endocrinien et autonome, et l'acétylcholine joue un rôle vital en tant que lien moléculaire entre le neurotransmetteur et en tant que cytokine du système immunitaire. L'ImunoBran peut jouer un rôle crucial dans le soutien de ces trois systèmes.

Les effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires de l'ImunoBran, mentionnés ci-dessus, apportent un excellent soutien lors de maladies inflammatoires. De plus, notre santé fondamentale est soutenue par le système immunitaire hématopoïétique. À cet égard, Ghoneum et al. ont montré que l'ImunoBran pouvait protéger notre système immunitaire hématopoïétique (Ghoneum et al. [2013](#)). Le déclin fonctionnel du système hématopoïétique est étroitement associé au vieillissement d'un point de vue anatomopathologique. Le fonctionnement optimal des trois systèmes mentionnés ci-dessus et un système hématopoïétique sain, soutenu par l'ImunoBran, pourraient nous permettre de vivre sainement jusqu'à un âge avancé.

Références

- Ariel IM, Avery EE, Kanter L, Head JR, Langston HT (1950) Primary carcinoma of the lung. A clinical study of 1205 cases. *Cancer* 3:229-239
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M et al (2015) A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 212:991-999
- Bang MH, Van Riep T, Tinh NT, Song LH, Dung TT, Van Troung L et al (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30:5145-5151
- Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y (2018) Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterol Res* 11: 264-273
- Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V et al (2013) Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 24:1450-1458
- Endo Y (2004) Cancer and inflammation: the potential for prevention. *Mag Complement Altern Med Prof* 4:32-34
- Endo Y, Kanbayashi H (2003) Modified rice bran beneficial for weight loss of mice as a major and acute adverse effect of cisplatin. *Pharmacol Toxicol* 92:300-303
- Endo Y, Kanbayashi H, Hara M (1993) Experimental immunoglobulin A nephropathy induced by gram-negative bacteria. *Nephron* 65:196-205
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E et al (2000) Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908:244-254
- Fujiki H (2014) Gist of Dr. Katsusaburo Yamagiwa's papers entitled "Experimental study on the pathogenesis of epithelial tumors" (I to VI reports). *Cancer Sci* 105:143-149
- Fujita Y, Kakino A, Nishimichi N, Yamaguchi S, Sato Y, Machida S et al (2009) Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects. *Clin Chem* 55: 285-294
- Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM Jr et al (2013) High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun* 81:2258- 2267
- Ghoneum M (2016) From bench to bedside : the growing use of arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) in cancer immunotherapy. *Austin Immunol* 1:1006
- Ghoneum M, Abedi S (2004) Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *J Pharm Pharmacol* 56:1581-1588
- Ghoneum M, Badr El-Din NK, Fattah SMA, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ ImunoBran) provides protection against whole-body γ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54:419
- Hamoya T, Fujii G, Miyamoto S, Takahashi M, Totsuka Y, Wakabayashi K et al (2016) Effects of NSAIDs on the risk factors of colorectal cancer: a mini review. *Genes Environ* 38:6
- Hecht SS (2012) Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer* 131:2724-2732
- Hoshino Y, Hirashima N, Nakanishi M, Furuno T (2010) Inhibition of degranulation and cytokine production in bone marrow-derived mast cells by hydrolyzed rice bran. *Inflamm Res* 59:615- 625
- Kanbayashi H, Endo Y (2002) Evaluation of the effects of asthma prevention and symptom reduction by enzymatically modified rice-bran foods in asthmatic model mice. *Jpn J Allergol* 51: 957
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R et al (2010) C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 375:132-140
- Laprise J-F, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É et al (2020) Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the United States. *Ann Intern Med* 172:22-29
- Lee J, Taneja V, Vassallo R (2012) Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 91:142-149

- Lewis JE, Atlas SE, Abbas MH, Rasul A, Farooqi A, Lantigua LA et al (2020) Cardiovascular, endothelial function, and immune markers in response to treatment with a polysaccharide in HIV(+) adults in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Transl Res* 5:140–147
- Liu Y, Chen H, Sun Z, Chen X (2015) Molecular mechanisms of ethanol-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 361:164–173
- Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V et al (2016) Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol* 17:877–878
- Markus J, Miller A, Smith M, Orengo I (2006) Metastatic hemangiopericytoma of the skin treated with wide local excision and MGN-3. *Dermatol Surg* 32:145–147
- Mashimo M, Komori M, Matsui YY, Murase MX, Fujii T, Takeshima S et al (2019) Distinct roles of $\alpha 7$ nAChRs in antigen-presenting cells and CD4(+) T cells in the regulation of T cell differentiation. *Front Immunol* 10:1102
- Mayet J, Hughes A (2003) Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 89:1104–1109
- Musk AW, de Klerk NH (2003) History of tobacco and health. *Respirology* 8:286–290
- Nault J-C, Datta S, Imbeaud S, Franconi A, Mallet M, Couchy G et al (2015) Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas. *Nat Genet* 47:1187–1193
- Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Pak SC (2018) Evidence-based review of ImunoBran/MGN-3 arabinoxylan compound as a complementary therapy for conventional cancer treatment. *Integr Cancer Ther* 17:165–178
- Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Ruth Gallimore J, Kahan MC, Bellotti V et al (2006) Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 440:1217–1221
- Seelig MG, Benignus EL (1936) Coal smoke soot and tumors of the lung in mice. *Am J Cancer* 28:96–111
- Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, Asotra K (2012) Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective. *PLoS One* 7:e42759–e42759
- Tateishi R, Okanou T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M et al (2015) Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol* 50:350–360
- Wang X-Q, Terry P-D, Yan H (2009) Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol* 15:2204–2213
- Zielen S, Bröker M, Strnad N, Schwenen L, Schön P, Gottwald G et al (1996) Simple determination of polysaccharide specific antibodies by means of chemically modified ELISA plates. *J Immunol Methods* 193:1–7

Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)

10

Sok Cheon Pak, Soo Liang Ooi, Peter S. Micalos, Kentaro Ninomiya, and Mamdooh H. Ghoneum

Résumé

Le syndrome d'immunodéficience acquise (AIDS) est le stade le plus avancé de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV). En tant que rétrovirus, le HIV-1 est plus virulent et plus répandu que le HIV-2. L'infection par le HIV entraîne une perte progressive des lymphocytes T CD4⁺. La déplétion des lymphocytes T CD4⁺ déclenche un large éventail d'anomalies immunologiques et de changements hématologiques, augmentant le risque d'infections opportunistes et de tumeurs malignes dues à l'immunodéficience. Le traitement antirétroviral (TAR) actuel n'est pas curatif, mais la suppression durable de la charge virale est maintenue afin que la personne séropositive puisse conserver un taux élevé de lymphocytes T CD4⁺ pour une vie durable. Bien que le TAR prolonge l'espérance de vie, il arrive un moment où l'immunomodulation visant à réduire l'activation immunitaire associée au HIV et à renforcer la réponse immunitaire pour contrôler l'infection par le HIV est encore nécessaire. L'ImunoBran est un puissant modificateur de la réponse biologique doté de propriétés immunomodulatrices. L'activité potentielle anti-HIV de l'ImunoBran a été démontrée par l'augmentation de la prolifération lymphocytaire chez un individu infecté par le HIV. La supplémentation en ImunoBran pourrait potentiellement améliorer les lymphocytes T CD4⁺ et le ratio CD4/CD8 chez les patients séropositifs. Ces résultats soutiennent l'utilisation potentielle d'ImunoBran comme traitement d'appoint pour les personnes vivant avec le HIV.

C. Pak · S. L. Ooi · P. S. Micalos

École de médecine dentaire et des sciences médicales, Université Charles Sturt, Bathurst,
Nouvelle-Galles du Sud, Australie
e-mail: spak@csu.edu.au

K. Ninomiya

Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japon

M. H. Ghoneum

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

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinosylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_10

10.1 Introduction

La prévalence du virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise (HIV/AIDS) continue de représenter un défi majeur pour les autorités de santé publique du monde entier. En 2020, on estimait à 38 millions le nombre de personnes vivant avec le HIV (dont 1,7 million d'enfants), avec une prévalence mondiale de 0,7 % chez les adultes (ONUAIDS [2021](#)). Compte tenu de la gravité de la pandémie actuelle, il n'est pas surprenant que la dynamique de la COVID-19 ait creusé les inégalités existantes, qui entravent les progrès vers l'éradication du sida. Le Conseil de coordination du Programme commun des Nations Unies sur le HIV/sida (ONUAIDS) a adopté une Stratégie mondiale de lutte contre le sida 2012-2026 pour recommander à chaque pays de mettre fin au sida en tant que menace pour la santé publique d'ici 2030 (Le Conseil de l'ONUAIDS adopte une nouvelle stratégie mondiale de lutte contre le sida qui ouvre la voie à l'éradication du sida d'ici 2030 [en 2021](#)). La stratégie mondiale de lutte contre le sida place les personnes au centre et vise à unir toutes les communautés pour prendre des mesures prioritaires afin de transformer la santé et les conditions de vie des personnes vivant avec le HIV et affectées par celui-ci.

Le HIV est un rétrovirus constitué d'une protéine d'enveloppe contenant deux molécules d'ARN simple brin identiques (Comité consultatif allemand sur le sang (Arbeitskreis Blut) et sous-groupe « Évaluation des agents pathogènes transmissibles par le sang » [en 2016](#)). Il existe deux principaux types de HIV. Le HIV-1 est virulent et prévalent, à l'origine de la pandémie mondiale. Le HIV-2 est moins pathogène et se trouve principalement en Afrique de l'Ouest (Esbjörnsson et al. [2019](#)). Le HIV-1, plus agressif, peut être transmis par les fluides corporels des personnes infectées, tels que le sang, le lait maternel, le sperme ou les sécrétions vaginales. Les rapports sexuels non protégés et le partage de matériel d'inoculation percutanée sont les modes de transmission typiques (Shaw et Hunter [2012](#)). Sans traitement antirétroviral (TAR), il existe également un risque élevé de transmission de la mère à l'enfant pendant la gestation, le travail et l'allaitement (Teasdale et al. [2011](#)).

L'infection par le HIV peut entraîner une perte progressive des lymphocytes T CD4+, également appelés lymphocytes T auxiliaires, qui jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire adaptative en stimulant d'autres lymphocytes pour combattre l'infection. L'épuisement des lymphocytes T CD4+ peut déclencher un large éventail d'anomalies immunologiques et de changements hématologiques, augmentant les risques d'infections opportunistes et de tumeurs malignes dues à l'immunodéficience (Deeks et al. [2015](#)). Le AIDS est le stade final de l'infection par le HIV lorsque le nombre de lymphocytes T CD4+ (ou nombre de CD4 en abrégé) tombe en dessous de 200 cellules/μl ou lorsqu'il y a présence de l'une des conditions définissant le AIDS. L'infection par le HIV peut être mortelle si elle n'est pas traitée, avec une durée de survie médiane de 8 à 10 ans (Sabin [2013](#)).

Aucun remède ni vaccin n'a été trouvé au cours des 40 années qui se sont écoulées depuis 1981, date à laquelle la maladie a été signalée pour la première fois, même si de nombreux progrès ont été réalisés. Le traitement standard actuel de l'infection par le HIV consiste en une thérapie antirétrovirale quotidienne comprenant deux

ou trois médicaments anti-HIV de classes différentes. L'objectif du traitement antirétroviral n'est pas la guérison, mais la suppression durable de la charge virale afin que la personne séropositive puisse maintenir un nombre élevé de CD4 (> 500 cellules/ μ l) et une durée de vie normale (Saag et al. [2020](#)). Néanmoins, le traitement antirétroviral n'a pas encore permis de rétablir pleinement l'espérance de vie à un niveau comparable à celui de la population non infectée par le HIV. Même avec un traitement à long terme réussi, les personnes vivant avec le HIV ont toujours trois fois plus de risques de mourir que les cohortes séronégatives (de Coninck et al. [2018](#)). C'est pourquoi la recherche de traitements permettant d'obtenir une rémission à long terme du HIV se poursuit. L'immunomodulation est une approche prometteuse qui vise à réduire l'activation immunitaire associée au HIV et à stimuler les réponses immunitaires pour contrôler l'infection par le HIV (Pino et al. [2018](#)).

ImunoBran, également connu sous le nom de MGN-3 ou RBAC, est un composé d'arabinoxylane modifié dérivé de l'hydrolyse partielle du son de riz à l'aide d'enzymes de champignons shiitake (Ghoneum [1998 a](#)). C'est un puissant modificateur de la réponse biologique doté de propriétés immunomodulatrices qui comprennent la régulation positive de l'activité des cellules tueuses naturelles (Ghoneum [1998 b](#)), l'augmentation des fonctions cellulaires phagocytaires, la modulation de la production de cytokines, la promotion de la prolifération des lymphocytes T et B (Ghoneum [1998 a](#)) et l'action d'adjuvant naturel pour les cellules dendritiques (Ghoneum et Agrawal [2011](#)). Les propriétés thérapeutiques de l'ImunoBran comprennent également des effets antioxydants, anti-angiogénèse, antiprolifératifs et anti-inflammatoires (Ooi et al. [2021](#)). Un petit nombre de recherches sur l'efficacité de l'ImunoBran sur le HIV ont été menées dans le but d'obtenir des indices qui pourraient finalement conduire à une utilisation durable de l'ImunoBran. Dans ce contexte, ce chapitre décrit quelques facteurs causaux de la pathogénicité de l'infection par le HIV et la manière dont ils sont affectés par l'ImunoBran.

10.2 De l'infection à la destruction des lymphocytes T CD4

Une fois dans l'organisme, le HIV infecte les cellules immunitaires en se fixant à la membrane de la cellule hôte et en fusionnant avec elle, libérant ainsi ses brins d'ARN. Par transcription inverse, l'ARN injecté est converti en ADN proviral et transporté dans le noyau cellulaire, où il se lie à l'ADN de l'hôte et s'y intègre. La cellule hôte est compromise à ce stade et peut être activée pour produire des copies de particules de HIV afin d'infecter d'autres cellules (Comité consultatif allemand sur le sang (Arbeitskreis Blut) et sous-groupe « Évaluation des agents pathogènes transmissibles par le sang » [en 2016](#)). L'infection se propage à travers le système lymphoïde en commençant par les tissus muqueux. L'ARN du HIV devient détectable dans le sang et devient virémique après quelques jours. La charge virale augmente de manière exponentielle jusqu'à atteindre son pic en quelques semaines, associé à une réduction transitoire des lymphocytes T CD4⁺ périphériques, pendant laquelle la réponse immunitaire adaptative est déclenchée pour libérer des anticorps contre le HIV (Deeks et al. [2015](#)). Ces événements marquent la phase aiguë de l'infection par le HIV, et certains patients peuvent présenter des symptômes non spécifiques tels que fièvre, fatigue, douleurs

musculaires, maux de tête et gonflement des ganglions lymphatiques, collectivement appelés syndrome rétroviral aigu (SRA) (Crowell et al. [2018](#)). Les patients atteints du SRA ont une charge virale plus élevée et un nombre de CD4 plus faible, et ils présentent une activation immunitaire dans plusieurs compartiments de l'organisme par rapport à ceux qui ne sont pas atteints du SRA (Crowell et al. [2018](#)). Les anticorps de l'hôte contre les particules virales du HIV ne peuvent que partiellement contrôler la réduction de la charge virale sans éliminer les agents infectieux (Baum [2010](#)).

Toutes les cellules T CD4⁺ ne sont pas égales, car le HIV infecte préférentiellement un sous-ensemble appelé cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV. Une étude menée sur 12 personnes infectées par le HIV a montré que les cellules T CD4⁺ mémoires spécifiques du HIV chez les personnes infectées contenaient plus d'ADN viral du HIV que les autres cellules T CD4⁺ mémoires à tous les stades de la maladie (Douek et al. [2002](#)). De plus, après un rebond viral lors de l'interruption du TAR, la fréquence de l'ADN viral du HIV dans le pool de cellules T CD4⁺ mémoires spécifiques du HIV a augmenté dans une plus grande mesure que dans les cellules T CD4⁺ mémoires d'autres spécificités. Néanmoins, les cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV jouent un rôle protecteur contre la virémie et la progression de la maladie. Chez les rares individus qui peuvent contrôler la réplication du HIV après l'infection sans TAR, appelés contrôleurs d'élite, leurs cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV ont montré une avidité plus élevée que les patients présentant une infection progressive (Chevalier et al. [2016](#)) ; Porichis et Kaufmann ([2011](#)). Le dysfonctionnement des cellules T CD4⁺ spécifiques du HIV résulte d'une différenciation altérée qui conduit à la progression de la maladie (Morou et al. [2019](#)).

La maladie devient chronique après 4 à 6 mois avec l'établissement d'un niveau de virémie à l'état d'équilibre ou point de consigne. Le point de consigne est très variable d'un individu à l'autre, allant de 1 000 à 1 million de copies virales par millilitre (Fraser et al. [2007](#)). Naturellement, les personnes dont le seuil est plus élevé sont plus susceptibles de présenter un dysfonctionnement immunitaire, des niveaux élevés d'inflammation et un risque plus élevé de progression rapide de la maladie (Deeks et al. [2015](#)). Néanmoins, une augmentation du nombre de CD4 par rapport au faible niveau observé pendant la phase aiguë peut être observée chez tous les patients. Les patients continueront à subir une perte progressive de lymphocytes T CD4⁺ en raison de leur destruction et de leur diminution de production. À terme, cela conduira au AIDS si la maladie n'est pas traitée. Ainsi, la déplétion des lymphocytes T CD4⁺ est une caractéristique du AIDS, et le nombre de CD4 est un marqueur couramment utilisé de la progression de la maladie du HIV.

Malgré le succès des traitements antirétroviraux modernes dans la suppression du HIV, de nombreux patients succombent encore à des maladies non liées au sida, telles que les maladies cardiovasculaires, hépatiques, rénales, les tumeurs malignes et autres, en raison d'un dysfonctionnement immunitaire persistant malgré la normalisation du nombre de CD4 (McBride et Striker [2017](#)). Par conséquent, le nombre de CD4 et la charge virale ne suffisent plus à estimer les risques auxquels sont confrontés les patients séropositifs. Le rôle des lymphocytes T CD8⁺ dans la progression de la maladie du HIV est de plus en plus important. En tant que cellules effectrices cytotoxiques qui détruisent directement les cellules infectées par le virus, les cellules T CD8⁺ sont essentielles pour contrôler la réplication du HIV au cours du stade aigu de l'infection. Cependant, leur potentiel

cytotoxique diminue considérablement avec la progression de la maladie, ce qui Perdomo-Celis et al. [2019](#)). Les cellules T CD8⁺ souffrent d'un épuisement immunitaire, ce qui modifie leur profil et les rend progressivement dysfonctionnelles. Le nombre de lymphocytes T CD8⁺ dysfonctionnels continue d'augmenter dans l'infection chronique par le HIV (Perdomo-Celis et al. [2019](#)). Par conséquent, l'équilibre entre les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes T CD8⁺ (ou rapport CD4/CD8) a été suggéré comme un marqueur pronostique plus fiable pour la population séropositive (McBride et Striker [2017](#)). Un rapport CD4/CD8 normal est supérieur à 1,0, et la plupart des personnes infectées par le HIV avec une suppression virale à long terme présentaient toujours une inversion persistante du rapport CD4/CD8 (<1) (Caby et al. [2016](#)). Naturellement, un faible ratio CD4/CD8 et un nombre élevé de lymphocytes T CD8⁺ ont été associés à des conditions non caractéristiques du AIDS et à une surmortalité due au AIDS dans une population séropositive (Perdomo-Celis et al. [2019](#)) ; Gojak et al. [2019](#)).

10.3 Les bienfaits potentiels de l'ImunoBran contre le HIV

10.3.1 Effets anti-HIV in vitro

Ghoneum a montré que l'ImunoBran possède un potentiel anti-HIV dans deux expériences in vitro (Ghoneum [1998 a](#)). Tout d'abord, des cellules mononucléées (MNC) ont été isolées du sang périphérique humain de trois volontaires sains et cultivées avec la souche HIV-1 SF. Les MNC infectées ont été incubées avec de l'ImunoBran à différentes concentrations (0-100 µg/ml) pendant 7 jours à 37 °C. Les surnageants de culture des cellules infectées par le HIV-1 ont été collectés à la fin de la période d'incubation pour l'analyse de la production virale à l'aide du kit ELISA HIV-1 p24. Les résultats ont montré que l'ImunoBran inhibait la réplication virale du HIV de manière dose-dépendante. Le traitement à l'ImunoBran à des concentrations de 12,5, 25, 50 et 100 µg/ml a inhibé la production de l'antigène p24 du HIV-1 de 18,3, 42,8, 59 et 75 %, respectivement, par rapport à la production virale sans ImunoBran (Ghoneum [1998 a](#)).

Les syncytia, cellules multinucléées issues de la fusion cellulaire, sont associées au AIDS et représentent un signal de « danger » capable de déclencher des réponses inflammatoires (Compton et Schwartz [2017](#)). Une autre expérience in vitro de Ghoneum a étudié l'effet de l'ImunoBran sur la formation de syncytia induite par le HIV (Ghoneum [1998a](#)). Là encore, des MNC de sang périphérique provenant de cinq patients atteints du AIDS ont été cultivées à 37 °C en présence de l'ImunoBran à différentes concentrations (0-100 µg/ml). Les cultures ont été examinées au bout de 7 jours et le nombre total de syncytia a été compté. Les résultats ont montré que l'ImunoBran inhibait la formation de syncytia de manière dose-dépendante, avec une réduction de 38,5, 50, 62,5 et 75 % pour des concentrations d'ImunoBran de 12,5, 25, 50 et 100 µg/ml, respectivement (Ghoneum [1998 a](#)). Ces deux expériences précliniques ont clairement démontré que l'ImunoBran possède un effet inhibiteur sur la réplication du HIV in vitro, et elles ont constitué la base de toutes les études humaines ultérieures sur l'utilisation potentielle d'ImunoBran comme traitement d'appoint contre le HIV.

10.3.2 Prolifération lymphocytaire

La prolifération lymphocytaire est une caractéristique fondamentale du système immunitaire de l'hôte en réponse à une stimulation antigénique. Dans le cas d'une

infection par le HIV non traitée, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ augmentent de manière significative par rapport aux niveaux observés chez les individus sains. Cette prolifération des lymphocytes T périphériques résulte d'une activation immunitaire généralisée (Hazenbergh et al. [2000](#)). Une étude récente a montré que le niveau de prolifération des lymphocytes T CD4⁺ pendant l'infection aiguë par le HIV-1 était inversement corrélé au déclin des lymphocytes T CD4⁺ deux ans plus tard. Par conséquent, la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ est efficace dans la phase aiguë et est bénéfique pour préserver le nombre de cellules CD4 par la suite (Xia et al. [2018](#)).

L'effet *in vivo* de l'ImunoBran sur la prolifération lymphocytaire a été étudié par Ghoneum sur des sujets humains. Cinq volontaires sains ont reçu de l'ImunoBran à raison de 15 mg/kg/jour par voie orale pendant 2 mois. Des MNC ont été préparées à partir du sang périphérique de ces individus. Des augmentations significatives des réponses mitogènes des lymphocytes T et B après le traitement à l'ImunoBran ont été observées par rapport aux valeurs de référence, suggérant l'effet stimulant de l'ImunoBran sur la prolifération des lymphocytes (Ghoneum [1998 a](#)). Ainsi, les effets immunomodulateurs de l'ImunoBran pourraient potentiellement favoriser la prolifération des lymphocytes T pendant l'infection aiguë par le HIV et éventuellement maintenir le nombre de lymphocytes CD4 et l'équilibre CD4/CD8 chez les personnes séropositives à plus long terme.

10.3.3 Nombre de lymphocytes T CD4⁺ et rapport CD4/CD8

L'effet positif d'ImunoBran sur la tendance de récupération des cellules T CD4⁺ a été rapporté dans une étude de cas d'un homme de 22 ans dont le statut séropositif anti-HIV est connu (Chaiyasit et Wiwanitkit [2020](#)). Le patient avait refusé le TAR et avait commencé à prendre de l'ImunoBran (4 g/jour) sans autre traitement concomitant. Après un mois, son nombre de cellules CD4 a été multiplié par 1,4 par rapport au niveau de référence (passant de 499 cellules/ μ l à 715 cellules/ μ l), et son pourcentage de cellules T CD4⁺ est passé de 27,88 % à 34 %.

Ces résultats ont été confirmés par un essai clinique récent (Lewis et al. [2020](#)) dans lequel 22 patients infectés par le HIV et suivant un traitement antirétroviral stable ont été assignés au groupe ImunoBran pendant 6 mois. L'analyse de la numération des lymphocytes T CD4⁺ a montré que l'ImunoBran (3 g/jour) entraînait une amélioration modeste (non significative) à court terme (3 mois) par rapport à leur valeur de référence. Par rapport à 25 autres patients séropositifs sous TAR et placebo, l'étude a révélé un changement de pourcentage statistiquement significatif ($p = 0,04$) dans le nombre de cellules T CD8⁺ entre les deux groupes. Au bout de 6 mois, le groupe ImunoBran a montré une diminution de 5,2 %, tandis que la valeur du groupe placebo a augmenté de 57,8 %. Il est à noter que le rapport CD4/CD8 a augmenté dans le groupe ImunoBran ($0,95 \pm 0,62$ à $1,07 \pm 0,7$) mais a diminué dans le groupe placebo ($0,96 \pm 0,8$ à $0,72 \pm 0,59$). Même si le changement était statistiquement marginal ($p = 0,085$) entre les groupes, il a été considéré comme cliniquement significatif pour que le groupe ImunoBran atteigne la normalisation du rapport CD4/CD8 (Lewis et al. [2020](#)).

10.3.4 Pression artérielle systolique et fonction Endothéliale

Les patients séropositifs sous TAR souffrent d'hypertension et de dysfonction endothéliale ; cependant, le traitement conventionnel n'atténue pas ces problèmes. Des données récentes indiquent que l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les personnes infectées par le HIV est attribuable à l'infection par le HIV elle-même (Anand et al. [2018](#)). Le HIV, en tant que rétrovirus, peut produire des glycoprotéines d'enveloppe telles que la gp120, la Tat et la Nef. Ces protéines virales jouent un rôle majeur dans la pathogenèse du dysfonctionnement endothélial, qui est un précurseur des événements cardiovasculaires, y compris l'athérosclérose (Anand et al. [2018](#)).

Dans l'essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, il a été rapporté que l'ImunoBran avait un effet positif sur la pression artérielle systolique et la fonction endothéliale des patients séropositifs sous TAR stable (Lewis et al. [2020](#)). La pression artérielle systolique en tant que marqueur cardiovasculaire a diminué dans le groupe ImunoBran, alors qu'elle a augmenté dans le groupe placebo. Cependant, il n'y avait pas de tendance claire dans le flux sanguin cutané en réponse à l'oxyde nitrique en tant que marqueur de la fonction endothéliale entre les groupes. Une analyse plus approfondie utilisant un modèle d'analyse de variance à mesures répétées multivariées a révélé que l'effet du traitement (ImunoBran vs placebo) était significatif ($p < 0,001$) pour la pression artérielle systolique et la fonction endothéliale au fil du temps. Ainsi, le traitement par l'ImunoBran pourrait améliorer le profil de santé global des personnes séropositives grâce à de modestes améliorations à court terme de leurs biomarqueurs cardiovasculaires.

10.4 Conclusion

Les recherches sur l'application médicale de l'ImunoBran dans le traitement du HIV sont limitées malgré son utilisation croissante dans l'immunothérapie du cancer. Ce chapitre met en évidence les principaux acteurs de la progression de la maladie du HIV et leur modification après l'administration d'ImunoBran. L'activité potentielle d'ImunoBran contre le HIV a été démontrée par l'inhibition de la réplication du HIV-1 et de la formation de syncytia in vitro. En outre, une prolifération accrue des lymphocytes par l'ImunoBran a été démontrée chez des sujets sains et dans une étude de cas de patients séropositifs. La supplémentation en ImunoBran pourrait potentiellement améliorer le nombre de CD4 et le ratio CD4/CD8 chez les patients infectés par le HIV, suggérant une homéostasie des lymphocytes T par la suppression de réponses spécifiques des lymphocytes T à l'immunopathologie. Enfin, il a été démontré que l'ImunoBran améliore la pression artérielle systolique et la fonction endothéliale chez les personnes infectées par le HIV. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer l'utilisation potentielle de l'ImunoBran comme traitement d'appoint pour améliorer le profil immunitaire et de santé des personnes vivant avec le HIV.

Références

- Anand AR, Rachel G, Parthasarathy D (2018) HIV proteins and endothelial dysfunction: implications in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 5:185
- Baum LL (2010) Role of humoral immunity in host defense against HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 7: 11–18
- Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, Guiguet M, Boutolleau D, Agher R et al (2016) Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression. *Clin Infect Dis* 62:1297–1303
- Chaiyasit K, Wiwanitit V (2020) CD4+ count after arabinoside supplementation: an observation. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 41:129
- Chevalier MF, Didier C, Girard P-M, Manea ME, Campa P, Barré-Sinoussi F et al (2016) CD4 T-cell responses in primary HIV infection: interrelationship with immune activation and virus burden. *Front Immunol* 7:395
- Compton AA, Schwartz O (2017) They might be giants: does syncytium formation sink or spread HIV infection? *PLoS Pathog* 13:e1006099
- Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, Fletcher JLK, Kroon E, Schuetz A et al (2018) Acute retroviral syndrome is associated with high viral burden, CD4 depletion, and immune activation in systemic and tissue compartments. *Clin Infect Dis* 66:1540–1549
- de Coninck Z, Hussain-Alkhateeb L, Bratt G, Ekström AM, Gisslén M, Petzold M et al (2018) Non-AIDS mortality is higher among successfully treated people living with HIV compared with matched HIV-negative control persons: a 15-year follow-up cohort study in Sweden. *AIDS Patient Care STDs* 32:297–305
- Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S (2015) HIV infection. *Nat Rev Dis Prim* 1:15035
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y et al (2002) HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 417:95–98
- Esbjörnsson J, Jansson M, Jespersen S, Månsson F, Hønge BL, Lindman J et al (2019) HIV-2 as a model to identify a functional HIV cure. *AIDS Res Ther* 16:24
- Fraser C, Hollingsworth TD, Chapman R, de Wolf F, Hanage WP (2007) Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proc Natl Acad Sci* 104:17441–17446
- German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’ (2016) Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother* 43:203–222
- Ghoneum M (1998a) Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoside from rice bran. *Biochem Biophys Res Commun* 243:25–29
- Ghoneum M (1998b) Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoside from rice bran (MGN-3). *Int J Immunother* 14:89–99
- Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by biological response modifier arabinoside from rice bran (MGN-3/ImunoBran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24:941–948
- Gojak R, Hadžiosmanović V, Baljić R, Zečević L, Ćorić J, Mijailović Ž (2019) CD4/CD8 ratio as a predictor for the occurrence of metabolic syndrome in HIV/AIDS patients during 6 months of cART therapy. *J Med Biochem* 38:489–495
- Hazenbergh MD, Stuart JWTC, Otto SA, Borleffs JCC, Boucher CAB, de Boer RJ et al (2000) T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). *Blood* 95:249–255
- Lewis JE, Atlas SE, Abbas MH, Rasul A, Farooqi A, Lantigua LA et al (2020) Cardiovascular, endothelial function, and immune markers in response to treatment with a polysaccharide in HIV(+) adults in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Transl Res* 5:140–147
- McBride JA, Striker R (2017) Imbalance in the game of T cells: what can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog* 13:e1006624

- Morou A, Brunet-Ratnasingham E, Dubé M, Charlebois R, Mercier E, Darko S et al (2019) Altered differentiation is central to HIV-specific CD4⁺ T cell dysfunction in progressive disease. *Nat Immunol* 20:1059–1070
- Ooi SL, Pak SC, Micalos PS, Schupfer E, Lockley C, Park MH et al (2021) The health-promoting properties and clinical applications of rice bran arabinoxylan modified with shiitake mushroom enzyme—a narrative review. *Molecules* 26:2539
- Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT (2019) CD8⁺ T-cell response to HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *Front Immunol* 10:1896
- Pino M, Paiardini M, Marconi VC (2018) Progress in achieving long-term HIV remission. *Curr Opin HIV AIDS* 13:435–445
- Porichis F, Kaufmann DE (2011) HIV-specific CD4 T cells and immune control of viral replication. *Curr Opin HIV AIDS* 6:174–180
- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE et al (2020) Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel. *JAMA* 324:1651–1669
- Sabin CA (2013) Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med* 11:251
- Shaw GM, Hunter E (2012) HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006965
- Teasdale CA, Marais BJ, Abrams EJ (2011) HIV: prevention of mother-to-child transmission. *BMJ Clin Evid* 2011:909
- UNAIDS (2021) Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- UNAIDS Board adopts new global AIDS strategy which paves the way to end AIDS by 2030 (2021) UNAIDS press release [internet]. Geneva, Switzerland. https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2021/march/20210325_new-global-aids-strategy
- Xia H, Jiang W, Zhang X, Qin L, Su B, Li Z et al (2018) Elevated level of CD4⁺ T cell immune activation in acutely HIV-1-infected stage associates with increased IL-2 production and cycling expression, and subsequent CD4⁺ T cell preservation. *Front Immunol* 9:616

Hépatite

11

Yukari Egashira

Résumé

Ce chapitre présente les effets du son de riz arabinoxylane (ImunoBran) sur l'hépatite chez les animaux et les humains, sur la base de documents de recherche factuels. Le foie joue un rôle important dans diverses fonctions physiologiques. Des lésions hépatiques peuvent se développer avec des maladies telles que l'hépatite et la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). L'hépatite induite par la D-galactosamine est un modèle de recherche animale bien étudié qui est histologiquement et pathologiquement similaire aux effets du virus de l'hépatite B humaine. La supplémentation en ImunoBran a supprimé l'hépatite induite par la D-galactosamine et l'expression de l'IL-18 chez le rat par inhibition de l'expression de NF-kappaB et de JNK/MAPK. De plus, la supplémentation en ImunoBran (1 g/jour, 3 mois) a montré une suppression des niveaux de virémie chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C chronique. Chez les patients atteints de NAFLD, l'ImunoBran a été consommé à raison de 1 g/jour pendant 90 jours. Le niveau de phosphatase alcaline a diminué de manière significative dans le groupe alimenté à l'ImunoBran par rapport au placebo ($p < 0,05$). D'autres recherches cliniques et fondamentales sur l'ImunoBran seront nécessaires à l'avenir pour clarifier ses effets de soutien et ses mécanismes d'action dans l'hépatite.

Mots clés

Arabinoxylane de son de riz (ImunoBran) · Interleukine-18 · Stéatose hépatique non alcoolique · Virus de l'hépatite C · Hépatite induite par la D-galactosamine

Y. Egashira

Laboratoire d'alimentation et de nutrition, Division de biochimie appliquée, École supérieure d'horticulture, Université de Chiba, Matsudo, Chiba, Japon
e-mail: egashira@faculty.chiba-u.jp

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_11

11.1 Hépatite

Le foie joue un rôle important dans diverses fonctions physiologiques, notamment le métabolisme, la détoxification des xénobiotiques, le stockage et la sécrétion. Par conséquent, lorsque le foie est endommagé, il peut provoquer divers troubles métaboliques et maladies telles que l'hépatite, la stéatose hépatique et la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).

L'hépatite est devenue un problème de santé mondial associé à une morbidité et une mortalité importante. Il est donc important de prévenir ou de traiter l'hépatite par des médicaments ou d'autres traitements. Chez l'homme, l'hépatite est souvent causée par des virus, des médicaments ou l'alcool. Dans les expériences sur les animaux, l'hépatite induite par la D-galactosamine (D-GalN), l'hépatite induite par le D-GalN+lipopolysaccharide (LPS), l'hépatite induite par l'acétaminophène et l'hépatite induite par le tétrachlorure de carbone sont utilisées comme modèles de lésions hépatiques aiguës. L'hépatite induite par le D-GalN est un modèle bien étudié, qui est histologiquement et physiopathologiquement similaire à l'hépatite B virale humaine (Keppler et al. [1968](#)) ; Decker et Keppler ([1974](#)).

11.2 D-GalN Hépatite (modèle animal) et son de riz arabinoxylane (ImunoBran)

Le D-GalN est également présent en petites quantités dans les aliments ordinaires en tant que composant des glycanes tels que les glycoprotéines. Il a été rapporté que l'ingestion d'une grande quantité de D-GalN en une seule fois consomme rapidement l'uridine triphosphate (UTP) lorsque le D-GalN est métabolisé dans le foie (Keppler et al. [1968](#), [1970](#)) ; Decker et Keppler [1974](#)). On pense que l'hépatite D-GalN est causée par l'inhibition de la biosynthèse des protéines et de l'acide ribonucléique messager (ARNm) due à l'épuisement de l'UTP intracellulaire et à l'absorption accrue d'endotoxines des intestins vers la circulation sanguine (Galanos et al. [1979](#)) ; Stachlewitz et al. [1999](#)).

L'administration de D-GalN est connue pour provoquer une forte augmentation (c'est-à-dire une multiplication par des milliers) de la sensibilité aux endotoxines. Les endotoxines stimulent les cellules de Kupffer dans le foie, provoquant une destruction des hépatocytes par le facteur de nécrose tumorale, ce qui entraîne une infiltration de neutrophiles et d'autres cellules, ainsi qu'une nécrose supplémentaire des hépatocytes par la génération et la libération d'espèces réactives de l'oxygène (Stachlewitz et al. [1999](#)). Les hépatocytes sont alors détruits et les activités des biomarqueurs hépatiques sériques alanine transaminase (ALT) et aspartate transaminase (AST) augmentent. Après l'administration de D-GalN, ces niveaux d'activité des transaminases sériques atteignent un maximum au bout d'environ 24 heures, puis commencent progressivement à se rétablir. Le modèle d'hépatite D-GalN chez le rat n'est pas difficile à établir et ressemble à un certain type d'hépatite humaine. Par conséquent, le modèle d'hépatite D-GalN est souvent utilisé comme modèle de lésion hépatique aiguë.

Le son de riz arabinoxylane (ImunoBran, RBAC ou MGN-3) est une hémicellulose modifiée qui peut être obtenue par hydrolyse partielle par des enzymes de champignons shiitake. Il a été rapporté que l'ImunoBran a des effets immunomodulateurs tels que l'activation des cellules tueuses naturelles

(Ghoneum et Abedi [2004](#)). Nous avons étudié l'effet de l'ImunoBran sur le développement de l'hépatite D-GalN. Notre étude précédente a montré que la prise de certains oligosaccharides supprime l'hépatite D-GalN chez le rat (Wang et al. [1995](#)). De plus, il a été démontré que l'hémicellulose de son de maïs (CBH) alimentaire réduit l'augmentation de l'activité des transaminases plasmatiques chez les rats traités au D-GalN (Daizo et al. [2005](#), [2006](#)). La CBH est principalement constituée d'arabinoxylane. L'hémicellulose d'arabinoxylane est un polysaccharide non digestible qui est abondant dans les céréales telles que le son de riz ou le son de blé. L'ImunoBran a également inhibé le développement de lésions hépatiques induites par la D-GalN chez le rat (Zheng et al. [2012 a](#)). L'activité des transaminases sériques (AST et ALT) chez les rats traités avec de l'ImunoBran 1 h avant l'injection de D-GalN a été significativement inhibée par l'administration orale et l'injection intrapéritonéale (i.p.). L'ImunoBran (20 mg/kg de poids corporel [PC]) a été administré par voie intrapéritonéale et la D-GalN a été injectée 1 h après le traitement des rats par de l'ImunoBran. Vingt-quatre heures après le traitement par la D-GalN, des échantillons de sérum ont été prélevés. L'activité de l'AST et de l'ALT dans le groupe traité par de l'ImunoBran était significativement inférieure à celle du groupe témoin non traité par de l'ImunoBran (Zheng et al. [2012a](#)). Les valeurs des transaminases étaient les suivantes (moyenne $\pm$ erreur standard [SE]) : AST : contrôle, 1074 ± 76 UI/L et ImunoBran, 197 ± 7 UI/L ; et ALT : contrôle, 239 ± 35 UI/L et ImunoBran, $14,1 \pm 0,7$ UI/L. Cependant, à des niveaux de traitement plus faibles d'ImunoBran, par exemple 0,5 et 5 mg/kg de poids corporel, aucun effet inhibiteur significatif n'a été observé, tandis que l'administration de plus de 30 mg/kg de poids corporel/jour d'ImunoBran a augmenté l'activité des cellules NK. Une expérience préliminaire a montré qu'une grande quantité d'ImunoBran ne protégeait pas contre l'hépatite D-GalN. Il est donc important de sélectionner la quantité optimale d'ImunoBran en raison de son effet anti-inflammatoire.

Ensuite, nous avons hydrolysé de l'ImunoBran à 100 °C pendant 1 h avec du HCl 1 N pour étudier les fractions actives. L'hydrolysate d'ImunoBran a ensuite été neutralisé avec du NaOH 1 N. Les solutions ont été passées à travers des colonnes de résine cationique et anionique, et l'effluent a été utilisé dans les expériences. Même après cette procédure, l'hépatite D-GalN a été significativement supprimée par l'hydrolysate d'ImunoBran par rapport au groupe témoin (traitement D-GalN uniquement) (Zheng et al. [2012a](#)). Ce résultat indique que les composants actifs de l'ImunoBran sont stables malgré le chauffage et le traitement à l'acide chlorhydrique. Nous avons ensuite fractionné l'hydrolysate d'ImunoBran en trois poids moléculaires différents par filtration sur gel : faible, moyen et élevé. L'hydrolysate d'ImunoBran et les trois matériaux fractionnés ont été administrés par voie intrapéritonéale. Les rats du groupe témoin ont reçu la même quantité de solution saline. Tous les groupes de souris ont reçu de la D-GalN (400 mg/kg de poids corporel) une heure après le traitement avec ces échantillons d'ImunoBran fractionnés (voir la référence (Zheng et al. [2012 a](#)) pour les procédures expérimentales détaillées). L'ImunoBran hydrolysé a significativement inhibé l'hépatite D-GalN par rapport au contrôle, mais les fractions d'ImunoBran de haut poids moléculaire ($\geq 2\,000\,000$ Da) n'ont pas inhibé l'hépatite D-GalN. Les fractions d'ImunoBran de poids moléculaire moyen (400-2 000 000 Da) et de faible poids moléculaire (≤ 400 Da) ont significativement inhibé l'hépatite D-GalN chez le rat. L'effet inhibiteur de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire sur l'hépatite D-GalN était le plus fort de tous les groupes. Les valeurs de transaminase AST étaient les suivantes (moyenne $\pm$ ET) : contrôle, 1878 ± 626

UI/L et fractions d'ImunoBran de faible poids moléculaire, 185 ± 29 UI/L ; et ALT : contrôle, 537 ± 261 UI/L et fractions d'ImunoBran de faible poids moléculaire, $77,8 \pm 8,8$ UI/L ($p < 0,05$) (Zheng et al. 2012a). $8 \pm 8,8$ UI/L ($p < 0,05$) (Zheng et al. 2012 a). Le poids moléculaire de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire a été mesuré à l'aide d'un spectromètre de masse à ionisation par électrospray (ESIMS), et un pic intense a été observé à $m/z = 409$. La fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire a été considérée comme contenant des composés oligosaccharidiques sur la base des résultats de l'ESIMS. La fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire est un mélange de monosaccharides et d'oligosaccharides, dont le glucose est le principal composant (22,8 %). Nous avons rapporté que plusieurs oligosaccharides non digestibles tels que le galacto-oligosaccharide et la raffinose inhibent l'hépatite D-GalN chez le rat (Wang et al. 1998). Les oligosaccharides non digestibles contenant du galactose ont eu un effet inhibiteur sur l'apparition de l'hépatite D-GalN. Les effets supprimeurs de l'hépatite D-GalN des oligosaccharides non digestibles tels que la raffinose ou le galacto-oligosaccharide sont médiés par les bactéries intestinales, car la raffinose et le galacto-oligosaccharide n'ont pas inhibé l'hépatite D-GalN chez les rats traités avec l'antibiotique néomycine (Wang et al. 1998). Les fractions d'ImunoBran de faible poids moléculaire ne contiennent qu'une faible quantité de galactose (0,5 %) et il est donc possible que des composants autres que ces oligosaccharides contenant du galactose soient impliqués dans la suppression de l'hépatite D-GalN. L'hémicellulose arabinoxylane est un polysaccharide non digestible qui est abondant dans les céréales consommées par l'homme. Les liaisons chimiques entre l'arabinose et la xylose ainsi que le rapport entre l'arabinose et la xylose variant selon le type de plante, on pense que l'hémicellulose arabinoxylane a des effets différents sur le foie. Dans notre étude précédente, nous avons étudié l'effet de l'hémicellulose de son de maïs (HSM) sur l'hépatite D-GalN chez le rat (Daizo et al. 2005, 2006). Le CBH est principalement composé d'hémicellulose d'arabinoxylane soluble dans l'eau. Le CBH a également supprimé l'hépatite D-GalN. Cet effet suppressif a été observé 7 jours après l'ingestion de CBH, mais pas après 1 ou 3 jours (Daizo et al. 2005). Cet effet du CBH et d'autres fibres alimentaires peut être lié à des modifications des bactéries intestinales. Cependant, l'ImunoBran supprime l'hépatite D-GalN même après une seule dose, ce qui suggère que le mécanisme est différent de celui du CBH. En outre, l'ImunoBran aurait des propriétés antioxydantes (Noaman et al. 2008). Il est donc possible que cette capacité antioxydante soit liée à la prévention de l'hépatite induite par la D-GalN.

L'interleukine (IL)-18 est une cytokine inflammatoire qui appartient à la famille des IL-1. L'IL-18 est cliniquement associée à la cirrhose virale du foie, à la cirrhose biliaire primitive ou à l'hépatite fulminante. Le taux sérique d'IL-18 est corrélé à la gravité de la maladie chez les patients atteints de ces maladies (Tsutsui et al. 2000, 2003). L'IL-18 plasmatique était significativement augmentée chez les patients présentant une lésion hépatique causée par le virus de l'hépatite C (HCV) (Murata et al. 2005) ; Vecchiet et al. 2005). L'IL-18 est impliquée dans divers événements immunologiques et inflammatoires (Tsutsui et al. 2000). Finotto et al. ont rapporté que la surexpression de l'IL-18 avait provoqué une hépatite importante chez la souris (Finotto et al. 2004). Il a été rapporté que l'hépatite induite par la D-GalN provoquait l'IL-18 chez le rat et que la prise de L-glutamine améliorait l'augmentation de l'IL-18 sérique (Komano et al. 2008). Lu et al. ont rapporté que les lésions hépatiques induites par l'acétaminophène provoquaient également une augmentation de l'IL-18 chez la souris (Lu et al. 2010).

L'administration d'ImunoBran (20 mg/kg de poids corporel, par voie intrapéritonéale) et de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire (0,5 mg/kg de poids corporel, par voie intrapéritonéale) a supprimé l'expression de l'ARNm de l'IL-18 dans le foie et les taux sériques d'IL-18 chez les rats présentant une lésion hépatique induite par la D-GalN (Zheng et al. [2012a](#)). Les mécanismes hépatoprotecteurs ont été en partie induits par la régulation négative de l'IL-18 chez les rats ayant reçu de l'ImunoBran.

11.3 Hépatite induite par l'acétaminophène

Nous avons également étudié l'effet de l'ImunoBran sur les lésions hépatiques induites par l'acétaminophène chez le rat. L'ImunoBran a inhibé le développement de l'hépatotoxicité de l'acétaminophène chez le rat (Sanada et Egashira [2009](#)). On pense que l'hépatotoxicité de l'acétaminophène se produit lorsqu'un métabolite intermédiaire de l'acétaminophène est produit par une enzyme du système de métabolisation du médicament et se lie au glutathion réduit ou à un groupe thiol d'une enzyme protéique, ce qui entraîne un métabolisme anormal des hépatocytes et, finalement, une nécrose des hépatocytes (Mitchell et al. [1973](#)). L'hépatotoxicité du D-GalN et celle de l'acétaminophène provoquent l'hépatite par des mécanismes différents. Cependant, l'ImunoBran a eu un effet inhibiteur sur les deux types de lésions hépatiques chez le rat. Il pourrait agir sur la nécrose hépatocytaire et la cytotoxicité par les neutrophiles et d'autres cellules, qui sont fréquentes dans ces deux troubles hépatiques.

11.4 Mécanismes d'action

L'IL-18 étant impliquée dans l'effet inhibiteur de l'ImunoBran sur l'hépatite D-GalN, nous avons ensuite examiné l'effet de l'ImunoBran sur le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et le CD14 afin d'étudier ce mécanisme. L'IL-18 appartient à une nouvelle famille de cytokines inflammatoires liées à de nombreux types d'événements inflammatoires et immunologiques (Tsutsui et al. [2000](#)). Dans les modèles animaux, l'IL-18 est libérée par les macrophages murins ou les cellules de Kupffer par la voie de signalisation dépendante du récepteur Toll-like 4 (TLR4)/CD14 (Tsutsui et al. [2003](#)). L'activation du TLR4/CD14 est associée à une maladie alcoolique du foie et à une ischémie hépatique (Schwabe et al. [2006](#)) ; Akira et Hemmi [2003](#)) ; Peng et al. [2004](#)). Le TLR4 est une protéine transmembranaire présente principalement dans les macrophages. Le TLR4 reconnaît le LPS, qui est un élément constitutif de la paroi cellulaire bactérienne, ou le complexe LPS/CD14, et il intervient dans l'activation des macrophages et la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires (Peng et al. [2004](#)). Le CD14 est un gène clé du système immunitaire inné et fonctionne comme un récepteur du LPS. Les interactions CD14/LPS au niveau de la membrane activent le TLR-4, qui joue un rôle important dans la transduction du signal dans la réponse immunitaire innée (Peng et al. [2004](#)). Il est bien connu que TLR4 active un facteur de transcription, NF- κ B, et des membres de la famille MAPK, y compris la kinase p38 (p38), la kinase 1/2 liée au stress extracellulaire (ERK) et la protéine kinase activée par le stress/kinase N-terminale de c-Jun (JNK) (Su [2002](#)). La famille MAPK joue un rôle important dans la régulation de la mort et de la prolifération cellulaires en réponse à divers

stress cellulaires. Il a été rapporté que le D-GalN active les MAPK (Nishioka et al. [2006](#)). Par conséquent, nous avons étudié la voie TLR4/CD14, le NF- κ B et les MAPK afin de clarifier le mécanisme des effets protecteurs de l'ImunoBran contre l'hépatite induite par le D-GalN (Zheng et al. [2012b](#)). Des rats Wistar ont reçu une injection intrapéritonéale d'ImunoBran ou de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire. Ensuite, les rats ont reçu une dose de 400 mg/kg de D-GalN 1 h après le traitement initial.

L'activité des transaminases sériques (ALT et AST) était significativement plus élevée après le traitement au GalN. Cependant, l'ImunoBran et la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire ont fortement inhibé ces paramètres de l'hépatite. La fraction de faible poids moléculaire de l'ImunoBran a considérablement atténué l'augmentation de l'activité des transaminases sériques de manière dose-dépendante ($p < 0,05$) (Zheng et al. [2012 b](#)). Ensuite, nous nous sommes concentrés sur le mécanisme hépatoprotecteur de la fraction de faible poids moléculaire de l'ImunoBran. Huit heures après le traitement au D-GalN, les niveaux d'expression de l'ARNm du CD14 dans le foie étaient significativement plus élevés que ceux du groupe normal (non traité au D-GalN). Cependant, le groupe prétraité à la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire a montré une forte suppression de l'expression de l'ARNm du CD14 dans le foie par rapport au groupe témoin (traité au D-GalN). Nous avons également mesuré les niveaux d'expression de l'ARNm du TLR4 dans le foie des groupes normal, traité à la D-GalN (témoin) et traité à la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire. Il n'y avait pas de différences significatives dans les niveaux d'expression de l'ARNm du TLR4 dans le foie entre les trois groupes. Cependant, l'expression de l'ARNm du TLR4 a montré une tendance similaire à celle de l'expression de l'ARNm du CD14 entre les trois groupes (Zheng et al. [2012b](#)).

Le NF- κ B se déplace vers le noyau par phosphorylation et dégradation de l'I κ B α . Nous avons examiné l'effet de la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire sur la dégradation de l'I κ B α et avons constaté que cette fraction inhibait fortement la dégradation de l'I κ B α induite par le D-GalN 8 h après le traitement au D-GalN. Lorsque nous avons étudié l'effet sur les voies de signalisation MAPK, nous avons constaté que le prétraitement avec la fraction d'ImunoBran de faible poids moléculaire inhibait de manière significative la phosphorylation de JNK activée par la D-GalN dans le foie (Zheng et al. [2012 b](#)). Ces résultats ont montré que l'effet suppressif de l'ImunoBran sur les lésions hépatiques induites par la D-GalN est lié à l'inhibition de l'expression de NF- κ B, MAPK et CD14 (Fig. [11.1](#)).

11.5 Effet de l'ImunoBran sur les patients atteints du virus de l'hépatite C

Salama et al. ont rapporté que l'ImunoBran supprime le niveau de virémie chez les patients atteints d'une infection chronique par le HCV (Salama et al. [2016](#)). Dans un essai clinique de non-infériorité, deux groupes de patients atteints d'une infection chronique par le HCV ($n = 37$) ont été randomisés pour recevoir soit de l'interféron pégylé (IFN, 180 μ g, par voie sous-cutanée une fois par semaine) plus de la ribavirine (1 200 mg pour les patients de plus de 75 kg ou 1 000 mg pour les patients de moins de 75 kg) comme traitement standard ($n = 21$) ou d'ImunoBran (1 g/jour, $n = 16$) pendant 3 mois (Salama et al. [2016](#)). Ils ont examiné la virémie, les taux d'enzymes hépatiques, l'IFN- γ sérique et la toxicité avant et 3 mois après le traitement. La charge virale a été examinée à l'aide d'un test quantitatif de

réaction en chaîne par polymérase. Après le traitement, la charge virale dans les deux groupes a été réduite dans une mesure similaire. Les patients ayant reçu de l'IFN pégylé plus de la ribavirine ont présenté une diminution significative de la charge virale par rapport à la valeur de référence (valeur de référence médiane, 300 000 UI/mL ; valeur médiane après 3 mois, 16 UI/mL). Les patients ayant reçu de l'ImunoBran ont également présenté une réduction significative de la charge virale par rapport à la valeur initiale (valeur initiale médiane : 224 000 UI/ml ; valeur médiane après 3 mois : 70 150 UI/ml) (Salama et al. [2016](#)).

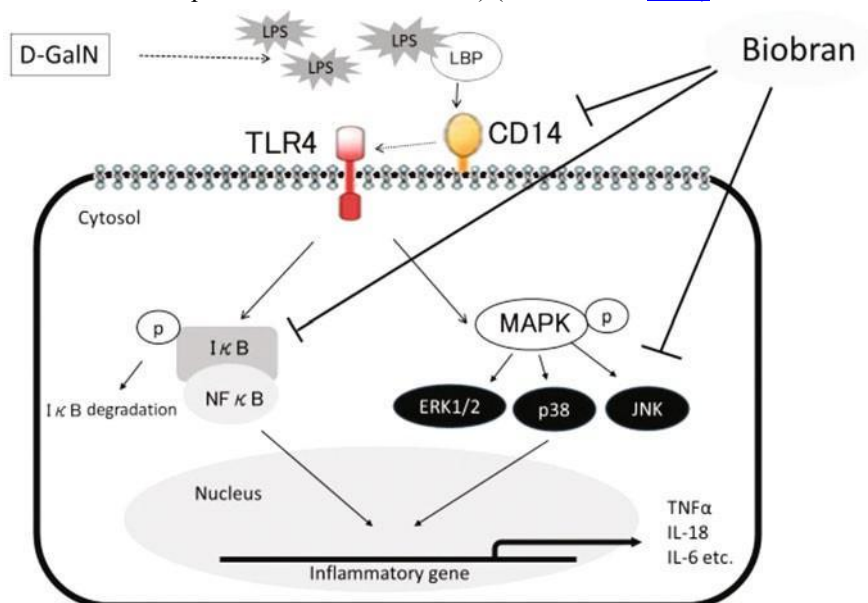


Fig. 11.1 L'effet suppressif de l'ImunoBran sur les lésions hépatiques induites par le D-GaIN

Les patients des deux groupes ont présenté une réduction significative de la charge virale par rapport à la valeur de référence ($p < 0,05$). Les patients ayant reçu de l'IFN pégylé plus de la ribavirine ont présenté une diminution significative des taux d'enzymes hépatiques (ALT) par rapport à la valeur de référence (moyenne $\pm$ écart-type [ET] à l'inclusion, $59,7 \pm 43,3$ U/L ; après 3 mois, $42,8 \pm 24,9$ U/L, $P < 0,05$). Les patients ayant reçu de l'ImunoBran ont présenté une augmentation de 21,3 % des taux d'ALT et de 11,0 % des taux d'AST par rapport aux valeurs de référence, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Cependant, le traitement par de l'ImunoBran a entraîné une multiplication par deux ($P < 0,001$) du taux d'IFN- γ après 3 mois (moyenne $\pm$ ET au départ, $16,1 \pm 1,7$ pg/mL ; après 3 mois, $34,4 \pm 19,8$ pg/mL) (Salama et al. [2016](#)). Certaines études ont montré que l'IFN- γ est un puissant inhibiteur de la réplication virale (Frese et al. [2002](#)). De plus, l'ImunoBran module également les cellules immunitaires telles que les cellules T CD4 $^{+}$ et CD8 $^{+}$ et les cellules NK, qui jouent un rôle majeur dans l'infection antivirale (Ghoneum et Abedi [2004](#) ; Ghoneum et Agrawal [2014](#)). Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'ImunoBran pourrait agir comme un vaccin thérapeutique en stimulant les réponses immunitaires à médiation cellulaire protectrices de l'hôte contre le HCV (Salama et al. [2016](#)). Ensuite, Salama et al. ont évalué la toxicité du traitement par IFN pégylé plus ribavirine et ImunoBran à l'aide d'un questionnaire, des observations des médecins et des résultats des tests de laboratoire. Ils ont rapporté que les patients ayant reçu

l'IFN pégylé plus la ribavirine ont présenté des effets indésirables, notamment une légère fatigue (47,6 %), fièvre (95,2 %), troubles digestifs (95,2 %), hépatomégalie (71,4 %), perte de poids (47,6 %), toux sèche, anémie et thrombocytopénie, tandis que les patients ayant reçu de l'ImunoBran n'ont présenté aucun de ces effets secondaires (0 %), à l'exception de l'hépatomégalie (68,8 %) et ont déclaré être en bonne santé (Salama et al. [2016](#)).

11.6 Effet de l'ImunoBran sur les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique

La NAFLD est un ensemble de maladies caractérisées par une accumulation de graisse dans le foie. L'incidence et la prévalence de la NAFLD sont en augmentation dans le monde entier. Il existe peu d'approches thérapeutiques disponibles, à part la réduction de la teneur en graisse du foie par la perte de poids (Schwenger et Allard [2014](#)). Il est donc important d'explorer les interventions nutritionnelles.

Lewis et al. ont examiné l'effet de l'ImunoBran sur les biomarqueurs chez des adultes ($n = 23$) atteints de NAFLD dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo de 90 jours (Lewis et al. [2018](#)). Ils ont mesuré la formule sanguine complète et les taux sériques d'enzymes hépatiques, de lipides, de marqueurs de stress oxydatif, de cytokines et de facteurs de croissance. Les patients ont été répartis au hasard dans l'une des deux conditions de l'étude ($n = 12$ ImunoBran et $n = 11$ placebo), et ils ont consommé respectivement 1 g/jour d'ImunoBran ou du composé témoin pendant 90 jours. Aucun effet indésirable n'a été observé dans ces conditions expérimentales. Le taux de l'enzyme hépatique phosphatase alcaline (ALP) a diminué de manière significative dans le groupe ImunoBran par rapport au placebo ($p < 0,05$). Une augmentation du taux de ALP suggère une atteinte hépatique, et est liée à la stéatose et à la fibrose (Khodadoostan et al. [2016](#)).

Le pourcentage de monocytes et le pourcentage d'éosinophiles ont augmenté dans le groupe ImunoBran par rapport au placebo. L'augmentation du pourcentage d'éosinophiles et de monocytes dans le groupe ImunoBran suggère qu'il existe une réponse immunomodulatrice. Une réponse inflammatoire légère à court terme pourrait être bénéfique pour protéger les hépatocytes contre les dommages et pour atteindre l'homéostasie (Lewis et al. [2018](#)).

Les niveaux d'IFN- γ ont également augmenté dans le groupe ImunoBran par rapport au placebo. Bien que non statistiquement significatif, l'IL-18 a diminué de 446 pg/mL au départ à 221 pg/mL à 90 jours dans le groupe ImunoBran, tandis que les niveaux d'IL-18 dans le groupe placebo ont légèrement augmenté du niveau de référence (256 pg/mL) à 90 jours (263 pg/mL) (Lewis et al. [2018](#)).

D'autres améliorations ont été observées pour les plaquettes, les neutrophiles, le rapport neutrophiles/lymphocytes, la γ -glutamyl transférase et le 4-hydroxynonéal (Lewis et al. [2018](#)). Ces résultats suggèrent que l'ImunoBran améliore l'inflammation, la fonction hépatique et le stress oxydatif chez les patients atteints de NAFLD. Le traitement des patients atteints de NAFLD est limité par les médicaments fournis de manière conventionnelle. De plus, il n'existe pas d'autre traitement que la réduction de la graisse dans le foie. L'ImunoBran semble avoir des effets bénéfiques sur plusieurs biomarqueurs chez les personnes atteintes de NAFLD.

11.7 Conclusion

Chez l'homme, l'ImunoBran a eu un effet positif sur l'hépatite C et la NAFLD dans les conditions expérimentales décrites dans ce chapitre. Dans les expériences sur les animaux, il a été observé que l'ImunoBran prévenait l'hépatite induite par la D-GalN. L'inhibition de l'IL-18 semble importante car les concentrations sériques d'IL-18 augmentent dans diverses maladies telles que les modèles animaux de dermatite atopique et d'asthme bronchique et chez les patients atteints du HCV (Murata et al. [2005](#)) ; Tanaka et al. [2001](#)) ; Lee et al. [2006](#)).

D'autres recherches cliniques et fondamentales sur l'ImunoBran seront nécessaires à l'avenir pour clarifier ses effets positifs et ses mécanismes d'action.

Références

- Akira S, Hemmi H (2003) Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 85:85–95
- Daizo A, Egashira Y, Sanada H (2005) Suppressive effect of corn bran hemicellulose on liver injury induced by D-galactosamine in rats. *Nutrition* 21:1044–1051
- Daizo A, Egashira Y, Sanada H (2006) Effects of dietary corn bran hemicellulose and neomycin on hepatic caspase-3 activity and glycoprotein concentration in rats treated with or without D-galactosamine. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 52:96–104
- Decker K, Keppler D (1974) Galactosamine hepatitis: key role of the nucleotide deficiency period in the pathogenesis of cell injury and cell death. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* (71):77–106
- Finotto S, Siebler J, Hausding M, Schipp M, Wirtz S, Klein S et al (2004) Severe hepatic injury in interleukin 18 (IL-18) transgenic mice: a key role for IL-18 in regulating hepatocyte apoptosis in vivo. *Gut* 53:392–400
- Frese M, Schwärzle V, Barth K, Krieger N, Lohmann V, Mihm S et al (2002) Interferon-gamma inhibits replication of subgenomic and genomic hepatitis C virus RNAs. *Hepatology* 35:694–703
- Galanos C, Freudenberg MA, Reutter W (1979) Galactosamine-induced sensitization to the lethal effects of endotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:5939–5943
- Ghoneum M, Abedi S (2004) Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran). *J Pharm Pharmacol* 56:1581–1588
- Ghoneum M, Agrawal S (2014) MGN-3/ImunoBran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells via upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27: 523–530
- Keppler D, Lesch R, Reutter W, Decker K (1968) Experimental hepatitis induced by D-galactosamine. *Exp Mol Pathol* 9:279–290
- Keppler DO, Rudigier JF, Bischoff E, Decker KF (1970) The trapping of uridine phosphates by D-galactosamine, D-glucosamine, and 2-deoxy-D-galactose. A study on the mechanism of galactosamine hepatitis. *Eur J Biochem* 17:246–253
- Khodadoostan M, Shariatifar B, Motamedi N, Abdolahi H (2016) Comparison of liver enzymes level and sonographic findings value with liver biopsy findings in nonalcoholic fatty liver disease patients. *Adv Biomed Res* 5:40
- Komano T, Egashira Y, Sanada H (2008) L-Gln and L-Ser suppress the D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 372:688–690
- Lee KS, Kim SR, Park SJ, Min KH, Lee KY, Jin SM et al (2006) Antioxidant down-regulates interleukin-18 expression in asthma. *Mol Pharmacol* 70:1184–1193
- Lewis JE, Atlas SE, Higuera OL, Fiallo A, Rasul A, Farooqi A et al (2018) The effect of a hydrolyzed polysaccharide dietary supplement on biomarkers in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018:1751583
- Lu J, Ren D-F, Wang J-Z, Sanada H, Egashira Y (2010) Protection by dietary *Spirulina platensis* against D-galactosamine- and acetaminophen-induced liver injuries. *Br J Nutr* 103:1573–1576
- Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB (1973) Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 187:185–194
- Murata K, Yamamoto N, Kawakita T, Saito Y, Yamanaka Y, Sugimoto K et al (2005) Up-regulation of IL-18 by interferon alpha-2b/ribavirin combination therapy induces an antiviral effect in patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology* 52:547–551
- Nishioka H, Kishioka T, Iida C, Fujii K, Ichi I, Kojo S (2006) Activation of mitogen activated protein kinase (MAPK) during D-galactosamine intoxication in the rat liver. *Bioorg Med Chem Lett* 16:3019–3022
- Noaman E, Badr El-Din NK, Bibars MA, Abou Mossallam AA, Ghoneum M (2008) Antioxidant potential by arabinoxylan rice bran, MGN-3/ImunoBran, represents a mechanism for its oncostatic effect against murine solid Ehrlich carcinoma. *Cancer Lett* 268:348–359
- Peng Y, Gong J-P, Liu C-A, Li X-H, Gan L, Li S-B (2004) Expression of toll-like receptor 4 and MD-2 gene and protein in Kupffer cells after ischemia-reperfusion in rat liver graft. *World J Gastroenterol* 10:2890–2893

- Salama H, Medhat E, Shaheen M, Zekri A-RN, Darwish T, Ghoneum M (2016) Arabinoxylan rice bran (ImunoBran) suppresses the viremia level in patients with chronic HCV infection: a randomized trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 29:647–653
- Sanada H, Egashira Y (2009) Hepatic injury and luminacoid/dietary fiber. *J Japanese Assoc Diet Fiber Res* 13:1–10
- Schwabe RF, Seki E, Brenner DA (2006) Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 130:1886–1900
- Schwenger KJP, Allard JP (2014) Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20:1712–1723
- Stachlewitz RF, Seabra V, Bradford B, Bradham CA, Rusyn I, Germolec D et al (1999) Glycine and uridine prevent D-galactosamine hepatotoxicity in the rat: role of Kupffer cells. *Hepatology* 29: 737–745
- Su GL (2002) Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. *Am J Physiol Liver Physiol* 283:G256–G265
- Tanaka T, Tsutsui H, Yoshimoto T, Kotani M, Matsumoto M, Fujita A et al (2001) Interleukin-18 is elevated in the sera from patients with atopic dermatitis and from atopic dermatitis model mice, NC/Nga. *Int Arch Allergy Immunol* 125:236–240
- Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K (2000) Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. *Immunol Rev* 174:192–209
- Tsutsui H, Adachi K, Seki E, Nakanishi K (2003) Cytokine-induced inflammatory liver injuries. *Curr Mol Med* 3:545–559
- Vecchiet J, Falasca K, Cacciatore P, Zingariello P, Dalessandro M, Marinopicolli M et al (2005) Association between plasma interleukin-18 levels and liver injury in chronic hepatitis C virus infection and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 35:415–422
- Wang B, Chewchuang C, Egashira Y, Ohta T, Sanada H (1995) Effects of oligosaccharides on galactosamine hepatitis in rats. *Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi* 48:181–187
- Wang B, Egashira Y, Ohta T, Sanada H (1998) Effect of indigestible oligosaccharides on the hepatotoxic action of D-galactosamine in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 62:1504–1509
- Zheng S, Sanada H, Dohi H, Hirai S, Egashira Y (2012a) Suppressive effect of modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3) on D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 76:942–946
- Zheng S, Sugita S, Hirai S, Egashira Y (2012b) Protective effect of low molecular fraction of MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, on acute liver injury by inhibition of NF- κ B and JNK/MAPK expression. *Int Immunopharmacol* 14:764–769

Applications thérapeutiques potentielles supplémentaires pour le composé arabinoxylane de son de riz

12

Peter S. Micalos, Sok Cheon Pak, and Soo Liang Ooi

Résumé

Ce chapitre met en lumière la littérature de recherche sur l'utilisation du composé arabinoxylane de son de riz (RBAC) comme nutraceutique et aliment fonctionnel pour toute une série de maladies aiguës et chroniques. Le RBAC s'est révélé efficace pour soutenir le foie, en particulier dans la stéatose hépatique, qui implique une accumulation de graisse dans les cellules parenchymateuses du foie. Le syndrome de fatigue chronique (CFS) est une fatigue persistante et récidivante qui n'est pas soulagée par le repos et qui est exacerbée par un exercice modéré. Les recherches suggèrent que le RBAC pourrait aider les personnes atteintes du CFS. Le rhume et la grippe sont les maladies les plus courantes chez l'homme. Les études sur le RBAC montrent des effets bénéfiques dans la réduction du stress physique associé aux infections aiguës des voies respiratoires et révèlent des effets prophylactiques. Le diabète sucré (DS) est un groupe de troubles caractérisés par une hyperglycémie résultant d'une résistance à l'insuline, d'une sécrétion inadéquate d'insuline ou d'une sécrétion excessive de glucagon. Dans les études sur les animaux, le RBAC révèle un potentiel thérapeutique pour le DS par de multiples voies. Le syndrome du côlon irritable (SCI) implique une communication perturbée entre l'intestin et le cerveau, entraînant des troubles de la motilité, une hypersensibilité viscérale et une altération du traitement du système nerveux central. Des recherches antérieures indiquent que l'administration de RBAC améliore les symptômes du SCI, ce qui peut être associé aux effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs du composé. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire progressive associée à des effets articulaires et systémiques. Des études de cas sur l'administration de RBAC dans le rhumatisme chronique ont montré des améliorations de la douleur, de la qualité de vie et des évaluations sérologiques. Bien que les preuves disponibles indiquent les avantages thérapeutiques du RBAC dans ces troubles, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour expliquer les mécanismes d'altération de la physiopathologie des voies de la maladie.

P. S. Micalos · S. C. Pak · S. S. L. Ooi

École de médecine dentaire et des sciences médicales, Université Charles Sturt,
Bathurst, Nouvelle-Galles du Sud, Australie
e-mail: spak@csu.edu.au

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

S. C. Pak et al. (eds.), *Arabinoxylane de son de riz modifié*,
https://doi.org/10.1007/978-981-19-5735-2_12

Mots clés

Stéatose hépatique · Syndrome de fatigue chronique · Rhume · Diabète · Syndrome du côlon irritable · Polyarthrite rhumatoïde

12.1 Introduction

La couche de son du grain de riz est une source de nombreux nutriments, composés phytochimiques et antioxydants (Ooi et al. [2021](#)). L'un des principaux constituants de la couche de son est l'arabinoxylane, un polysaccharide non amylacé. L'arabinoxylane contient des liaisons croisées dans les chaînes latérales qui le rendent résistant à l'extraction par l'eau (Mendez-Encinas et al. [2018](#)). Les méthodes d'extraction utilisant des enzymes et des solutions alcalines ont permis de disposer d'arabinoxylanes de faible poids moléculaire. Un excellent exemple est un produit d'arabinoxylane modifié traité avec l'enzyme mycélienne *Lentinus edodes*, connu sous le nom de composé d'arabinoxylane de son de riz (RBAC). Le RBAC suscite désormais l'intérêt pour ses propriétés bénéfiques pour la santé en tant que nutraceutique et aliment fonctionnel (Ooi et al. [2021](#)) ; Schupfer et al. [2021](#)). Ce chapitre met en avant la littérature scientifique évaluée par des pairs sur l'utilisation du RBAC pour la stéatose hépatique, le syndrome de fatigue chronique, le rhume, le diabète, le syndrome du côlon irritable et la polyarthrite rhumatoïde.

12.2 Stéatose hépatique

La stéatose hépatique (SH) est une accumulation de graisse dans les cellules parenchymateuses du foie, appelée hépatostéatose (Toshikuni et al. [2014](#)). La SH peut survenir chez les personnes qui abusent de l'alcool de manière chronique (Schwartz et Reinus [2012](#)). Cependant, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est généralement associée au syndrome métabolique, à l'obésité, au diabète et à l'hyperlipidémie (Antunes et al. [2021](#)) ; Chalasani et al. [2012](#)). La NAFLD est un problème de santé grave dans le monde entier, qui touche 20 à 30 % de la population des pays occidentaux (Bellentani et al. [2010](#)).

La présentation pathologique de la NAFLD varie de la simple stéatose hépatique à la stéatohépatite, la cirrhose du foie et le carcinome hépatocellulaire (Rinella [2015](#)). Bien que la plupart des cas de FLD présentent une simple stéatose hépatique, certains développeront une stéatohépatite, et un faible pourcentage d'individus évolueront vers une fibrose hépatique et une cirrhose plus sévère (Toshikuni et al. [2014](#)). La physiopathologie est complexe, avec de multiples signaux provenant du tissu adipeux viscéral perturbant le métabolisme des lipides et du glucose. Cela conduit à une accumulation de graisse dans les tissus hépatiques et se manifeste par un environnement pro-inflammatoire qui déclenche des lésions du foie et d'autres tissus (Rinella [2015](#)). Chez certains patients, le stress oxydatif et la lipotoxicité continus contribuent à des lésions hépatiques, à la fibrose et au cancer hépatocellulaire.

Il existe peu de traitements efficaces pour la prise en charge de la FLD. La médecine conventionnelle n'a fourni qu'un nombre limité de thérapies efficaces

pour les patients (Lombardi et al. [2017](#)). La perte de poids liée au mode de vie, associée à l'exercice physique, reste le principal mode de traitement (Parnell et al. [2012](#)). Le RBAC, qui agit comme un aliment fonctionnel et un prébiotique, a montré son potentiel pour soutenir le foie.

Dans une étude expérimentale sur des animaux, la D-galactosamine a été utilisée pour induire une hépatite aiguë afin d'étudier les effets protecteurs du RBAC et d'une fraction de faible poids moléculaire isolée du RBAC (LMW) (Zheng et al. [2012](#)). Les taux sériques d'alanine et d'aspartate aminotransférases (ALT et AST) ont été évalués après l'administration de LMW ou de RBAC pour déterminer les lésions hépatiques, par rapport au groupe témoin. Les résultats ont montré une atténuation des taux sériques d'ALT et d'AST chez les animaux traités par RBAC et par LMW ($P < 0,05$). La fraction LMW a également annulé la dégradation de l'inhibiteur de la kinase κ B induite par la D-galactosamine ($p < 0,05$). De plus, la fraction LMW a supprimé l'expression de l'ARNm du CD14 et réduit l'activation des protéines kinases activées par les mitogènes telles que la protéine kinase activée par le stress/protéine kinase N-terminale de c-Jun. Ces résultats suggèrent les effets hépato-protecteurs de la fraction RBAC et de la fraction LMW isolée de la fraction RBAC.

L'effet du RBAC sur les biomarqueurs chez les adultes atteints de NAFLD a été étudié par Lewis et al. ([2018](#)). Cette recherche a été menée en double aveugle et a porté sur 23 adultes sous traitement stable contre la NAFLD. Les participants ont été répartis au hasard dans les groupes RBAC ($n = 12$) et placebo ($n = 11$) et ont consommé respectivement 1 g/jour de RBAC et du composé témoin pendant 90 jours. Les biomarqueurs évalués comprenaient la numération globulaire complète, les taux sériques d'enzymes hépatiques, les lipides, les marqueurs de stress oxydatif et les cytokines. Les résultats ont montré que le taux d'enzyme hépatique phosphatase alcaline (ALP) avait diminué de manière significative dans le groupe RBAC ($P = 0,02$) par rapport au groupe placebo. Un taux élevé de ALP suggère des lésions hépatiques et est associé à la stéatose et à la fibrose. De plus, les pourcentages de monocytes et d'éosinophiles se sont avérés significativement plus élevés dans le groupe RBAC que dans le groupe témoin (respectivement 17,9 %, $P = 0,02$; 30,6 %, $P < 0,01$). Parmi les autres améliorations des biomarqueurs du groupe RBAC par rapport au groupe témoin, on peut citer les plaquettes, les pourcentages de neutrophiles, le rapport neutrophiles/lymphocytes, la γ -glutamyl transférase et le 4-hydroxynonénal. Cette étude a démontré que le RBAC conférait plusieurs effets bénéfiques aux participants atteints de NAFLD, sans effets indésirables dans les conditions expérimentales (Lewis et al. [2018](#)).

12.3 Syndrome de fatigue chronique

Le syndrome de fatigue chronique (CFS) est une maladie débilitante complexe dont l'importance sociale et économique ne cesse de croître. Cette affection se caractérise par une fatigue persistante et récurrente de plus de six mois qui ne s'atténue pas au repos et s'aggrave avec un exercice modéré (Krupp et al. [1991](#) ; Fukuda et al. [1994](#)). Des recherches phénoménologiques antérieures suggèrent qu'un syndrome de fatigue distinct se distingue de l'anxiété et de la dépression (Hickie et al. [1999](#)). Les personnes atteintes du CFS souffrent souvent de troubles du sommeil, de difficultés cognitives et de faiblesse musculaire (Petrovics et al. [2016](#)).

Bien que les femmes soient statistiquement plus sensibles que les hommes, la maladie a également été diagnostiquée chez les enfants et les adolescents, ainsi que dans un large éventail de groupes ethniques (Jordan et al. [1998](#)). Malgré le fait que des anomalies apparaissent dans plusieurs domaines tels que l'immunologie, l'architecture et la fonction cérébrales, la neuroendocrinologie et la virologie, l'étiologie du CFS reste insaisissable (Afari et Buchwald [2003](#)).

Le CFS est un trouble controversé en ce qui concerne sa définition clinique et son étiopathogénie (Cho et al. [2006](#)). Une méta-analyse (Johnston et al. [2013](#)) a montré que la prévalence combinée du CFS auto-déclaré était de 3,28 % (IC à 95 % : 2,24-4,33). En outre, la fatigue chronique se présente souvent chez les patients atteints de cancer. Les cliniciens ont appliqué un large éventail de traitements pharmacologiques pour divers aspects du CFS. Cependant, une revue précédente sur l'intervention pharmacologique pour le CFS a révélé des preuves non concluantes ou insuffisantes des effets de ces traitements (Afari et Buchwald [2003](#)). Dans une intervention combinée pour le CFS, le supplément RBAC et l'oncothermie ont été évalués chez des patients cancéreux souffrant de CFS dû à la chimiothérapie (Petrovics et al. [2016](#)). L'oncothermie consiste à augmenter la température appliquée aux tumeurs malignes. L'étude s'est étendue sur 6 mois et a porté sur 30 patients cancéreux dans le groupe RBAC+oncothermie et 30 participants dans le groupe témoin sous soins de routine. L'oncothermie a été appliquée une fois par semaine pendant 15 semaines, et 1 g de RBAC a dû être pris trois fois par jour pendant 24 semaines. Les résultats ont montré que les symptômes de fatigue mesurés par le questionnaire de fatigue de Chalder (CFQ) ont diminué de manière significative après le traitement combiné ($P < 0,01$), alors que les scores CFQ du groupe témoin n'ont pas changé de manière significative. De plus, l'impression globale de changement (PGIC) moyenne des patients après le traitement était de $2,1 \pm 0,5$ (« beaucoup amélioré »), ce qui montre que les patients ont perçu que la thérapie pouvait aider à réduire les symptômes du CFS. Dans le groupe non traité, le score PGIC était de $4,3 \pm 0,9$ (« aucun changement ») (Petrovics et al. [2016](#)). Sur la base de ces résultats, la combinaison du RBAC et de l'oncothermie pourrait soutenir le traitement symptomatique du CFS chez les patients atteints de cancer. Dans une étude descriptive de Kenyon ([2001](#)) sur l'utilisation du RBAC chez des patients atteints du CFS, dix participants ont consommé du RBAC trois fois par jour pendant deux mois. Les participants ont rempli le CFQ et une échelle visuelle analogique de la fatigue avant et après les deux mois d'administration du RBAC. Les résultats ont montré que quatre patients se sont nettement améliorés, un patient s'est retiré de l'étude, deux patients ont vu leur état s'aggraver et trois patients n'ont montré aucun changement. D'après les antécédents des patients, certains patients présentant des résultats négatifs avaient été exposés à des pesticides et à des produits chimiques de laboratoire. Il a été signalé que cela aurait pu influencer les résultats chez ces patients. Kenyon ([2001](#)) a conclu que les patients présentant des améliorations avec le RBAC avaient une étiologie virale du CFS. De plus, les améliorations de la symptomatologie du CFS chez ces patients ont persisté pendant environ 6 semaines après le traitement par le RBAC.

Dans une étude de McDermott et al. ([2006](#)), l'effet du RBAC a été étudié chez 71 participants atteints du CFS. Les participants ont pris une dose de 2 g de RBAC trois fois par jour pendant 8 semaines ou un placebo équivalent. Soixante-quatre participants ont terminé l'essai, les groupes RBAC et placebo ayant tous deux montré une nette amélioration des symptômes pendant la durée de l'étude, sans différence significative entre les groupes.

Cependant, le score CFQ (échelle physique) du groupe RBAC était inférieur de 0,3 (IC à 95 % : 2,6 à 3,2) à celui du groupe placebo, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif. L'étude a émis l'hypothèse qu'un mécanisme potentiel du RBAC sur le CFS est l'augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK). Des recherches antérieures ont montré que le CFS est associé à une faible activité des cellules NK et que le RBAC peut augmenter l'activité des cellules NK (Pérez-Martínez et al. [2015](#)). Cependant, les recherches de McDermott et al. ([2006](#)) n'ont pas mesuré l'activité des cellules NK.

12.4 Rhume

Les maladies les plus courantes chez l'homme sont les infections aiguës des voies respiratoires supérieures, y compris le rhume et la grippe, qui sont des syndromes causés par des virus. Il existe un chevauchement important dans l'étiologie et les symptômes du rhume et de la grippe (Eccles [2005](#)). Par exemple, les virus du rhume tels que le virus respiratoire syncytial sont responsables de nombreuses maladies de type grippal, tandis que les virus de la grippe sont à l'origine de 5 à 15 % des rhumes (Zambon et al. [2001](#)). Environ 30 à 50 % de tous les rhumes courants sont causés par des rhinovirus, et 10 à 15 % par des coronavirus (Heikkinen et Järvinen [2003](#)).

Dans le contexte des rhumes expérimentaux, le syndrome du rhume a été défini comme une maladie courte et bénigne avec des symptômes précoces de maux de tête, d'éternuements, de frissons et de maux de gorge, et des symptômes ultérieurs d'écoulement nasal, d'obstruction nasale, de toux et de malaise (Eccles [2005](#) ; Jackson et al. ([1958](#)). Le syndrome grippal se caractérise par une apparition soudaine de fièvre, de maux de tête, de toux, de maux de gorge, de myalgie, de congestion nasale, de faiblesse et de perte d'appétit (Monto et al. [2000](#)).

La compréhension des événements pathogènes à l'origine du rhume est le résultat d'études menées sur des volontaires infectés par des rhinovirus (Winther et al. [1986](#)). L'infection par le rhinovirus commence lorsque le virus se dépose dans la muqueuse nasale ou l'œil et se déplace vers le nasopharynx postérieur. La plupart des rhinovirus pénètrent dans les cellules épithéliales par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques tels que la molécule d'adhésion intercellulaire-1. Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus se réplique rapidement et est détectable dans les 8 à 10 heures suivant l'inoculation intranasale (Heikkinen et Järvinen [2003](#)). L'excrétion du virus, lorsque les particules virales sortent par exemple en parlant ou en mangeant, atteint son maximum le deuxième jour après l'inoculation intranasale et reste détectable jusqu'à 3 semaines après l'infection.

La détérioration de la fonction du système immunitaire avec le vieillissement est appelée immunosénescence (Gruver et al. [2007](#)). En raison de la réduction de la fonction immunitaire, les personnes âgées sont plus sensibles aux infections et présentent un risque accru de complications et d'hospitalisations (Laue et al. [2021](#)). Il a été démontré que la réponse immunitaire à la vaccination chez les personnes âgées est plus faible que chez les adultes plus jeunes. Pour protéger les personnes âgées des maladies infectieuses, de nouvelles stratégies telles que les interventions nutritionnelles qui renforcent la réponse immunitaire pourraient améliorer la santé et réduire le risque de maladie (Elsaid et al. [2020](#)).

L'administration orale du RBAC pour prévenir le rhume a été étudiée chez 50 personnes âgées de 70 à 95 ans (Maeda et al. [2004](#)). La conception de la recherche impliquait une étude croisée en double aveugle utilisant du son de riz soluble dans l'eau comme contrôle. Trente-six participants ont terminé l'essai, sans aucun retrait dû à des effets secondaires des aliments expérimentaux. Les résultats ont montré que la durée moyenne des symptômes du rhume était de 2,6 jours pour le son de riz hydrosoluble et de 1,2 jour pour le RBAC. En outre, le score total des symptômes pour le groupe de traitement au son de riz hydrosoluble était trois fois plus élevé que celui du groupe de traitement au RBAC. L'étude a conclu que le RBAC était bénéfique pour réduire le stress physique associé aux infections aiguës des voies respiratoires.

Dans une autre étude d'Elsaid et al. ([2021](#)), l'incidence des syndromes grippaux a été étudiée chez des participants âgés recevant un complément alimentaire à base de RBAC. Il s'agissait d'un essai clinique en double aveugle contrôlé par placebo mené auprès de 80 personnes âgées en bonne santé de plus de 55 ans, 40 hommes et 40 femmes, qui ont reçu soit un placebo, soit un complément alimentaire à base de RBAC (500 mg/jour) pendant 3 mois. L'incidence des syndromes grippaux a été confirmée cliniquement selon les critères de définition de cas de l'OMS. Les résultats ont montré que, dans le groupe ayant reçu le RBAC, le taux d'incidence et la densité d'incidence des syndromes grippaux étaient de 5,0 % et 0,57 cas pour 1 000 jours-personnes, contre 22,5 % et 2,95 cas pour 1 000 jours-personnes dans le groupe placebo. Une évaluation supplémentaire chez six participants du groupe RBAC a révélé une activité des cellules NK significativement accrue par rapport aux niveaux de base et à six autres participants du groupe placebo. En outre, plusieurs détectations virales et réponses antivirales ont été significativement régulées à la hausse dans le groupe RBAC. Ces résultats suggèrent que le RBAC présente des effets prophylactiques contre un large spectre d'infections virales respiratoires qui méritent d'être étudiés plus en détail.

12.5 Diabète

Le diabète sucré (DS) est un groupe de troubles caractérisés par une hyperglycémie résultant d'une résistance à l'insuline, d'une sécrétion inadéquate d'insuline ou d'une sécrétion excessive de glucagon (Alam et al. [2014](#)). Le diabète peut entraîner une série de complications impliquant des troubles microvasculaires, macrovasculaires et neuropathiques. Le traitement du diabète est basé sur l'étiopathologie. Le plus souvent, le diabète est subdivisé en diabète de type 1 et diabète de type 2 (Blair [2016](#)). Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui survient lorsque ~90 % des cellules β pancréatiques sont détruites. Le diabète de type 2, plus courant, représente 90 à 95 % des cas et se caractérise par une altération progressive de la régulation du glucose due à une combinaison de dysfonctionnement des cellules β pancréatiques et de résistance à l'insuline (Alam et al. [2014](#)). En outre, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents du diabète de type 2 impliquent la génération d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces réactives de l'azote par l'activation de produits terminaux de glycation avancée, de flux de polyols, d'hexosamine et de voies de la protéine kinase C (Folli et al. [2011](#) ; Hameed et al. [2015](#)), ce qui entraîne un stress cellulaire. En conséquence, cela évolue vers le développement d'une résistance à l'insuline, d'un dysfonctionnement cellulaire et d'une altération de la tolérance au glucose. Plusieurs protéines de signalisation impliquées dans l'inflammation, telles

que le TNF- α , l'IL-1 β et l'interféron- γ , sont également régulées à la hausse, ce qui entraîne une résistance à l'insuline et une hyperglycémie (Rachana et al. [2015](#)).

Dans un article de synthèse de Saji et al. ([2019](#)), l'effet des composés bioactifs dérivés du son de riz dans le diabète de type 2 a été mis en évidence. Il a été démontré que ces composés, tels que les polyphénols, le tocotriénol et l'oryzanol, améliorent les voies précurseurs associées au diabète de type 2, notamment l'hyperglycémie, l'hypertension et l'hyperlipidémie. Dans une étude menée par Alauddin et al. ([2016](#)) sur des rats hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, un traitement de 4 semaines à base de son de riz fermenté a montré plusieurs résultats favorables, tels qu'une réduction de l'hypertension, de l'insuline, du glucose et du cholestérol total. Ces résultats suggèrent que l'extrait de son de riz tel que le RBAC pourrait offrir un potentiel thérapeutique pour le diabète par le biais de multiples voies.

À l'heure actuelle, aucun essai clinique sur l'homme n'a été publié pour démontrer les effets thérapeutiques potentiels du RBAC chez les patients diabétiques. Cependant, dans un essai clinique sur l'animal mené par Ohara et al. ([2002](#)), l'effet du RBAC sur la tolérance au glucose chez des rats adultes a été étudié. Le diabète a été induit chez les animaux de laboratoire par la streptozotocine (STZ), un antibiotique qui provoque la destruction des cellules β des îlots pancréatiques. La procédure expérimentale comprenait une intervention alimentaire consistant en 1,7 % de cellulose ou 1,7 % de cellulose plus 1 % de RBAC pendant 60 jours. Le test de tolérance au glucose a été effectué après 20 heures de jeûne le 58e jour. Les résultats ont montré que les rats diabétiques nourris avec de l'ALAC avaient des taux de glucose significativement plus bas ($P < 0,05$) 30 minutes après avoir été nourris avec du glucose (2 g/kg de masse corporelle) par rapport au régime de contrôle. Des tests supplémentaires ont également révélé un taux de cholestérol plus bas chez les rats nourris avec de l'ALAC par rapport aux animaux témoins. Ces résultats suggèrent que la supplémentation en ALAC atténue les taux de glucose sanguin ainsi que le métabolisme des lipides chez les rats diabétiques.

Ohara et al. ([2000](#)) ont également étudié l'effet du RBAC sur les préférences gustatives chez des rats diabétiques induits par la STZ. Les rats témoins ont reçu 0,5 % d'alginate de sodium, et les rats expérimentaux ont reçu 0,5 g/kg de masse corporelle de RBAC. Un test de préférence à deux bouteilles a été réalisé avec de l'eau déminéralisée et une solution aromatisée. Les rats ont été divisés en quatre groupes : acide citrique (acide) + eau déminéralisée, saccharine sodique (sucré) + eau déminéralisée, glutamate monosodique (salé) + eau déminéralisée ou quinine (amer) + eau déminéralisée. Les résultats ont montré que la consommation d'eau était réduite chez les rats ayant reçu le RBAC, ce qui suggère que la polyurie induite par la STZ était améliorée. Les triglycérides sériques et le cholestérol total ont diminué avec l'administration de RBAC, bien que l'insuline sérique et le glucose soient restés respectivement faibles et élevés. Les rats diabétiques ont montré une aversion significative pour l'acide citrique (acidité) et la quinine (amertume) par rapport aux rats témoins. L'étude a conclu que le RBAC peut être utile comme complément alimentaire pour le traitement du diabète.

12.6 Syndrome du côlon irritable

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est un trouble gastro-intestinal fonctionnel qui touche entre 5 et 10 % des individus en bonne santé et qui, chez la plupart des

personnes, évolue par poussées et rémissions (Ford et al. [2020](#)). La physiopathologie du SCI n'est pas entièrement comprise. Cependant, il a été démontré qu'il existe une communication perturbée entre l'intestin et le cerveau, entraînant des troubles de la motilité, une hypersensibilité viscérale et une altération du traitement du système nerveux central. Les symptômes comprennent des douleurs abdominales avec un changement de la forme ou de la fréquence des selles. Il existe trois principaux sous-types de SCI. Le SCI-D est principalement associé à la diarrhée, le SCI-C est affecté par la constipation et le troisième sous-type est lié à des symptômes mixtes de constipation et de diarrhée (Bruta et al. [2021](#)). Il existe également des preuves d'une inflammation muqueuse de bas grade et/ou d'un dysfonctionnement immunitaire dans le tractus gastro-intestinal inférieur (Barbara et al. [2004](#)). Le traitement du SCI est souvent ciblé sur le symptôme prédominant que le patient ressent (Talley et al. [2015](#)). Des interventions pharmacologiques telles que les modulateurs centraux ou les antagonistes des récepteurs 5-HT3 peuvent être utilisées pour les cas plus graves. Cependant, les traitements ne sont souvent pas suffisamment efficaces et le trouble a un impact négatif considérable sur la qualité de vie (QdV).

Les effets thérapeutiques de la supplémentation en fibres alimentaires solubles ont déjà été étudiés dans le cadre du SCI à prédominance diarrhéique ou de type mixte. Dans le cadre de la recherche menée par Kamiya et al. ([2014](#)), 40 patients atteints du SCI ont été répartis au hasard dans un groupe de traitement par fibres alimentaires solubles ou un groupe placebo. Le groupe RBAC a consommé 1 g × 2 par jour, et le groupe témoin a consommé une poudre placebo contenant des fibres alimentaires. Les symptômes du SCI et l'efficacité thérapeutique ont été évalués subjectivement par les patients après 4 semaines d'administration. L'étude a révélé que l'évaluation globale des symptômes s'était améliorée de 63,2 % dans le groupe RBAC contre 30 % dans le groupe placebo, ce qui était statistiquement significatif ($P < 0,05$). De plus, le groupe ayant reçu le complément a montré une réduction significative des scores de diarrhée et de constipation ainsi que de la valeur de la protéine C-réactive (CRP). En revanche, aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe placebo. Ces résultats indiquent que l'administration du complément a amélioré les symptômes du SCI, ce qui pourrait être lié aux effets anti-inflammatoires et/ou immunomodulateurs de ce complément.

12.7 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire progressive associée à des effets articulaires et systémiques (Choy [2012](#)). La cause exacte est inconnue, mais une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux contribue au processus pathologique. Plus de 80 % des patients sont porteurs d'un épitope partagé du groupe HLA-DRB1*04 (Smolen et al. [2007](#)). L'épitope partagé est une séquence de cinq acides aminés qui constitue le facteur de risque génétique le plus important (Fu et al. [2018](#)). Le risque de polyarthrite rhumatoïde est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. D'autres facteurs de risque tels que le tabagisme et les événements de vie défavorables sont associés à l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde (McInnes et Schett [2011](#)). Le traitement pharmacologique comprend des médicaments qui agissent sur les voies immuno-inflammatoires dans la PR, tels que les antirhumatismaux modificateurs

de la maladie et les agents biologiques, bien que la fréquence et le degré de réponse soient limités (Smolen et al. [2007](#)).

L'administration de RBAC dans le rhumatisme chronique a été étudiée dans huit cas de patients par Ichihashi ([2004](#)). Le RBAC a été administré à raison de 1 à 3 g/jour pendant 6 à 12 mois afin d'observer les changements au niveau des symptômes subjectifs, de la qualité de vie et de la CRP plasmatique. Les résultats ont montré que trois patients ont bien répondu au supplément de RBAC. Par exemple, le cas 1 était une femme de 78 ans qui était presque alitée et qui présentait des douleurs intenses, des difficultés à marcher et une destruction osseuse progressive. Les tests sérologiques ont révélé un indice de PR de ++, un facteur rhumatoïde (FR) de 65 UI/ml et une protéine C réactive (PCR) de 2,0 mg/dl. Après une semaine de traitement par RBAC, cette patiente a ressenti un soulagement de la douleur dans les mains et les pieds et a mieux dormi. Au bout d'un mois, elle pouvait marcher à l'aide d'un déambulateur. Après 8 mois d'administration de RBAC, le test de la PR était négatif, la FR avait été réduite à 14 UI/ml et la CRP à 0,6 mg/dl. En outre, trois des huit patients ont constaté une amélioration des symptômes subjectifs, en particulier de la douleur et de la qualité de vie. Des améliorations ont également été observées dans les évaluations sérologiques telles que l'indice de PR et la CRP. Chez deux de ces patients, les stéroïdes anti-inflammatoires n'étaient plus nécessaires et la dose a été réduite chez le troisième patient.

12.8 Conclusion

Des recherches antérieures préconisent l'utilisation du RBAC comme aliment fonctionnel pour favoriser la santé humaine. Dans la NAFLD, le RBAC a montré une diminution de l'enzyme ALP hépatique par rapport au groupe témoin, ce qui suggère une réduction des lésions hépatiques dans le groupe RBAC. Pour le CFS, plusieurs traitements pharmacologiques se sont avérés inefficaces. Cependant, il a été démontré que le RBAC associé à l'oncothermie réduit les symptômes de fatigue chez les patients cancéreux atteints du CFS. Dans le rhume, il a été démontré que le RBAC réduisait le taux d'incidence et la densité des maladies de type grippal, potentiellement grâce à une activité accrue des cellules NK. Dans le diabète de type 2, le RBAC pourrait présenter un potentiel thérapeutique grâce à plusieurs composés bioactifs tels que les polyphénols, le tocotriénol et l'oryzanol. Pour le SCI, l'évaluation globale des symptômes s'est améliorée avec la supplémentation en RBAC. Dans la PR, des études de cas sur l'utilisation du RBAC révèlent des améliorations de la capacité de marche, des scores de douleur et des marqueurs sérologiques tels que l'indice de PR et la CRP. Les mécanismes sous-jacents potentiels de l'influence du RBAC sur le processus pathologique sont dus à leurs composés bioactifs qui présentent des effets anti-inflammatoires et/ou immunomodulateurs. Bien que des preuves substantielles indiquent l'utilisation du RBAC comme thérapie complémentaire, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour expliquer les mécanismes d'altération de la physiopathologie des voies de la maladie.

Références

- Afari N, Buchwald D (2003) Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 160:221–236
- Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA (2014) General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol* 126:211–222
- Alaiddin M, Shirakawa H, Koseki T, Kijima N, Ardiansyah, Budijanto S et al (2016) Fermented rice bran supplementation mitigates metabolic syndrome in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *BMC Complement Altern Med* 16:442
- Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, Gupta M (2021) Fatty liver. In: StatPearls [internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441992/>
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D et al (2004) Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 126:693–702
- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G (2010) Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 28:155–161
- Blair M (2016) Diabetes mellitus review. *Urol Nurs* 36:27–36
- Bruta K, Vanshika, Bhasin K, Bhawana (2021) The role of serotonin and diet in the prevalence of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Transl Med Commun* 6:1
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55:2005–2023
- Cho HJ, Skowera A, Cleare A, Wessely S (2006) Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Curr Opin Psychiatry* 19:67–73
- Choy E (2012) Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 51:v3–v11
- Eccles R (2005) Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 5:718–725
- Elsaid AF, Fahmi RM, Shaheen M, Ghoneum M (2020) The enhancing effects of ImunoBran/MGN-3, an arabinoxylan rice bran, on healthy old adults' health-related quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Qual Life Res* 29:357
- Elsaid AF, Agrawal S, Agrawal A, Ghoneum M (2021) Dietary supplementation with ImunoBran/ MGN-3 increases innate resistance and reduces the incidence of influenza-like illnesses in elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Nutrients* 13:4133
- Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A et al (2011) The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev* 7:313–324
- Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M (2020) Irritable bowel syndrome. *Lancet* 396:1675–1688
- Fu J, Nogueira SV, van Drongelen V, Coit P, Ling S, Rosloniec EF et al (2018) Shared epitope-aryl hydrocarbon receptor crosstalk underlies the mechanism of gene-environment interaction in autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:4755–4760
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121:953–959
- Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD (2007) Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 211:144–156
- Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA (2015) Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes* 6:598–612
- Heikkinen T, Järvinen A (2003) The common cold. *Lancet* 361:51–59
- Hickie I, Koschera A, Hadzi-Pavlovic D, Bennett B, Lloyd A (1999) The temporal stability and co-morbidity of prolonged fatigue: a longitudinal study in primary care. *Psychol Med* 29:855–861

- Ichihashi K (2004) Experience with administration of ImunoBran in patients with chronic rheumatism. *Clin Pharmacol Ther* 14:459–463
- Jackson GG, Dowling HF, Spiesman IG, Boand AV (1958) Transmission of the common cold to volunteers under controlled conditions. I. The common cold as a clinical entity. *AMA Arch Intern Med* 101:267–278
- Johnston S, Brenu EW, Staines D, Marshall-Gradisnik S (2013) The prevalence of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clin Epidemiol* 5:105–110
- Jordan KM, Landis DA, Downey MC, Osterman SL, Thurm AE, Jason LA (1998) Chronic fatigue syndrome in children and adolescents: a review. *J Adolesc Health* 22:4–18
- Kamiya T, Shikano M, Tanaka M, Ozeki K, Ebi M, Katano T et al (2014) Therapeutic effects of ImunoBran, modified arabinoxylan rice bran, in improving symptoms of diarrhea predominant or mixed type irritable bowel syndrome: a pilot, randomized controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:828137
- Kenyon J (2001) A descriptive questionnaire-based study on the use of ImunoBran (MGN3), in chronic fatigue syndrome. *Townsend Lett Dr Patients* 220:48–50
- Krupp LB, Mendelson WB, Friedman R (1991) An overview of chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 52:403–410
- Laue C, Stevens Y, van Erp M, Papazova E, Soeth E, Pannenbeckers A et al (2021) Adjuvant effect of orally applied preparations containing non-digestible polysaccharides on influenza vaccination in healthy seniors: a double-blind, randomised, controlled pilot trial. *Nutrients* 13:2683
- Lewis JE, Atlas SE, Higuera OL, Fiallo A, Rasul A, Farooqi A et al (2018) The effect of a hydrolyzed polysaccharide dietary supplement on biomarkers in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018:1751583
- Lombardi R, Onali S, Thorburn D, Davidson BR, Gurusamy KS, Tsochatzis E (2017) Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD011640
- Maeda H, Ichihashi K, Fujii T, Omura K, Zhu X, Anazawa M et al (2004) Oral administration of hydrolyzed rice bran prevents the common cold syndrome in the elderly based on its immuno- modulatory action. *Biofactors* 21:185–187
- McDermott C, Richards SCM, Thomas PW, Montgomery J, Lewith G (2006) A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (ImunoBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM* 99:461–468
- McInnes IB, Schett G (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 365:2205–2219
- Mendez-Encinas MA, Carvajal-Millan E, Rascon-Chu A, Astiazaran-Garcia HF, Valencia-Rivera DE (2018) Ferulated arabinoxylans and their gels: functional properties and potential application as antioxidant and anticancer agent. *Oxid Med Cell Longev* 2018:22
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J (2000) Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 160:3243–3247
- Ohara I, Tabuchi R, Onai K, Econ MH (2000) Effects of modified rice bran on serum lipids and taste preference in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr Res* 20:59–68
- Ohara I, Onai K, Maeda H (2002) Modified rice bran improves glucose tolerance in NIDDM adult rats given streptozotocin as neonates. *Stud Aichi Gakusen Univ* 37:17–23
- Ooi SL, Pak SC, Micalos PS, Schupfer E, Lockley C, Park MH et al (2021) The health-promoting properties and clinical applications of rice bran arabinoxylan modified with shiitake mushroom enzyme—a narrative review. *Molecules* 26:2539
- Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA (2012) The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int* 32:701–711
- Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L, Hernández-Jiménez E, López-Collazo E, Zerbes P et al (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17:601–612
- Petrovics G, Szigeti G, Hamvas S, Máté Á, Betlehem J, Hegyi G (2016) Controlled pilot study for cancer patients suffering from chronic fatigue syndrome due to chemotherapy treated with ImunoBran (MGN-3-Arabinoxylane) and targeted radiofrequency heat therapy. *Eur J Integr Med* 8:29–35

- Rachana, Thakur S, Basu S (2015) Oxidative stress and diabetes. In: Rani V, Yadav UCS (eds) Free radicals in human health & diseases. Springer, New Delhi, pp 241–257
- Rinella ME (2015) Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 313:2263–2273
- Saji N, Francis N, Schwarz LJ, Blanchard CL, Santhakumar AB (2019) Rice bran derived bioactive compounds modulate risk factors of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: an updated review. *Nutrients* 11:2736
- Schupfer E, Pak SC, Wang S, Micalos PS, Jeffries T, Ooi SL et al (2021) The effects and benefits of arabinoxylans on human gut microbiota – a narrative review. *Food Biosci* 43:101267
- Schwartz JM, Reinus JF (2012) Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 16:659–666
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P (2007) New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 370:1861–1874
- Talley NJ, Holtmann G, Walker MM (2015) Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol* 50:601–613
- Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T (2014) Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20:8393–8406
- Winther B, Gwaltney JMJ, Mygind N, Turner RB, Hendley JO (1986) Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA* 256:1763–1767
- Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM (2001) Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 358:1410–1416
- Zheng S, Sugita S, Hirai S, Egashira Y (2012) Protective effect of low molecular fraction of MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, on acute liver injury by inhibition of NF- κ B and JNK/MAPK expression. *Int Immunopharmacol* 14:764–769

Index

A

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), 83
Adenocarcinoma, 37, 86–88
Ageing, 149
Aging, 33, 34, 38, 114, 115, 122
AIDS, 126, 128, 129
Akt, 49
Alanine transaminase (ALT), 135, 136, 141, 142, 147
Alkaline phosphatase (ALP), 142, 147, 153
Alzheimer's disease, 61, 144, 122
Angiogenesis, 44, 48, 81
Anti-allergic, 116
Antiangiogenesis, 48, 127
Anti-bacteria, 44
Anticancer, 26, 44, 94, 105, 115, 117
Anti-complementary, 43
Antigen-presenting cells (APCs), 45, 47
Anti-inflammatory, 56–63, 106, 108, 115, 119, 120–122, 127, 136
Antioxidant, 22, 26, 43–51, 95, 114, 116, 119, 127, 137, 146
Anti-PD-1/PD-L1 agents, 32
Antiproliferation, 26, 49, 50, 127
Antiviral, 26, 128, 140
Arteriosclerosis, 120, 122
Aspartate transaminase (AST), 135, 136, 140, 141, 147
Atherosclerosis, 120, 122

B

B cell, 26, 44, 46, 47, 56, 106, 116, 127, 130
Biological response modifiers (BRM), 56, 105, 114, 127
BLT-esterase, 34

C

CA 19-9, 89
Carboplatin, 86
Carcinoembryonic antigen (CEA), 89
Carcinogenesis, 70, 117, 119, 120
Carcinogenic, 49
Catalase (CAT), 32
CD107a, 34
CD14, 45, 60, 138
CD16, 32
CD25, 37, 46
CD39, 57
CD4, 46, 126, 140
CD54, 37
CD69, 37
CD73, 57
CD8, 46, 102, 128, 140
CD80, 45
CD83, 45
CD86, 45
CD95, 49
Chemotherapy, 50, 70–72, 86, 88, 96, 100, 102, 103, 108
Chronic fatigue syndrome (CFS), 108, 146, 147
Circulating tumour cells (CTC), 109
Cisplatin, 88, 116
c-Jun N-terminal kinase, 60, 138
Cluster of differentiation (CD) 22, 102
Computerized tomography (CT) scan, 86
Cortisol, 73
COX-2, 57, 61, 62
C-reactive protein (CRP), 60, 62, 101, 122, 152
CT scan, 88, 89
Cytokines, 44–46, 56, 81, 101, 104, 106, 109, 127, 136
Cytotoxic, 34, 81, 94
Cytotoxic T cells, 45, 81
Cytotoxicity, 32

D

Daunorubicin, 50
 Dendritic cell (DC), 44, 45, 47, 56, 81, 106, 127
 Deoxyribonucleic acid (DNA), 47, 50, 94, 114, 117–120, 127
 Dermatitis, 57, 60, 142
 D-galactosamine, 135–137, 147
 Diabetes, 43, 59, 114, 146, 150, 151

E

Erlotinib, 86
Escherichia coli, 44, 46

F

FACT-G, 100
 Ferulic acid, 24, 57–62
 Free radicals, 47, 94

G

Gamma radiation, 48
 Gemcitabine, 87, 89, 90
 Gentamycin, 85
 Glutathione, 47, 135
 Glutathione peroxidase (GPx), 47
 Glycaemia, 23, 150
 Growth factor receptor (GFR)
 inhibitors, 85, 86, 90

H

Haematopoietic, 48
Helicobacter pylori, 119
 Hematopoietic, 95, 122
 Hepatitis, 134–140
 Hepatocellular carcinoma (HCC), 37, 76, 120
 Hepatotoxicity, 137
 Histamine, 116

I

ICAM-1, 34, 57, 61
 IFN, 105
 IFN- α , 45
 IFN- γ , 26, 33, 43, 46, 60, 140, 141
 IFN- λ , 43
 Immunomodulator, 83
 IkB- α , 60, 61, 139
 IL-1, 102, 137
 IL-10, 44–46, 56, 57, 62, 81
 IL-12, 44, 45, 57, 81, 105
 IL-12p40, 45
 IL-12p70, 45
 IL-13, 46
 IL-15, 105
 IL-15, 45
 IL-17, 45, 62

IL-18, 60, 105, 137–139, 141
 IL-1 α , 62
 IL-1 β , 45, 57, 60, 62, 150
 IL-2, 33, 43, 45, 105
 IL-21, 45, 105
 IL-4, 57, 81, 86
 IL-6, 44–46, 57, 60–62
 IL-7, 105
 IL-8, 44, 46, 62
 IL-9, 46
 Immune surveillance, 71
 Immunoglobulin A, 73
 Immunoglobulin E (IgE), 60
 Immunoglobulin (Ig) G, 115
 Immunomodulator, 26, 33, 43–51, 84, 94, 96, 105, 108, 114, 116, 127
 Immunostimulatory, 56
 Immunosuppression, 44
 Immunosurveillance, 49, 82, 105
 Immunotherapy, 32, 70–72, 83
 Inducible nitric oxide synthase (iNOS), 57
 Inflammatory conditions, 51, 114–122
 Inflammatory disease, 122
 iNOS, 61
 Interleukin (IL)-2, 32
 Irritable bowel syndrome (IBS), 62, 146, 151

J

JAK2-STAT3, 62

L

Leukotriene B4, 60
 Lipid peroxidation, 47
 Lipopolysaccharide (LPS), 37, 56, 134
 Lymphokine-activated killer (LAK), 32

M

Macrophages, 26, 44, 57, 62, 81, 101, 103, 105, 116, 118, 121
 Major histocompatibility complex (MHC)-I, 81, 83, 86, 88
 Malignancy, 33
 Malnutrition, 75, 103
 Melanoma, 32
 Messenger ribonucleic acid (mRNA), 60, 136, 138, 140
 Metastasis, 44, 72, 96, 100, 108, 109
 Microinflammation, 121
 Mistletoe lectin, 96, 108
 Mitogen-activated protein kinase (MAPK), 60, 88, 138, 139
 Multiple myeloma, 47, 50, 76
 Mutagenicity, 26

N

Natural killer (NK) cells, 26, 32–38, 43, 50, 56, 81–82, 86, 90, 96, 105, 115, 116, 127, 135, 140, 149, 153
 Neuroblastoma, 37
 Neuroinflammation, 103
 Neutrophils, 44, 46, 96, 118, 121
 Nitric oxide (NO), 44, 57, 60
 NKG2D, 85–87, 90
 Nonalcoholic FLD (NAFLD), 135, 141, 146, 147, 153
 Nuclear factor- κ B (NF- κ B), 57–62, 138, 139

O

Oncothermia therapy, 108, 148, 153

P

Paclitaxel, 50, 86, 89
 Pancreatic carcinoma, 82
 Pathogen-associated molecular pattern (PAMP) molecules, 83–84
 Phagocytes, 56, 83
 Phagocytosis, 44, 105
 Polyclonal antibodies, 115
 Proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ), 61
 Prostaglandin, 57, 61

Q

QLQ-C30, 100, 101, 104

R

Radiotherapy, 48, 70–72, 94–97, 103
 Reactive oxygen species, 74
 Recombinant IFN, 33
 Rheumatoid arthritis (RA), 60, 146, 152
 Ribonucleic acid (RNA), 114, 120, 126, 127

S

SGOT, 38
 SGPT, 38
 Superoxide dismutase (SOD), 47

T

T cells, 26, 44, 46, 47, 56, 81, 82, 106, 116, 126, 140
 TNF- α , 8, 43, 44, 46, 57, 60–62, 102, 150
 Toll-like receptor 4 (TLR4), 56, 60, 138, 139
 Toll-like receptors (TLR), 83
 Toxicities, 26, 38, 48, 94, 96, 100, 103
 Treg cells, 47

V

Vascular endothelial growth factors (VEGFs), 48

ImunoBran Luxembourg et France

MSA-LUX, S.à r.l.-S, 72, rue Adolphe Fischer, L-1520 Luxembourg

GSM : +352 661 666 878, e-mail : imuno@imunobran.lu

www.imunobran.lu