

# **MGN-3**

# **BIO BRAN**

(composto di arabinossilano)

**Sintesi di pubblicazioni e recensioni**  
**del Dr. Mamdooh Ghoneum**  
**- immunologo -**  
**tratte da riviste specializzate**

I prodotti descritti non sostituiscono in alcun modo la terapia medica, ma ne rappresentano un utile complemento alimentare, favorendo il ripristino delle normali condizioni fisiologiche dell'organismo.  
Pubblicazione riservata agli addetti del settore

## **Bibliografia**

1. Un considerevole passo per l'immunologia: un passo da gigante per i malati di cancro - di Mamdooh Ghoneum - "One Sizeable Step for Immunology, One Giant Leap for Cancer Patients" pubblicato su "Townsend letter for Doctors & Patients" - Gennaio 2000 -
2. Ripristino degli NK in pazienti affetti da cancro per mezzo dell'MGN-3, una crusca di riso con Arabinossilano modificato (studio di 32 pazienti seguiti per 4 anni) - di Mamdooh Ghoneum "NK Immunorestitution of Cancer Patients by MGN-3, A Modified Arabinoxylan Rice Bran (Study of 32 Patients Followed for up to 4 Years)"
3. MGN-3: cura o curiosità? La questione persiste - di Emmalyn Mc Allistair - "MGN-3: Cure or Curiosity? The Question Persist" pubblicato su "Well Being Journal"

Per ulteriori informazioni:  
[www.biobran.org](http://www.biobran.org)

## **Biografia**

L'immunologo Dr Mamdooh Ghoneum è il principale ricercatore dell'MGN-3. Ha ottenuto il Dottorato di Ricerca in radio-immunologia presso l'Università di Tokio e ha condotto ricerche di immunologia molecolare alla Scuola di Medicina di UCLA. Oggi il Dr Ghoneum è Direttore di Ricerca all'Università di Medicina e Scienze Drew a Los Angeles, ed è internazionalmente riconosciuto come esperto nel nascente campo della terapia immunologica contro il cancro, che utilizza modificatori di risposta biologica (BRMs) per attivare le cellule Natural Killers.

## **BIO BRAN (composto di arabinossilano) ALIMENTO POLISACCARIDE VEGETALE TRATTATO**

***Bio Bran è un alimento vegetale polisaccaride trattato, creato per esercitare una funzione protettiva sull'organismo.***

Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd. ha creato alimenti con una funzione protettiva sull'organismo. Sono riusciti a produrre un alimento che ha un'elevata attività, stabilità e gusto piacevole usando l'emicellulosa, un tipo di fibra di crusca di riso.

### **1. La fibra di crusca di riso e gli integratori alimentari**

#### *1) Cambiamenti nella valutazione del valore degli alimenti*

Studi recenti relativi alla chimica alimentare e nutrizionale hanno determinato il valore di diversi alimenti in base alla funzione e al ruolo che svolgono nell'ambito di vari cicli fisiologici: ciò ha gradualmente chiarito l'influenza del cibo sulla salute. Il cibo, oltre che fornire nutrimento ed avere un sapore gradevole, svolge anche altre importanti funzioni per il mantenimento della salute.

#### *2) Aumento delle malattie nella nuova era*

Nell'era moderna, le tecniche avanzate di elaborazione degli alimenti hanno aumentato il nostro consumo di cibo raffinato, come il riso e la farina. Questi prodotti, trattati per migliorare il gusto, hanno condotto a un aumento di malattie come l'iperlipidemia, il diabete, il cancro del colon, l'ischemia: tutte malattie che minacciano seriamente la salute.

#### *3) Scoperte e ricerche sul ruolo delle fibre*

Ricerche recenti hanno dimostrato che le fibre alimentari sono strettamente legate alla buona salute, nonostante le moderne tecniche di raffinazione dei cibi spesso eliminino le fibre e altri componenti indigeribili, poiché si ritiene alterino i sapori. La fibra mantiene l'omeostasi e svolge un ruolo terapeutico.

Dopo un'attenta analisi della fibra alimentare, si è creato il polisaccaride vegetale «Bio Bran». Questo prodotto è composto principalmente da fibre alimentari ottenute da materiali grezzi che costituiscono una parte integrante della dieta quotidiana in Giappone.

### **2. Effetti fisiologici delle fibre alimentari**

#### *1) Miglioramento del metabolismo dei lipidi (abbassamento del colesterolo)*

La ricerca ha confermato che la fibra alimentare diminuisce i livelli totali di colesterolo, inibendo il suo riassorbimento nell'intestino e riducendo il colesterolo LDL (colesterolo cattivo) attraverso l'aumento dell'escrezione biliare.

#### *2) Miglioramento del metabolismo degli zuccheri (miglioramento del diabete)*

1. La fibra alimentare abbassa i livelli elevati di zuccheri nel sangue dopo i pasti permettendo di ridurre le dosi di insulina
2. Le fibre alimentari riducono le fluttuazioni dei livelli di zuccheri nel sangue rendendo più facile il loro controllo.

#### *3) Inibizione degli effetti tossici di sostanze dannose presenti negli alimenti (prevenzione della carcinogenesi)*

1. La fibra alimentare assorbe ed elimina le sostanze dannose.
2. La fibra alimentare facilita il passaggio di tali sostanze nel tratto digestivo ed evita il loro assorbimento.
3. La fibra alimentare previene l'erosione della mucosa del tratto gastrointestinale causata da sostanze dannose.

#### *4) Miglioramento del sistema immunitario*

Un numero significativo di polisaccaridi pressoché indigeribili derivati dai funghi hanno applicazioni nel campo del trattamento del cancro, incluso il Lentinan derivato dai funghi Shiitake, Krestin dai Kawaratake e Sizofiran dai funghi Suehirotake. Queste sostanze, che sono componenti delle pareti cellulari dei funghi, erano utilizzate, in origine, come alimenti, come una sorta di fibra alimentare. Prodotte isolando e purificando i polisaccaridi con effetti immunostimolanti derivati da estratti di funghi, svolgono ora un ruolo terapeutico significativo nella lotta contro il cancro.

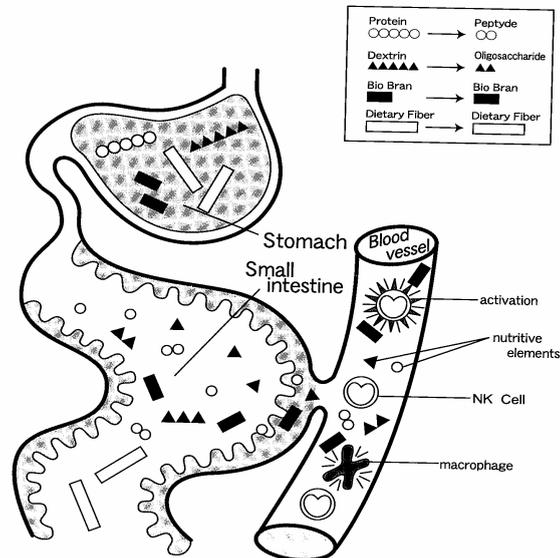
### **3. Digestione e metabolismo della fibra alimentare**

La fibra alimentare attraversa lo stomaco e l'intestino tenue in gran parte indigerita, per essere parzialmente scomposta dai batteri intestinali e assorbita nell'intestino crasso. È in grado di migliorare il metabolismo dei lipidi e degli zuccheri e di ridurre la tossicità di sostanze dannose presenti negli alimenti. Dunque, una delle caratteristiche dietetiche principali della fibra è che attraversa il tratto intestinale indigerita.

Per poter esercitare effetti immunostimolanti la fibra deve essere assorbita nel sangue e venire in contatto con le cellule responsabili dell'immunità, come i linfociti e i macrofagi. È punto fermo della moderna scienza nutrizionale che il valore dei componenti degli alimenti non sta solamente nella loro funzione nutritiva, ma anche nella specifica funzione svolta nell'organismo. Questo concetto si applica alla fibra alimentare. Tuttavia non è sempre vero che le fibre migliorino il sistema immunitario quando sono ingerite come cibo. In molti casi, la loro azione è molto più debole del previsto. Dobbiamo selezionare i materiali, ossia composti di molecole più piccoli possibile. Bio Bran ha un peso molecolare di 30.000 ~ 50.000 ed ha l'emicellulosa di crusca di riso come componente principale.

#### 4. Digestione, assorbimento e funzione della fibra alimentare

Bio Bran entra nel sangue indigerito. Le proteine vengono digerite nello stomaco e nel duodeno, per essere trasformate in peptidi e aminoacidi, che vengono poi assorbiti nell'intestino tenue. Bio Bran è assorbito nell'intestino tenue in forma indigerita e entra nel sangue per stimolare le cellule NK e i macrofagi. Attraversando l'intestino crasso la fibra alimentare, invece, viene espulsa senza essere digerita o assorbita.



#### 5. Bio Bran - una fibra alimentare derivata trattata

I componenti degli alimenti non hanno sempre una funzione ben definita. La fibra alimentare non agisce di per sé sul sistema immunitario (oppure ha effetti estremamente deboli). Si ritiene che ciò sia dovuto alla difficoltà di assorbire il peso molecolare e alla mancanza di reattività delle molecole stesse. Possiamo comunque aumentare la reattività del sistema immunitario producendo un derivato, attraverso un trattamento che ne diminuisca il peso molecolare. L'emicellulosa di crusca di riso, il principale componente di Bio Bran, è composta di molecole relativamente piccole, ma la sua funzione immunomodulatoria è debole. Abbiamo cercato di creare un materiale con forti effetti immunomodulatori, producendo una parziale degenerazione dell'emicellulosa di crusca di riso usando l'enzima carboidrasi.

#### 6. Cosa è Bio Bran

Bio Bran contenendo polisaccaridi e proteine polisaccaridi come arabinosilano e altre emicellulose, è, dunque, un polisaccaride vegetale trattato, prodotto come sostanza alimentare, che esercita effetti immunoregolatori.

MGN-3•BioBran è stato prodotto per la prima volta in Giappone ed utilizzato da centinaia di medici con decine di migliaia di pazienti. Né in Giappone né negli Stati Uniti, o in alcun altro paese in cui viene utilizzato il composto, si è mai riscontrato alcun effetto collaterale o stato di intossicazione.

##### 1) Caratteristiche

- Bio Bran è un complesso polisaccaride ricavato dall'emicellulosa di crusca di riso attivata dalla carboidrasi generata in fluido di coltura da *mycelia* coltivati.
- È prodotta sotto forma di polvere ed ha un sapore caratteristico.
- Questa polvere, molto attiva e stabile, ha una bassa igroscopicità ed è altamente solubile in acqua.
- Il principale componente, l'arabinosilano, può essere continuamente ottenuto da reazioni enzimatiche in condizioni costanti.

##### 2) Dosi

Dose standard per adulti: 600 mg al giorno

Dose raccomandata di 1-3 g al giorno nella terapia rinforzante

##### 3) Forma

Compresse, granuli, capsule morbide e in forma liquida

Può essere aggiunto a biscotti e pane

##### 4) Studi di efficacia

UCKA/DREW University, Chiba University, Kobe Women's College, Jichi Medical School, Nihon University, Kyushu University, Nagoya University, Kyoto University, Toyama Medical University, Kawasaki Medical University, ecc.

## 7. Specifiche sul Bio Bran

### 1) Nome del prodotto

Modified Rice Bran Arabinoxylan

### 2) Fonte

Questo prodotto è composto di fibre alimentari ottenute dall'emicellulosa B di crusca di riso, modificata enzimaticamente dalla carboidrasi dei funghi.

### Contenuto

Saccaridi: 50%~60%

Proteine: 15%~20%

### 3) Caratteristiche

<b>Colore</b>	Marrone chiaro
<b>Forma</b>	Polvere
<b>Odore</b>	Caratteristico
<b>Sapore</b>	Leggermente dolce e aspro
<b>Solubilità</b>	Solubile in acqua Solubilità superiore al 95% in acqua a 60 °C
<b>Stabilità</b>	Igroscopicità

### 4) Metodi sperimentali di conferma

#### ① Sacarina

Metodo dell'acido antrone-sufurico

#### ② Proteine

Metodo Lowry

#### ③ Precipitazione dell'etanolo

La precipitazione a una soluzione al 2% del prodotto con una quadruplica diluizione di etanolo assoluto risulta in un precipitato marrone chiaro.

#### ④ Lunghezza d'onda di assorbimento massimo

Il massimo assorbimento avviene approssimativamente a 260 nm e 974 nm, come stabilito dallo scanning a lunghezza d'onda con spettrofotometro.

5) Umidità: inferiore al 7%

6) Ceneri crude: 10%~15%

7) Arsenico (AS<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): inferiore a 2 mg/g

8) Metalli pesanti (come Pb): inferiore al 20mg/g

9) Conta aerobica: inferiore a 3x10<sup>3</sup>/g

10) Coliformi: negativi

11) Tossicità acuta: LD<sub>50</sub>>36g/kg di topo

### 12) Attività fisiologica

Questo prodotto influenza principalmente il sistema della biofilassi, coinvolgendo soprattutto le cellule NK.

### 13) Metodo di preparazione per la conferma dei campioni test

Sciogliere un grammo di prodotto in acqua calda raffinata (60°C) e centrifugare a 3000 rpm per 15 minuti. Usare supernatant.

#### ① Conferma saccaridi

Analizzare il supernatant diluito 500 volte con il metodo acido antrone-sulfurico.

#### ② Conferma delle proteine

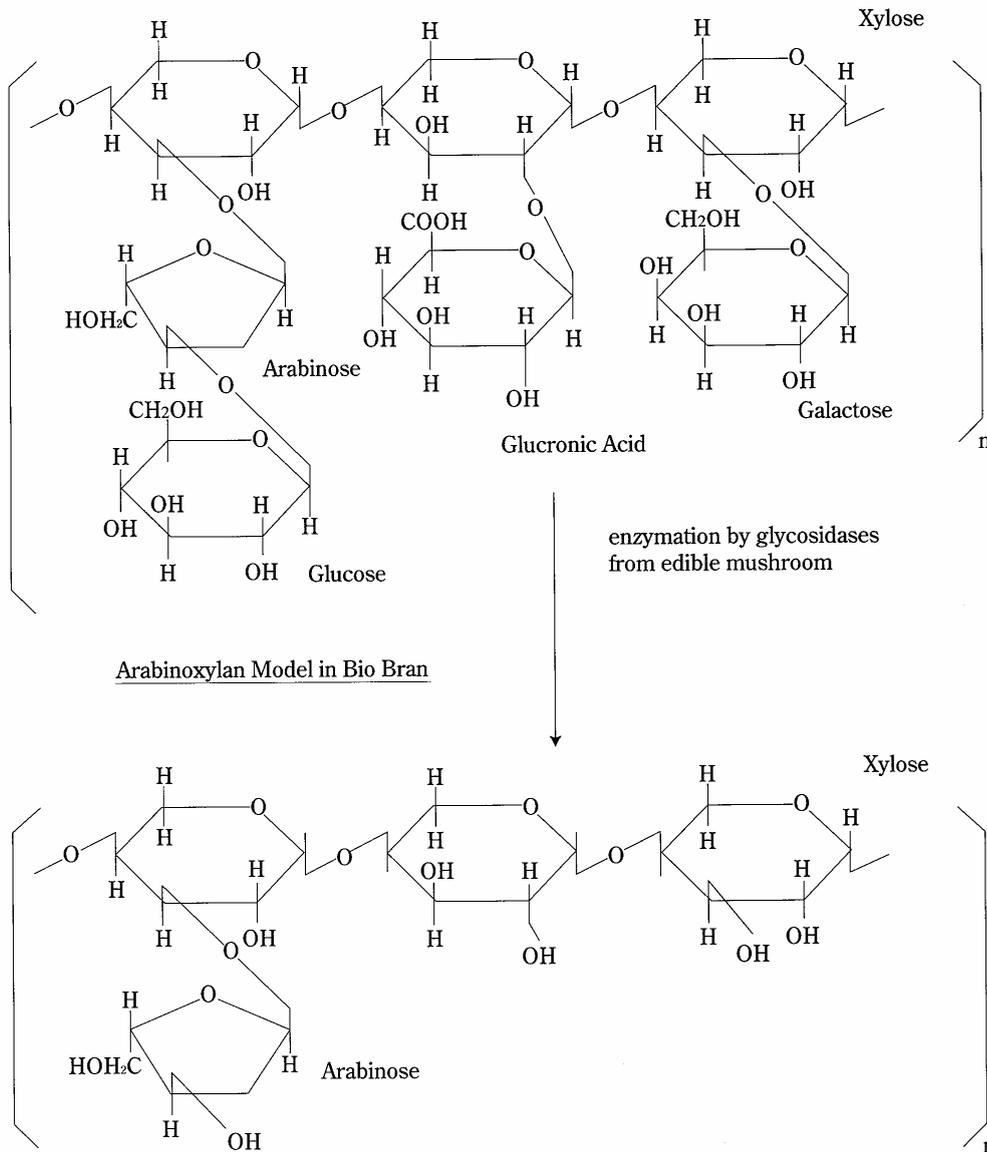
Analizzare il supernatante diluito 25 volte con il metodo Lawry

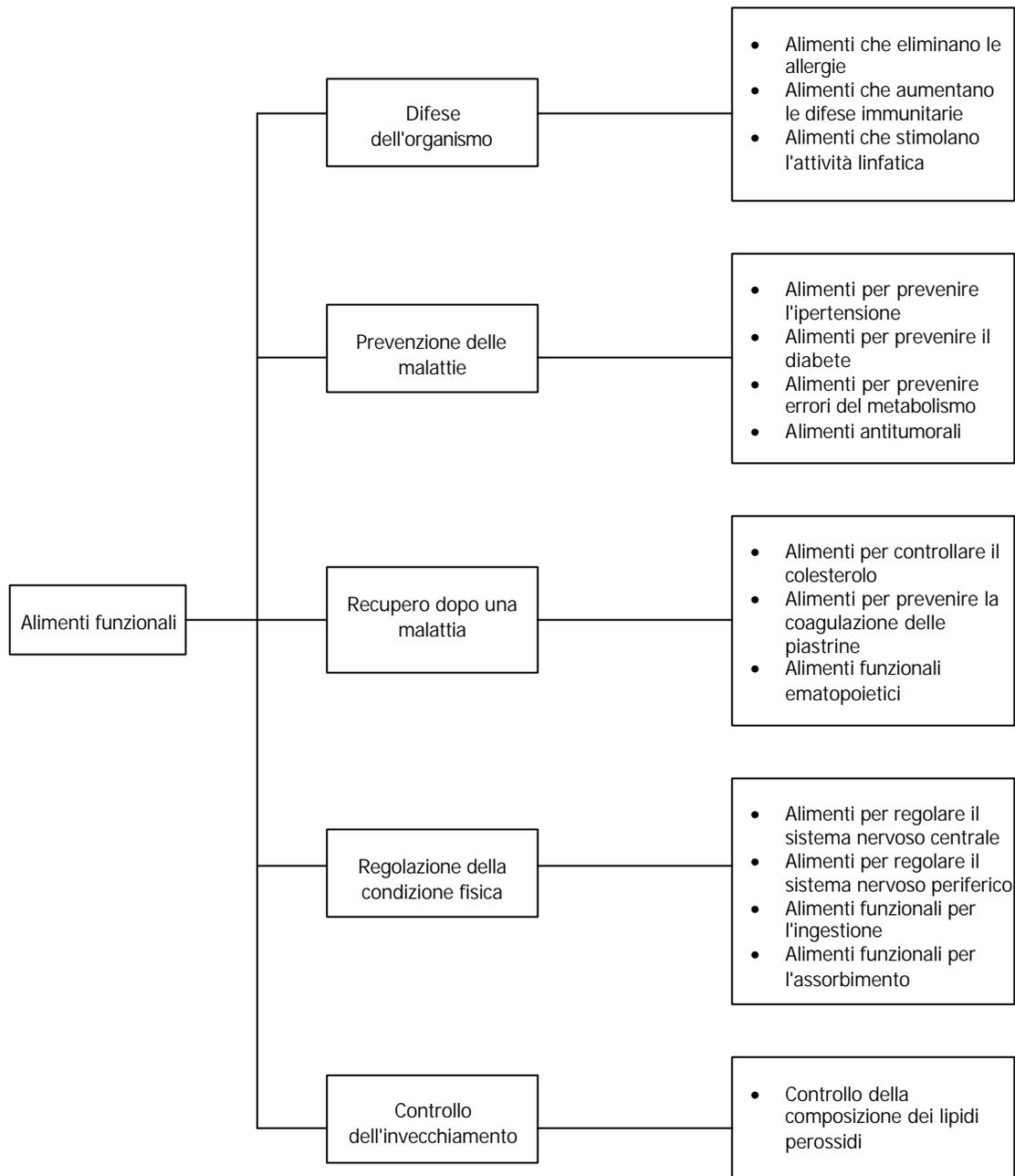
#### ③ Lunghezza d'onda dell'assorbimento massimo

Scan il supernatant diluito 100 volte per 260 nm e diluito 10 volte per 974 nm.

### Formula della struttura dell'arabinossilano

Modello dell'emicellulosa cruda nell'estratto di crusca di riso.





## 8. A cosa serve Bio Bran (MGN-3)

La ricerca indica che l'MGN-3 funziona dando vita ad una stimolazione complessiva del sistema immunitario e specialmente delle cellule dette *Natural Killer* (NK), che sono la prima linea di difesa dell'organismo contro il cancro e le infezioni virali. Ciò che determina la possibilità di sopravvivenza non è tanto il numero di cellule NK presente in un organismo, quanto il loro livello di attività. La ricerca ha ora confermato che individui con una bassa attività delle cellule NK è più probabile che sviluppino patologie autoimmuni, astenia cronica, disfunzione del sistema immunitario, infezioni virali e cancro. L'MGN-3 aumenta, inoltre, l'attività di altre popolazioni di cellule, come le cellule T e B, e aumenta la produzione di diverse citochine, come l'interferone gamma, il fattore di necrosi tumorale (TNF-A), l'interleuchina-2 e l'interleuchina-12.

## 9. Funzioni principali di Bio Bran (MGN-3)

- **Attività antivirale:** oltre a risultati incoraggianti nella cura di tumori maligni, altre ricerche suggeriscono che il prodotto offre buone speranze in terapie per l'HIV, l'epatite C ed altre infezioni di tipo virale. L'MGN-3•BIO BRAN esplica un'attività antivirale e migliora la risposta del sistema immunitario contro cellule infette da virus (sperimentazioni in vitro mostrano che l'MGN-3•BIOBRAN inibisce la riproduzione del virus HIV senza citotossicità). La sperimentazione sull'uomo ha dimostrato che l'MGN-3•BIO BRAN può essere estremamente utile nella cura dell'epatite C. In questi pazienti gli enzimi epatici tornano a livelli normali entro 1-8 settimane.

- **Terapia complementare e ruolo delle cellule NK nella cura del cancro:** sono stati identificati 150 tipi diversi di leucociti e, di questi, le cellule NK sono tra le più comuni, rappresentando fino al 15% dei leucociti totali. Sono importanti perché in grado di operare più o meno indipendentemente, non necessitando istruzioni speciali dal sistema immunitario al fine di riconoscere ed attaccare una cellula estranea. Per questo motivo vengono spesso considerate la "prima linea" di difesa del corpo contro il cancro o cellule infette da virus.

La maggioranza delle cellule NK circolano nel sangue e attraverso il sistema linfatico in stato di riposo; si attivano in presenza di proteine chiamate citochine, regolatori del sistema immunitario. Una volta attivate, le cellule NK, scatenano il loro impulso distruttivo.

Imbattendosi in una cellula tumorale, la cellula NK aderisce alla membrana della cellula cancerogena e inietta granuli citoplasmatici che dissolvono rapidamente la cellula aggredita. In meno di 5 minuti la cellula cancerogena muore e la NK si sposta su un'altra vittima. Una singola cellula NK è in grado di distruggere fino a 27 cellule cancerogene prima di morire. Benché abbastanza piccola se paragonata alle cellule tumorali o virali, una NK può spesso attaccare 2 o più cellule cancerogene al tempo stesso.

Il numero di cellule NK presente nel sangue dà poche indicazioni sull'efficienza della loro funzione a livello immunitario. E' piuttosto la loro attività e la loro avidità nel riconoscere e aggrapparsi alle cellule tumorali che è importante. La maggior parte degli immuno-modulatori, incluso l'MGN-3•BIO BRAN, non aumenta il numero o la percentuale di cellule NK, ma ne potenzia l'attivazione.

E' possibile testare l'attività delle cellule NK: queste vengono isolate da un campione di sangue e incubate in vitro con un numero stabilito di cellule tumorali marcate con cromo. Dopo 4 ore è possibile determinare la percentuale di cellule tumorali distrutte dalle NK, e da ciò si può dedurre l'attività delle cellule NK.

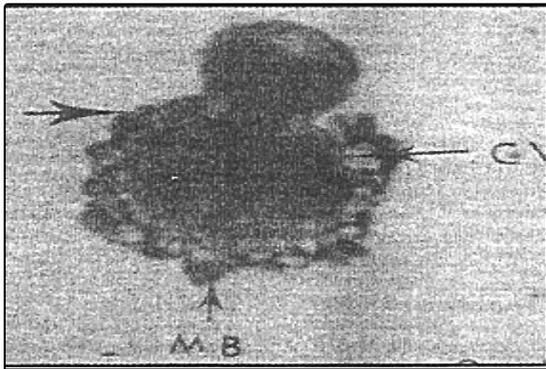


Foto 1: cellula NK (in alto) in fase di attacco sulla cellula cancerogena

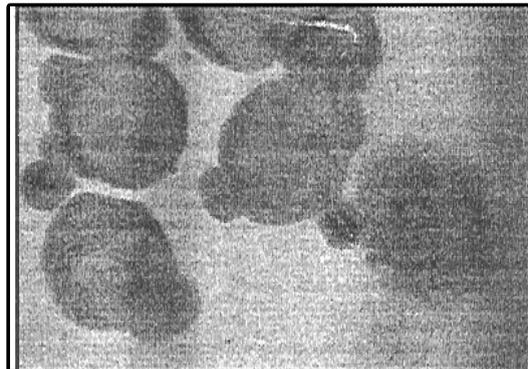


Foto 2: la cellula cancerogena viene distrutta e la cellula NK si sposta su un'altra vittima

## 10. Meccanismi d'azione dell'MGN-3•BIO BRAN

Oltre ad un'attività citotossica contro le cellule tumorali, le cellule NK producono una varietà di citochine, compresi gli interferoni, le interleuchine, i fattori necrotici tumorali ed altri fattori della crescita. Queste citochine, a loro volta, oltre ad attivare le NK, svolgono attività antivirali ed anti-cancro, ed hanno ulteriori effetti quali la regolazione delle cellule T e B. In base alla nostra ricerca l'MGN-3•BIO BRAN agisce simulando la naturale produzione di interferone- $\gamma$  e di fattore a necrotico tumorale. Queste sostanze chimiche non solo svolgono di per se stesse una diretta attività antitumorale, ma attivano direttamente ed indirettamente le cellule NK, le cellule B e T. Le citochine di sintesi, e soprattutto l'interleuchina 2 (IL-2), l'interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), il fattore- $\alpha$  tumorale (TNF- $\alpha$ ), sembrano essersi rivelate efficaci sostanze nella terapia anti-tumorale, ma purtroppo i dosaggi richiesti causano un'estrema tossicità. Esperimenti in vitro dimostrano che l'MGN-3•BIO BRAN assunto unitamente a modeste quantità di IL-2 è in grado di potenziarne l'effetto. La figura 1 mostra la loro efficacia sull'attività delle cellule NK separatamente ed in combinazione. L'effetto sinergico delle due sostanze è maggiore. Questo dimostra che l'effetto immunomodulatorio di piccole quantità di IL-2 sull'attività delle cellule NK potrebbe essere aumentato con l'assunzione di MGN-3•BIO BRAN.

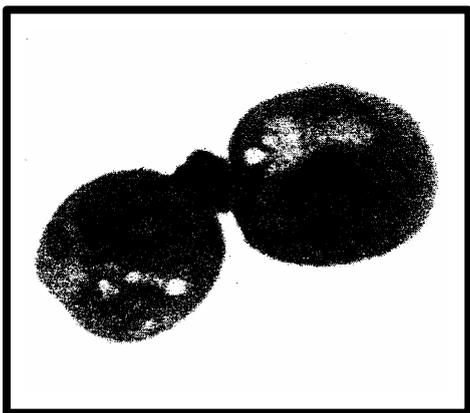


Foto 3: una singola cellula NK che attacca due cellule cancerogene contemporaneamente

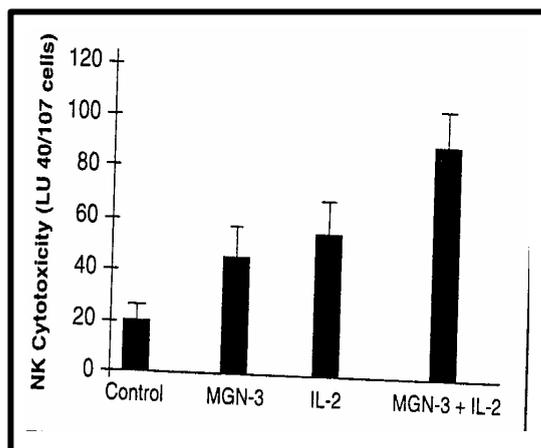


Figura 1: effetto sinergico dell' MGN-3•BIO BRAN unitamente a basse dosi di IL-2 sull'attività della cellula NK

## 11. Caratteristiche principali dell'MGN-3•BIO BRAN

- **Risposta permanente:** tra le grandi e costanti frustrazioni dell'immunologo vi è il fenomeno della iporisposta. La scienza ha identificato molti modificatori biologici di risposta in grado di accrescere sostanzialmente l'attività delle cellule NK. Tuttavia l'effetto spesso si affievolisce nel tempo, malgrado la continua somministrazione dell'immunomodulatore. Una delle caratteristiche sorprendenti che contraddistinguono l'MGN-3•BIO BRAN è che sembra mantenere questa efficacia nel tempo. Studi a lungo termine su pazienti (5 anni) hanno dimostrato che l'efficacia dell'attività delle NK si mantiene a tempo indeterminato con l'assunzione costante dell'MGN-3•BIO BRAN.

- **Assenza di tossicità:** un altro aspetto deludente degli immunostimolanti di sintesi come la interleukina 2 e l'interferone è che queste terapie, a prescindere dalla loro svariata efficacia sul miglioramento della risposta da parte del sistema immunitario contro tumori e virus, presentano una tossicità eccessiva e numerosi effetti collaterali, il più comune dei quali è il blocco renale. Di contro l'MGN-3•BIO BRAN si è dimostrato straordinariamente non tossico e ben tollerato. In esperimenti specifici sui topi l'MGN-3•BIO BRAN ha rivelato la totale assenza di tossicità con un dosaggio pari a 36 gr/kg. Inoltre la somministrazione di 45 mg/kg al giorno di MGN-3•BIO BRAN per 6 mesi non causerebbe alterazioni né a livello ematico, né tra gli enzimi epatici. In 4 anni di ricerca su centinaia di pazienti non sono mai stati riferiti casi di effetti collaterali o di interazione di alcun genere con altri farmaci; anzi, se somministrato congiuntamente alla chemioterapia e radioterapia aumenta l'effetto citotossico della terapia e riduce gli effetti collaterali.

## 12. Applicazioni cliniche

Potenziare il livello di attività del sistema immunitario di un individuo rimarrà solamente una vittoria teorica, se ciò non porta a dei miglioramenti clinici. La documentata crescente attività delle cellule NK, in malati di tumore che assumono l'MGN-3, si accompagna ad una sorprendente diminuzione dei segni della presenza del tumore e di altri indicatori della patologia, e, come indicano gli studi effettuati, nella stragrande maggioranza dei casi si ha una stabilizzazione della malattia a lungo termine o addirittura la remissione. Il successo della terapia con l'MGN-3 dipende, prima di tutto, dallo stadio in cui si trova il cancro all'inizio del trattamento. E' risultato molto efficace nei tumori ad uno stadio iniziale e localizzati: il 90% di questi può ottenere una completa remissione.

### 13. Applicazioni Cliniche e Debulking

Le terapie anti-tumorali offerte dalla medicina convenzionale sono in grado di fornire risultati eccellenti, ma purtroppo non è ancora possibile ottenere una distruzione totale delle cellule tumorali senza causare il decesso del paziente. Nella migliore delle ipotesi si è in grado di debellare il 95-98% delle cellule maligne, tanto da indurre a ritenere il paziente in fase di guarigione. Purtroppo l'esiguo numero di cellule cancerogene sopravvissute alle terapie hanno la possibilità di replicarsi liberamente perché il sistema immunitario, provato e debilitato, non è più in grado di ostacolarne il processo.

Quando il cancro ricompare nuovamente in genere lo fa con maggiore ferocia e resistenza ai farmaci. Durante le prime fasi della malattia o in fasi avanzate, quando la massa tumorale è stata asportata o ridotta con terapie citotossiche, stimolare il sistema immunitario con modificatori biologici di risposta, permetterebbe al fisico di debellare cellule sfuggite ai farmaci o ad altre terapie, in quanto maggiormente vulnerabili.

Tuttavia l'MGN-3•BIO BRAN non può e non deve sostituire la terapia convenzionale, specialmente in fase avanzata della malattia. Sugeriamo però ai malati di cancro di iniziare l'assunzione dell'MGN-3•BIO BRAN contemporaneamente o immediatamente dopo la terapia convenzionale di debulking alla quale si sottopone la persona per eliminare la maggior parte delle cellule tumorali. Radiazioni, chemioterapia, ed intervento chirurgico sono esempi di debulking.

Si è inoltre osservato che il cancro del sangue (leucemie e mieloma multiplo) è particolarmente sensibile alla terapia con l'MGN-3•BIO BRAN, in quanto si presume che le cellule NK attivate riescano a penetrare con maggiore facilità in questo tipo di cellule tumorali piuttosto che in quelle di un tumore solido.

L'MGN-3•BIO BRAN può anche essere usato a scopo puramente preventivo in popolazioni ad alto rischio a causa dello stile di vita e del logorio della vita moderna. In questa fascia i ricercatori hanno osservato una ridotta attività delle cellule NK nel 14% dei giovani adulti "sani".

### 14. Ricerca e Sperimentazione

- **Chi sta conducendo la ricerca:** l'immunologo Dr. Mamdooh Ghoneum è il principale ricercatore dell'MGN-3 e sta studiando sia modificatori di risposta biologica (BRMs) derivanti da composti naturali ricavati da funghi, erbe e batteri, che BRMs sintetici, come l'Interluchina-2 e l'interferone.

Ha ottenuto il Dottorato di Ricerca in radio-immunologia presso l'Università di Tokio e ha condotto ricerche di immunologia molecolare alla Scuola di Medicina di UCLA. Oggi il Dr Ghoneum è Direttore di Ricerca all'Università di Medicina e Scienze Drew a Los Angeles, ed è internazionalmente riconosciuto come esperto nel nascente campo della terapia immunologica contro il cancro, che utilizza modificatori di risposta biologica (BRMs) per attivare le cellule Natural Killers.

Negli ultimi 30 anni gli studi sulle terapie immunologiche contro il cancro hanno subito gravi sconfitte a causa della tossicità di BRMs sia naturali che sintetici.

Il Dr Ghoneum afferma che l'MGN-3 ha dimostrato di avere validità superiori non soltanto per assenza di tossicità, ma soprattutto perché riesce a mantenere l'effetto immuno-modulatore nel tempo. Al contrario, l'efficacia di altri tipi di BRMs diminuisce con il passare del tempo, anche quando il preparato continua ad essere somministrato – fenomeno conosciuto come "iporeattività".

Si è osservato, in pazienti seguiti a lungo termine (fino a 5 anni), che l'effetto di potenziamento delle cellule NK è mantenuto nel tempo, se l'MGN-3 continua ad essere somministrato.

La ricerca condotta dal Dr Ghoneum sull'MGN-3 include 225 malati di cancro di tutto il mondo: quando una persona entra a far parte della ricerca viene stabilito il livello di attività delle sue cellule NK. Le successive analisi del sangue sulle cellule NK stabiliscono in che misura l'MGN-3 sta attivando le cellule NK del paziente.

- **Gli studi a supporto:** il Dr Ghoneum ha pubblicato 7 studi su giornali medico-scientifici al fine di provare la propria convinzione secondo la quale l'MGN-3 è il più efficace BRM e potenziatore del sistema immunitario oggi disponibile. I suoi dati riguardano studi su 72 pazienti, test in provetta e su animali. Ha studiato 32 pazienti malati di cancro che presentavano diversi livelli di malignità avanzate. Prima di partecipare a questo studio i pazienti avevano già completato terapie convenzionali, come interventi chirurgici, chemioterapia, terapia radiante o ormonale. Il livello base di attività delle cellule NK era basso in tutti i pazienti. L'assunzione per via orale di 45 mg per kg corporeo al giorno di MGN-3 ha portato, solo dopo 1-2 settimane, ad un significativo aumento dell'attività delle cellule NK. L'aumento del livello base di attività delle cellule NK dopo due settimane di somministrazione va dal 142% al 332% in pazienti con cancro al seno; dal 174% al 385% in pazienti con cancro alla prostata; dal 100% al 240% in pazienti con leucemia e dal 100% al 537% in pazienti con mieloma multiplo.

Un secondo studio, riguarda 5 donne con cancro al seno. Due di loro ebbero una completa remissione nel giro di 8 mesi di trattamento con MGN-3. Dopo la presentazione di questo studio, altre due donne ebbero una completa remissione del male, mentre con la quinta paziente perse i contatti.

In un ulteriore studio, il Dr Ghoneum ha dimostrato che la II e la III fase della displasia cervicale, spesso considerata precancerosa, si risolve nel giro di 6 mesi grazie al trattamento con l'MGN-3.

Le ricerche del Dr Ghoneum dimostrano che l'MGN-3, utilizzato con la chemioterapia o le terapie ormonali, allevia gli effetti collaterali dei farmaci e migliora la qualità della vita:

1. Previene la riduzione del numero di globuli bianchi, spesso causata dalla chemioterapia e radioterapia, ed aumenta la produzione di Interferone gamma.
2. E' efficace in molte forme di cancro.

Se combinato con l'Interluchina-2, il dosaggio di quest'ultima può essere ridotto al minimo, così da evitare i consueti e rischiosi effetti collaterali. MGN-3 e Interluchina-2 agiscono sinergicamente e, usati congiuntamente, sono spesso molto più efficaci nell'attivare il sistema immunitario che se usati separatamente.

- **Ricerche svolte a conferma dell'attività di immunopotenziamento di Bio-Bran MGN-3:** la ricerca che segue spiega il rapporto tra dose assunta e periodo di somministrazione sull'attivazione delle cellule NK.

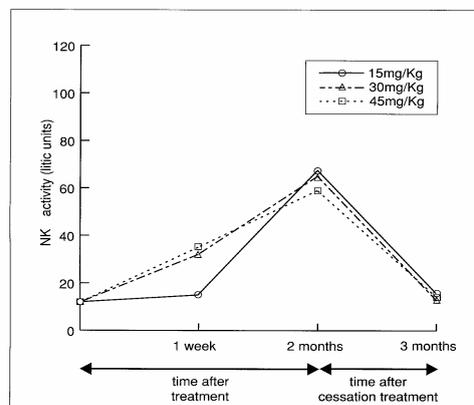
1) *Il rapporto tra dose e periodo di somministrazione della dose sull'attività delle cellule NK contro le cellule tumorali K562*

**- Metodo**

I soggetti sono stati divisi in tre gruppi composti ognuno di otto persone, cui è stato somministrato oralmente MGN-3 per un periodo di due mesi. Il gruppo 1, 2 e 3 hanno ricevuto MGN-3 in dosi di 15 mg/kg/die, 30 mg/kg/die, 45 mg/kg/die rispettivamente. I risultati dello studio sono stati poi analizzati statisticamente.

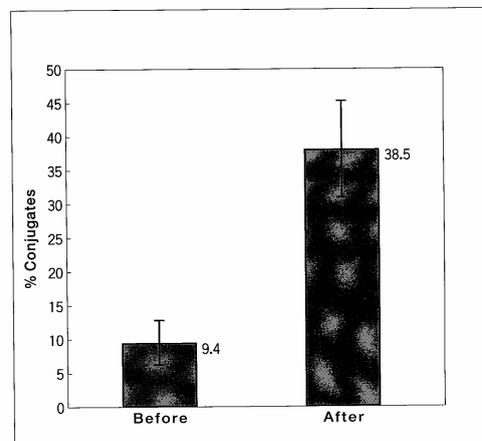
**- Risultati**

MGN-3 a una dose di 15 mg/kg/die non ha fatto registrare cambiamenti a una settimana dall'inizio dell'assunzione, in confronto alla linea base (precedente al trattamento). Dopo un mese di trattamento, tuttavia, è stato rilevato un doppio aumento della citotossicità delle cellule NK. Una dose aumentata a 30 mg/kg/die ha determinato un significativo aumento dell'attività delle cellule NK (310% rispetto alla linea base), che è stato rilevato già dopo una settimana. La risposta di picco è stata osservata alla fine del periodo di trattamento (due mesi), quando l'attività delle cellule NK si è quintuplicata. Un aumento della dose a 45 mg/kg/die ha dimostrato tendenze positive simili alle precedenti nella attività delle cellule NK, ma i valori sono superiori rispetto a quelli avuti con l'aumento della dose a 30 mg/kg/die. La sospensione del trattamento ha determinato una diminuzione dell'attività delle cellule NK, che in un mese è tornata ai livelli della linea base.



2) *Capacità di legame delle cellule NK alle cellule tumorali L562*

La capacità delle cellule NK di legarsi ai bersagli tumorali K562 è stata esaminata dopo un mese di trattamento (45 mg/kg/die) con MGN-3. La figura sottostante indica che la percentuale di formazione coniugata è aumentata in modo significativo dopo il trattamento (38,5%) in confronto al linea base (9,4%).



**- La ricerca più sotto esposta, intende studiare il variare dell'attività delle cellule NK in soggetti affetti da cancro in trattamento con MGN-3.**

**Del Dr Mamdooh Ghoneum, Drew University od Medicine and Science. Los Angeles, California**

*Soggetti umani e protocollo di trattamento*

Hanno partecipato allo studio 27 pazienti affetti da cancro, di età compresa tra 42 e 57 anni. Ai partecipanti è stata somministrato MGN-3 a una dose di 3 g/die per 6 mesi. Sono stati estratti 20 cc di sangue da ogni soggetto prima e dopo il trattamento con MGN-3 ed è stata esaminata l'attività delle cellule NK a 2 settimane, 3 mesi e sei mesi dopo il trattamento.

*I risultati di questo studio hanno dimostrato che:*

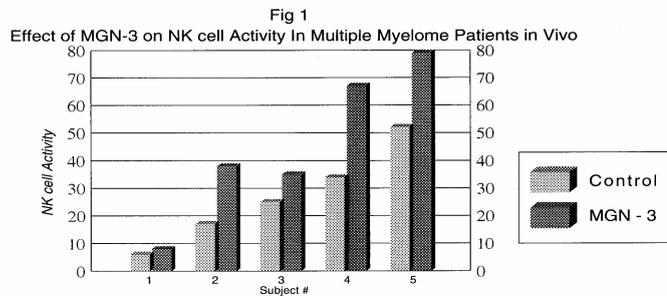
1. La maggioranza dei pazienti affetti da cancro aveva una bassa attività della linea di base delle cellule NK (figure 1-6)
2. Il trattamento con MGN-3 ha prodotto aumenti significativi dell'attività delle cellule NK già 2 settimane dopo il trattamento (figure 1-6).
3. Un'ulteriore aumento dell'attività delle cellule NK è stato osservato a 3 e a 6 mesi.
4. L'MGN-3 aumenta l'attività delle cellule NK attraverso l'aumento della granularità delle cellule NK.

Concludiamo che l'MGN-3 è un potente modificatore della risposta biologica (BRM) come è emerso dal forte aumento dell'attività delle cellule NK umane 2 settimane dopo il trattamento.

L'induzione dell'attività delle cellule NK con l'MGN-3 rappresenta un nuovo approccio immunoterapico per il trattamento del cancro che deve essere esaminato in trial clinici multipli.

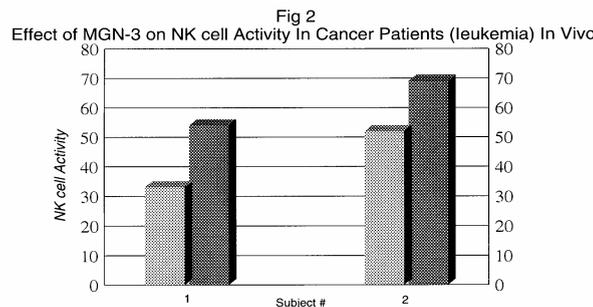
**Figura 1**

Effetto dell'MGN-3 in vivo sull'attività delle cellule NK in pazienti affetti da mieloma multiplo.



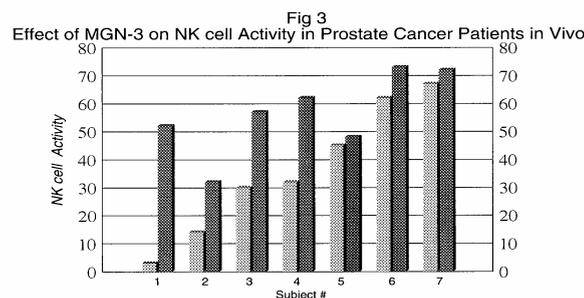
**Figura 2**

Effetto dell'MGN-3 in vivo sull'attività delle cellule NK in pazienti affetti da cancro (leucemia).



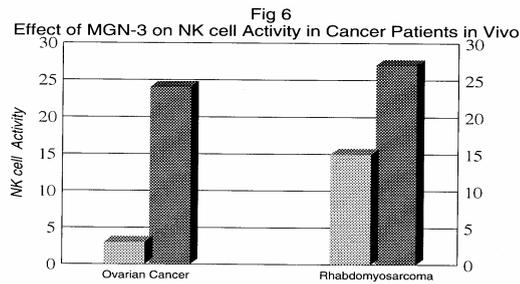
**Figura 3**

Effetto dell'MGN-3 in vivo sull'attività delle cellule NK in pazienti affetti da cancro alla prostata.



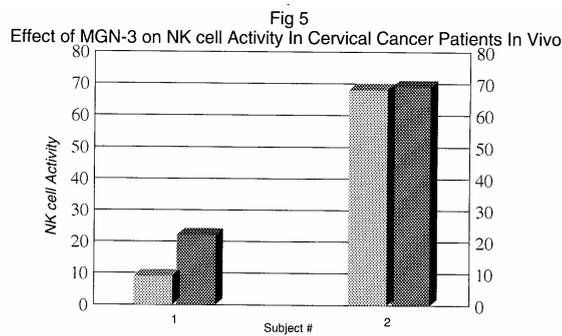
#### Figura 4

Effetto dell'MGN-3 in vivo sull'attività delle cellule NK in pazienti affette da tumore del seno.



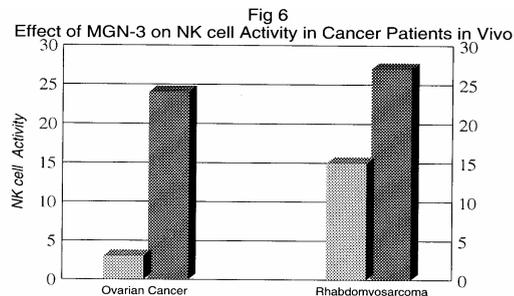
#### Figura 5

Effetto dell'MGN-3 in vivo sull'attività delle cellule NK in pazienti affetti da tumore della cervice.



#### Figura 6

Effetto dell'MGN-3 in vivo sull'attività delle cellule NK in pazienti affetti da cancro.



#### - Ricerca relativa all'attività anti-HIV dell'MGN-3 in vitro

**Obiettivo:** esaminare l'effetto dell'MGN-3 in vitro sulla formazione di sincizi (SF) indotti dall'HIV.

**Metodo:** è stata preparata una coltura con PHA di linfociti di sangue periferico (PBL) di pazienti affetti da AIDS, in presenza o assenza di diverse concentrazioni di MGN-3 (12,5 -100 µg/ml) per 7 giorni. È stato valutato il numero di sincizi e sono state registrate le dimensioni di ognuno. L'effetto dell'MGN-3 sulla proliferazione di PBL indotta da PHA è stato studiato con un test MTT.

**Risultati:** il trattamento con MGN-3 ha prodotto:

1. Una significativa inibizione dell'SF.
2. L'effetto era dose-dipendente; la percentuale di inibizione in SF era del 38,5; 50; 62,5 e 75% a concentrazioni di 12,5; 25; 50 e 100 µg/ml rispettivamente.
3. Assenza completa di SF di dimensioni medie e grandi dopo il trattamento.
4. L'MGN-3 ha provocato una inibizione del 25-30% della proliferazione PBL.

**Conclusioni:** concludiamo che l'MGN-3 è un prodotto naturale con un potente effetto contro la formazione di sincizi nell'HIV. Questa proprietà dell'MGN-3 è potenzialmente importante nella terapia dell'infezione da HIV.

## - Ricerche relative al ripristino dell'attività delle cellule NK di pazienti affetti da cancro per mezzo dell'MGN-3 (studio condotto su 32 pazienti seguiti per 4 anni)

### - Pazienti, materiali e metodi

#### Pazienti

Il presente studio è stato condotto su 32 pazienti affetti da diversi tipi di cancro: cancro alla prostata (10), al seno (12), mieloma multiplo (5) e leucemia (5). La maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a un trattamento convenzionale come l'intervento chirurgico, la radioterapia o la chemioterapia.

#### Materiali

**MGN-3.** L'MGN-3 è un arabinosilano estratto dalla crusca di riso trattato enzimaticamente con un estratto di funghi Shitake. E' un polisaccaride che contiene beta-1,4 xilopirone emicellulosa. L'MGN-3 è conosciuto come Biobran.

#### Metodi

**Protocollo di trattamento.** Ai pazienti è stato somministrato MGN-3 (3 g/die) quotidianamente per via orale.

**Antigeni tumore-associati (TAA).** Per ogni tipo di neoplasia i TAA sono stati misurati prima del trattamento con MGN-3 e 1 mese dopo il trattamento.

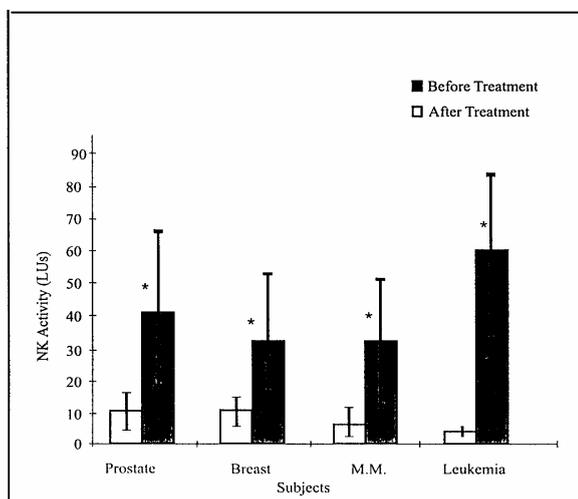
**Analisi statistica.** Lo Student T Test di è stato usato per esaminare la significatività della differenza tra le attività delle cellule NK e la risposta delle cellule T e B ai mitogeni prima e dopo il trattamento con MGN-3.

### - Risultati

#### 1. Attività delle cellule NK

La figura 1 mostra i valori di base di risposte citotossiche delle cellule NK in 32 pazienti affetti da cancro. Nei pazienti si sono osservati in generale livelli significativamente bassi di attività delle cellule NK. La depressione dell'attività delle cellule NK è stata osservata in pazienti con diversi tipi di neoplasie nelle misure che seguono: prostata, 11,1 LU; seno, 11,4 LU; mieloma multiplo, 7,3 LU; leucemia, 4,3 LU. Gli studi sui linfociti di sangue periferico di 12 partecipanti eseguiti 1-2 settimane dopo gli studi primari, non hanno rilevato differenze statisticamente significative dell'attività delle cellule NK.

Il trattamento con MGN-3 ha determinato, invece, un aumento significativo dell'attività delle cellule NK che è cresciuta fino a dieci volte. L'effetto dell'MGN-3 è stato rilevato in tutti i tipi di neoplasie: prostata, 41,9 LU; seno, 33 LU; mieloma multiplo 31,9 LU, leucemia, 51,4 LU. La risposta individuale agli effetti del MGN-3 è stata variabile.

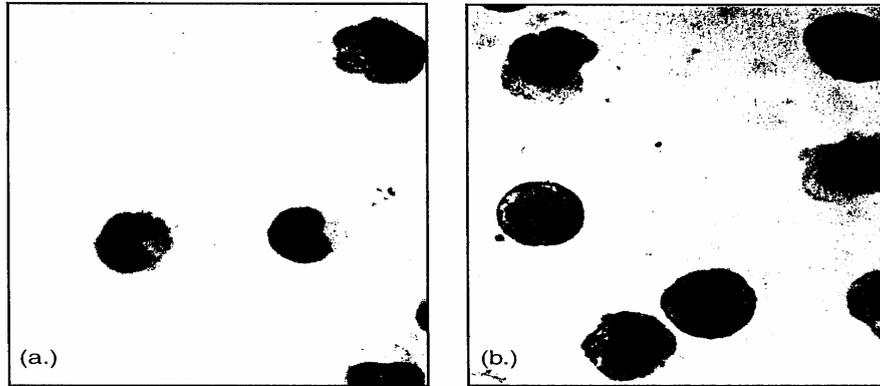


**Figura 1** - Effetti dell'MGN-3 sull'attività delle cellule NK su 32 pazienti a 1-2 settimane dopo il trattamento. Le neoplasie erano: prostata (10), seno (12), mieloma multiplo (5) e leucemia (5). LU al 20%, \*P<0,001.

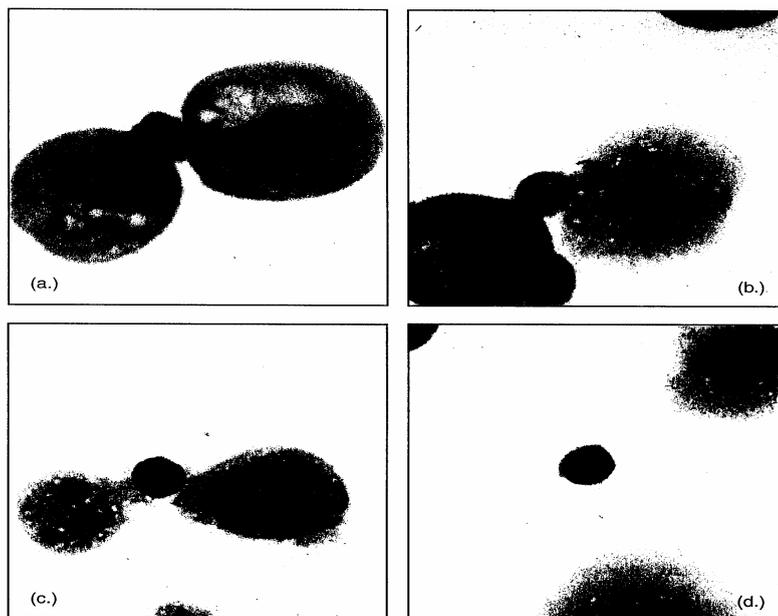
## 2. Granularità delle cellule NK

La preparazione *citocentrifuga citospin* di cellule PBL\*-NK prima del trattamento non mostra presenza di granularità (fig. 2a); mentre dopo una settimana dalla fine del trattamento con MGN-3 si nota un significativo aumento del contenuto granulare delle cellule (fig. 2b). Le cellule NK attivate dell'MGN-3 dimostrano un aumento nella capacità di legarsi ed uccidere le cellule cancerogene (fig.3).

\* Linfociti di sangue periferico



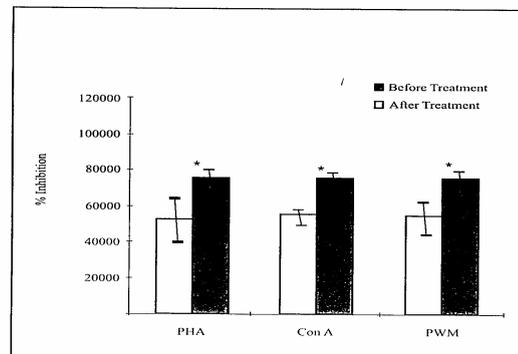
**Figura 2** - (a)Preparazione citocentrifuga di cellule PBL-NK isolate da un paziente affetto da cancro prima del trattamento MGN-3 (Giemma, X740). Notare l'elevato rapporto nucleare citoplasmatico e assenza di granuli. (b) Preparazione citocentrifugata di cellule PBL-NK dello stesso paziente una settimana dopo il trattamento con MGN-3. Le cellule hanno mostrato un elevato contenuto granulare.



**Figura 3** - Preparato citocentrifugato della distruzione di due cellule tumorali K562 da parte di una cellula NK. Le cellule NK erano state attivate dall'MGN-3. (a) La prima fase del processo, rappresentata dal legame della cellula NK alle cellule tumorali (Giemma, X740). (b) Preparato che mostra che una cellula tumorale è morta (Giemma, X740). (c) Preparato che mostra che entrambe le cellule tumorali sono morte mentre la cellula NK tra di esse è ancora viva (Giemma, X740). (d) Preparato citocentrifugato che mostra una cellula NK che si stacca dalle cellule tumorali morte (Giemma, X740).

### 3 Proliferazione di Linfociti T e B in vivo

La fig. 4 mostra che il trattamento con MGN-3 aumenta in modo significativo la proliferazione di cellule T come indicato dalla loro risposta ai mitogeni PHA e Con A. Anche la proliferazione delle cellule B è aumentata dopo il trattamento con MGN-3 come indica la loro risposta al PWM, un mitogeno cellula B, comparato con il valore della linea base.



**Figura 4** - Azione in vivo dell'MGN-3 sulla risposta mitogena delle cellule T e B a 1 mese dal trattamento. La coltura MNC è durata 3 giorni alla presenza di PHA, Com A e PWM. I dati rappresentano una  $ds \pm$  di cinque individui. \*  $P < 0,001$ .

### 4. TAA e attività delle cellule NK in un gruppo di pazienti selezionati

Sono stati monitorati gli antigeni associati al tumore dei pazienti: il PSA per la prostata e il BJP, IgG per il mieloma multiplo; il cancro al seno è stato monitorato con il CEA e il CT Scan da una a due volte all'anno. È stato analizzato un gruppo selezionato di pazienti con diversi tipi di neoplasie.

Un paziente di 39 anni, cui era stata diagnosticata una leucemia mieloide acuta (AML), era stato trattato con chemioterapia che aveva portato la conta dei globuli bianchi a 5,6 (valori normali tra 4,5 e 10,5). Sospesa la chemioterapia ha iniziato a prendere MGN-3 nel gennaio 1995. La conta dei globuli bianchi è rimasta normale da allora. La linea di base dell'attività delle cellule NK del paziente era di 7,9 LU ed è aumentata fino a 113 LU dopo una settimana di trattamento con MGN-3. Il livello attività delle cellule NK è alto ormai da 4 anni.

Anche al signor Y, un manager giapponese di 52 anni, era stata diagnosticata una Leucemia Mieloide Non ha seguito una terapia convenzionale. I globuli bianchi, il 31 marzo 1998, erano 18.700 per millilitro. Ha iniziato a prendere MGN-3 e il 30 aprile i suoi globuli bianchi sono scesi a 11.000. Da allora le sue condizioni sono rimaste abbastanza stabili.

Il signor R, che presentava un cancro alla prostata, aveva già seguito una terapia ormonale che aveva portato il livello del PSA a 0,1 ma si sapeva che con il tempo il marker sarebbe aumentato di nuovo. Dal 1994 al paziente viene somministrato l'MGN-3 e da 4 anni il livello di PSA è rimasto normale.

La signora MS aveva avuto una ricaduta di cancro al seno nell'aprile del 1995 ed era stata trattata chirurgicamente e successivamente con la chemioterapia. Ha iniziato ad assumere MGN-3 dopo il completamento della chemioterapia e da allora le sue TAC sono state negative. TAC e biopsie non hanno rilevato ricadute. L'attività della linea base delle cellule NK della paziente, che era di 16,4 LU, è raddoppiata dopo una settimana di trattamento con MGN-3, dopodiché è ulteriormente aumentata fino a 128 LU e nel corso degli anni è rimasta alta.

### - Discussione

L'MGN-3 è considerato un potente BRM poiché induce un aumento dell'attività delle cellule NK negli animali e negli esseri umani. I topi cui è stato iniettato MGN-3 hanno manifestato una moltiplicazione dell'attività delle cellule NK già due giorni dopo il trattamento. Altri studi in cui l'MGN-3 è stato mescolato al cibo e dato ai ratti hanno parimenti mostrato un aumento dell'attività delle cellule NK dose-dipendente. Sono stati condotti studi anche su soggetti sani che hanno ricevuto MGN-3 per via orale: è stato osservato un aumento dell'attività delle cellule NK di due-tre volte una settimana dopo il trattamento con dosi di 30 e 45 mg/kg/die, mentre con dosi inferiori, pari a 15 mg/kg/die, è stato necessario un mese perché l'attività delle cellule NK raddoppiasse.

Si è pensato che fosse di particolare interesse analizzare l'effetto dell'MGN-3 sull'attività delle cellule NK in pazienti affetti da cancro. I pazienti, quando necessario, sono stati prima sottoposti a chemioterapia o radioterapia. L'attività delle cellule NK però, a causa di tali terapie, viene depressa. Data la necessità di immunità naturale per il controllo del tumore, si è ritenuto fosse clinicamente importante aumentare l'attività delle cellule NK usando diversi BRM. Però la tossicità e l'iporesponsività associata con molti BRM limita il loro uso. MGN-3 è un prodotto sicuro e i pazienti non hanno sviluppato iporesponsività durante i 4 anni dello studio. Le cellule NK sono indicatori sensibili dell'attivazione dei BRM. Il loro monitoraggio è stato sfruttato per documentare le alterazioni nell'attività delle cellule immunitarie circolanti durante la terapia con tali agenti. L'aumento dell'attività delle cellule NK dovuto al MGN-3 è stato rilevato già da una a due settimane dopo il trattamento che si è mantenuto ad un livello elevato con la prosecuzione del trattamento con MGN-3.

La terapia di debulking seguita dall'immunoterapia con MGN-3 ha avuto un'applicazione pratica nei 32 pazienti affetti da cancro. Insieme all'aumento dell'attività delle cellule NK i pazienti hanno mostrato una diminuzione graduale del livello delle TAA con nessun segno di ricaduta nel corso dei 4 anni in cui si è svolto lo studio.

Sono stati esaminati i meccanismi con cui l'MGN-3 aumenta l'attività delle cellule NK. Sulla base degli studi effettuati, sembra che due siano i meccanismi implicati nell'attivazione delle cellule NK con l'MGN-3. Il primo è l'aumento della granularità delle cellule NK e il secondo è l'aumento della produzione di citochine.

Le cellule NK dei pazienti esaminati hanno una bassa granularità, o i granuli possono essere del tutto assenti. È interessante notare che il trattamento con MGN-3 aumenta in modo significativo il contenuto granulare delle cellule NK (figura 2). I granuli non si trovano solo nella porzione citoplasmatica, ma anche tra le membrane nucleari e cellulari. L'esocitosi dei granuli delle cellule NK e la secrezione di perforine, accumulate come granuli citoplasmatici, possono rappresentare uno dei meccanismi più importanti per uccidere le cellule tumorali attraverso le cellule NK. L'importanza del ruolo dei granuli nella distruzione dei bersagli tumorali da parte delle cellule NK si è individuata osservando che granuli isolati e purificati esercitano un effetto litico su una grande varietà di tipi di cellule tumorali. Riteniamo pertanto che l'aumento da parte dell'MGN-3 del livello di granularità delle cellule NK abbia un ruolo importante sull'aumento dell'azione distruttiva di queste cellule.

È stato dimostrato che molte citochine influenzano la proliferazione delle cellule NK o l'attività citolitica. Tra queste l'interferone (IFN) e l'IL-2 sono quelle studiate in modo più approfondito. La soppressione dell'attività delle cellule NK nei pazienti affetti da cancro è stata collegata a un deficit della produzione di linfocine. Sembra che l'aumento della funzione citotossica delle cellule NK dovuto all'MGN-3 sia parallelo a un significativo aumento dei livelli di diverse citochine. La pesante granulazione dell'LGL può indicare una funzione secretoria. Non si sa se la produzione di varie linfocine sia una proprietà multipotenziale di un sottoinsieme di LGL. È più probabile che diversi sottoinsiemi di LGL siano responsabili di diverse linfocine. Studi in vitro hanno mostrato che PBL trattati con MGN-3 hanno aumentato significativamente la produzione di TNF-alfa e IFN-gamma. Inoltre pazienti con diversi tipi di neoplasie hanno mostrato livelli aumentati di IL-2, IL-12, TNF-alfa e IFN-gamma dopo il trattamento con MGN-3, suggerendo che l'apparente aumento della citotossicità delle cellule NK da parte dell'MGN-3 potrebbe essere citochino-mediata.

La ricerca svolta ha mostrato principalmente l'effetto eccezionale dell'MGN-3 sulle cellule NK; vi è comunque evidenza, ottenuta grazie a soggetti di controllo sani, dell'aumento dopo il trattamento della funzione di altre cellule immunitarie, cellule B e T. In questo studio abbiamo rilevato che i pazienti hanno presentato anche un aumento della funzione delle cellule T e B, come dimostrato dalla loro risposta proliferativa a diversi mitogeni. Ciò suggerisce che l'MGN-3 provoca una immunostimolazione generale.

I risultati preliminari dei presenti studi sono abbastanza incoraggianti da garantire la prosecuzione della ricerca con trial clinici multipli.

#### **- Riferimenti Bibliografici:**

Ghoneum M., Drew University. «Enhancement of human natural killer cell activity by modified Arabinoxylan from rice bran (MGN-3)» Int Immunotherapy XIV (2) 89-99, 1998

## **15. Casi**

### **Descrizione dei casi**

Di seguito vengono brevemente descritti 17 casi in cui l'MGN-3 ha giocato un ruolo attivo. Si sarebbero potuti scegliere molti altri casi. Hanno partecipato all'immunoterapia con MGN-3 225 persone: molte di queste vi partecipano da meno di due anni, e solo 35 prendono parte alla ricerca da 3 a 6 anni. I casi descritti fanno parte di quest'ultimi perché la remissione della malattia ha superato "l'esame del tempo". Ci sono sempre più storie di casi che portano ispirazione e speranza sia di persone che partecipano alla ricerca sull'MGN-3, che di persone che non vi partecipano. Molte delle persone citate riportano che l'attività delle cellule NK è aumentata grazie all'assunzione dell'MGN-3, esprimono il livello di attività in percentuale: 0% il più basso, 100% il più alto. Più alto è il numero percentuale più attivo è il sistema immunitario. In questi particolari casi il numero traduce anche la percentuale di cellule tumorali sterminate dalle cellule NK del paziente in sole 4 ore di tempo.

### **Mieloma Multiplo**

Nel 1989 il dottor F.S., patologo, oggi quasi settantenne, ha avuto un cedimento delle vertebre lombari dovuto ad un mieloma multiplo al I stadio: una rara forma di cancro per la quale ancora oggi non esiste una cura. Al momento della diagnosi il livello delle proteine Bence Jones, valore distintivo di questo tumore, era di 1100mg e la biopsia del midollo rivelava la presenza del 50% di cellule tumorali. Dopo radio e chemioterapia il Dr F.S. è entrato in un protocollo di ricerca del Dr Ghoneum che al momento portava avanti una ricerca per individuare se il prodotto di un fungo detto A.H.C.C. potesse attivare le cellule NK per uccidere le cellule cancerogene. Per diversi mesi il Dr F.S. ha assunto l'A.H.C.C. assieme a piccole dosi di chemioterapici; sembrava che la malattia fosse in remissione quando il mieloma si è ripresentato nonostante l'assunzione di A.H.C.C. e chemioterapici.

A quel tempo il Dr Ghoneum aveva già riconosciuto la superiorità dell'MGN-3 come immunostimolatore rispetto all'A.H.C.C.

L'MGN-3 è superiore perché ha più potere di attivare il sistema immunitario;

- 1) E' in grado di potenziare l'efficacia del sistema immunitario nel tempo;
- 2) Attiva altre popolazioni di globuli bianchi come le cellule T e B;
- 3) Aumenta il livello di molte citochine.

Poco tempo dopo aver iniziato la terapia con l'MGN-3 i valori distintivi del tumore sono cominciati a scendere e sono scesi per un anno senza periodi di stabilizzazione o recidive, finché gli esami hanno mostrato che non vi era più segno del cancro. Questo è successo 6 anni fa: le proteine di Bence Jones erano sparite completamente e la biopsia del midollo fatta un anno fa mostrava che la percentuale di cellule tumorali era leggermente superiore ai valori normali. Il Dr F.S. ha sottolineato che non ha mai considerato l'MGN-3 la terapia principale e che la remissione è dovuta alla radio e chemioterapia, mentre l'MGN-3 ha mantenuto la remissione. Mette in guardia dicendo che l'MGN-3 non potrà mai sostituire le terapie convenzionali contro il cancro. "Un malato di cancro dovrebbe avvalersi di tutte le terapie convenzionali a disposizione e, dopo il debulking, se ci sono ancora residui del tumore si può sperare che l'MGN-3 mantenga la remissione".

### **Leucemia**

Karl, 45 anni, insegnante di Inglese in un College. Nel gennaio del 1994 gli fu diagnosticata una leucemia mieloide acuta. Nel giro di 6 mesi fece tutti i trattamenti disponibili, propri della medicina convenzionale: chemioterapia, radioterapia e trapianto di midollo, dopodiché "il mio medico mi ha detto di andare a casa e che avrei potuto farcela". A quel punto Karl cominciò ad assumere l'MGN-3; sentiva che era un modo in più per aiutare se stesso e, da allora, non fece più nessuna terapia. La clinica specializzata in leucemie presso cui era in cura lo ha monitorato regolarmente: non ha mai avuto recidive. Sono passati 6 anni dal trapianto e gli è stato detto che non necessita più di alcun controllo.

### **Linfoma Non-Hodgkin's: due casi**

*Primo caso:* Sig. E. L. oggi 51 anni. Nel 1992 gli fu diagnosticato un linfoma non-hodgkin's di intensità moderata. Il cancro era presente in tutti i linfonodi del corpo. In 2 anni fu sottoposto a 5 tipi di chemioterapia e nessuna funzionò. Secondo la moglie diventava sempre più debole man mano che le chemioterapie devastavano il suo sistema immunitario: era debole e prendeva continui raffreddori, passava i suoi giorni a dormire, svegliandosi solo per mangiare. Nel novembre del 1993, dopo il quinto tentativo di chemioterapia, i dottori gli dissero che non c'era più niente da fare e così lo mandarono a casa. Da solo provò con erbe cinesi e con alcune vitamine, ma ciò non sembrava aiutarlo molto. Così, dopo poco più di 2 anni, nel marzo del 1996, iniziò la terapia con l'MGN-3 e cominciò a sentirsi meglio: dormiva meno, ma soprattutto non si ammalava così spesso. Dall'ultima chemioterapia sono oggi passati 5 anni. Il cancro è ancora presente nei linfonodi di tutto il corpo ed i valori non sono mai scesi, ma il tumore non si è espanso né la sua presenza (come quantità di cellule) è aumentata, cosa che gli permette di lavorare e di fare una vita normale. "Quando sente che potrebbe ammalarsi prende una doppia dose di MGN-3" - dice la moglie.

*Secondo caso:* maschio di 73 anni con linfoma non-hodgkin's. Ha avuto un'esperienza simile con le chemioterapie: nessuna funzionava. "Diventavo sempre più debole" - disse. Il suo medico lo sottopose a trattamento farmacologico con trioxina via endovena. Durante le 2 settimane di trattamento assunse 4 gr al giorno di MGN-3 ( non faceva parte del gruppo di sperimentazione del Dr Ghoneum, ma aveva sentito parlare dell'MGN-3 e desiderava provare). Dopo le prime due settimane diminuì la dose giornaliera a ½ gr. Non è sicuro di cosa sia stato a causare la remissione della malattia, ma da allora l'esame CAT non rileva alcun segno di cancro. "Il medico non sa spiegare come questo sia successo, non posso provare nulla, ma so che continuerò a prendere l'MGN-3 per il resto della vita".

### **Cancro al Seno: 6 casi**

*Primo caso:* La sig.ra Z. è una donna di mezz'età attiva ed attraente, con una gran voglia di vivere; da più di 4 anni non ha più il cancro al seno ma, nel 1995, quando le fu diagnosticato un carcinoma invasivo al II stadio, era una donna molto spaventata. Rifiutò la chemioterapia ma si sottopose alla terapia radiante. "Ero sempre stata piena di energia ma, con le radiazioni, ero diventata così debole che camminavo con difficoltà. Dopo mi recai presso un ottimo Centro di San Diego per una disintossicazione totale...non sapevo cosa fare, avevo bisogno di qualcuno che mi guidasse". La Sig.ra Z. ha sempre avuto uno stile di vita sano ma dopo la diagnosi era diventata ancora più attenta: meditava, mangiava cibo fresco, integrale, assumeva integratori e faceva esercizio fisico. Pochi mesi più tardi la Sig. Z. sentì parlare della ricerca del Dr Ghoneum e sentì che era la strada giusta. Il livello di attività delle cellule NK era basso e per due mesi non crebbe, ma entro la fine del 3° mese di somministrazione dell'MGN-3 a 3 gr al giorno, il livello di attività era grandemente cresciuto. "Da quel momento in poi non ho più avuto il cancro, e non l'ho mai messo in dubbio...penso che l'MGN-3 mi abbia salvato la vita e lo sostengo pienamente!". Gli esami confermano che durante il primo anno di somministrazione di MGN-3 il cancro è scomparso e fino ad ora non si è ripresentato. Il livello di attività delle cellule NK da 4 anni è intorno al 75%. La Sig.ra Z. sa che il suo sistema immunitario è in forma perché si sente bene, non si ammalava ed ha grande energia. "Ero solita avere mal gola almeno 36 volte all'anno... bastava un po' di vento.....e io vivo al mare. Ma da 4 anni, da quando prendo l'MGN-3, non ho mai più avuto un raffreddore".

*Secondo caso:* La Sig.ra S.M., 52 anni, è insegnante di scuola elementare, mestiere per lei piuttosto stressante. I risultati del test sulle cellule NK riflette questo stress: l'attività è alta durante l'estate e bassa durante il periodo scolastico. Nel marzo 1997 le fu diagnosticato un cancro al seno al II stadio e il suo medico disse che la prognosi sarebbe stata molto favorevole se si fosse fatta una mastectomia seguita da chemioterapia e radiazioni. S.M. acconsentì, seguì le terapie indicate, e alla fine tutti i test risultarono negativi. A quel punto cominciò ad assumere 3 gr al giorno di MGN-3. Da quella volta, cioè 3 anni, il cancro non si è più ripresentato. "MGN-3 ha veramente potenziato la mia risposta immunitaria; lavorando con i bambini ero sempre ammalata ma non perdevo un giorno di scuola".

*Terzo caso:* Mrs. M. 47 anni, lavora e madre di 2 bambini. Come la Sig.ra S.M. le fu diagnosticato un cancro al seno al II stadio. Le fu fatta una mastectomia una settimana dopo la diagnosi, 5 anni e ½ fa, e dopo 4 cicli di chemioterapia e 7 settimane di radioterapia, anche in lei non c'erano più segni del cancro. La sig.ra partecipò a un gruppo di supporto ai malati di cancro e seguendo le indicazioni del Dr Ghoneum cominciò ad assumere MGN-3 prima della fine della chemioterapia. "E' stato così emozionante vedere il mio sistema immunitario reagire!" - dice la donna. Negli ultimi 5 anni e mezzo le uniche terapie della paziente sono state Tamoxifen, che ha preso per un anno e mezzo, e 3 gr al giorno di MGN-3. Durante questo periodo l'esame CAT e i raggi X al torace sono stati tutti negativi. "Credo che l'MGN-3 abbia aumentato le mie possibilità di sopravvivenza durante la malattia, un'opportunità che altrimenti non avrei avuto".

*Quarto caso:* Mrs. N.A. anche lei 47 anni, lavora ed è madre di 2 bambini, ma ha avuto un'esperienza diversa. Nel giugno del 1992 le fu diagnosticato un cancro al seno, ma la biopsia risultò positiva. Quando la massa fu rimossa risultò negativa e fu necessaria una mastectomia e in luglio cominciò una chemioterapia. Nonostante successivamente gli esami risultassero negativi la Sig.ra N.A. continuava a sentirsi senza energia e a stancarsi facilmente. Pensava di avere un problema alla tiroide, ma nel 1995 il tumore ricomparve intorno alla clavicola sinistra. Perché è successo? La Sig.ra pensa che sia stato a causa di un forte periodo di stress. Questa volta il medico le disse che era inoperabile e consigliava una forte chemioterapia. La Sig.ra seguì le indicazioni, ma rifiutò di sottoporsi alla radioterapia che le era stata consigliata in seguito. "La seconda volta disse che non c'era più nessuna cura".

N.A. incontrò il Dr Ghoneum prima di iniziare la chemioterapia per la seconda volta e cominciò ad assumere l'MGN-3. In una settimana, a 3 gr al giorno di MGN-3, l'attività delle cellule NK salì dal 32% al 68%. Negli ultimi 5 anni il sistema immunitario della Sig.ra N.A. si è mantenuto a livelli alti di attività. "La maggior parte delle volte l'attività delle mie cellule NK supera l'80%; qualche volta scendono al 55%, ma non scendono mai al di sotto del 50%" - dice la Sig.ra N.A. - "Sono contenta dell'MGN-3 e voglio che la gente lo conosca. Non penso che ci sia qualcosa che funzioni sempre con tutti, ma l'MGN-3 con me funziona".

*Quinto caso:* L'MGN-3 funziona anche con E.C., scrittrice di libri per bambini. Più di 5 anni fa ha avuto un cancro al seno: non ha mai fatto chemioterapia, è stata sottoposta a mastectomia, terapia radiante e Tamoxifen. Ha cominciato a prendere l'MGN-3 mentre stava facendo radioterapia. "Durante la terapia radiante i globuli bianchi non sono mai scesi tanto".

Dopo solo due settimane di trattamento con 3 gr al giorno di MGN-3 il livello base delle cellule NK è passato dal 25% al 54% e durante l'ultimo anno è stato del 64%. Dopo il Tamoxifen non ha seguito alcun trattamento, né assunto alcun integratore alimentare al di fuori dell'MGN-3. "So che fa bene al mio sistema immunitario" - dice - "non ho mai un raffreddore; la mia famiglia si ammala ma io non mi devo preoccupare".

*Sesto caso:* "Le mie cellule NK salirono dal 12% al 50.6%" - dice la Sig.ra, S.R., 78 anni - "ma a differenza delle altre persone mi ci volle molto tempo perché iniziassero a salire". Ha cominciato ad assumere l'MGN-3 un anno e mezzo dopo la mastectomia e la terapia radiante, momento in cui non c'era segno del tumore come non ce n'è ora.

### **Cancro alla prostata: 2 casi**

*Primo Caso:* Signor, F.D., 70 anni, uomo d'affari, con diagnosi di cancro alla prostata nel 1993, livello PSA 7. Il suo medico gli disse che, se non si fosse fatto operare, gli restavano 3 anni di vita. Nei 3 anni seguenti il signor F.D. ignorò il cancro: continuò la sua stressante vita di uomo d'affari. La sua dieta era caratterizzata da carne, patate, dolci, alimenti ipercalorici, alcool in misura moderata, non faceva esercizio fisico né meditazione. Ha cominciato la terapia con l'MGN-3 quattro anni fa e, come per la maggior parte delle persone affette da cancro, le funzioni immunitarie erano basse; dopo 3 mesi sono cominciate a migliorare, e dopo alcuni mesi il PSA è sceso stabilmente a 0,1. Il Signor F.D. non ha mai cambiato il proprio stile di vita, eccetto che per l'assunzione dell'MGN-3 che considera la ragione del suo guarigione.

*Secondo caso:* Signor. E.J., 80 anni, devoto credente, con una forza ed una passione che vanno ben oltre i suoi anni. Gli fu diagnosticato un cancro alla prostata lo scorso anno in luglio e il suo medico gli disse che si era già propagato alle ossa di tutto il corpo e gli dava da tre a sei mesi di vita. Gli consigliò un intervento chirurgico che rifiutò e pregò il Signore per avere aiuto: "l'aiuto mi arrivò sotto forma di una newsletter del Dr Williams che mi fece avere un amico". Il livello di attività delle cellule NK era al 27% e col passare dei mesi salì: 39%, 66.9% e poi 73.9%. Come le cellule NK cominciarono a salire il PSA cominciò a scendere. E' sceso fino a 11 "e quando è arrivato a 5 o a 3 me ne sono dimenticato", mi disse, "avevo tanta energia e nessun male". E' passato un anno dalla diagnosi, la sua cura è: fede in Gesù Cristo, succhi di verdura fresca e MGN-3. E.J. pensa che tutte le metastasi alle ossa siano sparite, quando gli chiedo se ha fatto esami per stabilire che la malattia è in remissione risponde: "il Signore che è in me è più potente di ogni cosa al mondo. So che sono guarito, non mi servono i raggi!"

### **Cancro al Colon con metastasi al fegato**

"Il mio oncologo non sapeva bene come trattare il mio caso perché poche persone riescono a migliorare così come è successo a me!!" - dice il Dr F. medico di 58 anni a cui lo scorso aprile è stato diagnosticato un cancro al colon IV stadio con metastasi al fegato. Quando l'ho intervistato ha tirato fuori statistiche circa i livelli di sopravvivenza nei casi come il suo: il 50% sopravvive meno di un anno e dopo 2 anni solo il 20% è ancora vivo. Il 5% che sopravvive oltre i 5 anni probabilmente non ha più il cancro. Il Dr F. si è sottoposto quasi subito ad intervento chirurgico che ha rimosso il cancro primario, ma non ha potuto far nulla contro i piccoli tumori presenti al fegato. Dopo l'intervento è stato sottoposto a chemioterapia 5 FU. "Mi hanno detto che la chemioterapia 5 FU non serve per il cancro al colon, ma forse mi avrebbe dato un po' più di tempo". Il Dr F. è tornato al suo lavoro con una pompa a rilascio sul corpo, diverse once di colon in meno ed ha cominciato ad assumere 3 gr al giorno di MGN-3. "Prima che cominciassi ad assumere l'MGN-3, il livello di attività delle cellule NK era al 15%; tre settimane dopo era salito al 53% e il mio oncologo mi monitorava ogni 2 mesi. Ci

sono stati miglioramenti progressivi senza regressioni e, alla fine, in dicembre, i tumori sono spariti. Il mio oncologo era molto sorpreso. Da sei mesi non c'è segno di cancro nel mio corpo; due persone che hanno cominciato la chemioterapia nello stesso mio periodo, non sono più con noi".

### **Melanoma**

Sig.ra F.U. 64 anni, con diagnosi di melanoma nel 1996 che le è stato asportato. Il suo medico le disse che era l'unica cura conosciuta ma che c'erano solo il 5% delle possibilità che il melanoma si ripresentasse. La signora, non convinta della previsione, due settimane dopo l'intervento cominciò ad assumere 3 gr al giorno di MGN-3 e fino ad oggi il melanoma non si è ripresentato.

### **Displasia cervicale: tre casi**

*Primo caso:* Sig.ra Y.S., con diagnosi di displasia cervicale al III stadio nel 1997, a 49 anni (al IV si parla di cancro). Il suo medico voleva operarla, ma Y.S. non se la sentiva ed andò a trovare un'amica che aveva risolto lo stesso problema con l'MGN-3. Cominciò ad assumere il prodotto nell'agosto 1997. Al successivo controllo previsto per gennaio, non vi era più segno di displasia cervicale. "Mi hanno detto che era tutto normale" - sostiene Y.S. felicemente - "e non è più tornato, io continuo a prendere MGN-3".

*Secondo caso:* Y.Y., amica della Sig.ra Y, ha oggi 49 anni. Ha cominciato ad assumere l'MGN-3 da quando le fu diagnosticata la displasia cervicale nel 1995. Il livello d'attività delle cellule NK era solo dell'8%, cioè più basso di quello della maggior parte delle persone affette da cancro. Y.Y. viene da una famiglia in cui la maggior parte delle donne adulte hanno il cancro e molte donne della generazione precedente ne sono morte. Fu scioccata nel conoscere il basso livello d'attività delle cellule NK, ma sollevata nel vedere che dopo un mese di MGN-3 il livello di attività delle cellule NK era salito in modo significativo. In tre mesi salì del 35%, ossia da un livello definito basso ad uno accettabile. A quel punto tornò dal medico per il follow-up e i test mostrarono che non vi erano più segni di displasia cervicale. Y.Y. ha continuato ad assumere MGN-3, la displasia non si è più ripresentata e l'attività delle cellule NK qualche volta tocca il 100%.

*Terzo caso:* Sig.ra L.H., 53 anni, insegnante di scuola elementare. Tre anni fa sapeva che l'attività del suo sistema immunitario era bassa perché si sentiva stanca e senza energie tutto il giorno; aveva la sinusite cronica e doveva assumere antibiotici. Prendeva spesso l'influenza e la laringite e, per una cosa o l'altra, era sempre ammalata. "I genitori di una mia allieva, i signori Ghoneum, si accorsero delle mie condizioni di salute e mi consigliarono vivamente di fare un check-up completo. L'esame scoprì che avevo una cisti al seno ed una displasia cervicale di I grado". Quando cominciai l'immunoterapia l'attività delle cellule NK era molto bassa. "Il Dr Ghoneum mi ha prescritto una terapia con un fungo detto A.H.C.C. per 6 mesi, ma non ha migliorato il mio sistema immunitario. Nell'estate del 1997 mi ha prescritto l'MGN-3." L.H. cambiò anche dieta: mangiava meno carne, molta frutta e verdura fresca e prodotti integrali, ma le sue cellule NK non salivano. In quel periodo prendeva anche molti integratori, e il Dr Ghoneum pensò che forse qualche prodotto stava bloccando l'azione dell'MGN-3 e le chiese di smetterli per un po'. Alla fine, tre mesi dopo aver smesso l'assunzione di tutti gli altri integratori, il livello d'attività cominciò a salire. "Ci volle un anno per liberarmi della displasia cervicale e della cisti. Adesso sono ammalata raramente e se prendo un raffreddore è lieve. Penso che l'MGN-3 mi abbia salvato la vita".

## **16. Posologia e dosaggi impiegati dal Dr Ghoneum**

### **BUSTINE**

- Per rafforzare il sistema immunitario: 1 bustina al giorno
- Diabete: 1 bustina al giorno
- Eczema della pelle: 1 bustina al giorno
- In caso di malattie degenerative già presenti (es. cancro e AIDS): 3 bustine al giorno per 2 mesi e poi diminuire a 1 bustina al giorno per altri 2 mesi
- Durante terapie come la chemioterapia o la radioterapia: nuove ricerche hanno dimostrato che durante i trattamenti chemioterapici il prodotto può essere comunque assunto in quanto non interferisce con l'azione dei farmaci tradizionali, ma al contrario continua ad agire sul sistema immunitario, rafforzandolo. Al termine delle terapie assumere 3 bustine al giorno per altre 2 settimane ed in seguito proseguire con 1 bustina al giorno.  
Si consiglia l'assunzione dopo i pasti principali.

### **CAPSULE**

- Per aumentare le difese immunitarie: da 2 a 3 cps al giorno

### **Considerazioni sul dosaggio**

Una ricerca svolta su 24 soggetti sani ha mostrato che l'MGN-3•BIO BRAN a 30 mg/kg al giorno provoca una forte impennata (310%) dell'attività delle cellule NK dopo una sola settimana. Successivamente l'aumento prosegue ad un ritmo più lento, fino a raggiungere un picco del 500% all'ottava settimana. Dosi inferiori (15 mg/kg al giorno) portano ad un aumento iniziale di gran lunga inferiore, tuttavia, si raggiunge il picco massimo con qualsiasi dosaggio entro 8 settimane. Entro 1 mese dalla sospensione della cura l'attività delle cellule NK rientra nella norma. Sperimentazioni cliniche indicano che, raggiunti i massimi livelli, questi possano essere mantenuti, nella maggior parte dei casi, per un tempo indeterminato con livelli di dosaggio di 15 mg/kg al giorno.

Le dosi consigliate, quindi, sono di 30-45 mg/kg al giorno per malati di cancro. Dopo 2 o 3 mesi il dosaggio può essere ridotto a 15 mg/kg al giorno. Alcuni soggetti richiedono un dosaggio superiore per un periodo di tempo più lungo. Il miglioramento del quadro clinico indica che i dosaggi possono essere diminuiti a livelli di mantenimento.

Il dosaggio indicato a scopo preventivo è di 15 mg/kg, che può essere assunto dividendo la dose in 2 o 3 parti e preso prima dei pasti.

Le bustine del prodotto sono da 2 gr l'una e contengono 1000 mg di MGN-3•BIOBRAN (Arabinosilano composto).