

# Képes egy standardizált növényi immunomoduláns (rizskorpából származó arabinoxilán koncentrátum / MGN-3) klinikai hasznot eredményező módon növelni a MEK- és BRAF-inhibitorok hatását? Húgyhólyag-karcinómás páciens esettanulmánya

Hajtó Tibor\*

Pécsi Tudományegyetem

## Összefoglalás

**Háttér:** A mitogén-aktivált proteinkinázok (MAPK) hiperaktív jelzőkaskádja elleni célzott támadás hatékony kezelésnek bizonyult számos rákbetegség kezelése során. E kaskád fontos tagja, a MEK (mitogén-aktivált extracelluláris szignál által regulált kináz) gátlásának alkalmazásával a klinikai válaszreakció sok esetben átmeneti, a teljes remisszió pedig ritkán tapasztalt jelenség. Az előrehaladott állapotú rezisztens klónok növekedése a jelek szerint nem kerülhető el. A legújabb immunológiai és klinikai megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a rezisztencia hátterében legalább részben szerepet játszik az immunreguláció a tumor indukálta zavara. Kimutatták, hogy a növekedési faktorok jelátviteli útjainak inhibitorai növelhetik a tumorsejtek immunérzékenységét, azonban nem képesek aktiválni a visszaszorított immuneffektorokat. Ennek következtében a MAPK-kaskád jelátviteli útvonalat gátló inhibitorok és az immuneffektorokat aktiváló immunomodulánsok kombinációja egy új, ígéretes stratégiának mutatkozik.

**Anyagok és módszerek:** Egy jelenleg 59 éves, nem műthető, (BRAF-mutáns) kevésbé differenciált húgyhólyag-adenokarcinómás páciensben 30GY radioterápia és két kemoterápia-ciklus (Gemcitabin + Cisplatin) után a CT- és MR-vizsgálatok gyorsan terjedő tüdő-, máj- és agyi áttéteket mutattak ki. Ezt követően egy BRAF+MEK-inhibitor kezelés kezdődött (2×150 mg dabrafenib és 1×2 mg trametinib). Ezeket az inhibitorokat napi 45 mg/kg mennyiségű, rizskorpából származó arabinoxilán koncentrátum (Biobran/MGN-3) kezeléssel kombináltuk – ezekről beigazolódott, hogy PAMP-szerű (patogén asszociált molekuláris mintázat) molekulák, amelyek a veleszületett immunrendszer 1. típusú sejtjeit képesek stimulálni a tumorsejtek elleni harcban. Eredmények: A kemoterápiát követően és a második kezelést megelőzően a páciens a rohamosan terjedő betegségének majdnem végstadiumában volt. Nyolc hónappal a kombinált MEK-/BRAF-inhibitor és immunomoduláns kezelést követően a CT- és MR-vizsgálatok minden áttét szinte teljes remisszióját mutatták ki.

**Következtetés:** Ez az esettanulmány alátámaszthatja azt a hipotézist, hogy az MEK-/BRAF-inhibitorok és az 1. típusú immunsejteket aktiváló immunomodulánsok szinergiahatása gátolhatja a tumorsejtek növekedését. A kérdés megválaszolásához további klinikai vizsgálatok szükségesek.

## Bevezető

A MEK (mitogén-aktivált extracelluláris szignál által regulált kináz) inhibitorok gátolhatják a tirozin-kináz receptorok közreműködésével működő jelátviteli útvonalat, a mitogén-aktivált proteinkinázok (MAPK) jelzőkaskádja (RAS/RAF/MEK/ERK) gátlásával, amely a sejtszaporodást, a sejtciklus előrehaladását és a sejtmigrációt szabályozza. Az MAPK-kaskád ellenregulációja malignanciák több mint egy harmadában megjelenik – ez a tény motiválta a MAPK-útvonal elleni célzott inhibitorok kifejlesztését [1]. Mivel ez a jelátviteli út számos neoplazma esetén aktiválódik, a MEK-inhibitorokat egyéb célzott és citotoxikus hatású gyógyszerrel együtt kutatják, számos klinikai szituációban [2-4]. A MEK-gátló összetevők sokkal hatékonyabbak voltak a BRAF (V600E) rákos sejtekkel szemben az említett onkogén útvonalmutációval nem rendelkező sejtvonalakkal összehasonlítva. Ezen felül a MEK- és BRAF-inhibitorok között szinergiahatás mutatkozik [5].

A MAPK-kaskád egyes tagjait célzó monoklonális antitestekkel elért pozitív eredmények ellenére nem jellemző az időálló klinikai válaszreakció. Az előrehaladott állapotú rezisztens klónok növekedése a jelek szerint nem kerülhető el [6]. A legújabb immunológiai és klinikai megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a rezisztencia hátterében legalább részben szerepet játszik az immunreguláció a tumor indukálta zavara. Bár a tumorsejtek az MAPK

jelátviteli útvonalat célzó inhibitorok következtében érzékenyebbek az immunológiai megsemmisítésre, ezzel párhuzamosan nem aktiválódnak a tumor ellen fellépő legfontosabb immuneffektor sejtek.

Köztudott, hogy a tumorsejtek képesek elkerülni a T-sejtek általi pusztulást az MHC-I antigénjeik visszafordíthatatlan, genetikai ellenregulációval kapcsolatos mennyiségi és minőségi változásai következtében. Így a szakemberek egyre nagyobb figyelmet szentelnek a veleszületett immunrendszer effektorsejtjeinek, amelyek képesek a tumorsejteket az MHC-től független módon is elpusztítani, és amelyek az adaptív rendszerhez képest visszafordíthatóbb mechanizmusokkal rendelkeznek. Amint az ismeretes, a veleszületett immunrendszer effektorsejtjei két irányban hatnak. A 1. típusú makrofágok (M1) és monocita eredetű 1. típusú dendritikus sejtek (DC1) gyulladástámogató citokineket, IL-12-t termelnek (egy szigorúan szabályozott kaskádrendszerben, rövid ideig), valamint aktiválják a citotoxikus effektorokat (pl. NK- és NKT-sejteket), amelyek hatékonyan gátolják a tumorsejtek növekedését.

**Elérhetőség:** Hajtó Tibor, professzor, Pécsi Tudományegyetem, Magyarország, Tel. +36-309-735-337; E-mail: drhajtot@t-online.hu

**Kulcsszavak:** MEK-inhibitor, dabrafenib, BRAF-inhibitor, trametinib, immunomoduláns kezelés, tumorbetegség, rizskorpa arabinoxilán, MGN-3

**Érkezett:** 2017. augusztus 23.; **Jóváhagyás:** 2017. szeptember 25.; **Kiadás:** 2017. szeptember 27.

Ezek az 1. típusú sejtek azonban a tumorpáciensek esetén nem működnek. Az elérhető információk alapján a tumorhoz köthető makrofágok a prototipikus M2 populációhoz tartoznak [10,11]. Az M2 makrofágok és a plazmocitoid prekursor eredetű dendritikus sejtek (DC2) IL-4 és IL-10 anyagokat termelnek, amelyek elősegítik a Th2 sejtek létrejöttét, és gátolják a Th1 sejteket, valamint az 1. típusú természetes rendszert [10]. Az M2 makrofágok és CD2 dendritikus sejtek befolyásolják a krónikus gyulladásokat, támogatják a sejtnevekedést a növekedési faktorok termelésével, stimulálják az angiogenezist [5, 6]. A rákbetegek akár 40%-kal több M2 perifériás monocitával rendelkeznek, mint az egészséges emberek, akik mindössze 10%-nyi M2 monocitával rendelkeznek [10, 11].

Amint arról már szó volt, az M2 és CD2 sejtek dominanciája a tumorbetegekben növelheti a növekedési faktorok termelését, amelyek az 1. típusú természetes immunrendszeri sejtek ellenregulációjában is szerepet játszanak. Bebizonyosodott, hogy a növekedési faktorok gátolhatják az NK-sejtek citotoxicitását a ráksejtekkel szemben, a tumor sejtmembránján levő stresszel kapcsolatos receptorokat, nevezetesen az NK-sejtek aktiváló receptorát (Killing Activator Receptor - KAR) megkötő NKG2D ligandumok expresszióját gátolva: ezek az UL-16 kötőproteinek (ULBP1 és ULBP2) vagy MICA és MICB [7,8]. Ezen megfigyelések összessége alapján elmondható, hogy a MAPK-jelátvitel célzott gátlása növelheti a tumorsejtek érzékenységét az immunrendszer effektorsejtjeivel szemben, azonban képtelen aktiválni őket. Ezért felmerült a hipotézis, hogy az immunrendszernek a tumorsejtek ellen ható (1. típusú) effektorsejtjeit aktiválni képes immunomodulánsok javíthatják-e a célzott MAPK-jelátvitelgátlók hatását. Az itt bemutatott esettanulmány alátámaszthatja ezt a feltételezést. Egy nem műthető (BRAF-mutáns), kevésbé differenciált húgyhólyag-adenokarcinómás, tüdő-, máj- és agyi áttétekkel rendelkező páciens MEK- és BRAF-inhibitorokat és egy bizonyított hatású, standardizált növényi immunomoduláns készítményt (BioBran/MGN-3) kapott, amelyről bebizonyosodott, hogy stimulálja a veleszületett 1. típusú immunsejteket. Négy hónap elteltével szinte minden áttét esetén teljes remissziót tapasztaltunk, amely 8 hónap elteltével be is igazolódott.

## Anyagok és módszerek

### MEK- és BRAF-inhibitorok

MEK-inhibitorként 1×2 mg trametinib, BRAF-inhibitorként 2×150 mg dabrafenib került rendszeresen alkalmazásra 2016-07-04-től 2017 márciusáig – a megfigyelési időszak során. A páciens rendszeres CT- és MR-vizsgálatokon ellenőrizték a Debreceni Egyetem Onkológiai Intézetében.

### Standard rizskorpa-kivonat (BioBran/MGN-3)

A másik immunomoduláns készítmény, amely a páciensek kombinációs kezelésében alkalmazásra került, a BioBran/MGN-3, amelyet a Daiwa Pharmaceutical társaság (Tokió, Japán) gyárt és szállít. A BioBran MGN-3 készítmény denaturált hemicellulózból áll – ez rizskorpa hemicellulózból, a Shitake gomba több szénhidráthidrolízis-enzimjei segítségével készül. A BioBran MGN-3 a fő kémiai komponense okán standard: ez az arabinoxilán, xilózzal (a fő lánc) és egy arabinóz polimerrel (melléklánc). A kezelt páciensnek a BioBran MGN-3 készítményt orálisan, 45 mg/kg adagokban, eleinte naponta adtuk, majd négy hónappal később háromszor hetente.

### Etikai bizottság

Az etikai bizottság ajánlása értelmében megfigyelésre és kiadásra került a standard növényi immunomodulánsokkal kezelt saját páciensünkről szóló esettanulmány. A páciens informált beleegyezést adott a folyamat és adatai közlése tekintetében.

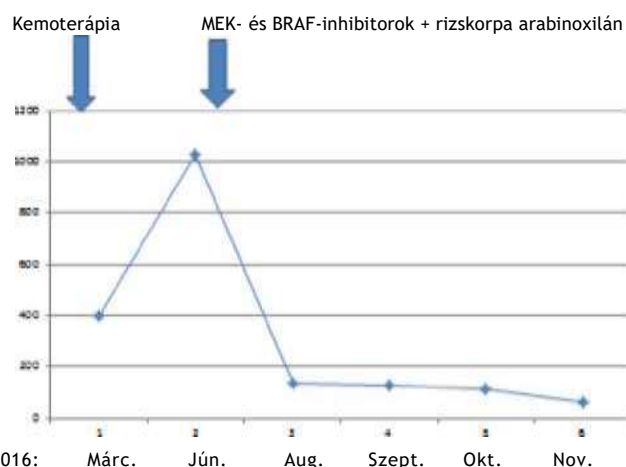
Az etikai bizottság véleménye szerint ez az esettanulmány felkeltheti más kutatócsoportok érdeklődését is.

## Eredmények

Egy jelenleg 59 éves, nem műthető, kevésbé differenciált húgyhólyag-adenokarcinómás páciens 2016 áprilisában elérte betegségének végstádiumát. A PET-/CT-vizsgálatok többszörös áttéteket mutattak ki a következő szervekben: tüdő (S3), mindkét oldali mediasztinális, paraortális, paratracheális, szubkarinális, szubklavikuláris nyirokcsomó, hasnyálmirigy, a máj hylusa, bélfodor. Ezen felül négy agyi áttét volt észlelhető az MR-vizsgálattal (három a kisagyban, egy a halántéklebenyben). Sugárkezelést követően (30 GY WBRT) a páciens 2016 májusában/júniusában két ciklusnyi Cisplatin és Gemcitabin kezelést kapott. 2016 júniusában a vizsgálatok kimutatták az áttétek terjedését, így a kemoterápiát leállítottuk. Mivel a genetikai kutatás 15% BRAF (V600E) irányító mutáció klinikai relevanciát és 22% TP53 (2ATfs\*28) irányító mutáció klinikai relevanciát mutatott ki, 2016 júliusában 1×2 mg trametinib (MEK-gátló) és 2×150 mg dabrafenib (BRAF-gátló) került alkalmazásra. Ugyanakkor egy immunomoduláns kezelést is megkezdtünk, standard rizskorpa arabinoxilán koncentrátum (BioBran / MGN-3) segítségével, napi 3 g adagban, 4 hónapig, majd ezt követően heti 3 g mennyiségben. E kombinált kezelés során minden áttét nagyon gyors remisszióját tapasztaltuk. Az 1. és 2. sz. ábra a tumor-markereknek (CEA, CA19-9) a perifériás vérben tapasztalt nagyon gyors lefolyású csökkenését mutatja. Négy és nyolc hónap után szinte teljes remisszió (CR) volt tapasztalható a CT- és MR-vizsgálatok során. A 3. sz. ábra egy agyi áttét teljes remisszióját mutatja, a kezelést megelőzően, ill. nyolc hónappal utána.

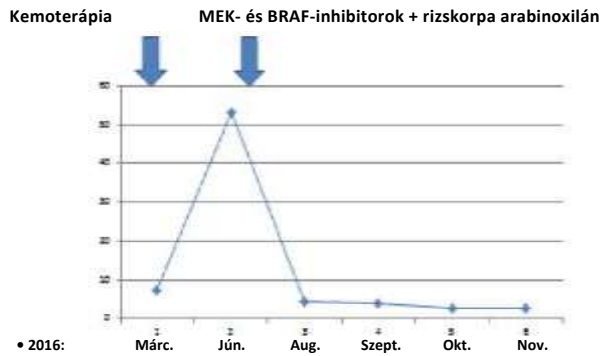
## Összefoglalás

Az immunrendszernek tirozinkináz által közvetített jelátviteli útvonalát célzó kezelésének hatása kevésbé ismert, mivel jelenleg csak nagyon kevés kutatási eredmény érhető el. Bár a jelátviteli útvonalat általában lineáris kaskádok jellemzik, szinte a teljes útvonal jelentős számú, hálózatot alkotó kapcsolattal rendelkezik, amelyek a jelek időzítését, az erősségét és időtartamát szabályozzák. Ezen felül az előrehaladó és visszacsatoló kapcsolatok önszabályozó jelek előfordulását is lehetővé teszik. Ennek eredményeként azonos jel más-más eredményhez vezethet, a rendszer állapotának függvényében. Így az egyes sejteket gátolhatják vagy stimulálhatják [6]. Érdekes módon, úgy tűnik, van hasonlóság az MAPK-kaskád szabályozása és a természetes immunitás szabályozása között.

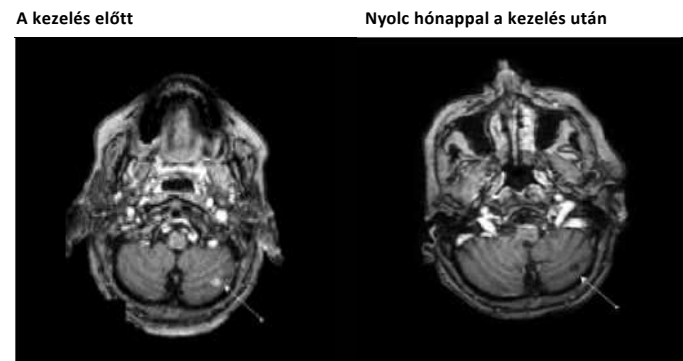


1. sz. ábra: A CA19-9 tumormarker gyors javulása az 1×2 mg trametinib (MEK-gátló) és 2×150 mg dabrafenib (BRAF-gátló), valamint napi 45mg/kg standard rizskorpa arabinoxilán immunomoduláns készítmény (BioBran) segítségével végzett kombinált kezelést követően.

Hajtó T. (2017): Képes egy standardizált növényi immunomoduláns (rizskorpából származó arabinoxilán koncentrátum/MGN-3) klinikai hasznot eredményező módon növelni a MEK és BRAF-inhibitorok hatását? Húgyhólyag-karcinómás páciens esettanulmánya.



2. sz. ábra: A CEA tumormarker gyors javulása az 1x2 mg trametinib (MEK-gátló) és 2x150 mg dabrafenib (BRAF-gátló), valamint napi 45mg/kg standard rizskorpa arabinoxilán immunomoduláns készítmény (Biobran) segítségével végzett kombinált kezelést követően.



3. sz. ábra: MR-vizsgálatok kimutatták az agyi (a kisagyban levő) áttét teljes remisszióját az 1x2 mg trametinib (MEK-gátló) és 2x150 mg dabrafenib (BRAF-gátló), valamint napi 45mg/kg standard rizskorpa arabinoxilán immunomoduláns készítmény (Biobran) segítségével végzett kombinált kezelést követően.

Amint azt a fentiekben leírtuk, a veleszületett immunrendszer effektorsejtjei két irányban hatnak [10,11], ami a kaskádrendszerben is fontos szerepet játszhat a sejtszaporodás aktiválása és gátlása során. A proteinkináz jelátviteli útvonal és a veleszületett immunrendszer egyaránt alapállapotban van, kizárólag a különféle szabályozási ingerek hatására aktiválódik, szükség szerint [12,13]. Az alvó és aktív állapot közötti váltás mechanizmusa mindkét rendszerben bonyolult, azonban feltételezhető, hogy mindkét jelátviteli útvonal jelentős számú kapcsolattal rendelkezik és hálózatot alkot. Ezért nem meglepő, hogy a növekedési faktorok egyrészt stimulálják a sejtek szaporodását és védik a sejteket (a ligandumjaik gátlásával) az immunrendszer effektorsejtjeivel szemben, másrészt a tumor elleni védelmet csökkentik. Ennek következtében a proteinkináz jelátviteli útvonal-inhibitorok és a természetes effektorsejteket aktiváló immunomoduláns készítmények kombinációja új távlatokat nyithat a tumor-terápiában. Ez az esettanulmány alátámaszthatja ezt a hipotézist. A jövőben azonban fel kell tárnunk a szabályozó hálózatok manipulációjának módját, nagyobb figyelmet kell szentelnünk a válaszok időzítésének, erősségének és időtartamának – pl. minél erősebb a válaszreakció, annál kevésbé lehetséges a gyógyszer napi alkalmazása, mivel kezelésmentes időszakok beiktatása válhat szükségessé.

A PAMP-szerű (patogén asszociált molekuláris mintázat) molekulák vélhetően a legjobb eszközei a célzott kezelés és az immunomoduláció kombinációjának. A PAMP-molekulák azonban kizárólag a természetben (baktériumokban vagy növényekben) fordulnak elő. A vegyipar nem képes előállítani ezeket a konfigurációkat. A baktériumok rendelkeznek ártalmatlan mellékhatásokkal, a növények azonban nem.

Sajnos, a legjobb bizonyított, standard, mellékhatások nélküli immunomoduláns készítmények növényi kivonatok – ezek az egész világon mindössze táplálék-kiegészítőként vannak regisztrálva. Egyre több bizonyíték kerül napvilágra arról, hogy a növényi PAMP-szerű molekulák (amilyen a standard rizskorpa arabinoxilán koncentrátum is) számos immunológiai [15-26] és klinikai [27-29] előnnyel bírnak. Így e jótékony hatású kölcsönhatás kutatása érdekében további klinikai vizsgálatok elvégzése szükséges.

## Jogi nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a jelen cikkkel kapcsolatosan nem áll fenn semmilyen érdekellentét.

## Hivatkozások

- Roskoski R Jr (2017) Allosteric MEK 1/2 inhibitors including cobimetanib and trametinib in the treatment of cutaneous melanomas. *Pharmacol Res* 117: 20-31. [\[Crossref\]](#)
- Li L, Zhao GD, Shi Z, Qi LL, Zhou LY, et al. (2016) The Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway and its role in the occurrence and development of HCC. *Oncol Lett* 12: 3045-3050. [\[Crossref\]](#)
- Chaparro M, Gonzalez Moreno L, Trapero-Marugan M, Medina J, Moreno-Otero R (2008) Pharmacological therapy for hepatocellular carcinoma with sorafenib and other oral agents. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 1269-1277. [\[Crossref\]](#)
- Stinchcombe TE, Johnson GL (2014) MEK inhibition in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 86: 121-125. [\[Crossref\]](#)
- Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, Sawai A, Getz G, et al. (2006) BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 439: 358-362. [\[Crossref\]](#)
- Smith MP, Wellbrock C (2016) Molecular pathways: Maintaining MAPK inhibitor sensitivity by targeting nonmutational tolerance. *Clin Cancer Res* 22: 5966-5970. [\[Crossref\]](#)
- Bae JH, Kim SJ, Kim MJ, Oh SO, Chung JS, et al. (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. [\[Crossref\]](#)
- He S, Yin T, Li D, Gao X, Wan Y, et al. (2013) Enhanced interaction between natural killer cells and lung cancer cells: involvement in gefitinib-mediated immunoregulation. *J Transl Med* 11: 186. [\[Crossref\]](#)
- Venza M, Visalli M, Catalano T, Beninati C, Teti D, Venza I (2017) Epidrugs in the immunotherapy of cutaneous and uveal melanoma. *Anticancer Agents Med Chem* 17: 190-205. [\[Crossref\]](#)
- Mantovani A (2007) Inflammation and cancer; the macrophage connection. *Medicina (Buenos Aires)* 67: 32-34.
- Sanchez-Torres C, Garria-Romo GS, Cornejo-Cortes MA, Rivas-Carvalho A, Sanchez-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. [\[Crossref\]](#)
- Roskoski R Jr (2015) A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. *Pharmacol Res* 100: 1-23. [\[Crossref\]](#)
- Hajtó T, Fodor K, Perjesi P (2009) Difficulties and perspectives of immunomodulatory therapy with mistletoe lectins and standardized mistletoe extracts in evidence based medicine. *eCAM* 2009: 1-6.
- Ali KH, Mellilo AB, Leonard SM, Asthana D, Woolger JM, et al. (2012) An open-label, randomized clinical trial to assess the immunomodulatory activity of a novel oligosaccharide compound in healthy adults. *Functional Foods Health Disease* 2: 265-279.
- Cholujova D, Jakubikova J, Czado B, Martisova M, Hunakova L, et al. (2013) MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 62: 437-445.
- Cholujova D, Jakubikova J, Sedlak J (2009) BioBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 56: 89-95. [\[Crossref\]](#)
- 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: 9017902.
- Perez-Martinez A, Valentim J, Fernandez L, Hernandez-Jimenez E, Lopez-Collazo E, et al. (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 17: 601612. [\[Crossref\]](#)

Hajtó T. (2017): Képes egy standardizált növényi immunomoduláns (rizskorpából származó arabinoxilán koncentrátum/MGN-3) klinikai hasznót eredményező módon növelni a MEK és BRAF-inhibitorok hatását? Húgyhólyag-karcinómás páciens esettanulmánya.

19. Badr El-Din NK, Ali DA, Alaa El-Dein M, Ghoneum M (2016) Enhancing the apoptotic effect of a low dose of paclitaxel on tumor cells in mice by arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran). *Nutr Cancer* 68: 1010-1020. [\[Crossref\]](#)
20. 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* 15: NP26-NP34. [\[Crossref\]](#)
21. Ghoneum M, Agrawal S (2014) Mgn-3/biobran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells via upregulation of dec-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27: 523-530. [\[Crossref\]](#)
22. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA (2014) Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/biobran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res* 34: 81-87. [\[Crossref\]](#)
23. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Tolentino L (2013) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) provides protection against whole-body  $\gamma$ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res* 54: 419-429. [\[Crossref\]](#)
24. Ghoneum M, Agrawal S (2011) Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 24: 941-948. [\[Crossref\]](#)
25. Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M (2008) In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/Biobran on Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer* 60: 235-244. [\[Crossref\]](#)
26. Gollapudi S, Ghoneum M (2008) MGN-3/Biobran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. *Cancer Detect Prev* 32: 1-6. [\[Crossref\]](#)
27. Bang MH, Riep TV, Thinh NT, Song LH, Dung TT, et al. (2010) Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effect of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: A three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res* 30: 5145-5152. [\[Crossref\]](#)
28. Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, Nakahara R, Kubota S, et al. (2015) A randomized, doubleblind pilot trial of hydrolyzed rice bran versus placebo for radioprotective effect on acute gastroenteritis secondary to chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. *EvidBased Complement AlternatMed* 2015: 974390.
29. McDermott C, Richards SC, Thomas PW, Montgomery J, Lewith G (2006) A placebo- controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (BioBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM* 99: 461-468. [\[Crossref\]](#)

**Szerzői jogok védelme:** ©2017 Hajtó T. Ez egy nyilvánosan hozzáférhető, a Creative Commons Attribution [Nevezd meg!] licenc értelmében kiadott cikk, amely lehetővé teszi a korlátozásmentes használatot, terjesztést és reprodukciót bármely médium segítségével, feltéve, hogy az eredeti szerző és a forrás megnevezésre kerül.