

Áttekintő cikk

A laborból a gyakorlatba: Az arabinoxilán rizskorpa (MGN-3/Biobran) egyre terjedő alkalmazása a rák immunterápiában

Ghoneum M*

Fülörorrgészeteti Tanszék, Charles Drew Orvosi és Tudományegyetem, USA

* **Levelező szerző:** Mamdooh Ghoneum, Charles Drew University of Medicine and Science, Department of Otolaryngology, 1621 E. 120th Street, Los Angeles, California 90059, USA

Érkezett: 2016. július 25.; **Jóváhagyás:** 2016. augusztus 23.; **Kiadás:** 2016. augusztus 26.;

Összefoglalás

A Biobran/MGN-3 készítmény denaturált hemicellulóz, amely rizskorpa-hemicellulózból, a Shitake gomba több szénhidráthidrolízis-enzimje segítségével készül. Az elmúlt 24 év során alapvető kutatási célunk volt az MGN-3 készítmény bioterápiás aktivitásának vizsgálata a rák gyógyítása kapcsán, a készítmény immunrendszer-aktiválási képessége miatt. Ezt a célt in vitro, állatokon és embereken végzett gyógyszervizsgálatokkal kutattuk. A jelen áttekintés az MGN-3 készítmény immunmoduláló hatásait és rákgyógyszerként történő hasznosíthatóságát taglalja. In vitro tanulmányok kimutatták, hogy a különféle, emberekből és egerekből származó rákos sejtvonalakultúrákban a sejtek túlélési aránya csökkent az MGN-3 készítmény hatására. Az in vivo tanulmányok azt is kimutatták, hogy az MGN-3 készítmény a tumor regresszióját indukálja számos állati eredetű tumormodellben, ideértve a gyomorrákot, a neuroblasztómát és az Ehrlich-féle karcinómát is. Ezen felül az MGN-3 készítmény rákellenes hatását embereken végzett számos klinikai gyógyszervizsgálat, ill. májrákos (HCC), valamint progresszív és részlegesen áttétes rákos betegeket leíró esettanulmány is igazolta. Azoknál, akiket a hagyományos terápián túl az MGN-3 készítménnyel is kezeltek, a kizárólag hagyományos terápiával kezelt páciensekkel összevetve a következőket mutatták ki: 1) kisebb mértékű rák rekurrenciát, 2) magasabb túlélési arányokat és 3) jobb életminőséget, amelyet a fizikai aktivitás, étvágy, alvás és emésztés, valamint a fájdalomérzet és szorongás csökkenése jellemezett.

A jelen áttekintés összefoglalja a preklinikai és klinikai kutatást, amely a Biobran MGN-3 készítménnyel kapcsolatban, annak első szabadalmaztatása óta (1992) történt. A számos állatkísérlet és emberi klinikai gyógyszervizsgálat, amely során többféle malignancia-típust is vizsgáltak, kimutatta, hogy az MGN-3 készítmény egy potens biológiai válaszmódosító anyag. Az MGN-3 készítmény növeli a rákellenes immunsejtek – pl. az NK és CD8+ T-sejtek – citotoxikus reakcióját a sejtek szemcséinek növelése és a IL-2 és IL-12 interferonok termelésének stimulálása segítségével, valamint a dendritikus sejtek természetes adjuvánsaként működik. Ezért az MGN-3 készítmény a dendritikus sejteken alapuló, gyulladás- és rákellenes oltási stratégiákban alkalmazható. Lényeges, hogy az MGN-3 készítmény egyedi biológiai válaszmódosító anyag, mivel biztonságos, nem ártalmas és nem hiporeszponzív hatású. Az MGN-3 készítmény egy új és ígéretes immunmoduláló adjuváns szer, amely a meglévő immunterápiás lehetőségeket egészítheti ki a rákos betegek esetén.

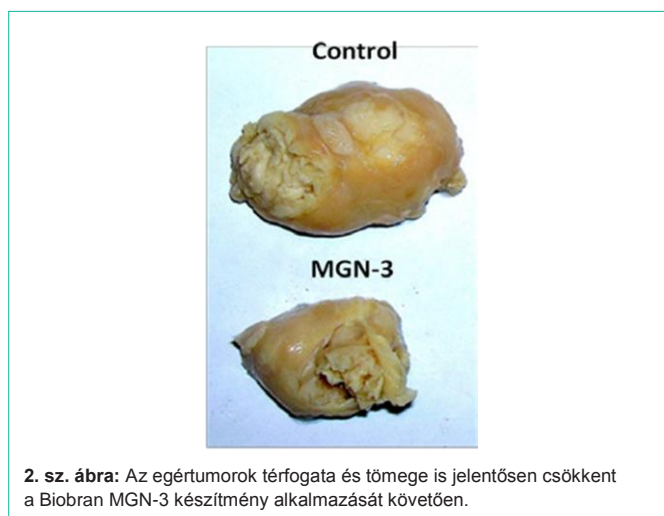
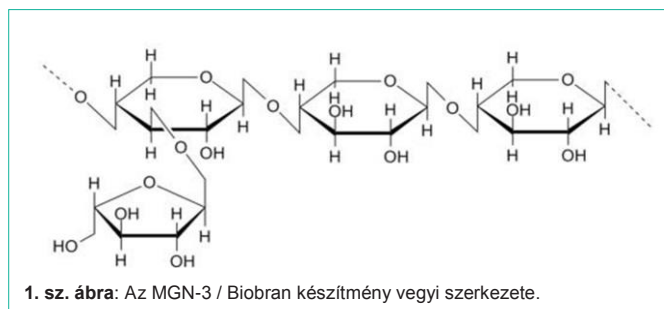
Kulcsszavak: Biobran; arabinoxilán, természetes gyilkos sejtek, dendritikus sejtek, biológiai válaszmódosító anyag

Bevezető

A kezelési lehetőségek terén az utóbbi évtizedben bekövetkezett haladás ellenére az Amerikai Egyesült Államokban a rák továbbra is a második leggyakoribb halálozási oknak számít [1]. Sajnos, a standard rákkezelés eredménye gyakran elszomorító a kezelés során beálló többféle gyógyszerrel szembeni rezisztencia (multidrog-rezisztencia – MDR) – megjelenése következtében. A multidrog-rezisztens sejtek jelentős hibatényezői a kemoterápiás szerek alkalmazásának, ami a páciensek többségénél jelentkező magas visszaeséssel jár [2, 3]. Ezért a rákos betegek túlélési esélyeinek növelése, valamint a tünetkezelés javítása érdekében nagy szükség van az új és jobb rákkezelési megoldásokra. Mára már az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute – NCI) is elismerte az immunterápia fontosságát a rákkezelésben. Az NCI, valamint az egyéb onkológiai egészségügyi szervezetek és szakemberek jelenleg is igyekeznek az immunrendszert csatasorba állítani a rák elleni harcban, ill. kiszélesíteni az immunterápia alkalmazását

az egyéb típusú rákkezelésekkel – pl. célzott terápia, a kemoterápia és sugárterápia – kombinálva.

Az immunterápiás rákkezelést az utóbbi időben növekvő érdeklődés kíséri, a rák elleni harc ígéretes megoldásának tartják. Ez a módszer a ráksejtek ellen a páciens saját immunrendszerét alkalmazza. Az immunrendszer működésének elmélete szerint az immunrendszer effektorsejtei képesek felismerni és megsemmisíteni a spontán módon felbukkanó rosszindulatú tumorsejteket. A tumorok akkor fejlődhetnek ki, amikor az átalakult sejtek áttörnek az immunrendszer védekezési mechanizmusán [4-6]. Az immunterápiában a biológiai válaszmódosító anyagok (BRM) célja, hogy aktiválják a szervezet immunrendszerének válaszreakcióját a rákos sejtek megsemmisítése érdekében. Gombákból és baktériumokból már számos biológiai válaszmódosító anyagot fejlesztettek ki, ezek azonban súlyos mellékhatásokkal rendelkeznek és hiporeszponzív hatásúak. A Biobran / MGN-3 készítmény – egy rizskorpából készült arabinoxilán – egy olyan biológiai válaszmódosító anyag,



amely rendelkezik a sikeres BRM anyagok két fontos jellemzőjével: 1) biztonságos, nem vagy csak minimális mértékben ártalmas [7-12]; és 2) nem hiporeszponzív hatású [13,14].

A korpa és rostanyagok csökkenthetik a rák kockázatát [15], pl. visszszoríthatják az egerek kolorektális ráksejtjeinek növekedését, ill. a béladenómák számát [17]. Más tanulmányok a rizskorpakivonatok és az ezekből származtatott termékek – pl. IP6, számos fitoszterol és triterpenoid [21] – rákellenes hatásával foglalkoztak [18, 19]. A jelen áttekintés bemutatja az MGN-3 készítménynek az utóbbi 24 év során végrehajtott, ellenőrzött laboratóriumi vizsgálatait. A kutatások kimutatták, hogy a készítmény transzlációs potenciállal rendelkezik, mint a rák kezelés új adjuváns szere – igazolták rákellenes hatását és azokat a mechanizmusokat, amelyek e hatás alapját képezik. Az MGN-3 készítmény kezelési potenciálját állatkísérletekkel és különböző típusú rosszindulatú daganatokban szenvedő pácienseken végzett gyógyszervizsgálatok segítségével mutatja be: többek között egy 3 évig tartó randomizált klinikai vizsgálattal, amely az MGN-3 készítmény májrák (HCC) elleni aktivitását vizsgálta [22].

Az MGN-3 készítmény rákellenes mechanizmusai közé tartozik a kemoterápiás szenzitizáció és az immunmoduláció. Az MGN-3 készítmény kemoterápiás szenzitizációs hatásának áttekintése előzőleg a [18] tanulmányban szerepelt. Ezért a jelen áttekintés az MGN-3 készítmény immunmoduláló hatására összpontosít, amely abban nyilvánul meg, hogy aktiválja az immunrendszer egyes fegyvereit, pl. az NK-sejteket [9,13,23-26] és a dendritikus sejteket [27-29], valamint a modulálja a citokinek – pl. interferonok [9, 23, 28, 29], IL-2 és IL-12 [25,28] – termelését. Ez a kutatási áttekintés bemutatja, hogy az MGN-3 készítmény transzlációs potenciállal rendelkezik, mint a rák kezelés új immunmoduláló adjuváns szere. További tanulmányok és klinikai vizsgálat elvégzése szükséges.

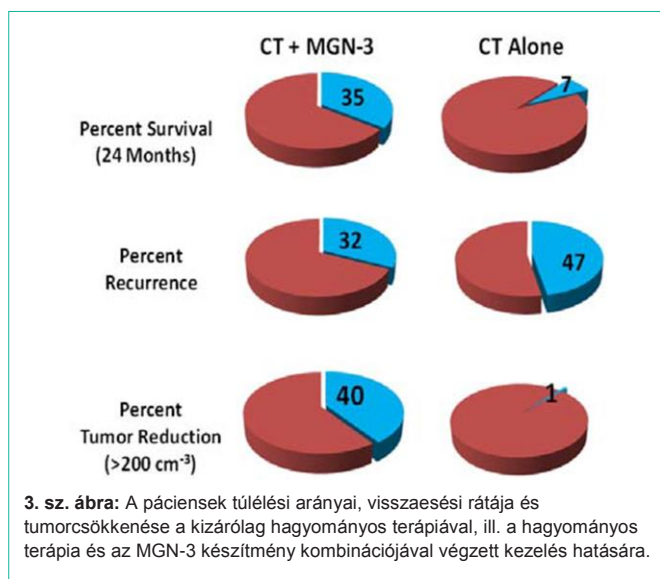
Preklinikai kutatás

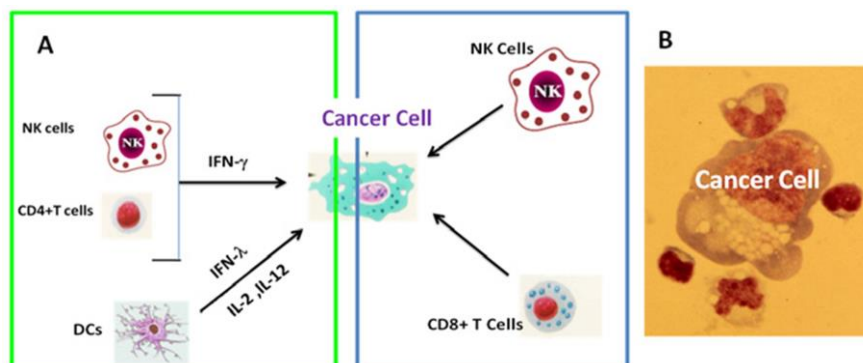
A kutatók preklinikai kutatásokat végeztek az MGN-3 készítmény rákellenes hatása kapcsán. A Biobran/MGN-3 készítmény denaturált hemicellulóz, amely rizskorpa-hemicellulózából, a Shitake gomba több szénhidráthidrolízis-enzimje segítségével készül [30]. Az MGN-3 készítmény fő vegyi összetevője egy arabinoxilán, amelynek fő láncában xilóz, mellékláncában arabinóz polimer található (1. sz. ábra). Korábbi kutatások kimutatták a különböző, emberből és egérből származó ráksejtvonalak túlélési rátáinak csökkenését az MGN-3 készítmény hatására. Az MGN-3 készítmény dózis- és időfüggő módon csökkentette az emberi MCF-7 és ZR-75-1 emlőrák-sejtek (BCC) túlélési rátáját, az egerek 4T1 áttétes emlőráksejtjeinek túlélési arányait [31-33], valamint az emberi mielóma multiplex U266 sejtvonal túlélési esélyeit [34].

Számos állati eredetű tumormodellben is kimutatták, hogy az MGN-3 készítmény visszaszorította a rákot. Ezek közé tartoznak a következők: 1) Ehrlich-karcinómasejtekkel fertőzött svájci albinó egerek. Az MGN-3 készítmény 25 napon át tartó napi alkalmazása (25 mg/testtömeg kg) jelentősen csökkentette a tumor nagyságát és tömegét (2. sz. ábra) [35]. 2) Karcinogén N-metil-N-nitro-nitrozoguanidin (MNNG) okozta gyomorrák Wistar patkányokban. Az MGN-3 készítmény 8 hónapon át tartó napi alkalmazása (40 mg/testtömeg kg) jelentősen csökkentette a diszpláziában és adenokarcinómában szenvedő állatok százalékarányát, valamint a Ki-67 tumormarker expresszióját [36]. 3) Neuroblasztómában szenvedő NOD-scidIL-2R γ null egerek. A neuroblasztóma növekedése jelentősen csökkent az MGN-3 készítménnyel stimulált NK-sejtekkel kezelt egerek esetén [26]. 4) Májrákos egerek. Az MGN-3-kezelés jelentősen csökkentette a májrák előfordulását a tumorban szenvedő állatok között (előkészületben levő cikk).

Klinikai kutatás

További tanulmányokat végeztek az MGN-3 készítmény rákellenes hatásával kapcsolatosan, klinikai vizsgálatok és esettanulmányok formájában. Egy hároméves randomizált klinikai vizsgálat is készült, amely az MGN-3 készítmény májrák (HCC) elleni aktivitását vizsgálta [22]. 68 májrákos páciens (I. és II. stádium) két csoportra osztottak: az első csoportot kizárólag a hagyományos terápiával kezelték, a második csoportot hagyományos terápiával és az MGN-3 készítménnyel (napi 1 g). A hagyományos terápiában transzarteriális kemoembolizáció,





4A és 4B ábrák: A Biobran MGN-3 készítmény növeli az egyes immunsejtek aktivitását a ráksejtek elleni harc során. (A) Séma: az immunrendszer rákellenes citotoxikus reakciójának, ill. az egyes citokinek termelésének az MGN-3 készítmény általi növelése. (B) Az MGN-3 készítmény elősegíti az egyes immunrendszeri sejtek kötődését a ráksejtekhez. Figyelemreméltóak a ráksejt-membránok kitérkedései és a vakuólumok jelenléte (Giemsa-festés).

perikután etanol-befecskendezéses terápia vagy a kettő kombinációja szerepel. Azoknál, akiket a hagyományos terápián túl az MGN-3 készítménnyel is kezeltek, a kizárólag hagyományos terápiával kezelt páciensekkel összevetve a következőket mutatták ki: 1) kisebb tumorméret; 2) kisebb mértékű rák rekurrencia; 3) nagyobb túlélési ráta; 4) alacsonyabb alfa-fetoprotein szint; és 5) alacsonyabb alanin-transzamináz szint (3. sz. ábra). Ezzel szemben más biológiai válaszmódosító anyagok – pl. PSK, lentinan, ill. OK-432 – semmilyen hatást nem mutattak ki a májrák gyógyítása során az 5-FU kezeléssel kombinálva [37]. Egy másik jelentős japán klinikai tanulmányban 205 progresszív és részlegesen áttétes rákbeteg kezelését tanulmányozták, akiket kemoterápiával és az MGN-3 készítménnyel (napi 3 g) kezeltek [38]. Az MGN-3 készítménnyel kezelt páciensek esetén megnövekedett a várható élettartam és jobb étvággal rendelkeztek. Egy másik tanulmányban, 16 db kemoterápiával és az MGN-3 készítménnyel (napi 3 g) 6 hónapig kezelt rákbeteg (IV. stádium) esetén, semmilyen testtömeg-változást nem mutattak ki, miközben nőtt az NK-sejtek aktivitásának mértéke [39]. Egy további tanulmányban, amelyben 5 rákbeteg szerepelt, az MGN-3 készítmény általi kezelést követően javultak a tumormarkerek értékei [40]. A közelmúltban Golombick és társai által Ausztráliában kiadott tanulmányban a szerzők az MGN-3 készítmény és a kurkumin kombinációjának hatását vizsgálták korai stádiumú B-sejtes limfoid malignancia páciensek kezelésekor (nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia, parázsló mielóma multiplex vagy 0/1 stádiumú krónikus limfocita-leukémia). Azok a páciensek, akik orális kurkuminterápiát kaptak legalább 6 hónapon át, ezt követően további 6 hónapon át kurkumin és az MGN-3 készítmény (napi 2 g) kombinációját kapták. A kombinált kezelés nagyobb neutrofil-számot mutatott ki a neutropeniás páciensek esetén, valamint csökkent eritrocita-szedimentációt (ESR) [41].

Az MGN-3 készítmény számos esettanulmányban került górcső alá. Egyik alkalommal egy orvoscsoport a floridai Jacksonville-i Mayo klinikán a következő módon írta le az MGN-3 készítmény általi kezelés hatását: "a tüdőben levő góccok mérete folyamatosan csökkent, a kezelés megkezdése után 34 hónappal a tumor számítógépes tomográfiai vizsgálattal kimutathatatlan volt" [42]. Egy másik alkalommal egy 64 éves, végső stádiumú, különösen rossz prognózissal rendelkező rákos nőt (rekurrens kolorektális rák áttéte a köldökben) kemoterápia és az MGN-3 készítmény kombinációjával kezelték, ami meghosszabbította az életét (2 évvel) és fenntartotta az életminőségét [43]. A közelmúltban Hajtó és társai Magyarországon és Svájcban két esetben teljes remissziót mutattak ki a kemoterápiát követően az MGN-3 készítmény segítségével végzett immunterápia kapcsán.

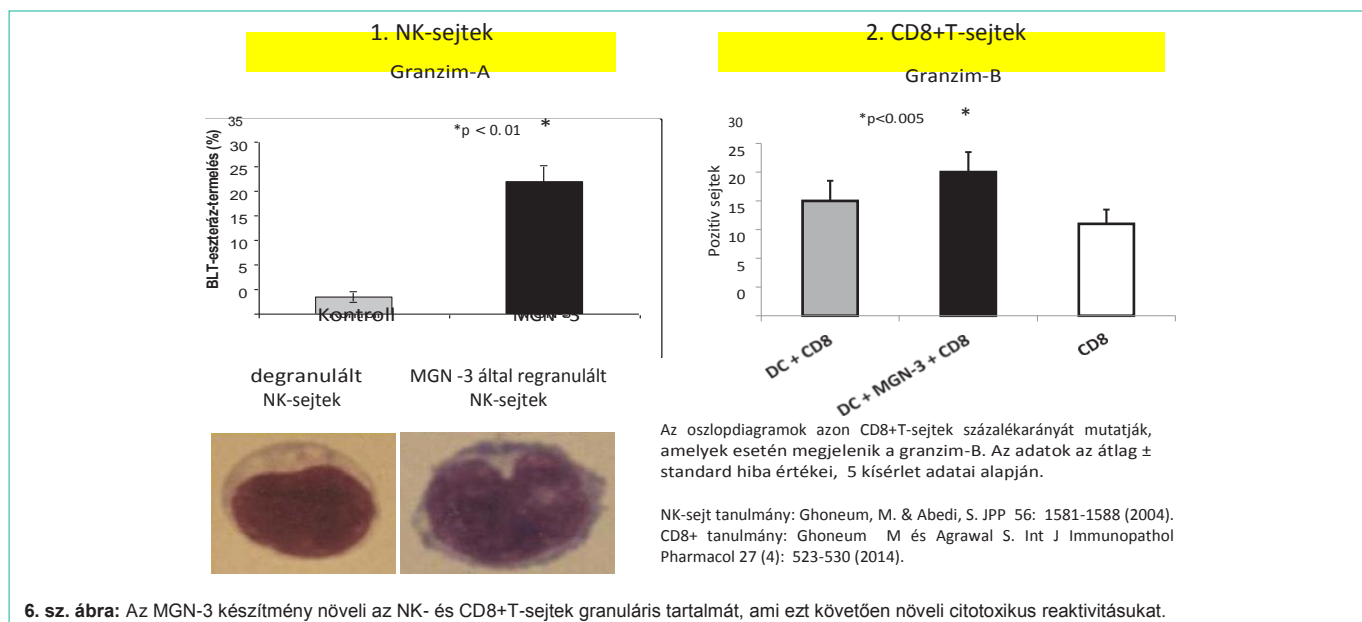
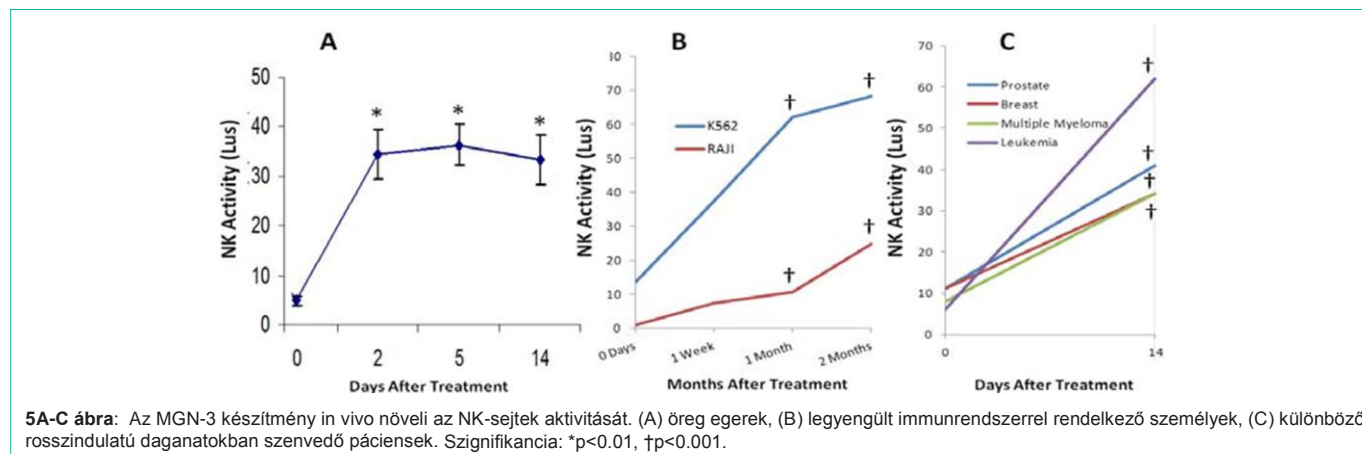
Az első páciens méh- és petefészek-szarkómában [44], a második páciens tüdő-adenokarcinómában szenvedett [45]. Hajtó és társai 35 különféle ráktípusban szenvedő páciens esetén jelentették az életminőséggel kapcsolatos megfigyeléseiket, akik kezelésében az MGN-3 készítmény is alkalmazásra került [46]. Jelentős javulást észleltek a fizikai aktivitás és az étvágy (66-71%), ill. az alvás és emésztés terén (40-43%), valamint az onkológiai kezelés során csökkent a fájdalomérzet, a szorongás és az egyéb mellékhatások.

Immunmoduláció

Az MGN-3/Biobran készítménynek a preklinikai és klinikai kutatási tanulmányokban leírt rákellenes hatásmechanizmusának alapját az adja, hogy a készítmény jelentős hatású biológiai válaszmódosító anyag. A 4A és 4B ábrákon látható a hatásmechanizmus, azaz hogyan erősíti az MGN-3 készítmény az immunrendszer egyes eszközeinek tevékenységét a ráksejtek elleni harcban. Ezek közé tartozik az immunrendszer rákellenes sejtjeinek – pl. NK-sejtek és CD8+ T-sejtek – citotoxikus reaktivitása és a citokinek – pl. gamma-interferon (IFN- γ), lambda-interferon (IFN- λ), IL-2 és IL-12 – termelésének modulálása.

In vitro és in vivo tanulmányokban is vizsgálták az immunsejtek aktivitását a lépsejtekben, illetve az emberi perifériás vérben levő limfocitákban. Azt, hogy az MGN-3 készítmény sikeres biológiai válaszmódosító anyag, a következők vizsgálatával állapítottuk meg: 1) biztonság; 2) dózisválasz; 3) hosszan tartó hatékonyság; 4) hiporeszponzív jelleg, ill. 5) az immunmodulálás hatékonysága és a immunmodulálást megalapozó mechanizmusok. Lentebb látható az ezen sejtek és a citokinek mindegyikével kapcsolatos tanulmányok áttekintése.

Természetes gyilkos sejtek (NK-sejtek): Az NK-sejtek közvetítik a spontán, sejtek által közvetített citotoxicitást egy sor rosszindulatú tumor és vírusfertőzött sejt ellen, így kulcsfontosságú szerepet játszanak a rák és vírusfertőzések elleni első védelem működésében [4, 47, 48]. Az NK-sejtek csatlakoznak a ráksejtekhez, aztán felszabadítják a granuláikat, amelyek kialakítják a célsejtek halálát okozó nyílásokat. Számos tanulmány igazolta, hogy az MGN-3 készítmény hatékony biológiai válaszmódosító anyag, amely az NK-sejtek aktivitását in vitro növeli. Pl. az öreg C57BL/6 egerekből származó, az MGN-3 készítmény által kezelt, a lépben képződött limfociták esetén az NK-sejtaktivitás nőtt ($p < 0,01$) [24]. Ezen felül az MGN-3 készítménnyel kezelt perifériás vér limfociták, valamint az egészséges egyénektől származó tisztított NK-sejtek esetén az NK-sejtek citotoxikus funkciója jelentősen nőtt [9,23]. A közelmúltban az emberi rák-sejtvonalak paneljén pedig kimutatták az MGN-3 készítménnyel kezelt emberi NK-sejtek

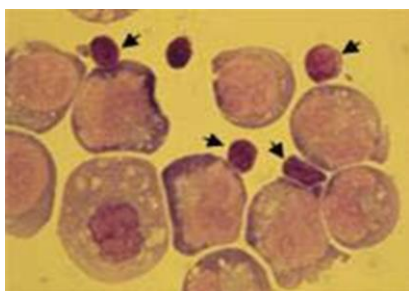


citotoxikus aktivitásának növekedését: K562, Jurkat, A673, NB1691, A-204, RD és RH-30. Az NK-sejtek aktivitásának növekedését az NK-sejteknek a CD25 és CD69 aktiváció-asszociált receptorainak magasabb expressziója kísérte, a kezeletlen sejtek kontrollcsoportjához viszonyítva [26].

Az MGN-3 készítmény ezen felül in vivo növeli az egerek NK-sejtjeinek citotoxikus reaktivitását. A tanulmányok egyike vizsgálta az MGN-3 készítmény hatását az öreg egereknek az immunrendszer működésének hanyatlásához kapcsolódó NK-sejtaktivitására [24]. Két egérvonal (C57BL/6 és C3H) 18 hónapos korában jelentősen csökkent NK-sejtaktivitást mutatott. Az MGN-3 készítmény orális, ill. intraperitoneális injekciós alkalmazásával azonban javult a lépji, ill. peritoneális NK-sejtaktivitás. Az aktivitás növekedése már a kezelést követő 2. napon megmutatkozott (5A sz. ábra) – az NK-sejtek és YAC-1 rákos célsejtek közötti konjugátumok százalékarányának, valamint az NK sejtek granuláris tartalmának növekedése kísérte. Az MGN-3 készítmény immunmoduláló hatása a tumorban szenvedő állati egyedeknél is megjelent. Ezek közé tartozott az Ehrlich-karcinómától szenvedő egerek NK-sejtaktivitásának növekedése [35], a gyomorrákos Wistar-patkányok limfocita-százalékarányának növekedése [36], valamint az NK-sejtek neuroblastóma ellenes citotoxicitásának stimulálása és az NK-sejtek expanziójának szelektív augmentálása [26].

További tanulmányok igazolták, hogy az MGN-3 készítmény emberi alkalmazása növelte az NK-sejtek aktivitását. Az MGN-3 készítmény orális bevétele – napi 15, 30 és 45 mg/kg adagokban – az NK sejtek aktivitását 24 emberi egyedben jelentősen növelte, a dózistól függő mértékben. (5B ábra) [9]. A készítmény alkalmazása az NK sejtek aktivitásának markáns növekedését eredményezte a rákos betegekben két hét alatt (5C. sz. ábra) [13]. Egy további tanulmányi bemutatta az NK-sejtek aktivitásának növekedését 48 mielóma multiplex páciens esetén az MGN-3 készítmény általi kezelést követően 1 és 2 hónappal, a kiindulási szint, illetve a placebo csoportok értékeivel összehasonlítva [25]. Ezen felül Hajtó és társai az MGN-3 készítmény általi (napi 15 mg/kg), fagyöngy kivonattal kombinált kezelést követően már 24 óra leforgása után az egészséges egyedek cirkuláló NK-sejtmennyiségének növekedését jelentették [44]. Ezzel szemben egy korábbi, az MGN-3 készítmény általi kezelésre vonatkozó tanulmány szerint nem jelentkezett jelentős eltérés a teljes NK-sejtpopuláció vagy az NK-sejtek csoportjai (CD56+, CD16+) esetén [9]. A Hajtó és társai által kiadott tanulmányban alkalmazott kezeléskombináció lehet a kulcsa a két tanulmány eredménye közötti különbségnek a cirkuláló NK-sejtek számát illetően.

Az NK-sejtek vagy CD8+ T-sejtek felismerik és megsemmisítik



7. sz. ábra: Az MGN-3 készítmény által stimulált NK-sejtek (nyílal jelölve) kapcsolódása a ráksejtekhez.

a vírusfertőzött vagy átalakult sejteket a granuláris exocitózis módszerével; azaz citotoxikus granulákat juttatnak a célsejtekbe, ami azok gyors pusztulásához vezet [49]. A rákbetegek esetén gyakran jelentkezik az alacsony NK-sejtaktivitás, amit a perforin- és granzimtartalmú granulák számának csökkenésére vagy hiányára vezetnek vissza [50-52]. Számos, az MGN-3 készítménnyel készült tanulmány mutatta ki, hogy a kezelés növeli az NK-sejtek granuláris (perforin- és granzim-B-) tartalmát, ahogy az morfológiai és biokémiai szempontból bizonyításra került (6. sz. ábra) [13, 24]. Ezen felül az MGN-3 készítménnyel végzett kezelés növelte az NK-sejteknek a ráksejtekhez való kötődési képességét (7. sz. ábra).

Dendritikus sejtek (DC): Csapatunk és mások munkája kimutatta, hogy az MGN-3 készítmény képes az emberi monocita-származék dendritikus sejtek *in vitro* aktiválására [27-29]. Az antigén prezentáló sejtek (APC) közül a dendritikus sejtek bírnak a legnagyobb befolyással: összekötik a veleszületett és adaptív immunitást, és nagy mértékben hozzájárulnak a tumorsejtekre adott immunválaszhoz. Az érett dendritikus sejtek képesek eljutni a limfoid szervekhez, hogy ott a naív T-sejteknek antigéneket prezentáljanak, amivel hatékonyan növelik az adaptív immunválaszt [53,54].

A: az MGN-3 készítmény aktiválja az emberi dendritikus sejteket. A tapasztalatok szerint az MGN-3 készítmény hatékonyan aktiválja a dendritikus sejtek érését és működését. Az MGN-3 készítmény növeli a CD80 és CD86 kostimuláló molekulák expresszióját, amelyek az érett dendritikus sejteken jelennek meg. Ezek a stimulált dendritikus sejtek növelik a gyulladásegítő és immunreguláló citokinek – IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α és IL-12p40 – termelését, ill. csökkentik a következők szintjét: IL-12p70, IL-2 [28], ill. III. típusú IFN (-IFN lambda, IL29) [29]. Bár az MGN-3 készítménynek a dendritikus sejtekre kifejtett stimuláló hatása nem teljesen világos még; lehetséges, hogy az MGN-3 készítmény beindítja a sejtaktivációs és citokin-termelő szignálutvonalakat azzal, hogy kötődik a sejtfelületi receptorokhoz (TLR-ekhez, ill. C típusú lektinekhez) vagy az intracelluláris receptorokhoz (NLRP3 inflammaszóma) [27-29].

B: az MGN-3 készítmény növeli a citotoxikus CD8+ T-sejtek termelését a dendritikus sejteken levő DEC-205 expresszió növelése által. Számos forrás utal arra, hogy a rák és vírusok elleni válaszreakcióban a DEC-205 és CD8+ T-sejtek kritikus szerepet játszanak [55]. A közelmúltban publikált tanulmányunkból kiténik, hogy a dendritikus sejteknek kizárólag az MGN-3 készítmény általi stimulálása magas CD8+ T-sejt szintet eredményez. Az MGN-3 készítmény által stimulált dendritikus sejtek jelentős granzim-B-pozitív CD8+ T-sejt szinteket eredményeztek. Ezeket az eredményeket a DEC-205, ill. III. típusú IFN megnövekedett termelése kísérte [29].

C: Az MGN-3 készítmény által stimulált dendritikus sejtek indukálták a CD4+ T-sejtek szaporodását és azok citokin-termelését. Az MGN-3 készítmény segítségével végzett kezelés stimulálta a dendritikus sejteket, azok pedig beindították a CD4+ T-sejtek szaporodását és az IFN- γ , IL-10 és

IL-17 citokinek termelését [28]. Ezért az MGN-3 a dendritikus sejtek aktiválásának természetes adjuvánsa és a dendritikus sejteken alapuló, gyulladás- és rákellenes oltási stratégiák során alkalmazható.

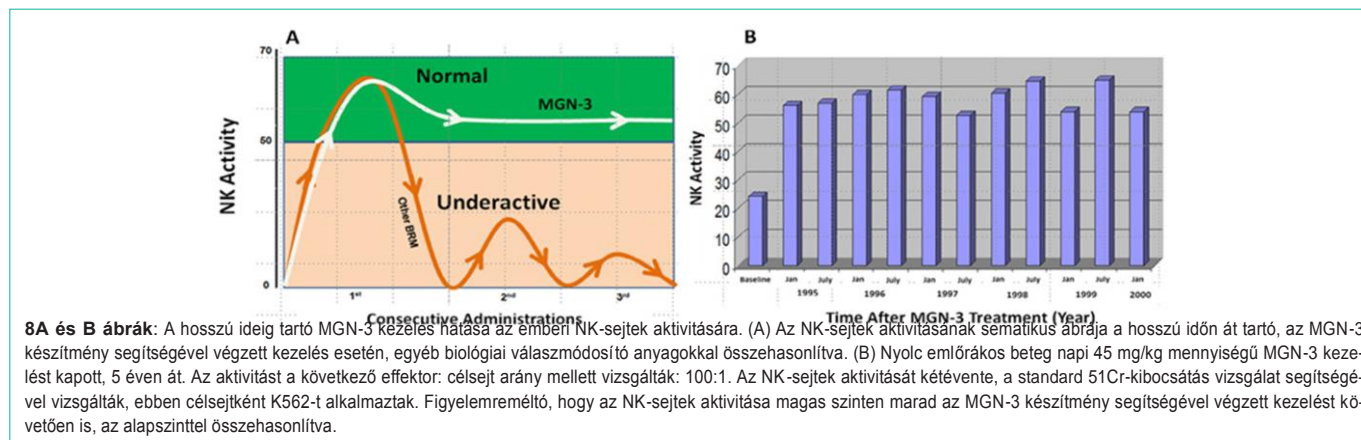
Egy másik tanulmány a mielóma multiplex páciensek dendritikus sejtjeinek az MGN-3 készítmény általi stimulálását vizsgálta. Az eredmények értelmében az MGN-3 készítmény orális bevétele jelentősen növelte a cirkuláló mieloid dendritikus sejtek szintjét, valamint az mDC/pDC arányt, 3 hónap leforgása alatt ($p=0,030$) [25].

A T- és B-limfociták szaporodása: Vizsgálták az MGN-3 készítmény hatását a T- és B-limfociták szaporodására is – *in vivo*. Egészséges egyedeknek orálisan 2 hónapon át MGN-3 készítményt adtak (napi 15 mg/kg mennyiségben), majd mononukleáris sejtjeiket (MNC) a kezelést megelőzően és követően kultiválták fitohemagglutinin (PHA), Concanavalin A (Con A), ill. az amerikai alkórmös (Poke Weed) mitogén (PWM) jelenlétében vagy hiányában. Az MGN-3 készítmény általi kezelés jelentősen növelte az MNC-szaporodást a PHA, Con A és PWM anyagok jelenlétében (137% – 146%) [30]. Hasonlóképpen, a T- és B-sejtek szaporodását figyeltek meg a PHA, ConA és PWM anyagokra adott válaszreakcióként 5 db rákos, különféle malignanciában szenvedő beteg esetén az MGN-3 készítmény (napi 3 g) 1 havi alkalmazása után ($p<0,001$) [13].

Reguláló T-limfociták (T reg sejtek): A T reg sejtek, ill. CD4+CD25+ limfociták kulcsszerepet játszanak a tumorellenes citotoxikus válaszreakció visszاسzorításában [56]; ide tartozik az NK-sejtaktivításra gyakorolt visszاسzorító hatás is [57]. Ezért arra a következtetésre jutottak, hogy bármely biológiai válaszmódosító anyag, amely képes a T reg sejtek aktivitása ellen hatni, képes pozitívan befolyásolni a neoplazma-betegség előrehaladását. Lissoni és társai [58] Olaszországban megvizsgálták az MGN-3 készítménynek a T reg sejtek abszolút számára kifejtett hatását, ill. azoknak a CD4+ T-sejtek (TH) teljes számához viszonyított arányát 22 db, szilárd tumoral rendelkező páciens esetén, akik közül 16 esetén gyógyíthatatlan átétes szilárd tumort diagnosztizáltak. A két hónapig tartó MGN-3-kezelés a TH-sejtszám növekedéséhez és a T reg sejttség csökkenéséhez vezetett. Az egyéni növekmények és csökkenések statisztikai szempontból jelentéktelenek voltak az alapszinthez képest, azonban a TH/T reg sejtek átlagos aránya statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,025$).

Makrofágok: Az MGN-3 készítmény kapcsán kimutatták az egerek peritoneális makrofágjainak és makrofág-sejtvonalainak aktiválását is [59], valamint az emberi fagociták (neutrofilek és monociták) fagocitikus aktivitásának növekedését. Ez növelheti a fagocitózist az *Escherichia coli* (E. coli) esetén és elindíthatja az oxidatív megsemmisítést. Azt is kimutatták, hogy a citokinek – pl. TNF- α , IL-6, IL-8 és IL-10 – jelentős indukciójához is hozzájárul [60]. Ez arra enged következtetni, hogy az MGN-3 készítmény modulálja a fagocitikus sejtfunkciókat és hasznos segítség lehet a legyengült immunrendszerű páciensek esetén.

Interferonok (IFN): Az IFN- γ és IFN- λ interferonok esetén beigazolódott azok tumorellenes aktivitása [61-64]. Az emberi perifériás vérben levő limfocitáknak az MGN-3 készítmény általi kezelése esetén kimutatták az IFN- γ termelés növekedését [9,23] és az emberi dendritikus sejtek által előidézett CD4+T-sejtek IFN- γ termelésének stimulálását [28]. Az MGN-3 készítmény az emberi dendritikus sejtek általi IFN- λ termelést is indukálja (4. sz. ábra) [29]. Ezen felül *in vivo* tanulmányok vizsgálták az MGN-3 készítménnyel kiegészített étrend citokin-termelésre kifejtett hatását [65]. A 100 ppm mennyiségű MGN-3 készítménnyel dúsított táplálékot kapó csirkék esetén jelentősen nagyobb volt a lépben az IFN- γ mRNA szint, mint a kontrollcsoporthoz tartozó csirkékben. Egyéb tanulmányok kimutatták a nagyobb mértékű IFN- γ termelést ($p<0,01$) az Erlich-karcinómás egerekben, az MGN-3 készítmény általi kezelést követően [35]. Hasonlóképpen magasabb IFN- γ szintet mutattak ki a mielóma multiplex páciensekben a kezelést követő 2. hónapban [25].



Interleukinok: Az IL-2 és IL-12 citokinek feltételezhetően az emberi szervezet fő rákellenes citokinjei. Az MGN-3 készítmény segítségével végzett kezelés in vitro stimulálta a dendritikus sejteket, ami nagyobb IL-2-termelést eredményezett [28]. Ezen felül kimutatták, hogy az MGN-3 készítmény 30 mielóma multiplex páciensben növelte az IL-12-termelést. A páciensek jelentős IL-12-szint-növekedést mutattak az MGN-3 készítmény segítségével végzett kezelést követően 1 hónappal, és további növekményt a kezelést követő második hónapban ($p \leq 0,001$) [25].

Az MGN-3 készítmény egyedi jellege

Az MGN-3 készítmény egyedi biológiai válaszmodosító anyag, mivel nem hiporeszponzív hatású. Az NK-sejtek aktivitásának hiporeszponzív jellege hosszú távú, komoly problémát jelent az immunterápia szakterületén működő orvosok számára, és számos biológiai válaszmodosító anyaghoz köthető. Számos tanulmány mutatta ki, hogy a biológiai válaszmodosító anyagok egyetlen alkalmazása is jelentősen növelte az NK-sejtek aktivitását; ám azonos biológiai válaszmodosító anyag ismételt bevitele végül csökkentette az NK-sejtek aktivitását [66-69]. Más szóval a biológiai válaszmodosító anyagra adott válaszreakció az idő előrehaladtával konzisztens módon gyengült. Az MGN-3 készítmény – kivételes módon – nem hiporeszponzív hatású. Az MGN-3 készítménynek az öt évig tartó, rákos betegeken való alkalmazása növelte az NK-sejtek aktivitását, ennek magas értékei az ötéves időszak során fennmaradtak (8A és B sz. ábra) [13, 14]. Az MGN-3 készítmény hiporeszponzív hatásának hiánya miatt a készítmény egyedi biológiai válaszmodosító anyag.

Az MGN-3 készítmény biológiai biztonsága

Az MGN-3 készítményről bebizonyosodott, hogy biztonságos és nem mérgező anyag, amit a következők is igazolnak: 1) Az MGN-3 készítmény LD50 (halálos dózis, 50%) értéke meghaladja a 36g/kg értéket; 2) az Ames-féle mutagenitási teszt eredménye negatív; 3) a szubkrónikus toxicitást vizsgáló tanulmány (28-napig tartó, beagle kutyákon végzett étrendvizsgálati tanulmány), a tengerimalacokon végzett antigenitási tanulmány és a genotoxicitás-vizsgálatok mind azt mutatták ki, hogy az MGN-3 készítmény nem ártalmas [7,8]. Ezen felül az MGN-3 készítménynek az emberi szervezetre való ártalmasságát a Panel 20 – májenzimeket (SGOT, ill. SGPT) is tartalmazó – vérkémiai elemzéssel is vizsgálták. 1 hónapnyi kezelést követően ezen paraméterek tekintetében az alapértékekkel összevetve [9] nem észleltek abnormalitást. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy az MGN-3 készítmény csökkentheti a kemoterápia ártalmas hatását egerekben és rákbetegekben – többek között véd a cisplatin által előidézett súlyos testtömeg-vesztés ellen egerek esetén [10], ill. patkányok esetén a cisplatin és adriamicin említett káros hatása ellen [11]. Ezen felül a kemoterápia és az MGN-3 készítmény kombinációjával kezelt rákos betegek életminősége jelentősen javult az étvágy és egyéb életminőség-paraméterek tekintetében [12, 46].

A közelmúltban az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszeripari Hivatal (FDA) jóváhagyta az ipilimumab készítményt az előrehaladott melanóma gyógyítására. Az ipilimumab egy teljes mértékben humanizált anti-CTLA-4 monoklonális immunglobulin (Ig) G1 izotípus antitest, amelyről kimutatták, hogy javítja az áttétes melanóma páciensek túlélési esélyeit [70, 71]. Számos tanulmány azonban kimutatta, hogy a szer jelentős számú páciens esetén negatívan hatott az immunrendszerre [72,73]. Az MGN-3 készítmény – biológiai válaszmodosító anyag – esetén azonban nem jelentkeztek a hosszú távú alkalmazás negatív mellékhatásai – állatok esetén 8 hónapon át [36], ill. emberek esetén 5 éven át [13, 14]. Ezen felül az MGN-3 készítmény a piacon az 1992-es szabadalmaztatása óta mintegy 49 országban kapható, mindeddig nem jelentkeztek negatív mellékhatásokkal vagy az immunrendszerrel kapcsolatos negatív hatásokkal összefüggő panaszok.

Következtetés

A jelen áttekintésben szereplő tanulmányok arra utalnak, hogy a Biobran MGN-3 nevű, rizskorpa-táplálékkiegészítő rákellenes, immunmoduláló hatású. Összefoglalva: az adatok arra utalnak, hogy az MGN-3 készítmény a meglévő, rákbetegek esetén alkalmazható immunterápiás módzatok kiegészítéseként használható.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani kollégámnak és munkatársamnak, Dr. S. Gollapudinak (UC Irvine), kritikus véleményéért és útmutatásáért a cikk lektorálása során.

Hivatkozások

- Hoyert DL, Xu J. Deaths: Preliminary Data for 2011. Nat Vital Stat Rep. 2012; 61: 5-6.
- Krishnan SR, Jaiswal R, Brown RD, Luk F, Bebawy M. Multiple myeloma and persistence of drug resistance in the age of novel drugs (Review). Int J Oncol. 2016; 49: 33-50.
- Arnason T, Harkness T. Development, maintenance, and reversal of multiple drug resistance: At the crossroads of TFP11, ABC transporters and HIF1. Cancers. 2015; 7: 2063-2082.
- Herberman RB. Possible role of natural killer cells and other effector cells in immune surveillance against cancer. J Invest Dermatol. 1984; 83: 137-140.
- Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol. 2011; 29: 235-271.
- Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 1329-1341.

7. Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. BioBran rice bran arabinoxylan compound.
8. Tazawa K. BioBran/MGN-3 (Rice Bran Arabinoxylan Derivative): Basic and clinical application to integrative medicine. Iyakushuppan Co. Publishers. 2006; 18-22.
9. Ghoneum M. Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3). *Int J Immunotherapy*. 1998; XIV: 89-99.
10. Endo Y, Kanbayashi H. Modified rice bran beneficial for weight loss of mice as a major and acute adverse effect of cisplatin. *Pharmacol Toxicol*. 2003; 92: 300-303.
11. Jacoby HI, Wnorowski G, Sakata K, Maeda H. The effect of MGN-3 on cisplatin and doxorubicin induced toxicity in the rat. *J Nutraceuticals, Functional & Medical Foods*. 2001; 3: 3-11.
12. Takahara K, Sano K. The life prolongation and QOL improvement effect of rice bran arabinoxylan derivative (MGN-3. Bio-Bran) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Therapy*. 2004; 14: 267-271.
13. Ghoneum M, Brown J. NK immunorestitution of cancer patients by MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran (study of 32 patients followed for up to 4 years). Watson RR, Preedy V, Zibadi S. In: *Wheat and rice in disease prevention and health. Anti-aging medical therapeutics*. Vol. III. Klatz R, Goldman R. 1999; 217-226.
14. Ghoneum M. Immunostimulation and cancer prevention. 7th Int Congress on Anti-aging and Biomedical Technologies. December 11th-13th; Las Vegas, NV USA.
15. Watson RR, Preedy V, Zibadi S. *Wheat and rice in disease prevention and health*. Science & Technology. Elsevier. 2014.
16. Forster GM, Raina K, Kumar A, Kumar S, Agarwal R, Chen M, et al. Rice varietal differences in bioactive bran components for inhibition of colorectal cancer cell growth. *Food Chem*. 2013; 141: 1545-1552.
17. Verschoyle RD, Greaves P, Cai H, Edwards RE, Steward WP, Gescher AJ. Evaluation of the cancer chemopreventive efficacy of rice bran in genetic mouse models of breast, prostate and intestinal carcinogenesis. *Br J Cancer*. 2007; 96: 248-254.
18. Ghoneum M. Apoptosis and arabinoxylan rice bran. In: *Wheat and rice in disease prevention and health*. Watson RR, Preedy V, Zibadi S. Science & Technology Book. Elsevier. 2014; 399-404.
19. Nam SH, Choi SP, Kang MY, Kozukue N, Friedman M. Antioxidative, antimutagenic and anticarcinogenic activities of rice bran extracts in chemical and cell assays. *J Agric Food Chem*. 2005; 53: 816-822.
20. Shafie NH, Esa NM, Ithnin H, Akim AM, Saad N, Pandurangan AK. Preventive inositol hexaphosphate extracted from rice bran inhibits colorectal cancer through involvement of Wnt/ β -Catenin and COX-2 Pathways. *Biomed Res Int*. 2013; 681027-681037.
21. Suttiarporn P, Chumpolsri W, Mahatheeranont S, Luangkamin S, Teepsawang S, Leardkamolkarn V. Structures of phytosterols and triterpenoids with potential anti-cancer activity in bran of black non-glutinous rice. *Nutrients*. 2015; 7: 1672-1687.
22. Bang MH, Van Riep T, Thinh NT, Song le H, Dung TT, Van Truong L, et al. Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res*. 2010; 30: 5145-5151.
23. Ghoneum M, Jewett A. Production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma from human peripheral blood lymphocytes by MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, and its synergy with interleukin-2 in vitro. *Cancer Detect Prev*. 2000; 24: 314-324.
24. Ghoneum M, Abedi S. Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran). *J Pharmacy Pharmacol*. 2004; 56: 1581-1588.
25. Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J, et al. MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62: 437-445.
26. Perez-Martinez A, Valentin J, Fernandez L, Hernandez-Jimenez E, Lopez-Collazo E, Zerbes P, et al. Arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma *in vitro* and *in vivo*. *Cytotherapy*. 2015; 17: 601-612.
27. Cholujova D, Jakubikova J, Sedlak J. BioBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma*. 2009; 56: 89-95.
28. Ghoneum M, Agrawal S. Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24: 941-948.
29. Ghoneum M, Agrawal S. MGN-3/BioBran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells via upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014; 27: 523-530.
30. Ghoneum M. Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem. Biophys Res Commun*. 1998; 243: 25-29.
31. Ghoneum M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran) enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells in vitro. *Anticancer Res*. 2005; 25: 859-870.
32. Gollapudi S, Ghoneum M. MGN-3/BioBran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev*. 2008; 32: 1-6.
33. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA. Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/bioBran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res*. 2014; 34: 81-87.
34. Ghoneum M, Gollapudi S. Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro. *Neoplasma*. 2011; 58: 118-123.
35. Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M. In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/BioBran on Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer*. 2008; 60: 235-244.
36. Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M. Chemopreventive activity of MGN-3/BioBran against chemical induction of glandular stomach carcinogenesis in rats and its apoptotic effect in gastric cancer cells. *Integr Cancer Ther*. 2016; 1-9.
37. Suto T, Fukuda S, Moriya N, Watanabe Y, Sasaki D, Yoshida Y, et al. Clinical study of biological response modifiers as maintenance therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994; 33: 145-148.
38. Takahara K, Sano K. The life prolongation and QOL improvement effect of rice bran arabinoxylan derivative (MGN-3. Bio-Bran) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Therapy*. 2004; 14: 267-271.
39. Tsunekawa H. Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2004; 14: 295-302.
40. Okamura Y. The clinical significance of BioBran in the immunotherapy for cancer. *Clinical Pharmacol Therapy*. 2004; 14: 289- 294.
41. Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. Addition of rice bran arabinoxylan to curcumin therapy may be of benefit to patients with early-stage B-cell lymphoid malignancies (monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, or stage 0/1 chronic lymphocytic leukemia): A preliminary clinical study. *Integr Cancer Ther*. 2016; 15: 183-189.
42. Markus J, Miller A, Smith M, Orengo I. Metastatic hemangiopericytoma of the skin treated with wide local excision and MGN-3. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 145-147.
43. Kawai T. A case of a patient with umbilical metastasis of recurrent cancer (Sister Mary Joseph's Nodule, SMJN) who has survived for a long time under immunomodulatory supplement therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2004; 14: 281-288.
44. Hajto T, Baranyai L, Kirsch A, Kuzma M, Perjesi P. Can a synergistic activation of pattern recognition receptors by plant immunomodulators enhance the effect of oncologic therapy? Case report of a patient with uterus and ovary sarcoma. *Clin Case Rep Rev*. 2015; 1: 235-238.
45. Hajto T, Horvath A, Baranyai L, Kuzma M, Perjesi P. Can the EGFR inhibitors

- increase the immunomodulatory effects of standardized plant extracts (mistletoe lectin and arabinoside) with clinical benefit? Case report of a patient with lung adenocarcinoma. *Clin Case Rep Rev*. 2016; 2: 456-459.
46. Hajto T, Horvath A, Papp S. Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoside plant extracts. *Int J Neurorehabilitation*. 2016; 3: 1-3.
47. Herberman RB. Possible role of NK cells in host resistance against tumors and diseases. *Clin Immunol Allergy*. 1983; 3: 479-494.
48. Moretta L, Bottino C, Pende D, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: their origin, receptors and function. *Eur J Immunol*. 2002; 32: 1205-1211.
49. Cullen SP, Martin SJ. Mechanisms of granule-dependent killing. *Cell Death Differ*. 2008; 15: 251-262.
50. Cullen SP, Brunet M, Martin SJ. Granzymes in cancer and immunity. *Cell Death Differ*. 2010; 17: 616-623.
51. Brennan AJ, Chia J, Trapani JA, Voskoboinik I. Perforin deficiency and susceptibility to cancer. *Cell Death Differ*. 2010; 17: 607-615.
52. Ewen CL, Kane KP, Bleackley RC. A quarter century of granzymes. *Cell Death Differ*. 2012; 19: 28-35.
53. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998; 392: 245-252.
54. Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res*. 2002; 4: 127-132.
55. Bozzacco L, Trumpfheller C, Siegal FP, Mehandru S, Markowitz M, Carrington M, et al. DEC-205 receptor on dendritic cells mediates presentation of HIV gag protein to CD8+ T cells in a spectrum of human MHC I haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 1289-1294.
56. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G. Ex vivo isolation and characterization of CD4+CD25+ T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med*. 2001; 193: 1303-1310.
57. Smyth MJ, Teng MWL, Swann J, Kyriakopoulos K, Godfrey DI, Hayakawa Y. CD4+CD25+ T regulatory cells suppress NK cell-mediated immunotherapy of cancer. *J Immunol*. 2006; 176: 1582-1587.
58. Lissoni P, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Vigore L, Rovelli F, et al. Modulation of the anticancer immunity by natural agents: inhibition of T regulatory lymphocyte generation by arabinoside in patients with locally limited or metastatic solid tumors. *Cancer Therapy*. 2003; 6: 1011-1016.
59. Ghoneum M, Matsuura M. Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoside rice bran (MGN-3/biobran). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004; 17: 283-292.
60. Ghoneum M, Matsuura M, Gollapudi S. Modified arabinoside rice bran (MGN3/Biobran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008; 21: 87-95.
61. Ni C, Wu P, Zhu X, Ye J, Zhang Z, Chen Z, et al. IFN- γ selectively exerts pro-apoptotic effects on tumor-initiating label-retaining colon cancer cells. *Cancer Lett*. 2013; 336: 174-184.
62. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons: Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA*. 1991; 266: 1375-1383.
63. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 460-475.
64. Li Q, Kawamura K, Ma G, Iwata F, Numasaki M, Suzuki N, et al. Interferon-lambda induces G1 phase arrest or apoptosis in oesophageal carcinoma cells and produces anti-tumour effects in combination with anti-cancer agents. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 180-190.
65. Sato K, Takahashi K, Aoki M, Kamada T, Yagyu S. Dietary supplementation with modified arabinoside rice bran (MGN-3) modulates inflammatory responses in broiler chickens. *J Poult Sci*. 2012; 49: 86-93.
66. Brahmi Z. Nature of natural killer cell hyporesponsiveness in the Chediak-Higashi syndrome. *Hum Immunol*. 1983; 6: 45-52.
67. Talmadge JE, Herberman RB, Chirigos MA, Maluish AE, Schneider MA, Adams JS, et al. Hyporesponsiveness to augmentation of murine natural killer cell activity in different anatomical compartments by multiple injections of various immunomodulators including recombinant interferons and interleukin 2. *J Immunol*. 1985; 135: 2483-2491.
68. Saito T, Welker RD, Fukui H, Herberman RB, Chirigos MA. Development of hyporesponsiveness to augmentation of natural killer cell activity after multiple doses of maleic anhydride divinyl ether: association with decreased numbers of large granular lymphocytes. *Cell Immunol*. 1985; 90: 577-589.
69. Saito T, Ruffman R, Welker RD, Herberman RB, Chirigos MA. Development of hyporesponsiveness of natural killer cells to augmentation of activity after multiple treatments with biological response modifiers. *Cancer Immunol Immunother*. 1985; 19: 130-135.
70. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 711-723.
71. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, JW MD, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2517-2526.
72. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaevebeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015; 13: 215-225.
73. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3193-3198.