

# Um grande passo para o sistema imunitário Um Salto Gigante para os

# Doentes com Cancro

Mamdooh Ghoneum, PhD

## Antecedentes

Ainda que esteja espalhado o desalento por ter falhado até agora a "guerra contra o cancro", eu continuo muito optimista de que havemos de vencer este assassino aparentemente invencível. Dados os resultados desanimadores e os muitos inconvenientes das terapias citotóxicas, parece claro que a nossa grande esperança para uma vitória decisiva contra o cancro reside nas terapias que vêm aumentar as defesas - aquelas que reforçam a resposta imunitária às células cancerosas, e são inatas no organismo.

Como investigador imunologista, passei 18 anos a estudar substâncias imunorreguladoras - compostos naturais provenientes de cogumelos, ervas, fungos e bactérias, assim como a estudar medicamentos sintéticos como o interleukin-2 e o interferon. Há cerca de seis anos fui surpreendido por uma substância natural tão prometedora, tão superior a qualquer coisa que já tinha investigado, que abandonei todos os outros projectos, incluindo a investigação subsidiada pelo NIH (National

Institute of Health), para me concentrar inteiramente nesta substância.

O produto denominado MGN-3 (um composto arabinoxilano) é um polisacárido, composto por um extracto hemi-celose- $\beta$  de fécula de arroz, modificado por enzimas de cogumelo Shiitake. Como já publiquei em 7 estudos anteriores, que envolveram um total de 72 cobaias humanas, a eficácia do MGN-3 iguala ou ultrapassa mesmo os melhores medicamentos imunorreguladores disponíveis, mas, em completo contraste com estes, é totalmente isento de toxicidade. (Todas as informações sobre o MGN-3 podem ser consultadas em [www.publishbedresearch.com](http://www.publishbedresearch.com))

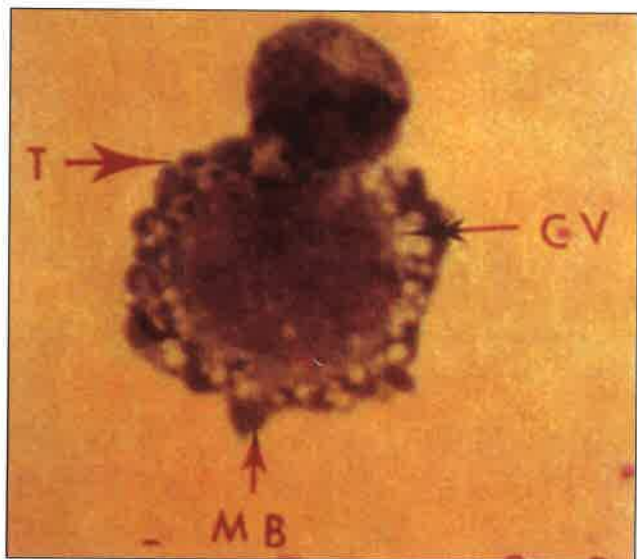
Muitos dos dados relativos ao MGN-3 foram publicados anteriormente em revistas técnicas e apresentados em conferências internacionais. No entanto, a informação continua a não ser conhecida dos oncologistas e de outros profissionais que tratam directamente doentes oncológicos. Este artigo tem por objectivo chamar a atenção do clínico geral, dar-lhe a conhecer a acção do MGN-3 e explorar o seu papel actual no tratamento dos doentes com cancro.

**Actividade anti-viral:** Para além dos resultados bastante encorajadores do

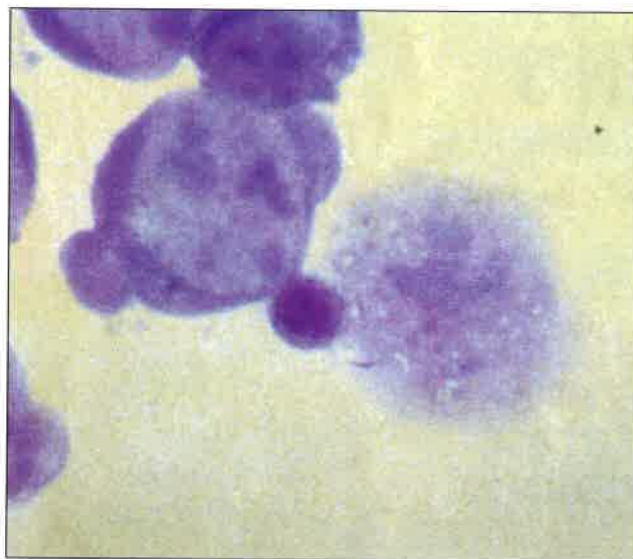
uso do MGN-3 no tratamento das doenças malignas, há outras investigações que apontam para um papel promotor do MGN-3 como terapia para o HIV, a hepatite C, e outras infecções virais. O MGN-3 tem actividade antiviral e reforça a resposta imunitária do organismo dirigida às células infectadas com vírus. Uma investigação in vitro demonstra que o MGN-3 inibe a replicação do vírus HIV, sem citotoxicidade, administrado em doses controladas (1). Estudos humanos apontam para a grande capacidade do MGN-3 no tratamento de hepatite C. Nestes doentes as enzimas do fígado voltam aos valores normais dentro de 1-8 semanas de tratamento com MGN-3. Os resultados das investigações clínicas em curso na aplicação antiviral do MGN-3 serão tema de relatórios futuros.

## O papel das células NK (natural killer - assassinas naturais) no tratamento do cancro

Foram identificados mais de 150 tipos diferentes de glóbulos brancos, e, de entre eles, a célula NK é uma das mais vulgares, representando para cima de 15% do total dos glóbulos brancos. São importantes, pois,



Célula NK em cima, atacando uma célula cancerosa



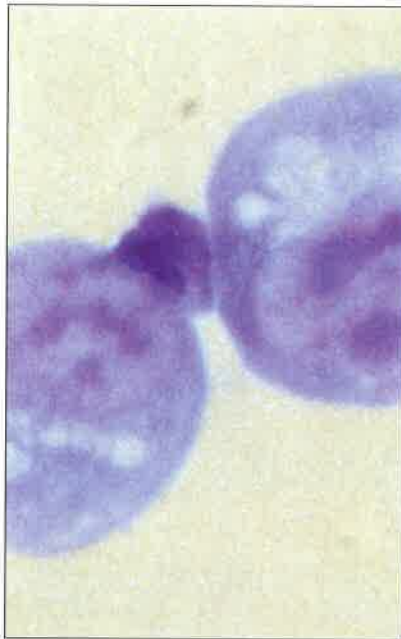
Em menos de 5 minutos, a célula cancerosa morre e a célula NK dirige-se na direcção de outra célula cancerosa

ao contrário de outros glóbulos brancos, conseguem funcionar mais ou menos independentemente; i.e., não necessitam de instruções especiais do sistema imunitário para reconhecer ou atacar células estranhas e invasoras. Por esse motivo, são muitas vezes consideradas a linha da frente de defesa do organismo contra as células cancerosas ou infectadas com vírus.

Em circulação pelo organismo através dos sistemas circulatório e linfático, a maioria das células NK está em repouso. Mas as células NK entram em actividade em resposta às proteínas imuno-reguladoras, chamadas citoquinas. Uma vez em alerta as células NK tornam-se totalmente agressivas na sua actividade de busca e destruição. Se encontrar uma célula cancerosa, a célula NK activada agarra-se à membrana da célula cancerosa e injecta-lhe grânulos citoplásmicos, que rapidamente dissolvem a célula alvo. Em menos de cinco minutos a célula cancerosa está morta e a célula NK dirige-se para outra vítima. Uma única célula NK pode destruir até 27 células cancerosas antes de ela própria morrer. Ainda que bastante pequena, se comparada com células cancerosas ou virais, uma única célula NK pode muitas vezes agarrar duas ou mais células cancerosas de uma só vez.

O número absoluto de células NK presentes no sangue dá poucas indicações sobre a eficácia da função imunitária. Em vez disso, é a actividade das células NK - a avidéz com que reconhecem e agarram as células cancerosas - que é importante. Muitos imuno-moduladores, como o MGN-3, não fazem aumentar o número ou a percentagem das células NK, mas sim o grau de actividade, o que pode ser testado com um ensaio de 4 horas de libertação de crómio radioactivo - as células NK são isoladas de uma amostra sanguínea e incubadas in vitro num número fixo de células cancerosas marcadas com crómio. Quatro horas depois, é determinada a percentagem de células cancerosas que foram mortas pelas células NK, e esta percentagem pode ser usada para determinar a actividade da célula NK.

Num indivíduo com o sistema imunitário saudável, quando se examina a actividade da célula NK num efeito de um ratio de 100:1, esperamos que a actividade da célula NK varie entre 60 a 75%. No entanto, num doente canceroso, a actividade da célula NK varia entre 0% e 30%. Embora ainda não esteja perfeitamente claro se isto é uma causa ou uma consequência do processo da doença, tudo aponta para que uma baixa actividade da célula NK pode ser um factor de risco de malignidade ou de metástases, bem como um



Aqui, uma única célula NK, ataca simultaneamente duas células cancerosas

indicador de prognóstico negativo<sup>(1)</sup>. Por isso, se procuram agentes que estimulem a função da célula NK como um possível agente terapêutico do cancro.

**Eficácia humana comprovada.** Anteriormente apresentámos dados sobre 32 doentes cancerosos, com diferentes graus de gravidade de cancro<sup>(1)</sup>. Estes doentes já tinham recebido e completado a terapia convencional (cirurgia, quimioterapia, radio-terapia ou terapia hormonal), antes de tomarem parte neste estudo. Em todos os pacientes se verificou que a actividade base da célula NK era baixa (10,8-49%). A ingestão oral diária de MGN-3 - 45mg/kg - levou a um aumento significativo da actividade da célula NK, apenas em 1-2 semanas. Depois de duas semanas o aumento da actividade base da célula NK variava entre 145%-332% em doentes com cancro da mama, entre 174%-385% em doentes com cancro da próstata, entre 100%-240% em doentes com leucemia e entre 100%-537% em doentes com mielomas múltiplos.

**Resultados clínicos:** Contudo, o reforço da função imunitária, é apenas uma vitória teórica, se não conduzir a uma melhoria clínica. Mas, de facto, o aumento comprovado da actividade da célula NK em doentes cancerosos que tomam MGN-3 tem estado relacionado com as reduções drásticas nos marcadores de tumores correspondentes e noutros indicadores patológicos, e, mais importante ainda, com a

## SEM PERDA DE EFICÁCIA ... E SEM EFEITOS SECUNDÁRIOS

Uma das grandes e constantes frustrações do imunologista é o fenómeno da fraca resposta. A ciência identificou muitos modificadores biológicos de resposta (BRMs), que podem aumentar substancialmente a actividade da célula NK. Contudo, com o tempo, esse efeito atenua-se, apesar da administração do imuno-modulador<sup>(6)</sup>. Uma das características mais excitantes e distintivas do MGN-3 é que parece manter, com o tempo, o efeito imuno-modulador. Através do acompanhamento a longo prazo dos nossos doentes (mais de 5 anos), verificámos que o efeito de reforço do MGN-3 sobre a actividade das células NK se mantém indefinidamente com a administração continuada.

**Não toxicidade:** Uma das frustrações dos medicamentos sintéticos como o IL-2 e o interferon é que estas terapias, ainda que sejam de eficácia variável no impulsionar de uma resposta imunitária contra tumores e viroses, são extremamente tóxicas e com numerosos efeitos secundários, de entre os quais o mais grave é o de afectar os rins. Pelo contrário, o MGN-3 parece ser excepcionalmente não tóxico e bem tolerado.

Em ensaios de toxicidade aguda oral em ratos, o MGN-3 não apresentou efeitos tóxicos em dosagens superiores a 36 g/kg. Além disso, nos ensaios em humanos, onde foram administrados mais de 45 mg/kg/dia de MGN-3 durante seis meses não foram detectadas quaisquer anomalias na análise química do sangue nem nas enzimas do fígado (SGOT e SGPT)<sup>(7)</sup>.

Ainda mais, após 4 anos de uso em centenas de pacientes, não temos quaisquer relatórios de efeitos secundários ou interacções medicamentosas de qualquer espécie. De facto, a nossa experiência clínica aponta para que o MGN-3 pode ser administrado com segurança e vantagem conjuntamente com a terapia convencional, tanto para aumentar o efeito citotóxico da terapia como para diminuir os efeitos secundários.

estabilização a longo prazo ou com a remissão da doença na maior parte dos casos (> 85%). Os dados clínicos completos para um total de 106 doentes tratados desde 1995, incluindo relatórios hematológicos e patológicos, bem como a incidência da remissão e do tempo de sobrevivência, estão a ser coligidos e analisados. Podemos confirmar, contudo, que muito poucos ficaram para trás e praticamente todos continuam de boa saúde.

## Discussão

**Mecanismo de acção:** Para além de terem uma actividade citotóxica directa contra as células cancerosas, as células NK activadas também produzem uma variedade de citoquinas, incluindo os interferons, interleuquinas, factores de necrose do tumor e outros factores de crescimento. Estas citoquinas, por sua vez, têm actividades antivirais e anticancerígenas directas, bem como outros efeitos imunomoduladores, tais como a regulação das células T e B, e ainda a activação das células NK. A nossa investigação aponta no sentido de que o MGN-3 funciona simulando a produção natural do organismo de interferon- $\gamma$  e do factor- $\alpha$  de necrose do tumor<sup>(8)</sup>. Estes produtos químicos não só têm eles próprios uma actividade directa antitumor, mas também, directa e indirectamente, activam as células NK, as células-B e as células T.

Também foram investigadas como possíveis agentes terapêuticos do cancro as citoquinas sintéticas interleukin-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e o factor-alfa de necrose do tumor (TNF- $\alpha$ ), e os resultados foram variados. O que teve maior êxito foi o interleukin-2; contudo, as dosagens necessárias para conseguir resultados positivos estão associadas a extrema toxicidade.

O MGN-3 pode oferecer uma solução nova a este dilema. Os estudos *in vitro* apontam para que o MGN-3, usado em combinação com baixos níveis de IL-2, pode potencializar significativamente o efeito do IL-2. O efeito combinado e sinérgico destas duas substâncias é significativamente maior do que isoladamente. Isto sugere que o efeito imunomodulador de baixas concentrações de IL-2 sobre a actividade das células NK pode ser grandemente aumentado com o uso adjuvante de MGN-3<sup>(9)</sup>.

**Aplicação clínica:** A medicina convencional tem terapias anti-cancerígenas excelentes, que conseguem reduzir signi-

ficativamente o número de células cancerosas. Infelizmente verificamos que é difícil alcançar os 100% de morte das células cancerosas sem que o doente morra no processo. Quanto muito, temos esperança de conseguir matar 85-98% das células cancerosas com estas terapias. Nessa fase diz-se que um doente está "em remissão". A terapia não é continuada e o paciente é monitorizado muito de perto. Contudo, como muitos oncologistas sabem, infelizmente estas remissões são frequentemente de pouca duração.

Muitas terapias citotóxicas são imunossupressivas, i.e., fazem baixar a actividade das células anticancerígenas. Fazendo quimioterapia ou radioterapia, as poucas células cancerosas que sobrevivem à terapia são abandonadas à replicação em larga escala, porque o sistema imunitário está enfraquecido e não as combate. Quando, eventualmente, o cancro volta a aparecer, é mais violento e, muitas vezes, com uma maior resistência aos medicamentos.

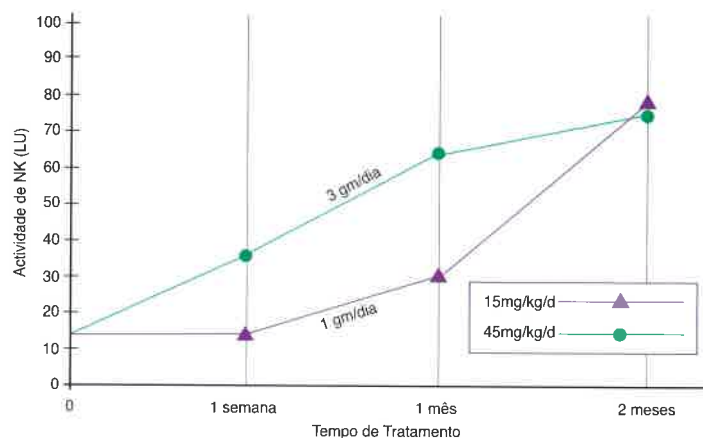
Em minha opinião a prática de aguardar em observação faz perder uma oportunidade de ouro para administrar o golpe de mesiricórdia. Nas fases iniciais de detecção, ou, em fases mais avançadas, quando se procedeu a uma redução do tumor, quer por cirurgia, quer por administração de terapias citotóxicas de manutenção, impulsionar o sistema imunitário com modificadores de resposta biológicos permite que o organismo erradique as células que escaparam à quimioterapia, à radioterapia ou à cirurgia.

Contudo, o MGN-3 não pode e não deve substituir as terapias clássicas com vista à redução, sobretudo em casos de grande avanço da doença. Nestes casos, mesmo uma resposta imunitária extremamente activa é facilmente subjugada pelo grande número de células cancerosas existentes. Em alternativa, recomendamos que os doentes cancerosos com tumores sólidos comecem a imunoterapia com o MGN-3 ao mesmo tempo ou imediatamente a seguir às outras terapias clássicas com vista à redução. Com esta estratégia temos as melhores hipóteses de ganhar o que se tornou essencialmente uma guerra de números.

Além disso, constatámos que os cancros do sangue, tais como a leucemia e o mieloma múltiplo, responderam extremamente bem à terapia do MGN-3, talvez porque as NK activadas tenham um acesso ainda melhor a este tipo de cancros do que aos sólidos.

O MGN-3 também pode ser vantajoso como preventivo em populações de alto risco. Infelizmente a realidade do nosso estilo de vida moderno com grande stress, e que inclui uma exposição crescente às toxinas mutagénicas existentes no meio ambiente, o número de pessoas que podem ser consideradas de "alto risco" está a aumentar. Num estudo particularmente perturbador, os investigadores descobriram uma actividade constante das células NK em 14% de "jovens adultos saudáveis".

## Actividade das células NK dependendo da dose de MGN-3



## "Na luta contra o cancro o tempo é essencial. Por isso é importante aumentar a actividade das células NK o mais rapidamente possível"

**Considerações sobre a dosagem:** Como ilustrado no quadro 2, o MGN-3, administrado 30 mg/kg/dia, determinou um estrondoso (310%) aumento de actividade da célula NK, apenas após uma semana. A actividade da célula NK continuou a aumentar a um ritmo mais lento até um pico de actividade de 500% na semana 8 deste estudo especial, que envolveu 24 pessoas saudáveis<sup>(1)</sup>. Também é interessante notar neste estudo como se comporta a dosagem do MGN-3. Doses menos elevadas (15 mg/kg/dia) produzem um aumento inicial menor, mas todos os níveis de dosagem atingem um máximo de actividade na semana 8. Um mês depois do tratamento ter cessado, a actividade da célula NK voltou ao início. As experiências clínicas indicam que, uma vez atingidos os níveis máximos de actividade da célula NK, esta pode ser mantida indefinidamente com a mínima dosagem de 15 mg/kg/dia.

Na luta contra o cancro, o tempo é essencial. Na fase inicial ou imediatamente após a terapia, o número de células cancerosas é relativamente baixo e mais susceptível de erradicação com um sistema imunitário agressivo. Por isso é importante aumentar a actividade da célula NK rapidamente nestes pacientes. Por estas razões recomendamos uma dose de carga de 30-45 mg/kg/dia. Após dois ou três meses, a dosagem pode ser reduzida para 15 mg/kg/dia. Nalguns indivíduos, a dose mais elevada precisa de ser continuada por um maior período de tempo. Uma melhoria clínica sustentada (por exemplo, marcadores normais de tumores e imagem negativa) é uma indicação de que as dosagens podem ser reduzidas com segurança até um nível de manutenção. Como prevenção geral é aconselhável 15 mg/kg/dia. O produto é administrado em 2-3 doses divididas com as refeições.

### Conclusão:

Quem estiver envolvido com a medicina alternativa e holística pode ficar tentado em desprezar a introdução de ainda um outro "impulsor de imunidade", como apoio. Há muitos produtos que são administrados aos doentes cancerosos, e que tornam mais evidente a "prova científica" do reforço da função imunitária. Em muitos casos, contudo, a

única investigação foi feita em tubos de ensaio, ou, quanto muito, em animais. É de salientar o recente trabalho do Dr. Judah Folkman. Ele faz notar que, se a cura do cancro em ratos fosse equivalente à cura do cancro em humanos, esta terrível doença seria hoje uma relíquia do passado, e não nos estaria a acompanhar ainda neste novo milénio.

Ao contrário de muitos preparados naturais, o MGN-3 oferece dados sólidos a partir de ensaios clínicos em humanos. Estes dados oferecem provas conclusivas de que o MGN-3 é um modificador poderoso, de resposta biológica, não tóxico e sem efeitos secundários. Portanto, é uma enorme promessa como imunoterapia no tratamento do cancro e de outras doenças.

### Referências:

1. Ghoneum, M. Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated Arabinosylxylane from rice bran. *Biochemical Research Communication*, 1998, 243:25-29.
2. Whiteside T, Herberman, R. Human Natural Killer Cells in Health and Disease. *Clinical Immunotherapy* 1994; 1(1):56-66.
3. Ghoneum, M, Manatalla, G. NK immunomodulatory function in 27 patients by MGN-3, a modified arabinosylxylane from rice bran. Abstract, 87th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 1996, Washington, DC.
4. Ghoneum, M, Immunomodulatory and Anti-cancer properties of MGN-3, a modified xylose from rice bran, in 5 patients with breast cancer. Abstract, American Association for Cancer Research Special Conference. The Interface between basic and applied research, November, 1995, Baltimore, MD.
5. Ghoneum, M, NK immunorestitution of Cancer Patients by MGN-3, a modified arabinosylxylane rice bran (study of 32 patients up to 4 years). Abstract, 6th International Congress on Anti-Aging and Bio-medical Technologies (American Academy of Anti-Aging Medicine), December, 1998, Las Vegas, Nevada.
6. Sait O, Ruffman R, Development of hyporesponsiveness of natural killer cells to augmentation of activity after multiple treatments with biological response modifiers. *Cancer Immunol Immunother* 1985; 19: 130-135
7. Ghoneum, M, Enhancement of Human Natural Killer Cell Activity by modified Arabinosylxylane from rice bran. *Int. J. Immunotherapy* 1998; 14(2) : 89-99
8. Ghoneum, M, Effect of MGN-3 on Human natural killer cell activity and interferon synthesis in vitro. *FASEB* 1996, 10(6): 26-32
9. Manuscript in preparation
10. Levy SM, Persistently low natural killer cell activity in normal adults. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1989; 8:173-86.
11. Op.cit. #7.

de:

Dr. Mamdooh Ghoneum

Caros amigos:

Tenho passado a minha carreira a investigar terapias que fortaleçam o sistema imunitário, prestando especial atenção ao funcionamento dos glóbulos brancos chave (células T, células B e células NK.). De tudo o que investiguei, o MGN-3 é tão promissor que abandonei todas as outras investigações para concentrar toda a minha atenção no MGN-3.

Contudo, devo informá-los que nem todos os peritos médicos estão de acordo comigo. Há muitos médicos, que ao tomarem conhecimento da minha investigação, encorajam os seus doentes a usarem o MGN-3 como suplemento. Mas há um número significativo de peritos que acham que ainda não há provas científicas suficientes que apoiem o uso de terapias alternativas, entre as quais se encontra o MGN-3. Alguns preocupam-se que os doentes, se usarem produtos como o MGN-3, abandonem o tratamento médico tradicional - o que não quero encorajar.

O seu médico de família, que conhece a sua história clínica, devia estar envolvido na sua decisão - se o MGN-3 é uma boa ideia para si como suplemento. Encorajo-o a partilhar com o seu médico ou paramédico as informações dadas neste artigo, antes de tomar a decisão de usar o MGN-3 como suplemento. Também o encorajo a procurar outras fontes de informação sobre suplementos naturais em geral ou quaisquer outras dúvidas que possa ter em organismos como a United States Food and Drug Administration, a que pode ter acesso na Internet no [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

Os meus colegas e eu continuamos a estudar os efeitos do MGN-3 sobre a resposta do sistema imunitário a este produto. É preciso continuar a trabalhar para compreender melhor até onde estas descobertas nos poderão levar. Por favor, lembre-se que o MGN-3 é um suplemento, que se destina a apoiar um funcionamento óptimo do sistema imunitário - não é um tratamento médico, preventivo ou uma cura para qualquer estado de saúde.

Para conhecimento geral: Recebo apoio de investigação da Daiwa Pharmaceutical Co., no Japão e da Lane Labs-USA Inc. acerca das vendas de MGN-3.

Com os meus desejos de continuação de boa saúde

Mamdooh-Ghoneum, Ph.D.