

# Publications scientifiques et médicales portant sur Immunocal<sup>®</sup>

Éditées et compilées par Jimmy Gutman, MD,  
conseiller scientifique principal d'Immunotec



Une collection d'articles de journaux publiés à la suite  
des recherches et du développement d'un isolat de protéine  
de lactosérum riche en cystéine non dénaturé et breveté

 Immunotec<sup>®</sup>

---

## AVERTISSEMENT

Ce livre est publié à des fins éducatives et d'intérêt scientifique seulement. Il ne doit pas être utilisé comme source de conseils médicaux. Il comprend des articles de recherche publiés. Les articles de recherche ne se traduisent pas forcément en pratique clinique ou en directives thérapeutiques. Nous incitons les lecteurs à consulter un professionnel de la santé avant de consommer des suppléments, quels qu'ils soient. Immunocal est un supplément alimentaire naturel. Il ne vise pas à diagnostiquer, à traiter, à guérir ou à prévenir quelque maladie que ce soit. Les opinions exprimées par le Dr Gutman ne reflètent pas nécessairement celles d'Immunotec.

***Comme tous les articles ont été publiés en anglais, leur résumé, ainsi que le nom des journaux, ont été laissés dans la langue d'origine.***

---



*l'emballage peut varier.*



*Plus de 300 millions de portions d'Immunocal ont été vendues dans le monde entier.*

## **L'HISTOIRE D'IMMUNOCAL : UN ISOLAT DE PROTÉINE DE LACTOSÉRUM RICHE EN CYSTÉINE SPÉCIALEMENT FORMULÉ**

Dans les années 60, le Dr Gustavo Bounous, chirurgien en Italie, a entrepris des recherches aux États-Unis sur le rétablissement des patients à la suite d'une intervention chirurgicale. Il a remarqué que des patients en apparence semblables pouvaient avoir un pronostic très différent et se rétablir de manière très différente. Il a formulé l'hypothèse que leur alimentation quotidienne pourrait avoir un rôle à jouer. Malheureusement, il a été forcé de quitter les États-Unis lorsque son visa de travail a expiré. En reprenant ses recherches au Canada, il espérait découvrir quels aliments pouvaient affecter la guérison et le rétablissement. Une protéine s'est imposée comme le candidat le plus probable.

Ses recherches ont rapidement démontré que certaines protéines et certains acides aminés avaient un effet sur la réponse immunitaire des animaux qu'il étudiait. N'ayant pas de formation en immunologie, il a cherché un partenaire pour développer sa théorie. Et il a trouvé la personne parfaite. La Dre Patricia Kongshavn était à l'époque une PhD prometteuse à l'Université McGill, et une pionnière dans le nouveau domaine de l'immunologie clinique. Ensemble, ils ont publié leur premier article conjoint en 1978, intitulé *The effect of dietary amino acids on immune reactivity*.

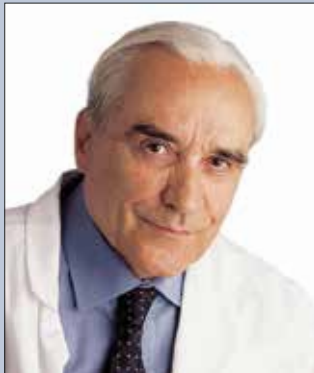
La recherche d'une protéine efficace pour améliorer la fonction immunitaire s'est poursuivie pour les Drs Bounous et Kongshavn. Par un pur hasard, le Dr Bounous a reçu par la poste un extrait de protéine dont on lui demandait d'évaluer les bienfaits potentiels. Cette protéine était alors un sous-produit pratiquement sans valeur de l'industrie laitière. Elle a eu des effets véritablement spectaculaires lors de tests sur des animaux.

Ses effets sur le système immunitaire étaient assez notables pour permettre de passer à des études sur des humains, qui ont connu le même succès que celles sur les animaux. Une entreprise a donc été créée pour poursuivre cette recherche. Immunotec a été lancée officiellement en 1996 (au Canada) et en 1997 (aux États-Unis). Elle s'est engagée à réinvestir une partie importante de ses profits dans la recherche.

John Molson a été nommé vice-président, recherche et développement, et a conclu des ententes avec des partenaires de recherche de haut niveau dans le monde entier. Sous sa direction, les études se sont rapidement accumulées et la recherche a permis de valider que cet isolat de protéine naturel était l'un des suppléments les plus prometteurs. Immunocal a finalement été inscrit dans le PDR (Physician's Desk Reference) aux États-Unis et dans le CPS (Compendium of Pharmaceuticals and Specialties) au Canada.

*Ce livre examine l'évolution de la riche histoire de la recherche d'Immunotec en présentant le "résumé" de chaque étude publiée relative à Immunocal.*

## DES GENS TALENTUEUX ET DÉVOUÉS ONT CONSACRÉ DES ANNÉES D'EFFORT POUR OFFRIR IMMUNOCAL AU MONDE ENTIER



Dr Gustavo Bounous,  
créateur d'Immunocal



Dre Patricia Kongshavn,  
cocréatrice d'Immunocal



Dr Wulf Dröge,  
créateur  
d'Immunocal Platinum



John Molson,  
ancien vice-président,  
recherche et  
développement



Annie Karadjian,  
MBA, BSc  
directrice des essais  
cliniques

## REMERCIEMENTS

Au **Dr Gustavo Bounous**, dont le génie a permis d'offrir cette percée scientifique révolutionnaire au monde entier.

À la **Dre Patricia Kongshavn**, véritable pionnière de l'immunologie, qui a pris ces idées et les a concrétisées.

Au **Dr Wulf Dröge**, éminent immunologue et expert de la médecine anti-vieillesse, qui s'est joint au projet d'Immunotec et nous a aidés à être reconnus.

À **John Molson**, qui a dirigé le travail de recherche et développement pendant plus de 20 ans et nous a ouvert des portes qui auraient été hors de portée sans lui.

À **Annie Karadjian**, qui a dirigé avec un talent incroyable de nombreuses études très complexes sur Immunocal en tant que directrice des essais cliniques.



## **MESSAGE DU DR JIMMY GUTMAN**

Ce livre vise à mettre la majorité des études publiées d'Immunotec à la disposition de tout lecteur souhaitant consulter les travaux considérables effectués pour valider scientifiquement Immunocal.

Depuis plus de 20 ans, on me demande de compiler toutes ces études au même endroit. Le lecteur pourra constater toutes les étapes de développement, en commençant par la conception, la formulation d'une théorie, les études en laboratoire, les études sur des animaux, pour en arriver à ce qui compte le plus, les études sur des humains.

Ce travail m'a vraiment passionné. Relire tous ces articles m'a donné un nouveau point de vue sur cette véritable mine d'informations et une admiration renouvelée pour tous les auteurs et scientifiques qui ont consacré d'interminables heures à effectuer cette contribution très précieuse à la science et à la médecine.

*Jimmy Gutman MD*

Jimmy Gutman, MD  
Conseiller médical principal, Immunotec

# INDEX DES ÉTUDES PUBLIÉES SUR IMMUNOCAL

## Études in vivo sur les animaux

- Page 11 | Influence de l'hydrolysate de la lactalbumine alimentaire sur le système immunitaire des souris et la résistance à la salmonellose
- Page 12 | Influence des protéines alimentaires sur le système immunitaire des souris
- Page 13 | Influence du type de protéine alimentaire sur le système immunitaire des souris
- Page 14 | Effet différentiel du type de protéine alimentaire sur les réponses immunitaires des cellules B et T des souris
- Page 15 | Mécanisme d'altération de la réponse des cellules B induite par les changements de type de protéines alimentaires des souris
- Page 16 | Le glutathion augmente l'activation des lymphocytes T cytotoxiques in vivo
- Page 17 | La protéine de lactosérum alimentaire inhibe le développement de tumeurs malignes induites par la diméthylhydrazine
- Page 18 | La propriété d'immunisation du concentré de protéines de lactosérum alimentaire
- Page 19 | Propriétés immunitaires de la protéine de lactosérum alimentaire des souris : Rôle du glutathion
- Page 20 | L'influence des protéines de lactosérum alimentaire sur le glutathion tissulaire et les maladies du vieillissement
- Page 21 | Modification des immunoglobulines sécrétées biliaires des souris nourries aux protéines de lactosérum
- Page 22 | Les protéines du lait alimentaire inhibent le développement de la tumeur maligne induite par la diméthylhydrazine
- Page 23 | L'activité biologique des protéines non dénaturées du lactosérum alimentaire : Rôle du glutathion
- Page 24 | La protéine de lactosérum du lait diminue la production de radicaux libres dans un modèle murin de cardiomyopathie chronique avec surcharge en fer
- Page 25 | Protéines alimentaires, fonction immunitaire et carcinogénèse du côlon chez la souris
- Page 26 | Effets du concentré de protéines de lactosérum (CPL) sur la distribution des sous-populations lymphocytaires chez les rats ayant une consommation excessive d'alcool
- Page 27 | Un régime à base de lactosérum améliorant le glutathion diminue la contraction des voies respiratoires induite par les allergènes dans un modèle d'asthme chez le cochon d'Inde
- Page 28 | Un supplément de lactosérum riche en cystéine (Immunocal®) retarde l'apparition de la maladie et prévient l'épuisement du glutathion de la moelle épinière dans le modèle de souris Hsod1 (G93a) de la sclérose latérale amyotrophique
- Page 29 | L'isolat de protéine de lactosérum riche en cystéine (Immunocal®) améliore les déficits du modèle de souris Gfap.hmox1 de la schizophrénie
- Page 30 | Le concentré de protéines de lactosérum et la dexaméthasone protègent le cervelet des rats contre les lésions dues aux rayons gamma
- Page 31 | Effets sélectifs du concentré de protéines de lactosérum sur les niveaux de glutathion et l'apoptose chez les rats atteints de tumeurs mammaires
- Page 32 | L'activité nutritionnelle de la protéine de lactosérum active chez les souris Nude porteuses de tumeurs pancréatiques
- Page 33 | Le supplément de protéines de lactosérum riche en cystéine, Immunocal®, préserve le glutathion cérébral et améliore les indices cognitifs, moteurs et histopathologiques des lésions cérébrales traumatiques dans un modèle de souris à impact cortical contrôlé
- Page 34 | Étude des effets de la protéine de lactosérum active sur la thérapie nutritionnelle des xénogreffes du cancer du pancréas sur des souris Nude
- Page 35 | Effets de la protéine de lactosérum active sur l'état nutritionnel et immunitaire de souris porteuses d'un cancer du sein triplement négatif avec chimiothérapie Chemotherapy

## Études de laboratoire in vitro

- Page 37 | Activité anti-VIH et anti-apoptotique du concentré de protéines de lactosérum : Immunocal®
- Page 38 | Modulation sélective in vitro du glutathion cellulaire par un isolat de protéine de lait maternel humanisé dans des cellules normales et un modèle de carcinome mammaire de rat
- Page 39 | Amélioration de l'effet de l'isolat de protéine de lactosérum breveté (Immunocal®) sur la cytotoxicité des médicaments anticancéreux
- Page 40 | Le concentré de protéines de lactosérum favorise la production de glutathion (GSH) par la réductase du GSH dans la lignée cellulaire Pc12 après une exposition aiguë à l'éthanol
- Page 41 | Effets des cellules mononucléaires du sang périphérique humain (Pbmc, en anglais) prétraitées au concentré de protéines de lactosérum (WPC, en anglais) sur les dommages oxydatifs
- Page 42 | Le concentré de protéines de petit-lait rend les cellules MDA-MB-231 sensibles à la rapamycine en modifiant l'état d'oxydoréduction cellulaire et en activant la signalisation GSK3β/ mTOR
- Page 43 | Un supplément de lactosérum riche en cystéine (Immunocal®) assure la neuroprotection contre divers agents induisant le stress oxydatif in vitro en préservant le glutathion cellulaire

## Documents théoriques, articles d'opinion, critiques

- Page 45 | Traits évolutifs des protéines du lait humain
- Page 46 | Les protéines de lactosérum dans la prévention du cancer
- Page 47 | Place pour une thérapie antioxydante dans l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Page 48 | Modulation nutraceutique du glutathion avec un isolat de protéine de sérum de lait maternel humanisé, Immunocal : Application dans le domaine du sida et du cancer
- Page 49 | Compétition pour les précurseurs du glutathion entre le système immunitaire et le muscle squelettique : Pathogenèse du syndrome de fatigue chronique
- Page 50 | Fonctions thérapeutiques des protéines de lactosérum
- Page 51 | Le système des antioxydants
- Page 52 | Pathogenèse moléculaire et prévention du cancer de la prostate
- Page 53 | Stress oxydatif et vieillissement : Le vieillissement est-il un syndrome de carence en cystéine ?
- Page 54 | Comité de nutrition du groupe d'oncologie pédiatrique (COG en anglais)
- Page 55 | Signalisation des récepteurs d'insuline anormale et homéostasie des acides aminés comme cause majeure du stress oxydatif lié au vieillissement
- Page 56 | Apporter des preuves à la médecine complémentaire et alternative des enfants atteints de cancer : Focus sur les thérapies liées à la nutrition
- Page 57 | Immunocal® et la préservation du glutathion : une nouvelle stratégie de neuroprotection pour les troubles dégénératifs du système nerveux
- Page 58 | Editorial Antioxydants thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives
- Page 59 | Progrès dans l'application du concentré de protéines de lactosérum dans le traitement des tumeurs malignes
- Page 60 | Potentiel thérapeutique de l'augmentation du glutathion des patients cancéreux recevant une chimiothérapie ou une radiothérapie
- Page 61 | La réhabilitation trimodale pour la chirurgie colorectale atténue les pertes post-chirurgicales de masse maigre : Une analyse regroupée d'essais contrôlés randomisés
- Page 62 | Les précurseurs du glutathion protègent le cerveau contre les traumatismes
- Page 63 | Effet de la supplémentation en protéines de lactosérum sur les résultats périopératoires chez les patients atteints de cancer - Examen systématique et méta-analyse

## Études humaines

### Rapports de cas

- Page 67 | Traitement de la maladie obstructive des voies respiratoires à l'aide d'un supplément de protéines de donneur de cystéine : Un rapport de cas
- Page 68 | Le concentré de protéines de lactosérum (CPL) et la modulation du glutathion dans le traitement du cancer

### Études pilotes

- Page 71 | Les protéines de lactosérum comme complément alimentaire pour les personnes séropositives
- Page 72 | L'utilisation d'un concentré de protéines de lactosérum dans le traitement des patients atteints de carcinome métastatique : une étude clinique de phase I-II
- Page 73 | Tolérance orale de l'isolat de protéine de lactosérum riche en cystéine dans l'autisme
- Page 74 | Amélioration du psoriasis des patients utilisant un isolat de protéine de lactosérum non dénaturé, enrichie en glutathion

### Études non aveugles

- Page 77 | Traitement de l'hépatite chronique à l'aide de protéines de lactosérum (non chauffées)
- Page 78 | Effet de la protéine de lactosérum pour moduler la réponse immunitaire des enfants atteints d'asthme atopique
- Page 79 | Étude pilote ouverte sur la supplémentation en isolats de protéines de lactosérum riches en cystéine chez les patients atteints de stéatohépatite non alcoolique
- Page 80 | Les effets de l'amélioration du glutathion sur la perte auditive neurosensorielle
- Page 81 | Supplément de protéines de lactosérum non dénaturé riche en cystéine et en cystine dans les résultats des patients souffrant d'escarres : Une étude ouverte

# INDEX DES ÉTUDES PUBLIÉES SUR IMMUNOCAL

## Études humaines, suite

### Études à l'aveugle

- Page 83 | L'effet de la supplémentation avec un donneur de cystéine sur la performance musculaire
- Page 84 | Amélioration du taux de glutathion des jeunes adultes atteints de fibrose kystique grâce à l'apport de protéines de lactosérum
- Page 85 | Effets de la supplémentation des donneurs de cystéine sur la bronchoconstriction induite par l'exercice
- Page 86 | La protéine riche en cystéine inverse la perte de poids chez les patients atteints d'un cancer du poumon qui reçoivent une chimiothérapie ou une radiothérapie
- Page 87 | Effet d'une supplémentation en protéines de lactosérum riche en cystéine (Immunocal®) en combinaison avec un entraînement de résistance sur la force musculaire et la masse maigre chez des sujets âgés non frêles : Une étude randomisée et contrôlée en double aveugle
- Page 88 | Effets biochimiques et cliniques de la supplémentation en protéines de lactosérum dans la maladie de Parkinson : Une étude pilote
- Page 89 | Les bioactifs ABD atténuent la myélosuppression induite par la chimiothérapie
- Page 90 | Amélioration de la capacité antioxydante chez les enfants atteints d'autisme : Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle avec des protéines de petit-lait riches en cystéine

### Études à l'aveugle de préadaptation

- Page 93 | Préhabilitation contre réhabilitation : Un essai contrôlé randomisé sur des patients subissant une résection colorectale pour un cancer
- Page 94 | Préhabilitation avec supplémentation en protéines de lactosérum sur la capacité d'exercice fonctionnel périopératoire chez les patients subissant une résection colorectale pour un cancer : Un essai pilote randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo
- Page 95 | La préhabilitation multimodale améliore la capacité fonctionnelle avant et après la chirurgie colorectale pour le cancer : Une expérience de recherche de cinq ans
- Page 96 | Le programme de préhabilitation de quatre semaines est suffisant pour modifier les comportements d'exercice et améliorer la capacité de marche fonctionnelle préopératoire des patients atteints d'un cancer colorectal
- Page 97 | Effet de la préhabilitation à l'exercice et à la nutrition sur la capacité fonctionnelle dans la chirurgie du cancer œsophago-astrisque. Un essai clinique randomisé
- Page 98 | Évaluation du programme de préhabilitation multimodale supervisée des patients cancéreux subissant une résection colorectale : Un essai contrôlé randomisé
- Page 99 | Maximiser l'adhésion des patients à la préhabilitation : que disent les patients ?
- Page 100 | Effet de la préhabilitation à l'exercice et à la nutrition sur la capacité fonctionnelle dans la chirurgie du cancer œsophago-astrisque : Un essai clinique randomisé
- Page 101 | Préhabilitation multimodale pour améliorer la capacité fonctionnelle après une kystectomie radicale : Un essai contrôlé randomisé
- Page 102 | La préhabilitation trimodale pour la chirurgie colorectale atténue les pertes postopératoires de masse maigre : Une analyse regroupée d'essais contrôlés randomisés
- Page 103 | Dépression et état fonctionnel des patients atteints d'un cancer colorectal en attente d'une intervention chirurgicale : Impact d'un programme de préhabilitation multimodale
- Page 104 | La surveillance médicale du mode de vie sain des patients cancéreux (MCL en anglais) améliore la réadaptation postopératoire
- Page 105 | Effet de la préhabilitation multimodale par rapport à la réhabilitation postopératoire sur les complications postopératoires à 30 jours pour les patients fragiles subissant une résection de cancer colorectal : Un essai clinique randomisé
- Page 107 | Préhabilitation multimodale pour la chirurgie du cancer du poumon : Un essai contrôlé randomisé
- Page 108 | Capacité fonctionnelle des patients prédiabétiques : effet de la préhabilitation multimodale chez les patients subissant une résection du cancer colorectal





## ÉTUDES IN VIVO SUR DES ANIMAUX

Ces articles sont présentés d'abord parce qu'ils contiennent les premiers textes rédigés par le Dr Bounous et la Dre Kongshavn sur les origines d'Immunocal. Ce sont ces articles qui ont servi de base à tous les travaux qui ont suivi.

Des études sur des animaux réussies donnent aux chercheurs une force d'impulsion beaucoup plus grande pour passer aux études sur des humains. Elles n'offrent pas la garantie que la stratégie fonctionnera sur des humains, loin de là, mais elles représentent un pas de géant par rapport à la recherche sur des éprouvettes ou des cultures de tissus. Ce qui est étonnant, toutefois, c'est que très peu d'interventions qui fonctionnent sur les animaux ont le même succès chez les êtres humains. Il est beaucoup plus difficile qu'on pourrait le croire d'entreprendre une étude sur des animaux. Pour pouvoir effectuer ce type de recherche, les scientifiques doivent fournir aux conseils d'examen et aux conseils déontologiques des preuves théoriques et des résultats de laboratoire suffisants pour justifier de mettre potentiellement en danger des animaux. De nombreux défenseurs des animaux pensent que les expériences sur des animaux sont rarement justifiées, mais cette pratique demeure une étape essentielle avant de passer aux études sur des humains. Heureusement, les lignes directrices actuelles sont beaucoup plus strictes que par le passé pour éviter d'exposer ces créatures à des souffrances inutiles.

En lisant certaines des études sur des animaux répertoriées dans cette section, vous comprendrez les améliorations constatées chez des animaux traités avec Immunocal qui ont permis aux équipes de passer à des essais plus pertinents sur des humains.



# Influence de l'hydrolysate de lactalbumine alimentaire sur le système immunitaire des souris et la résistance à la salmonellose

G. Bounous, M.M. Stevenson\*, P.A.L. Kongshavn†  
Centre hospitalier universitaire, Sherbrooke, Quebec, Canada

\*Montreal General Hospital Research Institute

†McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

In the present study we investigated the effect of four weeks of treatment with a diet containing lactalbumin hydrolysate (LAH: Nestlé, Vevey, Switzerland) on the immune response of C3H/HeN mice. Our data indicate that it was possible to increase the level of this type of protein in the diet above the minimum requirement (12% LAH) and thus produce augmented humoral immune responsiveness and resistance to salmonellosis.

*Lactalbumin = Whey Protein Concentrate.*

## Commentaires du Dr Gutman

*C'est le premier de tous les articles de cette compilation de recherches sur Immunocal. Les travaux des docteurs Bounous et Kongshavn avaient jeté les bases de la recherche Immunocal, mais le produit de l'époque n'était pas aussi raffiné que celui actuel. Le Dr Bounous était à l'Université de Sherbrooke au Québec et avait déjà établi une relation de travail avec le Dr Kongshavn, une pionnière prometteuse en immunologie clinique à l'Université McGill de Montréal. L'équipe du Dr Bounous a identifié le potentiel clinique de certains composants protéiques du lactosérum et a demandé à la laiterie suisse Nestlé de produire de petits lots de dérivés du lactosérum selon leurs spécifications. Ce mélange unique a été l'"arrière-grand-père" d'Immunocal. Cette étude montre que les souris nourries avec ce type de lactosérum ont bénéficié d'une amélioration des paramètres du système immunitaire et sont devenues plus résistantes à l'infection bactérienne courante "salmonelle".*

# Influence des protéines alimentaires sur le système immunitaire des souris

G. Bounous\* and PAL Kongshavn†

\* Centre Hospitalier Universitaire, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1H 5N4

†Montreal General Hospital Research Institute and Department of Physiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, H3G 1Y6

## Abstract

The effect of graded amounts of dietary lactalbumin (L) and casein (C) hydrolysates on the immune responsiveness of C3H/HeN and DBA/2 strain mice has been investigated by measuring both the specific humoral immune response to sheep red blood cells (SRBC) and the nonspecific splenic cell responsiveness to phytohemagglutinin, concanavalin A and Escherichia coli lipopolysaccharide after stimulation with Mycobacterium bovis, strain BCG. The nutritional efficiency of these diets was similar at both 12 and 28% amino acid levels. The immune responses of mice fed the L diets were found to be significantly greater than those of mice fed the corresponding C diets, especially at the 28% level. Furthermore, in the mice

fed L diet, increasing the concentration of amino acid in the diet from 12 to 28% greatly enhanced immune responsiveness by both parameters measured. In the C-fed mice, a comparable enhancement of mitogen responsiveness with increasing amino acid level of diet was seen, but there was no change in the humoral immune response. The enhancement of immune responsiveness observed in mice fed the 28% L diet was moderately reduced by the addition of phenylalanine to the diet, indicating that the lower level of this amino acid in the L protein may be of some significance. These dietary effects on immune responsiveness were remarkably similar in both mouse strains tested.

## Commentaires du Dr Gutman

*Poursuivant leurs études sur les souris, les docteurs Bounous et Kongshavn ont cherché à obtenir davantage de données pour mieux comprendre les effets du dérivé de protéine de lactosérum spécialement préparé qui deviendrait plus tard Immunocal. En évaluant diverses mesures de la réponse immunitaire, ils ont recueilli des données qui leur permettraient d'affiner le produit, augmentant ainsi son efficacité dans la réponse immunitaire.*

# Influence du type de protéine alimentaire sur le système immunitaire des souris

G. Bounous, L. Létourneau and P.A.L. Kongshavn†

Centre hospitalier universitaire, Sherbrooke, Quebec, Canada; J1H 5N4

†Montreal General Hospital Research Institute and Department of Physiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, H3G 1Y6

## Abstract

The effect of graded amounts of dietary lactalbumin (L), casein (C), soy (S), wheat (W) protein and Purina rodent chow (stock diet) on the immune responsiveness of C3H/HeN mice has been investigated by measuring the specific humoral immune response to sheep red blood cells (SRBC), and horse red blood cells (HRBC) as well as the nonspecific splenic cell responsiveness to phyto-hemagglutinin (PHA) and concanavalin A (Con A) after stimulation with Myco-bacterium bovis, strain BCG. The nutritional efficiency of these diets was normal and similar. The immune response of mice fed the L diets, was found to be almost five times higher than that of mice fed the corresponding C diets. The humoral immune response of mice fed C, S, and W

diets was substantially lower than that of mice fed stock diet, whereas that of mice fed L diet was higher. The above-described immune effect of all tested proteins was obtained at 20 g/100 g concentration with no further increments with 30- and 40 g/100 g protein in the diet. Mitogen responsiveness to PHA and Con A in L diet-fed mice was only slightly higher than that of C diet-fed mice. Little difference in immune responses was noted among mice fed C, S or W protein diets. The principal factor responsible for the observed immune effect does not appear to be the availability or concentration of single essential amino acids but rather the composite effect of the specific amino acid distribution in the protein.

## Commentaires du Dr Gutman

*Les docteurs Bounous et Kongshavn avaient établi sans aucun doute que leur dérivé protéique du lactosérum renforçait la réponse immunitaire, mais ils ne pouvaient toujours pas expliquer pourquoi. Leurs pairs scientifiques se demandaient si ce n'était pas simplement le résultat d'une meilleure nutrition. Si ce n'était pas le cas, il faudrait identifier une sorte d'"activité biologique spécifique" dans le lactosérum. En utilisant des protéines similaires dans leur composition en acides aminés, cette étude et d'autres qui ont suivi ont prouvé que la capacité de la protéine à élever les paramètres immunitaires avait rien à voir avec ses effets nutritionnels. Une substance inconnue stimulait la réponse immunitaire. Il faudra des années avant de découvrir qu'il s'agissait du glutathion.*

# Effet différentiel du type de protéine alimentaire sur les réponses immunitaires B-Cell et T-Cell des souris

Gustavo Bounous and Patricia A.L. Kongshavn\*

Centre Hospitalier Universitaire, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4 and \*Montreal General Hospital Research Institute and Department of Physiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, H3G 1Y6

## Abstract

The effect of 20 g/100 g diet of lactalbumin (L), casein (C), soy (S) and wheat (W) protein on the immune responsiveness of C3H/HeN mice has been investigated by measuring the humoral immune response to the T cell-independent antigen, TNP-Ficoll. The humoral immune response of mice fed the L diet was found to be higher than that of mice fed the C, S and W diets. On the other hand, delayed-type hypersensitivity,

and splenic cell mitogen responses to phytohemagglutinin and concanavalin A did not differ among mice fed the various diets. Similarly, the type of diet did not appear to influence host resistance to *Salmonella typhimurium*. It is postulated that the type of protein in the diet influences directly the intrinsic capacity of the B lymphocytes to respond to an immunogenic stimulus.

## Commentaires du Dr Gutman

*Tout en continuant à évaluer le dérivé de la protéine de lactosérum qu'ils avaient mis au point, les docteurs Bounous et Kongshavn les ont comparés à d'autres sources de protéines alimentaires. Dans cette étude, une première version d'Immunocal a été évaluée aux côtés de protéines de caséine, de soja et de blé. Seule la protéine dérivée du lactosérum a provoqué une réponse immunitaire accrue, confirmant les résultats d'expériences antérieures sur des animaux et en laboratoire.*

# Mécanisme d'altération de la réponse des cellules B induite par les changements de type de protéines alimentaires des souris

G. Bounous, N. Shenouda,\* P.A.L. Kongshavn† and D.G. Osmond\*

Department of Surgery, Centre Hospitalier Universitaire, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1H 5N4;

\*Department of Anatomy, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2B2; and †Department of Physiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2B2

## Abstract

The effect of 20 g/100 g dietary lactalbumin (L) or casein (C) diets or a nonpurified (NP) diet on the immune responsiveness of C57B1/6J, C3H/HeJ and BALB/c mice has been investigated by measuring the response to the T cell-independent antigen, TNP-Ficoll. To investigate the possible influence of dietary protein type on the supply of B lymphocytes, bone marrow lymphocyte production has been examined by a radioautographic assay of small lymphocyte renewal and an immunofluorescent stathmokinetic assay of pre-B cells and their proliferation. The humoral response of all mice fed the L diet was found to be higher than that of mice fed the C diet or non purified diet. A similar pattern of dietary protein effect in (CBA/N x DBA/2J) F1 mice carrying the xid defect was observed following challenge with sheep red blood cells (SRBC). An even greater enhancing effect of dietary L was noted in normal (DBA/2J) x CBA/N) F1 mice after

immunization with SRBC, but in contrast, the normal large-scale production of B lymphocytes in mouse bone marrow was independent of the type of dietary protein. Dietary protein type did not affect blood level of minerals and trace metals. The free plasma amino acid profile essentially conformed to the amino acid composition of the ingested protein, suggesting that the changes in plasma amino acid profile might be a crucial factor in diet-dependent enhancement or depression of the B-cell response. The findings indicate that the observed effects of altered dietary protein type on humoral immune responsiveness are not exerted centrally on the rate of primary B-lymphocyte production in the bone marrow, but may reflect changes either in the functional responsiveness of the B lymphocytes themselves or in the processes leading to their activation and differentiation in the peripheral lymphoid tissues.

## Commentaires du Dr Gutman

*Ayant confirmé son action unique sur le système immunitaire, les docteurs Bounous et Kongshavn ont recruté d'autres scientifiques pour poursuivre les recherches sur la "lactalbumine alimentaire" (leur première version d'Immunocal). Il avait déjà été démontré qu'elle améliorait l'activité des cellules T (globules blancs qui attaquent directement les microbes), et cette étude a en outre confirmé un effet similaire sur les cellules B (globules blancs qui attaquent les microbes avec des anticorps). Ce qui est significatif, c'est que l'activation des cellules B et des cellules T implique presque tous les soldats de première ligne du système immunitaire.*

# Le glutathion augmente l'activation des lymphocytes T cytotoxiques "in vivo"

Wulf Dröge, Christiane Pottmeyer-Gerber, Heike Schmidt, and Sabine Nick

Institut für Immunologie und Genetik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

---

## Abstract

The activation of cytotoxic T lymphocytes (CTL) in vivo was found to be augmented by glutathione if injected i.p. in the late phase but not in the early phase of the response. The effect of glutathione possibly resembles the augmenting effect of 2-mercaptoethanol in lymphocyte cultures.

## Commentaires du Dr Gutman

*Bien qu'il ne s'agisse pas spécifiquement d'une étude sur Immunocal, j'ai inclus cet article car il est le premier à explorer l'impact direct du glutathion sur le système immunitaire d'un être vivant (in vivo). Le Dr Wulf Dröge, l'auteur principal, était un éminent immunologiste européen qui s'intéressait tout particulièrement au glutathion. Au moment de la rédaction du présent document, le Dr Droge n'avait pas encore rejoint Immunotec. Cet article historique a ensuite donné des indices sur la manière dont l'équipe d'Immunotec, de retour au Canada, utilisait avec succès son dérivé spécifique de la protéine de lactosérum. Des années plus tard, le Dr Droge a joué un rôle déterminant dans la formulation du Immunocal " Platinum " et, surtout, a dirigé les recherches d'Immunotec après le décès du Dr Bounous.*



# La protéine de lactosérum alimentaire inhibe le développement de la tumeur maligne induite par la diméthylhydrazine

G. Bounous\*, R. Papenburg\*, P.A.L Kongshavn\*\*, P. Gold†, and D. Fleiszer\*

Departments of Surgery\*, Physiology\*\*, and Medicine†, Montreal General Hospital and McGill University

## Abstract

This study investigates the influence of two formula diets containing 20 g/100 g diet of either whey protein concentrate or casein or Purina mouse chow, on the humoral immune responsiveness and dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in A/J mice. After 20 weeks of dimethylhydrazine treatment, the number of plaque forming cells per spleen, following intravenous inoculation with  $5 \times 10^6$  sheep red blood cells, was nearly three times greater in the whey protein-fed group than in the casein-fed mice although both values were substantially below normal.

After 24 weeks of dimethylhydrazine treatment the incidence of tumors in the whey protein-fed mice was substantially lower than that in mice fed either the casein or Purina diet. Similarly, the tumor area was less in the whey protein group in comparison to either the casein or Purina groups, with some difference between casein and Purina groups. Body weight curves were similar in all dietary groups.

In conclusion, a whey protein diet appears to significantly inhibit the incidence and growth of chemically induced colon tumors in mice

## Commentaires du Dr Gutman

*C'est un article théorique fascinant dans lequel le Dr Bounous examine la variété des protéines du lait dans les mammifères. Il souligne que a) le lait humain a la plus faible concentration de protéines (ce qui explique peut-être pourquoi les humains mettent tant de temps à atteindre l'âge adulte), et 2) le lait humain a la plus forte concentration de lactosérum par rapport à la caséine. Le point de vue du Dr Bounous est que la prépondérance du lactosérum dans le lait humain peut contribuer à expliquer le développement lent des nourrissons humains et la longévité de l'espèce humaine.*

# La propriété d'immunisation du concentré de protéines de lactosérum alimentaire

Gustavo Bounous<sup>1,2</sup>, Patricia A.L. Kongshavn<sup>1,3</sup> and Phil Gold<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>The Montreal General Hospital Research Institute, <sup>2</sup>Departments of Surgery, <sup>3</sup>Physiology, and Medicine, McGill University, Montreal, Quebec

## Abstract

The plaque-forming cell response to sheep red blood cells was found to be enhanced in mice fed a formula diet containing 20 g lactalbumin /100 g diet in comparison to mice fed equivalent formula diets of similar nutritional efficiency containing 20 g / 100 g diet of either casein, soy, wheat or corn protein, egg albumin, beef or fish protein, Spirulina maxima, or Scenedesmus

protein, or Purina mouse chow. This effect was manifest after 2 weeks and persisted for at least 8 weeks of dietary treatment. Mixing lactalbumin with either casein or soy protein in a 20 g protein / 100 g diet formula significantly enhanced the immune response in comparison to that of mice fed diets containing 20% soy protein or casein.

## Commentaires du Dr Gutman

*Les docteurs Bounous, Kongshavn et Gold (chef de la médecine à l'université McGill) ont jugé nécessaire de tester plus avant le dérivé de la protéine de lactosérum mis au point par l'équipe, notamment pour confirmer qu'il renforce cliniquement mieux le système immunitaire que d'autres protéines. Ici, le progéniteur d'Immunocal a été comparé aux protéines extraites de la caséine, du soja, du blé, du maïs, de l'œuf, de l'albumine, du bœuf, du poisson et des algues. Le groupe nourri par Immunocal a été le seul à en bénéficier.*

# Propriétés immunitaires de la protéine de lactosérum alimentaire des souris : Rôle du glutathion

G. Bounous, G. Batist, P. Gold

Montreal General Hospital, Quebec

## Abstract

The spleen cells immune response to sheep red blood cells of C3H/HeJ mice fed a 20 g whey protein/100 g diet is substantially higher than that of mice fed an equivalent casein diet of similar nutritional efficiency. The present study indicates that the observed immunoenhancing effect of the whey protein mixture is dependent on the overall amino acid pattern resulting from the contribution of all its protein components. Whey protein contains substantially more cysteine than casein. Dietary cysteine is considered to be a rate limiting substrate for the synthesis of glutathione which is necessary for lymphocyte proliferation. Our studies show that enhancement of host humoral immune response is associated with

greater and more sustained production of splenic glutathione during the antigen driven clonal expansion of the lymphocyte in whey protein fed mice in comparison to mice fed the equivalent casein or the cysteine-enriched casein diet. Hence the efficiency of dietary cysteine in inducing supernormal glutathione levels is greater when it is delivered in the whey protein than as free cysteine. Administration of S-(n-butyl) homocysteine sulfoximine, which reduces splenic glutathione level by half, produces a 4-5 fold drop in the humoral immune response of whey protein diet-fed mice. This is further evidence of the important role of glutathione in the immunoenhancing effect of dietary whey protein.

## Commentaires du Dr Gutman

*Les travaux antérieurs du Dr Bounous ont attiré l'attention d'autres chercheurs éminents de l'Université McGill, qui ont ensuite contribué à la compréhension scientifique de son précurseur de glutathion dérivé du lactosérum. Parmi ces scientifiques, citons Gerry Batist, éminent oncologue et chercheur canadien, et le Dr Phil Gold, qui était chef du service de médecine de l'hôpital général de Montréal. Dans cette étude sur des souris, ils ont montré que les animaux nourris avec une première version d'Immunocal ont bénéficié de niveaux de glutathion élevés et, plus important encore, d'une production accrue de globules blancs (la défense de première ligne du système immunitaire).*

# L'influence des protéines du lactosérum alimentaire sur le glutathion tissulaire et les maladies du vieillissement

Gustavo Bounous<sup>1,2</sup>, Francine Gervais<sup>1,3</sup>, Victor Amer<sup>1,3</sup>, Gerald Batist<sup>3</sup>, and Phil Gold<sup>1,3</sup>

The Montreal General Hospital Research Institute<sup>1</sup> and McGill University, Departments of Surgery<sup>2</sup>, and Medicine<sup>3</sup>

## Abstract

This study compared the effects of a whey-rich diet (20 g / 100 g diet), with that of Purina mouse chow or casein-rich diet (20 g / 100 g diet), on the liver and heart glutathione content and on the survival of old male C57BL / 6 NIA mice. The study was performed during a limited observation period of 6.3 months. In mice fed the whey protein-rich diet between 17 months and 20 months of age, the heart tissue and liver tissue glutathione content were enhanced above the corresponding values of the casein diet-fed and Purina-fed mice. Mice fed the whey protein diet at the onset of senescence, exhibited increased longevity as compared to mice fed Purina mouse

chow over the 6.3 month observation period extending from the age of 21 months (corresponding to a human age of 55 years) to 26-27 months of age (corresponding to a human age of 80 years), during which time 55% mortality was observed. The corresponding mean survival time of mice fed the defined casein diet is almost identical to that of Purina-fed controls. Body weight curves were similar in all three dietary groups. Hence, a whey protein diet appears to enhance the liver and heart glutathione concentration in aging mice and to increase longevity over a 6.3 month observation period.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette expérience sur la souris était une étude "révolutionnaire". Les résultats ont été surprenants, ont attiré une grande attention et ont eu de profondes implications. Trois groupes ont été mis en place : 1) ont reçu une alimentation standard pour souris, 2) ont reçu un régime riche en caséine (la caséine est une protéine majeure du lait), et 3) ont reçu une version précoce d'ImmunoCal. Comme prévu, le groupe nourri avec ImmunoCal a montré des niveaux de glutathion plus élevés dans les tissus. De plus, leur durée de vie a augmenté de plus de 6 mois ! En termes humains, cela revient à prolonger une durée de vie moyenne de 55 ans à 80 ans. Les humains ne sont pas des souris et nous ne pouvons pas nous attendre à une corrélation directe, mais les résultats ont considérablement augmenté l'optimisme de l'équipe de recherche et ont fortement incité d'autres scientifiques et chercheurs à poursuivre cette stratégie.*

# Modification des immunoglobulines sécrétoires biliaires des souris nourries aux protéines du lactosérum

Costantino AM, Balzola F, Bounous G

## Abstract

Background: A whey protein diet has been shown to enhance splenic immune response to sheep red blood cells (SBRC) in mice. This study was designed to investigate the influence of the type of dietary protein on the biliary secretory IgA. A/J mice were fed defined formula diets containing either 20% whey protein, or 20% casein. Another group was fed Purina mouse chow. After 3 weeks of dietary treatment the body weight of each mouse was recorded and

the gall-bladder was removed and its whole content analyzed by ELISA to determine S-IgA secretion. Body weight curves were similar in all dietary groups; higher biliary levels of S-IgA appeared in the whey protein fed mice than in the casein (p less than 0.025) or purine (p less than 0.025) fed mice. Dietary protein type may have a direct influence on the immune response in the gastrointestinal tract, without affecting body weight.

## Commentaires du Dr Gutman

*S'appuyant sur des preuves antérieures selon lesquelles Immunocal renforce la réponse immunitaire des animaux, cette étude s'est concentrée sur une mesure particulière de la réactivité immunitaire. L'équipe a montré que les animaux nourris avec une formulation précoce d'Immunocal avaient de meilleurs niveaux d'anticorps et une meilleure réponse immunitaire que les animaux suivant un régime alimentaire standard ou un régime à base de caséine (la principale protéine du lait). En combinant ces résultats avec les preuves existantes, les chercheurs ont déposé et obtenu un brevet pour les avantages d'Immunocal en termes de renforcement du système immunitaire.*

# Les protéines du lait alimentaire inhibent le développement de la malignité induite par la diméthylhydrazine

R. Papenburg<sup>a</sup>, G. Bounousa, D. Fleiszera, P. Gold<sup>b</sup>

Departments of <sup>a</sup>Surgery and <sup>b</sup>Medicine, The Montreal General Hospital and McGill University, Montreal, Quebec, Canadas

## Abstract

This study investigated the influence of two formula diets containing 20 g/100 g diet of either whey protein concentrate or casein, or Purina mouse chow on 1,2dimethylhydrazine (DMH)-induced colon carcinoma in A/J mice. Four weeks after the 24th DMH treatment the incidence of tumour and tumour area in the whey protein-fed mice was substantially less in comparison to either the casein or Purina groups. The Purina group exhibited the greatest tumour burden. At the end of the experiment all animals continuously fed the whey protein diet were found to be

alive, whereas 33% of those on the casein or Purina diet had died. Animals fed Purina diet for 20 weeks and then switched to either milk protein diet for a further 8 weeks exhibited a decrease in tumour burden as compared to those animals fed the Purina diet continuously. Body weights were similar in all dietary groups. In conclusion, a whey protein diet appears to significantly influence the development of chemically induced colon tumours and the short-term survival of mice.

## Commentaires du Dr Gutman

*Les souris atteintes de tumeurs malignes ont été nourries avec trois formules nutritionnelles différentes : 1) la nourriture standard pour souris, 2) la caséine (la principale protéine du lait), et 3) une formulation précoce d'Immunocal. Après quatre semaines, la masse totale de la tumeur des animaux nourris avec Immunocal était nettement inférieure à celle des deux autres groupes. Cela a permis d'établir une fois de plus que les protéines extraites offraient des avantages évidents par rapport aux autres sources de protéines dans la lutte contre le cancer. Ces résultats étaient très encourageants pour ces premiers jours, et ont inspiré d'autres recherches.*

# L'activité biologique des protéines non dénaturées du lactosérum alimentaire : Rôle du glutathion

G. Bounous, P. Gold

Department of Surgery, Montreal General Hospital, Research Institute, Quebec

## Abstract

This study compared the effects of different sources of whey protein concentrate (20 g/100 g diet) and of casein on the spleen, liver, and heart glutathione content of C3H/HeJ mice, and on the immune response of their spleen cells to sheep red blood cells. Body weight curves were similar in all dietary groups. Our data indicate that the humoral immune response is highest in mice fed a dietary whey protein concentrate exhibiting the highest solubility (undenatured conformation)

and a greater relative concentration of the thermolabile cystine rich proteins. In addition, the mice fed this type of whey protein concentrate exhibit higher levels of tissue glutathione. The presence in the serum albumin fraction of glutamylcysteine groups (rare in food protein) and the specific intramolecular bond as related to the undenatured conformation of the molecule are considered to be key factors in the glutathione-promoting activity of the protein mixture.

## Commentaires du Dr Gutman

*À cette époque, le Dr Bounous et son équipe savaient que certains groupes de protéines du lactosérum pouvaient augmenter le taux de glutathion, mais pas encore lesquels. Cette étude a permis de déterminer lesquels étaient actifs, comment les extraire sans perdre leur disponibilité biologique et quelle formulation améliorerait le mieux la réponse immunitaire. L'étude a confirmé que les groupes de protéines les plus efficaces sont : a) riches en cystine et en cystéine et, b) non dénaturés (décomposés) par l'exposition à la chaleur. Ces deux faits essentiels étant établis, les scientifiques ont affiné les techniques de production pour obtenir la forme la plus appropriée d'isolat de protéine de lactosérum pour l'augmentation du glutathion.*

# La protéine de lactosérum du lait diminue la production de radicaux libres dans un modèle murin de cardiomyopathie chronique avec surcharge en fer

WJ Bartfay, MT Davis, JM Medves, S Lugowski

Faculty of Nursing, University of Windsor, Windsor, Ontario, Canada

## Abstract

Chronic iron overload is a major cause of organ failure worldwide, but its pathogenesis remains to be elucidated.

To examine in an experimental murine model of iron-overload cardiomyopathy the relation between milk whey protein and, first, the production of reactive oxygen free radical species and, second, antioxidant reserve status.

B6D2F1 mice were randomly assigned to four treatment groups (n=8 per treatment group): placebo control; iron only; whey only; and iron with whey. Reactive oxygen free radical species in the heart were quantified by the cytotoxic aldehydes malondialdehyde (MDA), 4-hydroxynonenal (HNE) and hexanal, while antioxidant reserve status was quantified by glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GPx) activity in the heart tissue.

Significantly decreased concentrations (pmol/100 mg wet weight tissue) of MDA ( $2468 \pm 261$ ), HNE ( $912 \pm 38$ ) and hexanal ( $5385 \pm 927$ ) were observed in the heart tissue of the group receiving iron with whey, in comparison with the iron-only treatment group (MDA  $9307 \pm 387$ , HNE  $1416 \pm 157$ , hexanal  $14,874 \pm 2955$ ;  $P < 0.001$ ). Significantly increased GPx ( $141 \pm 38$  IU/L) and GSH ( $521 \pm 136$  IU/L) activity were observed in mice receiving iron with whey, in comparison with mice receiving iron only (GPx  $100 \pm 10$  IU/L, GSH  $446 \pm 33$  IU/L;  $P < 0.001$ ).

Mice receiving iron treatments with whey supplementation had significantly lower concentrations of cytotoxic aldehydes and significantly higher cardiac levels of GPx and GSH activity than did iron-only treated mice. Additional basic research is warranted to examine the exact mechanisms by which milk whey protein protects the heart.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le fer est une épée à deux tranchants (jeu de mots). C'est une nécessité critique pour les humains, mais seulement à des niveaux bas. Sinon, il est toxique. L'excès de fer provoque la défaillance de divers organes, dont le cœur. Le terme médical est "cardiomyopathie par surcharge en fer". Ce groupe de chercheurs voulait savoir si le régime alimentaire Immunocal pouvait améliorer la condition des animaux souffrant de maladies similaires. Les souris ont bénéficié d'un taux élevé de glutathion et il y avait moins de preuves de dommages aux tissus cardiaques.*



# Protéines alimentaires, fonction immunitaire et carcinogénèse du côlon chez la souris

Nádia Fátima G. PEREIRA DIAS, Valdemiro Carlos SGARBIERI, Helaine Beatriz JACOBUCCI, Humberto Araújo RANGEL, Cristina TANIKAWA

Department of Food and Nutrition, Faculty of Food Engineering, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

## Abstract

Immune stimulation and colon cancer development were studied in A/J mice injected with azoxymethane (AOM) which were maintained on undenatured whey protein concentrate (WPC), Immunocal (IM), soy protein isolate (SPI) and a commercial casein (CC) as the only source of dietary protein for 32 weeks. No difference in growth rate and body weight was found for the different treatments. Immune stimulation, after challenge by subcutaneous injection of  $5 \times 10^6$  sheep red blood cells, was evaluated by PFC (Plaque-Forming Cells) in the spleen. Response was equal and significantly higher for WPC- and IM-fed mice, the lowest response was found for the SPI group and an

intermediate response for CC. A parallel increase was observed between PFC in the spleen and glutathione concentration in the liver. Aberrant crypt foci (ACF) were confirmed as reliable markers for colon carcinogenesis and were detected by fixation in formaldehyde solution and staining with methylene blue. A high linear correlation was found between ACF and actual number of colon tumors. The most important result of this work was the significant effect of the cysteine-rich proteins in the immunological response to SRBC antigen and tumor formation. These findings confirm and extend the works reported by other investigators.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette équipe brésilienne s'intéressait à la biochimie alimentaire et aux applications cliniques potentielles des dérivés du lait. Ayant pris connaissance des travaux des docteurs Bounous et Kongshavn sur Immunocal et le cancer du côlon, ils ont voulu répéter et valider les résultats bénéfiques. En utilisant un modèle de souris exposé à un puissant carcinogène (produit chimique cancérigène), ils ont confirmé le caractère protecteur d'Immunocal dans cette maladie.*

# Effets du concentré de protéines de lactosérum (CPL) sur la distribution des sous-populations lymphocytaires des rats ayant une consommation excessive d'alcool

Tseng YM, Tsai SM, Lin WS, Huang ZR, Lin CC, Yeh WH, Wu YR, Tsai LY

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Number 386, Taichung 1st road, Kaohsiung 81346 Taiwan

## Abstract

To investigate the effects of whey protein concentrate (WPC) on antioxidant statuses and the lymphocyte subpopulations in the rats with alcohol intake, the antioxidant statuses in the peripheral blood (PB) and the lymphocyte subpopulations in the PB, spleen, and bone marrow (BM) of the rats fed with WPC (0.334 g/kg) and alcohol (6 g/kg) for 3 months were analyzed. Results showed that the effects of WPC on the glutathione peroxidase and glutathione in

the PB, the T and B cells in the spleen, and the B cells in the BM were more apparent in the rats with alcohol intake; however, they are not apparent in the controls. Taken together, our results indicated that the immunity of rats might be enhanced by the increased antioxidant ability after WPC supplementation and the effects of WPC on the lymphocyte subpopulations were mainly in the spleen and BM and not in the PB.

## Commentaires du Dr Gutman

*En donnant Immunocal à des animaux soumis à une toxicité alcoolique, cette équipe taïwanaise a constaté des bénéfices mesurables pour le système immunitaire. Bien que cette étude n'ait été menée que sur des animaux, il y a des raisons de penser qu'elle pourrait également profiter aux humains. D'autres études sont nécessaires.*

# Un régime à base de lactosérum améliorant le glutathion diminue la contraction des voies respiratoires induite par les allergènes dans un modèle d'asthme chez le cochon d'Inde

J. Kloek, E. Mortaz, I. Van Ark, N. Bloksma, J. Garssen, F. P. Nijkamp and G. Folkerts

Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

Chronic Respiratory Disease Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD), Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Danone Research Centre for Specialised Nutrition, Wageningen, The Netherlands

## Abstract

Since an allergen-induced early asthmatic reaction is likely to be accompanied by oxidative stress and since levels of the endogenous anti-oxidant glutathione can be enhanced by a whey-based diet (undenatured whey protein concentrate, UWPC), it was investigated whether UWPC could alleviate allergen-induced lung contractions. Guinea pigs were fed water or UWPC twice a day starting at day 23 up to day 20. The animals were sensitised to ovalbumin or received saline on day 0. Serum samples were taken at several days after sensitisation to measure allergen-specific IgG. On day 20, lungs were isolated and perfused with buffer containing the allergen ovalbumin. Airway contractions were assessed, and mediators and indicators for oxidative stress were measured in the lung effluent. Moreover, glutathione levels were determined in the liver. The indicator of oxidative stress and airway contractile mediator,

8-iso-PGF<sub>2</sub>a, was increased upon ovalbumin challenge in ovalbumin-sensitised groups. Furthermore, thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) were increased as well. Sensitisation with ovalbumin increased IgG levels from day 12 up to day 20, which were not influenced by the UWPC diet. In contrast, the UWPC diet significantly enhanced glutathione levels in the liver. Moreover, the UWPC diet significantly reduced the ovalbumin-induced anaphylactic response by 45 % and decreased PGE<sub>2</sub> levels by 55 % in the effluent fluid. We show for the first time that during anaphylaxis, there is acute oxidative stress in the respiratory tract. The UWPC diet did not influence the sensitisation response to the allergen but did increase endogenous glutathione levels. The UWPC diet profoundly reduces allergen-induced airway constrictions, which opens new avenues for dietary management of allergic diseases.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette équipe de recherche multinationale souhaitait voir si l'asthme, et plus particulièrement l'anaphylaxie (réaction allergique potentiellement mortelle), pouvait être atténué en prétraitant les animaux avec une protéine renforçant le glutathion. La protéine UWPC (concentré protéique de lactosérum non dénaturé) utilisée dans cet essai était « HMS 90 », une version antérieure d'Immunocal développée par les docteurs Bounous et Kongshavn. HMS 90 était le nom utilisé au Canada pendant les quelques premières années où Immunocal était disponible commercialement au Canada à cette époque. Les résultats étaient clairs. Les animaux exposés à un allergène (substance provoquant l'allergie) se portaient nettement mieux. Les niveaux de glutathion étaient améliorés mais, plus important encore, l'amélioration clinique de l'asthme et de l'anaphylaxie était « profondément » meilleure.*

# Un supplément de lactosérum riche en cystéine (Immunocal®) retarde l'apparition de la maladie et prévient l'épuisement du glutathion de la moelle épinière dans le modèle de souris Hsod1 (G93a) de la sclérose latérale amyotrophique

Ross EK<sup>1</sup>, Winter AN<sup>1</sup>, Wilkins HM<sup>1</sup>, Sumner WA<sup>1</sup>, Duval N<sup>1</sup>, Patterson D, Linseman DA<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Biological Sciences & Eleanor Roosevelt Institute, University of Denver, <sup>2</sup>Research Service, Veterans Affairs Medical Center, Denver, CO, <sup>3</sup>Div. of Clinical Pharmacology & Toxicology, University of Colorado Denver

## Abstract

Background: Depletion of the endogenous antioxidant, glutathione (GSH), underlies progression of the devastating neurodegenerative disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Thus, strategies aimed at elevating GSH may yield new therapeutics for ALS. Here, we investigated the effects of a unique non-denatured whey protein supplement, Immunocal®, in the transgenic Gly position 93 to Ala (G93A) mutant hSOD1 (hSOD1(G93A)) mouse model of ALS. Immunocal® is rich in the GSH precursor, cystine, and is therefore capable of bolstering GSH content. Transgenic hSOD1 (G93A) mice receiving Immunocal® displayed a significant delay in disease onset compared to untreated hSOD1(G93A) controls. Additionally, Immunocal® treatment significantly decreased the rate of decline in grip strength and prevented

disease-association reduction in whole blood and spinal cord tissue GSH levels in end-stage hSOD1(G93A) mice. However, Immunocal® did not extend survival, likely due to its inability to preserve the mitochondrial GSH pool in spinal cord. Combination treatment with Immunocal and the anti-glutamatergic compound, riluzole, delayed disease onset and extended survival in hSOD1(G93A) mice. These findings demonstrate that sustaining tissue GSH with Immunocal® only modestly delays disease onset and slows the loss of skeletal muscle strength in hSOD1(G93A) mice. Moreover, the inability to rescue mitochondrial GSH in spinal cord provides a possible mechanism for its lack of effect on survival and is a limiting factor in the potential utility of this supplement as a therapeutic for ALS.

## Commentaires du Dr Gutman

*La SLA (sclérose latérale amyotrophique) est également connue sous le nom de "maladie de Lou Gehrig", un processus neurodégénératif dévastateur qui dégrade la fonction musculaire et conduit à une paralysie éventuelle. Des souris souffrant d'une maladie similaire sont utilisées en laboratoire pour explorer les traitements possibles pour l'homme. En nourrissant ces souris avec du Immunocal, l'équipe de Linseman à Denver a constaté une augmentation significative des niveaux de glutathion et - plus important encore - une amélioration clinique de la force musculaire. Immunocal a également retardé l'apparition de la maladie. Les souris ont survécu encore mieux lorsque leur régime alimentaire combinait Immunocal et le médicament Riluzole.*

# L'isolat de protéine de lactosérum riche en cystéine (Immunocal®) améliore les déficits du modèle de souris GFAP.HMOX1 de la schizophrénie

<sup>1</sup>Song W, <sup>2</sup>Tavittian A, <sup>3</sup>Cressatti M, <sup>4</sup>Galindez C, <sup>5</sup>Liberman A, <sup>6</sup>Schipper HM

<sup>1</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup>Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder that features neural oxidative stress and glutathione (GSH) deficits. Oxidative stress is augmented in brain tissue of GFAP.HMOX1 transgenic mice which exhibit schizophrenia-relevant characteristics. They whey protein isolate, Immunocal® serves as a GSH precursor upon oral administration. In this study, we treated GFAP.HMOX1 transgenic mice daily with either Immunocal (33mg/ml drinking water) or equivalent concentrations of casein (control) between the ages of 5 and 6.5 months. Immunocal attenuated many of the behavioral neurochemical and

redox abnormalities observed in GFAP.HMOX1 mice. In addition to restoring GSH homeostasis in the CNS of the transgenic mice, the whey protein isolate augmented GSH reserves in the brains of wild-type animals. These results demonstrate that consumption of whey protein isolate augments GSH stores and antioxidant defenses in the healthy and diseased mammalian brain. Whey protein isolate supplementation (Immunocal) may constitute a safe and effective modality for the management of schizophrenia, an unmet clinical imperative.

## Commentaires du Dr Gutman

*L'équipe de recherche qualifiée du Dr Hyman Schipper, au laboratoire de l'Institut Lady Davis de recherche médicale de l'Hôpital général juif, a étudié une race de souris utilisée dans la recherche sur la schizophrénie et a constaté des niveaux élevés de stress oxydatif. Chez l'homme, la schizophrénie a également été liée à des niveaux élevés de stress oxydatif et à un faible taux de glutathion. L'équipe a voulu voir si ces souris montreraient une amélioration après un régime Immunocal, par rapport au groupe placebo. Les souris nourries par Immunocal ont montré une amélioration biochimique (niveaux de glutathion cérébral plus élevés) et des paramètres comportementaux améliorés. Le Dr Schipper souligne que la dégénérescence des neurones, le dépôt de fer toxique et l'augmentation subséquente du stress oxydatif est une caractéristique essentielle de cette maladie partagée avec le vieillissement normal, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et d'autres maladies neurodégénératives. Il suggère que ces résultats offrent les preuves nécessaires pour procéder à des études sur l'homme.*

# Le concentré de protéines de lactosérum et la dexaméthasone protègent le cervelet des rats contre les lésions dues aux rayons gamma

Onatola O.A, Owoeye O, Elumelu T.N, Shokunbi M.T and Malomo O.A

Department of Anatomy, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

Department of Radiotherapy, College of Medicine/University College Hospital, Ibadan, Nigeria

Department of Surgery, University of Ibadan/University College Hospital, Ibadan, Nigeria

## Abstract

The possible radioprotective effect of Immunocal® (whey protein)] supplement and dexamethasone on gamma-irradiated cerebellar tissue of Wistar rat was investigated in this study. Forty male albino rats were acclimatized and randomized into four groups of 10 animals each. Group I rats served as control; Group II: received 2.5 Gy of gamma-radiation; Group III: received Immunocal® (286mg/kg) for 14 days, then 2.5 Gy gamma rays on day 15 of experiment; Group IV: received dexamethasone (1mg/kg) i.p daily for 3 days, then 2.5 Gy gamma rays. All rats were euthanized 14 days post-irradiation. Rat brains were fixed in 10% formalin, processed with routine paraffin wax techniques and stained with Haematoxylin and Eosin. Histomorphometric studies showed that radiation significantly ( $p < 0.05$ ) reduced the thickness of both the molecular and

granular layers of the cerebellum when compared with the control group. This reduction was significantly ( $p < 0.05$ ) increased in animals pretreated with Immunocal® and dexamethasone before irradiation. The densities of the Purkinje and outer stellate cells were significantly ( $p < 0.05$ ) reduced in the irradiated animals compared with the control. The Purkinje cells and outer stellate cells were significantly increased ( $p < 0.05$ ) in animals of Radiation + Immunocal® and Radiation + Dexamethasone groups relative to the radiation group. In conclusion, data from the present study showed that pre-treatment with Immunocal® and dexamethasone before exposure to a single dose of 2 Gy of gamma radiation on the 15th day of the experiment, protected rat's cerebellum from gross and histological alterations from radiation injury.

## Commentaires du Dr Gutman

*Des chercheurs nigériens ont étudié des stratégies visant à réduire le gonflement du cerveau et les dommages causés par l'exposition aux radiations. Cette question est pertinente pour le traitement du cancer, car de nombreuses tumeurs cérébrales sont traitées par radiothérapie. Bien que tous les efforts soient faits pour concentrer le rayonnement sur la tumeur uniquement, les tissus normaux subissent inévitablement des dommages collatéraux. L'un des traitements standard de ces effets indésirables est l'utilisation de stéroïdes puissants comme la dexaméthasone. Dans cette étude, Immunocal a été comparé à la dexaméthasone dans leur capacité à limiter les dommages causés par les radiations. Immunocal s'est avéré aussi efficace que les stéroïdes pour atténuer les dommages.*

# Effets sélectifs du concentré de protéines de lactosérum sur les niveaux de glutathion et l'apoptose chez les rats atteints de tumeurs mammaires

Shih-Hsuan Cheng , Yang-Ming Tseng , Szu-Hsien Wu , Shih-Meng Tsai , Li-Yu Tsai

Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, College of Health Sciences, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung Taiwan.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung Taiwan.

Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, Taipei Veterans General, Taipei, Taiwan.

Department of Environmental and Public Health, School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, College of Health Sciences, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

## Abstract

Glutathione (GSH) plays an important role in antioxidant defense and regulation of apoptosis. GSH deficiency is related to many diseases, including cancer, and increased GSH levels in cancer cells are associated with chemotherapy resistance because of resistance to apoptosis. In this study, we investigated the effects of whey protein concentrate (WPC), a precursor of GSH, in rats with mammary tumors induced by treatment with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). DMBA treatment results in cellular changes that mimic the initiation and promotion of carcinogenesis of breast tissue. We aimed to examine the possible preventive effects of diets containing whey protein on DMBA-induced mammary tumors in rats.

The results indicate that WPC (0.334 g/kg) supplementation significantly increased the liver GSH levels by 92%, and were accompanied by low Bax/Bcl-2 ratio (from 5 to 3) and cleaved caspase-3/procaspase-3 ratio (from 2.4 to 1.2) in DMBA-treated rats. Furthermore, tumor GSH levels were decreased by 47% in WPC-supplemented rats, which resulted in increased Bax/Bcl-2 ratio (from 0.9 to 2) and cleaved caspase-3/procaspase-3 ratio (from 1.1 to 2.7). In conclusion, supplementation with WPC could selectively deplete tumor GSH levels and, therefore, WPC supplementation might be a promising strategy to overcome treatment resistance in cancer therapy.

## Commentaires du Dr Gutman

*J'insiste toujours sur l'importance des études humaines par rapport aux études animales ou de laboratoire, mais j'ai été très impressionné par ce que cette équipe taiwanaise a démontré dans un modèle animal de cancer du sein. L'une des idées fausses les plus répandues en oncologie est que le glutathion peut « nourrir » la tumeur. Bien que cela ait été démontré dans des cultures de tissus, cela n'a jamais été démontré dans des organismes vivants. Ici, le contraire a été démontré - l'utilisation de précurseurs du glutathion dans un modèle vivant augmentera les niveaux de glutathion dans les cellules normales tout en diminuant le glutathion dans les cellules cancéreuses. Ceci est conforme à d'autres études Immunocal sur le cancer.*

# L'activité nutritionnelle de la protéine active du lactosérum des souris Nude porteuses de tumeurs pancréatiques

Zhang J, Liu X, Yu W, Miao M, Shi H

Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical College/Huai'an Second People's Hospital, Emergency Department of Changhai, Affiliated Second Military Medical University, Department of biochemistry and Molecular biology College of Basic Medical Sciences Second Military Medical University, Department of Clinical Nutrition/Gastrointestinal Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University

## Abstract

**Objective:** Active whey protein preserved the active ingredients in cow milk processed with patented low temperature extraction technology. Protein contents up to 90%. In addition, it has many biological functions such as improving the nutrition status and strengthening immunity. It's one of the important components in clinical nutritional therapy. This research is to study the effect potential mechanism and potential of active whey protein on pancreatic carcinoma established in vivo model.

**Methods:** Xenotransplanted pancreatic carcinoma was established by panc-1 cell line, then divided into 3 groups, 8 mice of each randomly accordingly to the different way of nutritional intervention: standard diet group (SD group), standard diet with soy group (Soy group), standard diet with active whey protein group (ABD group). During the experiment, animals' body condition was observed, weight of nude mice, tumor size and weight were recorded. And, compared the average survival time of mice. Meanwhile, we detected

the glutathione levels in the blood and carcinoma.

**Results:** Weight loss of all mice in the three groups was observed. Weight of mice in ABD group ( $24.35 \pm 1.89$ ) g was significantly higher than SD group ( $20.04 \pm 2.41$ ) g 8 weeks after treatment ( $P < 0.05$ ). Volume and weight of mice transplanted tumor in the three groups was no statistical difference. At the end point, compared with SD group and Soy group [ $56.00 \pm 5.29$ ] d and [ $51.63 \pm 10.54$ ] d, respectively], the average survival time of mice in ABD group ( $P < 0.05$ ). The GSH level in the blood of ABD group was significantly higher than SD group and Soy group ( $P < 0.05$ ) when the level in the tumor of ABD group was lower but there was no statistical difference.

**Conclusions:** Active whey protein can prevent the weight loss in transplanted pancreatic mice, prolong the survival time, and this may be associated with preventing and curing cancer cachexia. **Key words:** whey protein, cancer, nutritional therapy, glutathione.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette équipe chinoise a greffé du tissu de cancer du pancréas sur des souris afin d'examiner l'effet d'Immunocal en tant qu'intervention. Trois groupes ont été utilisés : le premier avait un régime alimentaire standard ; le second consommait un régime alimentaire standard complété par des protéines de soja ; le troisième groupe a reçu Immunocal (appelé "ABD" en Chine). Les souris nourries avec Immunocal avaient un meilleur taux de glutathion, souffraient moins de perte de poids (cachexie cancéreuse) et survivaient beaucoup plus longtemps.*



# Le supplément de protéines de lactosérum riche en cystéines, Immunocal<sup>®</sup>, préserve le glutathion cérébral et améliore les indices cognitifs, moteurs et histopathologiques des lésions cérébrales traumatiques dans un modèle de souris à impact cortical contrôlé

<sup>1</sup>Ignowski, E, <sup>2</sup>Winter AN, <sup>3</sup>Duval N, <sup>4</sup>Fleming H, <sup>5</sup>Wallace T, <sup>6</sup>Manning E, <sup>7</sup>Koza L, <sup>8</sup>Huber K, <sup>9</sup>Serkova NJ, <sup>10</sup>Linseman DA

<sup>1,2,5,6,7</sup>University of Denver, Department of Biological Sciences, Denver, Colorado, USA

<sup>3,4</sup>University of Denver, Knoebel Institute for Healthy Aging, Denver, Colorado, USA

<sup>8,9</sup>University of Colorado Cancer Center, Aurora, Colorado, USA

<sup>10</sup>University of Denver, Department of Biological Sciences and Knoebel Institute for Healthy Aging, Denver, Colorado, USA

## Abstract

**Background:** Traumatic brain injury (TBI) is a major public health problem estimated to affect nearly 1.7 million people in the United States annually. Due to the often debilitating effects of TBI, novel preventative agents are highly desirable for at risk populations. Here, we tested a whey protein supplement, Immunocal<sup>®</sup>, for its potential to enhance resilience to TBI. Immunocal<sup>®</sup> is a non-denatured whey protein preparation which has been shown to act as a cysteine delivery system to increase levels of the essential antioxidant glutathione (GSH). Twice daily oral supplementation of CD1 mice with Immunocal<sup>®</sup> for 28 days prior to receiving a moderate TBI prevented an ~ 25% reduction in brain GSH/GSSG observed in untreated TBI mice. Immunocal<sup>®</sup> had no significant effect on the primary mechanical injury induced by TBI, as assessed by MRI, changes in Tau phosphorylation, and righting

reflex time or apnea. However, pre-injury supplementation with Immunocal<sup>®</sup> resulted in statistically significant improvements in motor function (beam walk and rotarod) and cognitive function (Barnes maze). We also observed a significant preservation of corpus callosum width (axonal myelination), a significant decrease in degenerating neurons, a reduction in Iba1 (microglial marker), decreased lipid peroxidation, and preservation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the brains of Immunocal<sup>®</sup>-pretreated mice compared to untreated TBI mice. Taken together, these data indicate that pre-injury supplementation with Immunocal<sup>®</sup> significantly enhances the resilience to TBI induced by a moderate closed head injury in mice. We conclude that Immunocal<sup>®</sup> may hold significant promise as a preventative agent for TBI, particularly in certain high risk populations such as athletes and military personnel.

## Commentaires du Dr Gutman

*En utilisant un modèle animal de traumatisme cérébral léger, l'équipe de Dan Linseman, de l'université de Denver, a examiné des souris nourries soit avec Immunocal soit avec un placebo. Lorsqu'on a recherché des marqueurs de stress oxydatif et d'autres signes de lésions cérébrales, les souris recevant Immunocal ont montré une amélioration de leur taux de glutathion. Ils ont également révélé moins de signes de lésions cérébrales microscopiques et, plus important encore, une amélioration des fonctions motrices (capacité à se déplacer) et cognitives (capacité à penser). L'équipe suggère que d'autres études soient menées dans l'espoir d'étendre ces avantages aux athlètes, au personnel militaire et aux autres personnes exposées au risque de traumatisme crânien.*

# Étude des effets de la protéine active du lactosérum sur la thérapie nutritionnelle des xénogreffes du cancer du pancréas sur des souris Nude

<sup>1</sup>Zhang J, <sup>2</sup>Liu X, <sup>1</sup>Yu WN, <sup>3</sup>Miao MY, <sup>4</sup>Shi HP

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical College, Jiangsu, China

<sup>2</sup>Emergency department of Changhai, Affiliated Second Military Medical University Shanghai, China <sup>3</sup>Department of biochemistry and Molecular biology College of Basic Medical Sciences Second Military Medical University, Shanghai, China <sup>4</sup>Department of General Surgery / Nutrition, Beijing Shijitan Hospital, CMU, Beijing, China

## Abstract

**Objective** Active whey protein preserved the active ingredients in cow milk processed with patented low temperature extraction technology. Protein contents up to 90%. In addition, It has many biological functions such as improving the nutrition status and strengthening immunity. It's one of the important components in clinical nutritional therapy. This research is to study the effect potential mechanism and potentiof active whey protein on pancreatic carcinoma established in vivo model.

**Methods** Xenotransplanted pancreatic carcinoma was established by panc-1 cell line, then divided into 3 groups, 8 mice of each randomly according to the different way of nutritional intervention: standard diet group (SD group), standard diet with soy group (Soy group), standard diet with active whey protein group (ABD group). During the experiment, animals' body condition was observed, weight of nude mice, tumor size and weight were recorded. And, compared the average survival time of mice. Meanwhile, we detected the glutathione levels in the blood and carcinoma.

**Results** Weight loss of all mice in the three groups was observed. Weight of mice in ABD group ( $24.35 \pm 1.89$ )g was significantly higher than SD group ( $20.04 \pm 2.41$ )g 8 weeks after treatment ( $P < 0.05$ ). Volumn and weight of mice transplanted tumor in the three groups was no statistical difference. At the end point, compared with the SD group and Soy group [ $(56.00 \pm 5.29)$ d and  $(51.63 \pm 10.54)$ d, respectively], the average survival time of mice in ABD group ( $62.13 \pm 2.47$ d) was significantly higher ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference between SD group and Soy group ( $P > 0.05$ ). The GSH level in the blood of ABD group was significantly higher than SD group and Soy group ( $P < 0.05$ ) when the level in the tumor of ABD group was lower but there was no statistical difference. **Conclusions** Active whey protein can prevent the weight loss in transplanted pancreatic mice, prolong the survival time, and this may be associated with preventing and curing cancer cachexia.

## Commentaires du Dr Gutman

*Ces scientifiques de Pékin ont greffé des tissus cancéreux du pancréas sur des souris. Trois groupes de traitement ont été sélectionnés au hasard : 1) régime normal, 2) régime standard avec des protéines de soja, et 3) régime standard avec Immunocal (ici appelé "ABD"). Des améliorations statistiquement significatives ont été constatées en termes de survie et de prévention de la perte de poids due au cancer dans le groupe traité par Immunocal. D'autres preuves contre le "glutathion alimentant le cancer".*

# Effets des protéines actives du lactosérum sur l'état nutritionnel et immunitaire de souris porteuses d'un cancer du sein triplement négatif grâce à la chimiothérapie

Zeng Z<sup>1</sup> Du C<sup>2</sup> Tu L<sup>1</sup> Wang L<sup>1</sup> Wang Y<sup>1</sup> Luo F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University Chengdu, China

<sup>2</sup>Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, China

## Abstract

**Purpose** To investigate the effect of active whey protein (ABD) on nutritional and immune status of mice bearing triple-negative breast cancer (TNBC) undergoing chemotherapy.

**Methods** The triple-negative breast cancer 4T1 cells were inoculated in BALB/c mice. The tumor-bearing mice were randomly divided into 4 groups with 6 mice in each group: control group, paclitaxel group, casein + paclitaxel group and ABD+ paclitaxel group. The weight of mice, volume of tumor were observed and measured. The overall survival of mice and glutathione (GSH) levels in blood and tumors were analyzed.

**Results** Weight of mice in ABD+ paclitaxel group (20.52±1.10)g was significantly higher than those of casein + paclitaxel group (19.03 ±1.76)g and paclitaxel group (18.71±0.86)g ( $P < 0.05$ ) on d31. The tumor sizes in ABD+ paclitaxel group was

lower than that in other groups ( $P < 0.05$ ). The overall survival of the ABD+ paclitaxel group was significantly longer than paclitaxel group and casein + paclitaxel group. The GSH levels in tumor tissue of ABD+ paclitaxel group, casein + paclitaxel and paclitaxel group were (34.5±18.0) μmol/L, (55.3±23.8) μmol/L and (54.9±11.7) μmol/L, respectively. However, GSH levels in blood of three groups were (19.1±0.7) μmol/L, (13.0±8.8) μmol/L and (15.2±9.7) μmol/L, respectively. There was no significant difference in GSH contents both in blood and tumor tissue among three groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Whey protein combined with chemotherapy can attenuate weight loss, improve nutritional status, inhibit tumor growth and prolong survival time in mice bearing triple negative breast cancer.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le cancer du sein a été induit sur des souris. Quatre groupes de traitement ont été sélectionnés au hasard : 1) contrôle (pas de traitement), 2) Paclitaxel (chimiothérapie), 3) Paclitaxel (chimiothérapie) avec caséine, et 4) Paclitaxel (chimiothérapie) avec Immunocal (ici appelé "ABD"). Le groupe Immunocal a obtenu les meilleurs résultats en termes de perte de poids et de survie. D'autres preuves de la compatibilité d'Immunocal et de cette chimiothérapie.*

## ÉTUDES IN VITRO EN LABORATOIRE : ÉPROUVETTES, CULTURES DE CELLULES, ETC.

Avant de s'engager dans une étude sur des animaux ou sur des humains, un travail préparatoire considérable doit être effectué pour déterminer si l'investissement important en temps, en ressources et en efforts en vaudra la peine. Des décisions importantes doivent également être prises pour déterminer s'il est éthique de soumettre des animaux vivants (y compris des humains) à des risques lors des expériences. Des études en laboratoire (« in vitro ») sont souvent exigées avant de passer aux études sur des créatures vivantes (« in vivo »).

Les études in vitro en laboratoire présentent un grand intérêt et déterminent ou orientent finalement la faisabilité d'études supplémentaires. Il est toutefois important de souligner que les résultats de ces études n'entraînent pas nécessairement une application dans le « monde réel ». Même les conclusions des essais cliniques sur des animaux ne peuvent pas s'étendre aux êtres humains vivants. La grande majorité des conclusions des études in vitro finissent par ne pas s'appliquer aux expériences sur des humains.

Néanmoins, les études in vivo sur des animaux ou les études sur des humains doivent absolument se baser sur les résultats de ces expériences en laboratoire. Vous trouverez dans les pages suivantes les articles publiés qui ont servi de base aux essais cliniques d'Immunotec.



# Activité anti-VIH et anti-apoptotique du concentré de protéines de lactosérum : Immunocal®

Baruchel S, Olivier R, Wainberg M

Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Objectives:** The in vivo glutathione (GSH) promoting activity of undenatured Whey protein concentrate (WPC) has already been demonstrated. Here we demonstrate the anti HIV and anti Apoptotic activity of a WPC product termed Immunocal and its relation with GSH synthesis.

**Methods:** Immunocal is produced in linear fashion in order to maintain proteins in a non denatured form and to preserve their glutamyl cysteine residues. We tested the in vitro anti-HIV activity on cord blood mononuclear cells and MT 4 cells by studying each of reverse transcriptase (RT) activity, p24 antigen production, and syncytium formation. GSH was measured by spectrophotometric recycling assay. Apoptosis was evaluated by flow cytometry on PBMC from HIV infected individuals (cells were stained with acridine orange and ethidium bromide) (n = 6).

**Results:** An anti HIV activity was found at WPC concentrations between 100 micrograms/ml and 500 micrograms/ml. Inhibition of syncytium formation occurred with a IC50 of 150 micrograms/ml. PBMCs cultured with these WPC concentrations (N=3) had a statistically significant increase in GSH synthesis when compared to untreated cells, 9.6 +/- 1.5 vs 5.4 +/- nmoles/10(7) cells, p = 0.01. HIV infected PBMCs cultured in the presence of 100 micrograms/ml of WPC were less prone to die of apoptosis than untreated cells, 15% +/- 2.6 vs 37% +/- 2.4 p <0.001.

**Conclusion:** Immunocal (WPC) possesses antiviral and anti-apoptotic activities which may be related to its glutathione promoting activity. A clinical trial is currently going on with children with AIDS and wasting syndrome.

## Commentaires du Dr Gutman

*S'appuyant sur les résultats prometteurs de précédentes études menées avec Immunocal, ces éminents chercheurs de l'Université McGill ont conçu cette étude cellulaire in vitro pour déterminer si Immunocal pouvait déclencher une activité antivirale en augmentant les niveaux de glutathion. L'hypothèse a été confirmée, ce qui a encouragé la poursuite des études humaines déjà en cours sur le sida pédiatrique.*

# Modulation sélective in vitro de la GSH cellulaire par un isolat de protéine de lait natif humanisé dans des cellules normales et un modèle de carcinome mammaire de rat

Sylvain Baruchel & Ginette Viau

Department of Pediatrics and Oncology and Montreal Children's Research Institute, McGill University, Montreal, Canada

## Abstract

We report the in vitro selective inhibitory activity of a humanized whey protein concentrate Immunocal™ on growth of mammary carcinoma cells and Jurkat T cells in comparison to normal peripheral blood mononuclear cells. We related this inhibitory activity to a selective depletion of intracellular glutathione synthesis. The use of humanized whey protein concentrate as a food supplementation may have direct implication in clinical trials with adjuvant chemotherapy.

Glutathione accounts for more than 90% of total intracellular non-protein sulfhydryl and is critical in a variety of cellular defense functions including protection from toxic oxygen species and detoxification of various xenobiotics. Tumor cell GSH concentration may be among the determinant of the cytotoxicity of many chemotherapeutic agents, and an increase in GSH concentration appears to be at least one of the mechanisms of acquired drug resistance to chemotherapy.

GSH may be increased by different methods including delivery of L-Cystine, a rare limiting amino acid in GSH synthesis. This is difficult since cysteine is toxic, it is not transported

efficiently into cells, and is oxidized spontaneously at neutral pH.

Attempts to cancer treatment based on modulation of GSH concentration in tumor cells must take into consideration the glutathione status and the rate of GSH synthesis in these cells. It is well known that rapid GSH synthesis in tumor cells is associated with high rates of cellular proliferation. Depletion of tumor GSH in vivo decreases the rate of cellular proliferation and inhibits cancer growth. In practice it is difficult to reduce GSH sufficiently in a tumor in vivo without placing the normal tissue at risk.

Numerous studies have demonstrated that GSH can be differently manipulated in normal versus tumor cell line. Dependent upon the method of GSH manipulation protection could be demonstrated in normal but not in tumor cell line.

In this report we demonstrate that it is possible to selectively modulate in vivo GSH synthesis in normal cells compared to cancer cells with a humanized Whey Protein Concentrate (HWPC) and that this selective GSH modulation has an impact on cells proliferation.

## Commentaires du Dr Gutman

*Les docteurs Baruchel et Viau ont été parmi les premiers à observer ce que l'on a appelé plus tard la "modulation sélective", en utilisant des précurseurs du glutathion pour montrer comment les niveaux de glutathion augmentent et diminuent dans les cellules normales et cancéreuses. On considère généralement que les cellules tumorales contiennent de grandes quantités de glutathion, ce qui les protège contre la chimiothérapie. La question s'est posée : "Le glutathion ou ses précurseurs pourraient-ils rendre ces cellules cancéreuses résistantes au traitement ? Cette étude démontre que lorsque les cellules cancéreuses sont déjà riches en glutathion, le fait de les "pousser" à en produire davantage déclenche une "inhibition de rétroaction négative", ce qui diminue la production de glutathion. Les cellules normales - souvent pauvres en glutathion à cause du cancer - absorbent maintenant ces précurseurs, régulant à la hausse leur propre production de glutathion et augmentant la résistance des tissus sains à la chimiothérapie. Cela explique le terme de "modulation sélective", selon lequel les niveaux de glutathion diminuent dans les cellules cancéreuses et augmentent dans les cellules normales, comme le démontre élégamment cette étude.*

# Renforcer l'effet de l'isolat de protéine de lactosérum breveté (Immunocal®) sur la cytotoxicité des médicaments anticancéreux

Wayne Y. Tsai, Wen-Huei Chang, Ching-Hsein Chen, and Fung-Jou Lu

Department of Biochemistry, College of Medicine National Taiwan University, Taipei, Taiwan, R.O.C.

## Abstract

To determine the enhancing effect of a whey protein isolate on the cytotoxicity of a potential anti-cancer drug, baicalein, human hepatoma cell line HepG2 was assigned to grow in different media for four days, followed by the investigation of cell growth and apoptosis. Excluding the control group with normal medium, other three treatment media included whey protein isolate (marketed as Immunocal®) medium, baicalein medium, and combined medium containing both Immunocal® and baicalein. MTT assay indicated that cells grew in combined medium had a significantly lower survival rate compared to the cells grew in baicalein medium; in contrast, for the cells grew in Immunocal® group, there was no significant difference on survival rate. In the investigation of apoptosis,

compared to the cells in baicalein medium, cells in combined medium showed a higher phosphatidylserine exposure, lower mitochondrial transmembrane potential and nearly 13 times more cells were detected undergoing apoptosis. We also demonstrated that Immunocal® was able to reduce glutathione in HepG2 by 20% to 40% and regulated the elevation of glutathione, which was in response to baicalein. In conclusion, Immunocal® seemed to enhance the cytotoxicity of baicalein by inducing more apoptosis, this increase in apoptotic cells may be in association with the depletion of GSH in HepG2. This is the first study to demonstrate, in vitro, that Immunocal® may function as an adjuvant in cancer treatments.

## Commentaires du Dr Gutman

*Tsai et son équipe se sont demandé si les cellules cancéreuses pouvaient se nourrir des précurseurs du glutathion et ainsi se protéger de la réponse immunitaire. Cette première étude d'Immunocal à Taïwan établit clairement que "Non, c'est impossible". Au contraire, lorsqu'Immunocal a été introduit en laboratoire sur des cellules hépatiques cancéreuses, les niveaux de glutathion dans les cellules ont en fait diminué. Cela s'explique par des travaux antérieurs sur la "rétro-inhibition négative" du glutathion dans les cellules tumorales. En outre, les cellules cancéreuses exposées à Immunocal ont subi des dommages plus importants que d'habitude lorsqu'elles ont été soumises à une chimiothérapie. Ce sont là des arguments convaincants en faveur de l'utilisation du glutathion dans la thérapie anticancéreuse.*

# Le concentré de protéines de lactosérum favorise la production de glutathion (GSH) par la Gsh Reductase dans la lignée cellulaire PC12 après une exposition aiguë à l'éthanol

Tseng YM, Lin SK, Hsiao JK, Chen IJ, Lee JH, Wu SH, Tsai LY

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung 81346, Taiwan;

Institute of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung 80702, Taiwan

## Abstract

Excessive ethanol consumption may increase the production of reactive oxygen species (ROS), which results in the damage of tissues, especially the neurons and glial cells in the central nervous system (CNS). The purpose of this study is to evaluate the effects of whey protein concentrate (WPC) on the glutathione (GSH) status after acute ethanol exposure in the pheochromocytoma (PC12) cell line. In this study, we assayed the cell viability, the percentage of lactate dehydrogenase released (% LDH released), the level of GSH, and the activity of GSH reductase (GRx).

The results showed that with the supplement of WPC, the cell viability displayed no significant difference after acute exposure of ethanol in groups with or without ethanol treatment. The ethanol-induced cytotoxicity showed a slight decrease, and the level of GSH showed a significant increase. The activity of GRx significantly increased when 0.1, 10mg/ml of WPC was supplied. In conclusion, these results suggest that WPC in a moderate concentration should be a precursor agent to promote the production of GSH and will enhance the antioxidant capacity in the PC12 cell line.

## Commentaires du Dr Gutman

*L'alcool augmente le stress oxydatif et les dommages causés par les radicaux libres et peut conduire à la mort (apoptose) de ces cellules. Cette étude de culture cellulaire ("éprouvette"), réalisée à Taïwan, a examiné les effets délétères potentiels de l'alcool sur les cellules humaines. L'exposition d'une lignée cellulaire spécifique (PC12) à Immunocal a augmenté à la fois leurs paramètres de glutathion et leur fonction antioxydante.*



# Effets des cellules mononucléaires du sang périphérique humain (PBMC en anglais) prétraitées au lactosérum (WPC en anglais) sur les dommages oxydatifs

Tseng YM, Chen SY, Chen CH, Jin YR, Tsai SM, Chen IJ, Lee JH, Chiu CC, Tsai LY

Institute of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

## Abstract

Excessive alcohol consumption can induce apoptosis in a variety of tissues and influence the antioxidant status in peripheral blood mononuclear cells (PBMC). This paper investigates the effects of whey protein concentrate (WPC) pretreated in PBMC on the apoptosis and antioxidant status after the treatment of alcohol. The results show that the percentages of apoptotic cells in the alcohol-treated group were higher than those in the group without alcohol treatment. Additionally, there was higher glutathione (GSH) peroxidase (GPx) activity when the PBMC were treated with 300 mg/dL of alcohol. With regards to the activity of GSH reductase (GRx), there was higher

activity in the group pretreated with WPC than in the group with the treatment of alcohol only. On the contrary, the levels of GSH were reduced after the treatment of alcohol, but there was a higher level of GSH in the group pretreated with WPC. In this study, it was found that the increased level of GSH in PBMC might not be attributed to the effect of GRx because there was still a higher level of GSH in the group with the treatment of WPC and BCNU (a GRx inhibitor) in this study. The results indicated that PBMC pretreated with WPC might ameliorate alcohol-induced effects such as imbalance of the antioxidant status.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette étude de culture cellulaire ("éprouvette") a été conçue à Taïwan pour étudier les effets délétères potentiels de l'alcool sur les globules blancs humains. L'alcool augmente le stress oxydatif et les dommages causés par les radicaux libres et peut entraîner la mort (apoptose) de ces cellules. L'exposition de ces cellules à Immunocal a à la fois augmenté leurs paramètres de glutathion et les a protégées des dommages.*

# Le concentré de protéines de petit-lait rend les cellules MDA-MB-231 sensibles à la rapamycine en modifiant l'état d'oxydoréduction cellulaire et en activant la signalisation GSK3 $\beta$ / mTOR

Shih-Hsuan Cheng, Yang-Ming Tseng, Szu-Hsien Wu, Shih-Meng Tsai & Li-Yu Tsai

Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, College of Health Sciences, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

Department of Surgery, School of Medicine, National Yang Ming University, Taipei, Taiwan.

Department of Environmental and Public Health, School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

## Abstract

Whey protein concentrate (WPC) is an amino acid-rich supplement that has been shown to increase cellular antioxidant capacity. Mammalian target of rapamycin (mTOR) is a crucial regulator of signaling in mammalian cells, and serves as a therapeutic target for triple-negative breast cancer (TNBC). This study was designed to investigate the effect of combining WPC with rapamycin on MDA-MB-231 human breast cancer cells. These cells were found to be insensitive to rapamycin and exhibited higher glutathione (GSH) and reactive oxygen species levels than non-tumorigenic MCF-10A cells. However, for MDA-MB-231 cells, the half maximal inhibitory concentration of rapamycin was

lower when this drug was administered in combination with WPC than when used alone. Furthermore, combining WPC with rapamycin depleted GSH levels and reduced Nrf2 nuclear accumulation. In addition, WPC activated GSK3 $\beta$ /mTOR signaling, and GSK3 $\beta$  appeared to be involved in the WPC-mediated Nrf2 reduction and mTOR activation. In conclusion, WPC induced rapamycin sensitivity in MDA-MB-231 cells by altering their redox state and activating GSK3 $\beta$ /mTOR signaling. These results not only suggest a novel therapeutic approach for breast cancer treatment, but also provide insight into the critical pathways affecting the resistance to mTOR inhibition observed in a subgroup of TNBC patients.

## Commentaires du Dr Gutman

*Ayant déjà produit des études antérieures sur Immunocal, cette équipe a poursuivi son excellent travail en élaborant sur les voies métaboliques biochimiques impliquées dans la progression du cancer. En utilisant une lignée cellulaire humaine de cancer du sein, ils ont étudié la combinaison d'Immunocal avec la rapamycine (un nouvel agent chimiothérapeutique). Cette combinaison s'est avérée plus efficace que la rapamycine seule, offrant ainsi une stratégie de traitement potentiellement améliorée pour le cancer du sein.*

# Un supplément de lactosérum riche en cystéines (Immunocal®) assure une neuroprotection in vitro contre divers agents induisant le stress oxydatif en préservant le glutathion cellulaire

<sup>1</sup>Winter AN, <sup>1</sup>Ross EK, <sup>1</sup>Daliparthi V, <sup>1</sup>Sumner WA, <sup>1</sup>Kirchhof DM, <sup>1</sup>Manning E, <sup>1</sup>Wilkins HM, <sup>1,2</sup>Linseman DA

<sup>1</sup>Department of Biological Sciences, University of Denver, Denver, Colorado

<sup>2</sup>Knoebel Institute for Healthy Aging, University of Denver, Denver, Colorado

## Abstract

Oxidative stress is a principal mechanism underlying the pathophysiology of neurodegeneration. Therefore, nutritional enhancement of endogenous antioxidant defenses may represent a viable treatment option. We investigated the neuroprotective properties of a unique whey protein supplement (Immunocal®) that provides an essential precursor (cystine) for synthesis of the endogenous antioxidant, glutathione (GSH). Primary cultures of rat cerebellar granule neurons (CGNs), NSC34 motor neuronal cells, or HT22 hippocampal cells were preincubated in medium containing Immunocal and then subsequently treated with agents known to induce oxidative stress. Immunocal protected CGNs against neurotoxicity induced by the Bcl-

2 inhibitor, HA14-1, the nitric oxide donor, sodium nitroprusside, CuCl<sub>2</sub>, and A1C13. Immunocal also significantly reduced NSC34 cell death due to either H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> or glutamate and mitigated toxicity in HT22 cells overexpressing  $\mu$ -amyloid 1-42. The neuroprotective effects of Immunocal were blocked by inhibition of  $\mu$ -glutamylcysteine ligase, demonstrating dependence on de novo GSH synthesis. These findings indicate that sustaining GSH with Immunocal significantly protects neurons against diverse inducers of oxidative stress. Thus, Immunocal is a nutritional supplement worthy of testing in preclinical animal models of neurodegeneration and in future clinical trials of patients afflicted by these diseases.

## Commentaires du Dr Gutman

*Ces neuroscientifiques très actifs de l'université de Denver soulignent que de nombreuses maladies neurodégénératives partagent deux caractéristiques : un stress oxydatif élevé et un faible taux de glutathion. Lorsqu'ils ont été exposés à des agents oxydants et à des dommages causés par les radicaux libres, les tissus de cellules cérébrales cultivés en laboratoire et incubés dans une solution Immunocal ont donné de bien meilleurs résultats que les cultures de cellules non traitées. Ces résultats prometteurs seront étudiés plus avant dans le cadre d'études in vivo (en direct).*

## **DOCUMENTS THÉORIQUES, ARTICLES D'OPINION, CRITIQUES**

La science. Un domaine d'analyse rigide à la recherche de preuves. Il semble n'y avoir que très peu de place pour la créativité et l'imagination, mais c'est plutôt le contraire. La science est basée sur la validation d'une « théorie » ou d'une « hypothèse ». La formulation de telles idées nécessite généralement une bonne dose d'inspiration et d'ingéniosité. Les histoires de grands scientifiques ayant découvert leurs idées en rêve, en se reposant ou même sous l'effet de drogues abondent. La théorie de la relativité d'Einstein est le résultat de ses « expériences en pensée », alors qu'il rêvassait pendant son travail au bureau des brevets.

Les théories servent de base pour formuler une hypothèse qui peut par la suite être testée en utilisant une méthode scientifique. Vous trouverez dans les pages qui suivent des articles publiés par des scientifiques incroyablement visionnaires qui ont collaboré avec Immunotec et dont le travail a été essentiel à la mise sur pied d'essais pour ce produit.

Les articles d'opinion ne suivent pas de méthode scientifique en tant que telle. Ils sont écrits pour confronter des idées, répondre à des préoccupations ou des controverses au sujet de notre base de connaissances actuelle. Même s'il est difficile d'éviter complètement les partis pris dans ce genre d'articles, ils représentent un effort pour faire la lumière sur de nombreuses questions ou pour les régler.

Enfin, les critiques sont très utiles pour interpréter les opinions collectives formulées dans de nombreux articles de recherche déjà publiés. Même si de nombreuses personnes croient que la recherche permet de fournir une « preuve », une certitude absolue est généralement impossible. Il est possible de trouver plusieurs résultats qui semblent suggérer des réponses qui se contredisent totalement entre elles. Une critique tente d'établir un consensus sur ces sujets. Une bonne critique souligne que ces différences existent et fait généralement des suggestions sur les stratégies de recherche qui pourraient être utilisées pour se rapprocher de la « vérité » à l'avenir.

J'espère que ces articles vous intéresseront!

# Traits évolutifs des protéines du lait humain

Bounous G1, Kongshavn PA, Taveroff A, Gold P

Montreal General Hospital Research Institute, Quebec, Canada

## Abstract

Human milk has the lowest concentration of protein of any mammalian species. Since the rate of growth of the offspring is negatively related to the protein content of the milk, the time required to double the birth weight is greater in the infant than in any other mammal in which it has been measured. Similarly, in weaned animals, a low protein diet increases the time required to reach maximal growth, senescence and natural death. Human milk protein has the highest whey protein to casein ratio than the milk of any other mammalian species. Our previous experiments have shown that mice fed a 20% whey protein diet exhibit increased resistance to *Streptococcus pneumoniae* and a humoral immune response significantly higher than that of mice fed most of the commercially available

animal and plant proteins in nutritionally similar and adequate formula diets. Other studies have demonstrated that mean and maximal longevity of hamsters fed a 20% whey protein diet is increased in comparison with those fed commercial laboratory feed or a supplemented casein diet of similar nutritional efficiency. Thus, the low protein content and the prevalence of whey protein, which are characteristic features of human milk, are both associated with slow body growth and increased longevity. For human infants, mother's milk is the first and, for most, the only food ingested for a considerable period of time. We, therefore, propose that a trace of Nature's design for the offspring and the evolution of the species can be found in mother's milk.

## Commentaires du Dr Gutman

*C'est un article théorique fascinant dans lequel le Dr Bounous examine la variété des protéines du lait des mammifères. Il souligne que a) le lait humain a la plus faible concentration de protéines (ce qui explique peut-être pourquoi les humains mettent tant de temps à atteindre l'âge adulte), et 2) le lait humain a la plus forte concentration de lactosérum par rapport à la caséine. Le point de vue du Dr Bounous est que la prépondérance du lactosérum dans le lait humain peut contribuer à expliquer le développement lent des nourrissons humains et la longévité de l'espèce humaine.*

# Les protéines du lactosérum dans la prévention du cancer

G. Bounous\*, G. Batist\*\* and P. Gold\*\*\*

\*Professor of Surgery, McGill University, and Career Investigator of the Medical Research Council of Canada,

\*\*Director, Experimental Therapeutics, Department of Oncology, McGill University,

\*\*\*Chairman, Department of Medicine, McGill University, and Physician-in-Chief, The Montreal General Hospital

## Abstract

Epidemiological and experimental studies suggest that dietary milk products may exert an inhibitory effect on the development of several types of tumors. Some recent experiments in rodents indicate that the antitumor activity of the dairy products is in the protein fraction and more specifically in the whey protein component of milk. We and others have demonstrated that whey

protein diets result in increased glutathione (GSH) concentration in a number of tissues, and that some of the beneficial effects of whey protein intake are abrogated by inhibition of GSH synthesis. Whey protein is particularly rich in substrates for GSH synthesis. We suggest that whey protein may be exerting its effect on carcinogenesis by enhancing GSH concentration.

## Commentaires du Dr Gutman

*Gerry Batist était un éminent oncologue et chercheur canadien, tandis que le Dr Phil Gold était chef du service de médecine de l'Hôpital général de Montréal. Dans cet article, ils se joignent au Dr Bounous et à ses collègues pour passer en revue les recherches qui ont été menées au début du développement d'Immunocal. Ils identifient les composants de la protéine du lactosérum responsables de l'augmentation du glutathion et ouvrent une discussion sur la manière dont elle pourrait être utilisée pour combattre le cancer. L'équipe a ensuite demandé et obtenu des brevets internationaux pour l'utilisation d'Immunocal dans le traitement du cancer.*

# Place pour une thérapie antioxydante dans l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

S. Baruchel<sup>1,2</sup> G. Bounous<sup>2</sup>, P. Gold<sup>2</sup>

<sup>1</sup>McGill University, Department of Pediatrics; McGill AIDS Centre, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>McGill University, Department of Medicine; McGill AIDS Centre, Montreal, Quebec, Canada

---

## Abstract

Oxidative stress, a known activator of HIV replication in vitro, has a potential role as a cofactor of HIV disease progression. Arguments supporting the role of oxidative stress as a cofactor in HIV activation are summarized in this review. The role of intracellular antioxidants such

as glutathione (GSH), and drugs and nutraceutical agents promoting GSH synthesis, are discussed. The review also includes the early results of nutritional interventions based on a diet enriched with Immunocal<sup>®</sup>, a whey protein concentrate prepared in a proprietary manner.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le virus du sida est connu pour se développer même dans un environnement de stress oxydatif et de radicaux libres. Cette étude examine le potentiel d'Immunocal à supprimer sa croissance, et constitue les conclusions préliminaires de l'Université McGill avec ce qui était alors un nouveau précurseur du glutathion.*

# Modulation nutraceutique du glutathion avec un isolat de protéine de sérum de lait maternel humanisé, Immunocal™ : Application dans le domaine du sida et du cancer

S. Baruchel\*, G. Viau\*, R. Olivier\*\*, G. Bounous\*\*\*, M.A. Wainberg\*\*\*\*

\*McGill University – Montreal Children's Hospital Research Institute, Montreal, Quebec, Canada, \*\*Pasteur Institute Paris, France, \*\*\*Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada, \*\*\*\*Jewish General Hospital, Lady Davis Institute, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

The biological activity of the proteins isolated from cow's milk in Immunocal™ depends on the preservation of those labile proteins which share with the predominant human milk proteins the same extremely rare glutathione (GSH)-promoting components. Cellular GSH depletion has been implicated in the pathogenesis of a number of degenerative conditions and disease states including Parkinson's, Alzheimer's, arteriosclerosis, cataracts, cystic fibrosis, malnutrition, aging, AIDS, and cancer.

This newly discovered nutraceutical modulation of GSH by the use of humanized native milk serum protein isolate of bovine origin in AIDS and cancer may well find other applications in disease where oxidative

stress and pathology of GSH metabolism are largely implicated. In a pilot study, this type of whey protein concentrate was found to be well tolerated in children with AIDS and wasting syndrome and was found associated with an improvement of the nutritional status of the patient. Moreover, the GSH promoting activity on the peripheral blood lymphocyte of this protein concentrate was validated in patients with initial low GSH levels. Extensive pharmacoepidemiological study of GSH metabolism and standardized methods of measurement of intracellular GSH applicable in clinical trials are needed in order to better define the clinical application of this new type of therapy.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet article a été publié pour la première fois dans un livre compilé par le Dr Luc Montagnier, le découvreur du virus du sida et lauréat du prix Nobel de médecine 2008. Le Dr Montagnier avait déjà étudié les travaux antérieurs sur les patients atteints du VIH/sida avec Immunocal, et les avait mis en évidence dans son discours d'ouverture d'une conférence internationale sur le sida au Japon. Un proche collègue travaillant avec lui à l'Institut Pasteur de Paris, le Dr Richard Olivier, a poursuivi ces recherches en collaboration avec l'équipe initiale de McGill qui étudiait Immunocal. Parmi ces auteurs, Sylvain Baruchel était un éminent oncologue pédiatrique qui a étudié Immunocal dans les cancers de l'enfant, et le Dr Wainberg a rempli plusieurs mandats en tant que président d'une fondation internationale de recherche sur le sida. Cet article passe en revue certains des essais cliniques qui ont testé Immunocal dans le domaine du sida et du cancer.*



# Compétition pour les précurseurs du glutathion entre le système immunitaire et le muscle squelettique : Pathogenèse du syndrome de fatigue chronique

G. Bounous<sup>1</sup>, J. Molson<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Former Professor, Department of Surgery, McGill University, and career Investigator of the Medical Research Council of Canada

<sup>2</sup>1994 Quebec Cycling Champion, Road and Time Trial

## Abstract

The chronic fatigue syndrome (CFS) is typically associated or follows a recognized or presumed infection. Abnormalities of both humoral and cellular immunity have been demonstrated in a substantial proportion of patients with CFS. The most consistent findings are of impaired lymphocyte responses to mitogen. As an antioxidant, glutathione (GSH) is essential for allowing the lymphocyte to express its full potential without being hampered by oxiradical accumulation. Hence, protracted challenge of the immunocytes may lead

to cellular GSH depletion. Because GSH is also essential to aerobic muscular contraction, an undesirable competition for GSH precursors between the immune and muscular systems may develop. It is conceivable that the priority of the immune system for the survival of the host has drawn to this vital area the ever-diminishing GSH precursors, thus depriving the skeletal muscle of adequate GSH precursors to sustain a normal aerobic metabolism resulting in fatigue and eventually myalgia.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le Dr Gustavo Bounous et John Molson avaient communiqué avec le Dr Paul Cheney à la fin des années 1990. Le Dr Cheney, membre de l'équipe qui a inventé le terme "syndrome de fatigue chronique", venait de terminer avec succès plusieurs séries de traitements de ses patients atteints du SFC en utilisant Immunocal. Ils ont pu constater que la stratégie a fonctionné, mais pas pourquoi. Cet article théorique a été l'un des premiers à réfléchir à la question.*

# Fonctions thérapeutiques des protéines de lactosérum (Turquie)

Dr. Emin YILMAZ

Canakkale Onsekiz Mart University. Faculty of Food Engineering. Canakkale. Turkey.

## Abstract

Recent studies have indicated that whey proteins show some very important therapeutic functions. The antioxidant properties of these protein isolates are essential for nutrition. Similarly, their protective functions against tumor mutagenesis and cancer are considered significant by medical researchers. Due to

the growth factors found in the isolate, they might be used to treat atrophic and inflammatory diseases such as ulcer and colitis. Currently, the challenge lies in the production of these protein isolates without denaturation using most economical technologies. More clinical research is needed.

## Commentaires du Dr Gutman

*Travaillant au sein d'une importante faculté de sciences alimentaires, ce chercheur turc souhaitait passer en revue les applications cliniques potentielles des protéines de lactosérum afin de trouver des débouchés pour l'industrie laitière. Comme on pouvait s'y attendre, la majorité des articles cités dans la revue étaient ceux des scientifiques d'Immunoal, qui à l'époque étaient clairement en avance sur tous les autres chercheurs dans ce domaine. L'auteur, le Dr Elmin Yilmaz, avait tout à fait raison d'affirmer que « d'autres recherches étaient nécessaires », car le problème restait de savoir comment adapter cette technologie à une utilisation commerciale. Les technologies réellement peu coûteuses permettant de produire des isolats de protéines de lactosérum non dénaturés sont encore insaisissables.*

# Le système des antioxydants

Research and Development Department Immunotec Research Ltd., Vaudreuil-Dorion, Quebec, Canada

---

## Abstract

The glutathione (GSH) antioxidant system is the principal protective mechanism of the cell and is a crucial factor in the development of the immune response by the immune cells. Experimental data demonstrate that a cysteine-rich whey protein concentrate represents an effective cysteine delivery

system for GSH replenishment during the immune response. Animal experiments showed that the concentrates of whey protein also exhibit anticancer activity. They do this via the GSH pathway, the induction of p53 protein in transformed cells and inhibition of neoangiogenesis.

## Commentaires du Dr Gutman

*Dans ce court article théorique, le Dr Gustavo Bounous et John Molson soulignent le rôle du glutathion en tant qu'antioxydant clé dans la réponse immunitaire soutenue. Ils passent en revue certains travaux antérieurs, dans lesquels Immunocal a été utilisé pour déclencher une activité anticancéreuse.*

# Pathogénèse moléculaire et prévention du cancer de la prostate

G. Bounous, D. Beer

Research and Development Department, Immunotec Research Ltd., Vaudreuil-Dorion, Quebec, Canada

---

## Abstract

Studies in laboratory animals indicate inhibition of chemically-induced carcinoma by cystine-rich diets enhancing the cysteine-GSH antioxidant system. The progression of carcinoma of the prostate is also inhibited by these diets, which were later found to raise the level of GSH in the prostate epithelium of man. New data presented at the July 13, 2003 meeting of the American Association for Cancer

Research indicates that higher levels of total cysteine in plasma may predict a reduced risk for breast cancer. This prospective investigation was conducted among 32,000 women in the Nurses Health study. The previously reported prostate cancer data appears then not to be strictly gender-related as the antioxidant role of the cysteine – GSH system may also apply to breast cancer prevention.

## Commentaires du Dr Gutman

*Dans cette discussion théorique, le Dr Bounous suggère que tout comme des niveaux de cystéine plus élevés réduisent le risque de développer un cancer du sein, la protection peut également s'étendre au cancer de la prostate. Lors de recherches ultérieures, son équipe a signalé une amélioration des valeurs du PSA (un test sanguin pour le cancer de la prostate) grâce à Immunocal.*

# Stress oxydatif et vieillissement : Le vieillissement est-il un syndrome de carence en cystéine ?

W. Dröge

Division of Redox Physiology and Aging Research, Deutsches Krebsforschungszentrum,  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany

## Abstract

Reactive oxygen species (ROS) are constantly produced in biological tissues and play a role in various signaling pathways. Abnormally high ROS concentrations cause oxidative stress associated with tissue damage and dysregulation of physiological signals. There is growing evidence that oxidative stress increases with age. It has also been shown that the life span of worms, flies and mice can be significantly increased by mutations, which impede the insulin receptor signaling cascade. Molecular studies revealed that the insulin-independent basal activity of the insulin receptor is increased by ROS and downregulated by certain antioxidants. Complementary clinical studies confirmed that supplementation

of the glutathione precursor cysteine decreases insulin responsiveness in the fasted state. In several clinical trials, cysteine supplementation improved skeletal muscle functions, decreased the body fat/lean body mass ratio, decreased plasma levels of the inflammatory cytokine tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), improved immune functions, and increased plasma albumin levels. As all these parameters degenerated with age, these findings suggest: (i) that loss of youth, health and quality of life may be partly explained by a deficit in cysteine and (ii) that the dietary consumption of cysteine is generally suboptimal and everybody is likely to have a cysteine deficiency sooner or later.

## Commentaires du Dr Gutman

*Dans cet article théorique, Wulf Dröge, spécialiste de l'anti-âge, attire l'attention sur la théorie acceptée selon laquelle le stress oxydatif et les dommages causés par les radicaux libres sont les principaux responsables du processus de vieillissement. Il souligne que des études antérieures ont démontré comment le précurseur du glutathion, la cystéine, a réussi à inverser des symptômes du vieillissement tels que la masse musculaire, l'augmentation de l'inflammation, le compromis immunitaire et d'autres paramètres. Il suggère que la jeunesse et la qualité de vie sont perdues en partie à cause de la baisse des taux de cystéine et de glutathion qui sont bien documentés dans le vieillissement.*

# Comité de nutrition du groupe d'oncologie pédiatrique (COG en anglais)

Paul C. Rogers, MB ChB, MBA<sup>1</sup> Steven J. Melnick, MD, PhD<sup>2</sup>, Elena J. Ladas, MS<sup>3</sup>  
Jacqueline Hamilton, MD<sup>4</sup> Jacques Baillargeon, PhD<sup>5</sup> and Nancy Sacks, MS<sup>6</sup>

<sup>1</sup>British Columbia Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada,

<sup>2</sup>Miami Children's Hospital, Miami, Florida,

<sup>3</sup>Columbia University, Children's Hospital of New York, NY,

<sup>4</sup>Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada,

<sup>5</sup>University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas,

<sup>6</sup>The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

## Abstract

Children's Oncology Group (COG) Nutrition Committee was established to further the knowledge of nutrition in children with cancer by education and conduct of clinical trials. A survey of COG institutions revealed lack of conformity in evaluation and categorization of nutritional status, and criteria for nutritional intervention. The Committee subsequently established specific categories of malnutrition (Underweight and Overweight) based on ideal body weight or body mass index. An algorithm was developed as a guideline for nutritional intervention as well as references and resources for determining estimated needs. The Committee

embarked on concepts for clinical trials of nutritional interventions. The first pilot study, evaluating the feasibility of using an immunoneutraceutical precursor for glutathione production, has been completed. The study showed weight gain and improvement in glutathione status. A pilot trial of proactive enteral feeding for patients at high risk of malnutrition has commenced. The Committee believes that nutrition is relevant to all aspects of cancer control. The paucity of nutritional investigation in children with cancer needs to be rectified. Key words: cancer, children; nutrition.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le "Children's Oncology Group" est une organisation nord-américaine qui examine l'efficacité de la nutrition dans le traitement du cancer pédiatrique et dans les essais cliniques. Cet article rend compte de leur première expérience pilote. Les enfants nourris avec Immunocal ont connu une augmentation du taux de glutathion. Plus important encore, ils ont pris du poids, un facteur de survie crucial. Ce rapport a servi de tremplin pour d'autres études.*

# La signalisation des récepteurs d'insuline aberrants et l'homéostasie des acides aminés comme cause majeure du stress oxydatif lié au vieillissement ?

W. Dröge<sup>1</sup> R. Kinscherf<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Research & Development, Immunotec Inc., Vaudreuil, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of Anatomy & Developmental Biology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

## Abstract

The mechanisms leading to the increase in free-radical-derived oxidative stress in “normal aging” remained obscure. Here we present our perspective on studies from different fields which reveal a previously unnoticed vicious cycle of oxidative stress. The plasma cysteine concentrations during starvation in the night and early morning hours (the postabsorptive state) decreases with age. This decrease is associated with a decrease in tissue concentrations of the cysteine derivative and quantitatively important antioxidant glutathione. The decrease in cysteine reflects changes in the autophagic protein catabolism which normally ensures free amino acid homeostasis during starvation. Autophagy is negatively regulated by the insulin receptor signaling cascade,

which is enhanced by oxidative stress in the absence of insulin. This synopsis of seemingly unrelated processes reveals a novel mechanism of progressive oxidative stress in which decreasing antioxidant concentrations and increasing basal (postabsorptive) insulin receptor signaling activity compromise not only the autophagic protein catabolism but also the activity of FOXO transcription factors, i.e. two functions which were found to have an impact on lifespan in several animal models of aging. In addition, the aging-related decrease in glutathione level is likely to facilitate certain “secondary” disease-related mechanisms of oxidative stress. Studies on cysteine supplementation show therapeutic promise.

## Commentaires du Dr Gutman

*Les docteurs Dröge et Kinsharf sont des autorités reconnues dans le domaine du vieillissement, du stress oxydatif et de l'anti-âge. Dans cet article, ils passent en revue les preuves que les dommages causés par les radicaux libres affectent la signalisation de l'insuline, ce qui entraîne une perte de muscles et de protéines. Ils défendent l'idée que l'un des mécanismes sous-jacents du vieillissement est la baisse des niveaux de glutathion et de cystéine.*

# Apporter des preuves à la médecine complémentaire et alternative des enfants atteints de cancer : Focus sur les thérapies liées à la nutrition

Kelly Kara M., MD

Division of Pediatric Oncology, Columbia University Medical Center, New York, New York

## Abstract

Children with cancer frequently use complementary and alternative medicine (CAM), especially in conjunction with conventional therapy. Dietary supplements are a commonly used CAM modality, with the prevalence of supplement use ranging from 35% to 50% of children with cancer in surveys completed in the United States. Less is known about the use of dietary supplements in developing countries. The evidence for some dietary supplements providing some benefit to children with cancer is reviewed. Preliminary studies have shown that antioxidant status may affect chemotherapy tolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. Other supplements, including TRAUMEEL S<sup>®</sup>, glutamine, vitamin E, Immunocal<sup>®</sup>, colostrum, and probiotics, may help

to reduce gastrointestinal toxicities of chemotherapy and radiation. However, more definitive evidence is needed. Most dietary supplements have not been tested adequately to determine their safety and efficacy, with even less understood about their potential interactions with conventional chemotherapy and radiation. With the greater use of dietary supplements by patients with cancer, increasing scientific attention is being paid to the investigation of these therapies. But research on dietary supplements is complex and usually more difficult than that on conventional medications. Strong research designs are critical in obtaining information that will ultimately influence clinical practice and public awareness.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet article de synthèse a été publié dans une importante revue consacrée à la leucémie/lymphome infantile qui traite de l'utilité des produits naturels (médecine complémentaire et alternative, ou traitements MCA) sur les patients atteints de ce groupe de cancers du sang. Certains de ces produits semblent atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie, notamment Immunocal. Les auteurs soulignent que ce domaine nécessite des études plus approfondies avant d'être pleinement accepté par la communauté médicale. Depuis, Immunotec a publié d'autres travaux dans ce domaine, ce qui a permis de mieux faire accepter Immunocal comme thérapie complémentaire.*



# Immunocal® et la préservation du glutathion comme nouvelle stratégie de neuroprotection pour les troubles dégénératifs du système nerveux

Ross EK<sup>1</sup>, Gray JJ, Winter AN, Linseman DA

<sup>1</sup>Department of Biological Sciences, University of Denver, Denver, Colorado, USA

## Abstract

Oxidative stress and glutathione (GSH) depletion are both recognized as significant contributors to the pathogenesis of many devastating neurodegenerative diseases. In particular, mitochondrial dysfunction leads to the aberrant production and accumulation of reactive oxygen species (ROS) which are capable of oxidizing key cellular proteins, lipids, and DNA, ultimately triggering cell death. In addition to other roles that it plays in the cell, GSH functions as a critical scavenger of these ROS. Therefore, GSH depletion exacerbates cell damage due to free radical generation. Strategies that increase or preserve the levels intracellular GSH have

been shown to act in a neuroprotective manner, suggesting that augmentation of the available GSH pool may be a promising therapeutic target for neurodegeneration. This review discusses the capacity of a cysteine-rich, whey protein supplement (Immunocal®) to enhance the de novo synthesis of GSH in neurons, and highlights its potential as a novel therapeutic approach to mitigate the oxidative damage that underlies the pathogenesis of various neurodegenerative diseases. Additionally, this review discusses various patents from 1993 to 2012 both with Immunocal® and other methods that modulate GSH in neurodegeneration.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet article passe en revue les études antérieures d'Immunocal, ainsi que les brevets délivrés pour l'utilisation d'Immunocal dans l'augmentation du glutathion. La diminution en glutathion est une caractéristique clé de nombreuses maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la SLA et d'autres. Les auteurs suggèrent que cette stratégie pourrait être une intervention potentielle et devrait être étudiée.*

# Editorial : Antioxydants thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives

Linseman DA

Department of Biological Sciences and Eleanor Roosevelt Institute, University of Denver, Denver, Colorado, USA.

Research Service, Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado, USA

## Abstract

The aberrant production of reactive oxygen species (ROS) within a cell can cause significant oxidative damage to key cellular proteins, lipids, and DNA. Harmful free radical species like ROS can be generated intrinsically via inadvertent “leakage” from the mitochondrial electron transport chain or by oxidant-generating enzymatic systems like NADPH oxidase, xanthine oxidase, glucose oxidase, or nitric oxide synthase. Alternatively, noxious free radicals can be generated by extrinsic sources such as toxins or reactive inflammatory cells. Regardless of their source, ROS and other free radical species must be scavenged by intracellular antioxidant systems to protect the cell from oxidative damage and consequent cell death. To this end, the cell has developed a large repertoire of antioxidant defense mechanisms that are normally able to

keep ROS in check; however, during many disease states these antioxidant defenses are often overwhelmed and the cell succumbs to oxidative stress. This certainly appears to be the case in many types of neurodegenerative disease including Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, Huntington’s disease, and amyotrophic lateral sclerosis, to name a few. For each of these disorders, oxidative stress is a significant factor in the neuronal death underlying disease pathogenesis. In addition, oxidative stress is hypothesized to play a substantial role in aging which is a major risk factor for neurodegeneration. Thus, it is not surprising that strategies either to bolster endogenous antioxidant defenses or to provide exogenous free radical scavengers are currently under intense investigation as potential therapies for neurodegeneration.

## Commentaires du Dr Gutman

*La revue dans laquelle paraît cet éditorial publie des stratégies nouvelles pour les traitements neurologiques. L'article a été rédigé par le Dr Dan Linseman, chercheur qui a beaucoup étudié Immunocal et les liens entre le glutathion et les troubles neurodégénératifs. Dans cet éditorial, il suggère que de telles stratégies devraient faire l'objet d'une attention accrue pour des recherches plus approfondies.*

# Progrès dans l'application du concentré de protéines de lactosérum dans le traitement des tumeurs malignes

Cai YY<sup>1</sup> Ai Z<sup>2</sup> Sun HL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jisheng Jiai Hospital, Yongchuan District, Chongqing, Chongqing, China

<sup>2</sup>Marry Health Enterprises (Chongqing) Inc., Chongqing, China

<sup>3</sup>Daping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing, China

## Abstract

As a safe and effective cysteine carrier, whey protein concentrate (WPC) effectively promote the body's glutathione synthesis thereby elevating glutathione level in serum and tissue and enhancing lymphocyte proliferation and phagocytosis, as well as T helper cells and cytotoxic activity of natural killer T cells, which finally improve the immune system. Second, as quality nitrogen source, WPC significantly improve the negative nitrogen balance of patients, stimulate muscle protein synthesis to avoid or slow down the development of the

cachexia and the resulting adverse reactions. During the process of the integrated anti-tumor treatment, the application of whey protein concentrates for malignancies may improve the patients nutritional and immune status, reduce the stress reaction of anti-tumor treatments (surgery, radiation and chemotherapy), and reduce the risk of infectious complications as well as prevent or slow down smooth muscle loss and improve the quality of life.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet article chinois passe en revue l'application de la protéine de lactosérum dans le traitement du cancer. Une erreur de traduction regrettable fait référence au lactosérum comme un "concentré" alors qu'en fait la plupart des études examinées utilisaient des isolats de lactosérum. Ils concluent que la littérature suggère des améliorations potentielles de l'état nutritionnel, de la fonction immunitaire, des mesures de la qualité de vie, du maintien du poids et des effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie.*

# Potentiel thérapeutique de l'augmentation du glutathion des patients cancéreux recevant une chimiothérapie ou une radiothérapie

Jimmy Gutman MD

Immunotec Research Inc., 300 Joseph Carrier, Vaudreuil-Dorion, Montreal, Canada

## Abstract

The majority of cancer patients receiving conventional medical therapy receive chemotherapy, radiotherapy, surgery or palliative support. Nutritional support is increasingly recognized as vital to successful treatment. Glutathione (GSH) is a naturally-occurring tripeptide in human cells that serves many important functions, including antioxidant regulation, detoxification, protein synthesis and repair, immune modulation, and redox signaling.

Altering glutathione levels has been demonstrated to have significant effects in chemotherapy/radiotherapy outcomes as well as influence on retarding cachexia. This review article summarizes some of the most notable findings, suggesting that up-regulation of glutathione through nutritional intervention has a potential to be integrated into a holistic approach to cancer treatment.

## Commentaires du Dr Gutman

*L'une des questions les plus fréquentes que je reçois, tant de la part des professionnels de la santé que des patients, est la suivante : "Le glutathion "nourrit-il" les cellules cancéreuses et pourrait-il "protéger" les cellules cancéreuses de la chimiothérapie et de la radiothérapie ? Ces questions font suite à de nombreuses études qui montrent que cela peut se produire dans des cultures cellulaires et en "éprouvette". Il convient de souligner que les études de laboratoire ne sont pas le reflet de ce qui se passe dans un être humain vivant. Je n'ai pas pu trouver une seule étude réalisée sur des humains où l'augmentation du glutathion a favorisé la croissance du cancer ou a renforcé le cancer contre le traitement. Au contraire, de nombreuses études ont montré exactement le contraire, à savoir que l'augmentation du glutathion est une stratégie valable dans le traitement du cancer. Dans cet article de synthèse, j'explique pourquoi en me basant sur toute la littérature disponible.*

# La préhabilitation trimodale pour la chirurgie colorectale atténue les pertes post-chirurgicales de masse maigre : Une analyse regroupée d'essais contrôlés randomisés

<sup>1</sup>Gillis C, <sup>2</sup>Fenton TR, <sup>3</sup>Sajobi TT, <sup>4</sup>Minnella EM, <sup>4</sup>Awasthi R, <sup>5</sup>Loiselle SE, <sup>6</sup>Lieberman AS, <sup>6</sup>Stein B, <sup>6</sup>Charlebois P, <sup>4</sup>Carli F

<sup>1</sup>Cumming School of Medicine, Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Alberta, Canada <sup>2</sup>Community Health Sciences, Institute of Public Health, Alberta Children's Hospital Research Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary, and Nutrition Services, Alberta Health Services, Alberta, Canada <sup>3</sup>Cumming School of Medicine, Department of Community Health Sciences & O'Brien Institute for Public Health, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada <sup>4</sup>Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec, Canada <sup>5</sup>Department of Nutrition and Food Services, McGill University, Montreal, Quebec, Canada <sup>6</sup>Department of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Background and Aims:** Preservation of lean body mass is an important cancer care objective. The capacity for prehabilitation interventions to modulate the lean body mass (LBM) of colorectal cancer patients before and after surgery is unknown.

**Methods:** A pooled analysis of two randomized controlled trials of trimodal prehabilitation vs. trimodal rehabilitation at a single university-affiliated tertiary center employing Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) care was conducted. The prehabilitation interventions included exercise, nutrition, and anxiety-reduction elements that began approximately four weeks before surgery and continued for eight weeks after surgery. The rehabilitation interventions were identical to the prehabilitation interventions but were initiated only after surgery. Body composition, measured using multifrequency bioelectrical impedance analysis, was recorded at baseline, pre-surgery, 4 and 8 weeks after surgery. The primary outcome was change in LBM before and after colorectal surgery for cancer. A mixed effects regression model was used to estimate changes in body mass and body composition over time controlling for age, sex, baseline body mass

index (BMI), baseline six-minute walk test (6MWT), and postoperative compliance to the interventions.

**Results:** Pooled data included 76 patients who followed prehabilitation and 63 patients who followed rehabilitation (n = 139). Neither group experienced changes in preoperative LBM. Compared to rehabilitated patients, prehabilitated patients had significantly more absolute and relative LBM at four and eight-weeks post-surgery in models controlling for age, sex, baseline BMI, baseline 6MWT, and compliance to the postoperative intervention.

**Conclusion:** Trimodal prehabilitation attenuated the post-surgical LBM loss compared to the loss observed in patients who received the rehabilitation intervention. Patients who receive neither intervention (i.e., standard of care) would be likely to lose more LBM. Offering a prehabilitation program to colorectal cancer patients awaiting resection is a useful strategy to mitigate the impact of the surgical stress response on lean tissue in an ERAS setting, and, in turn, might have a positive impact on the cancer care course.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet article passe en revue une série d'études de préhabilitation. Immunocal a été utilisé comme la composante nutritionnelle d'une intervention trimodale (nutrition, exercice et soutien psychologique). L'article conclut que les patients recevant une préhabilitation se rétablissent mieux que ceux recevant des soins standard.*

# Les précurseurs du glutathion protègent le cerveau contre les traumatismes

Koza Lilia, Daniel A. Linseman

Department of Biological Sciences, University of Denver, Denver, Colorado, USA.

Knoebel Institute for Healthy Aging, University of Denver, Denver, Colorado, USA

---

## Abstract

In the United States, approximately one-third of all injury-related deaths are due to traumatic brain injury (TBI). Anyone is at risk for TBI; however, the risk is higher for athletes in contact sports, military personnel, children and the elderly. TBI is characterized by a mild, moderate, or severe mechanical force to the head which can be further classified as blast, blunt, or ballistic. The sheer mechanical force of the impact to the head results in the primary injury including diffuse axonal injury, internal bleeding, swelling, and neuronal cell death. Secondary injury occurs over time, often weeks to months post TBI, and is characterized by

neuroinflammation, blood-brain-barrier disruption, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuronal apoptosis, and other deleterious effects in the brain (Khatri et al., 2018). Recent research indicates that secondary injury from TBI may be considered a risk factor for neurodegenerative diseases occurring later in life, such as Alzheimer's disease and chronic traumatic encephalopathy. A key molecular mechanism that contributes to secondary injury after TBI is free radical damage which is induced by the aberrant production of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS).

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette étude, rédigée par Dan Linseman, neuroscientifique de l'université de Denver, et son équipe, examine la façon dont les radicaux libres et le stress oxydatif augmentent les dommages cérébraux à la suite d'un traumatisme physique. Le Dr Linseman se concentre sur le rôle protecteur du glutathion dans les lésions cérébrales traumatiques. Il a écrit de nombreux articles sur le glutathion, y compris des études in vivo sur les animaux, explorant ImmunoCal comme une intervention potentielle.*

# Effet de la supplémentation en protéines de lactosérum sur les résultats périopératoires chez les patients atteints de cancer - Examen systématique et méta-analyse (PROSPERO 2020: CRD42020188666)

Nivedhyaa Srinivasaraghavan, Nairita Das, Kalpana Balakrishnan, Swaminathan Rajaram

Department of Anesthesiology, Cancer Institute (WIA), Chennai, Tamil Nadu, India

Department of Biostatistics and Cancer Registry, Cancer Institute (WIA), Chennai, Tamil Nadu, India

## Abstract

Whey protein has several biochemical characteristics which make it an ideal nutritional supplement in cancer. This meta-analysis aims to evaluate the effects of whey on perioperative outcomes in cancer. A systematic review was conducted as per the Preferred Reporting of Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines. The primary outcome was postoperative complications. Secondary outcomes included 6-minute walk test, length of stay (LOS), and thirty-day readmission. Of the ten trials, six supplemented whey to meet protein requirements of around 1.2mg/kg/day, and four supplemented whey variably. A synthesis of ten trials with 643 patients showed significantly decreased

postoperative complications in the whey supplemented (22%) group as compared to the control (32%) (OR 0.61, 95% CI 0.41–0.90; P = 0.01). Analysis of six trials showed that patients supplemented with whey had greater functional walking capacity before surgery (MD 23.76 meters, 95% CI 4.05–43.47; participants = 377; P = 0.02) and after 4 weeks of surgery (MD 45.76, 95% CI 14.19–77.33; participants = 366; P = 0.004). Thirty-day readmissions and LOS showed no differences. Risk of bias varied between the trials and evidence was moderate to low. Whey protein supplementation improved the perioperative functional capacity and significantly reduced postoperative complications in patients with cancer.

## Commentaires du Dr Gutman

*Les termes « revue systématique » et « méta-analyse » doivent être définis ci-dessous. Une « revue systématique » nécessite une recherche approfondie de tous les articles de recherche disponibles sur un sujet particulier. Cela peut être une véritable épreuve selon la quantité d'articles disponibles. Avant que l'internet ne soit l'outil qu'il représente aujourd'hui, une telle revue pouvait prendre énormément de temps. Une « méta-analyse » est le processus qui consiste à « regrouper » les résultats de différents essais et à analyser les résultats dans leur ensemble. Lorsqu'elle est effectuée correctement, elle peut être un moyen efficace de consolider une thèse ou une perspective globale. Dans cette étude, les deux ont été réalisés, validant à nouveau la stratégie d'utilisation des protéines de lactosérum pour améliorer les résultats péri-opératoires (post-chirurgicaux) des patients atteints de cancer. Étant donné la prépondérance des articles rédigés sur Immunocal dans cette situation, il n'est pas surprenant qu'une grande partie de la revue et de la méta-analyse ait utilisé les données d'Immunocal.*



## ÉTUDES SUR DES HUMAINS

Il existe plusieurs types d'études sur des humains, qui comportent des variantes et surtout des niveaux de signification différents. Voici quelques types d'articles publiés, classés par ordre croissant d'importance et de pertinence.

### ÉTUDES DE CAS

Il arrive à l'occasion qu'un patient présente un processus pathologique particulier ou que son traitement ait un résultat très inhabituel. Parce que de telles situations sont rares, elles font souvent l'objet de rapports et la description du cas est soumise aux fins de publication. Si les rédacteurs du journal considèrent que l'étude de cas permet de faire progresser les connaissances, ils approuvent sa publication. Les études de cas peuvent porter sur un seul individu ou sur un groupe de patients partageant des caractéristiques ou des résultats semblables. Même si ces rapports ne sont pas statistiquement significatifs, ils donnent un aperçu de ce qui peut se produire et peuvent orienter de futures études.

### ÉTUDES PILOTES

Avant d'investir beaucoup de temps, d'efforts et de ressources dans des études de grande envergure sur des humains, il est souvent judicieux d'effectuer une étude de petite envergure pour avoir une meilleure idée du succès potentiel d'une plus vaste étude. Ces études pilotes sont souvent nécessaires en tant que démonstration de faisabilité pour obtenir du financement ou justifier le caractère éthique d'une plus vaste étude. Parce que le nombre de sujets est souvent trop restreint pour atteindre la pertinence statistique, elles ne sont pas aussi convaincantes que les essais de grande envergure, qui permettent d'obtenir des statistiques significatives. Par exemple, si un traitement fonctionne 30 % du temps (ce qui est assez courant pour de nombreux médicaments), il faut étudier un plus grand nombre de cas pour s'assurer que les résultats ne sont pas le fruit du hasard. Les études pilotes sont une étape importante pour acquérir la confiance nécessaire pour effectuer une plus vaste étude sur des humains (et souvent la permission de le faire).

### ÉTUDES OUVERTES

L'effet placebo est réel. Les patients qui « prennent » quelque chose croient souvent que le simple fait de subir une intervention améliorera leur état. On a démontré depuis longtemps que s'ils y croient assez fort, des changements positifs peuvent en fait se produire. De nombreux facteurs qui vont bien au-delà de la portée de cette discussion peuvent expliquer ce phénomène, et j'invite le lecteur à faire ses propres recherches.

De même, les chercheurs qui utilisent un médicament ou une méthodologie en étant convaincus que cette intervention est valide peuvent faire des observations inconsciemment biaisées ou des manipulations subtiles pour « prouver » l'exactitude de leurs théories. Cela peut ne pas être fait de manière intentionnelle, mais de nombreux chercheurs « trichent », tout simplement.





Le concept d'insu implique que les patients, les chercheurs, ou les deux, ne savent pas si le sujet reçoit la véritable intervention ou le placebo. Cela offre une certaine protection contre l'effet placebo ou la subjectivité du chercheur.

Une étude ouverte peut avoir un certain poids si elle est effectuée correctement et de manière éthique. Elle est beaucoup plus simple à effectuer qu'une étude à double insu (voir ci-dessous).

Il existe plusieurs autres variantes relatives à la conception de l'étude : études à simple insu, études de cas-témoins, analyses rétrospectives, etc. Il serait trop long de les décrire toutes en détail dans le présent document.

Immunotec a effectué plusieurs études basées sur ces différentes méthodologies. Elles représentent l'avant-dernière étape avant une étude à double insu.

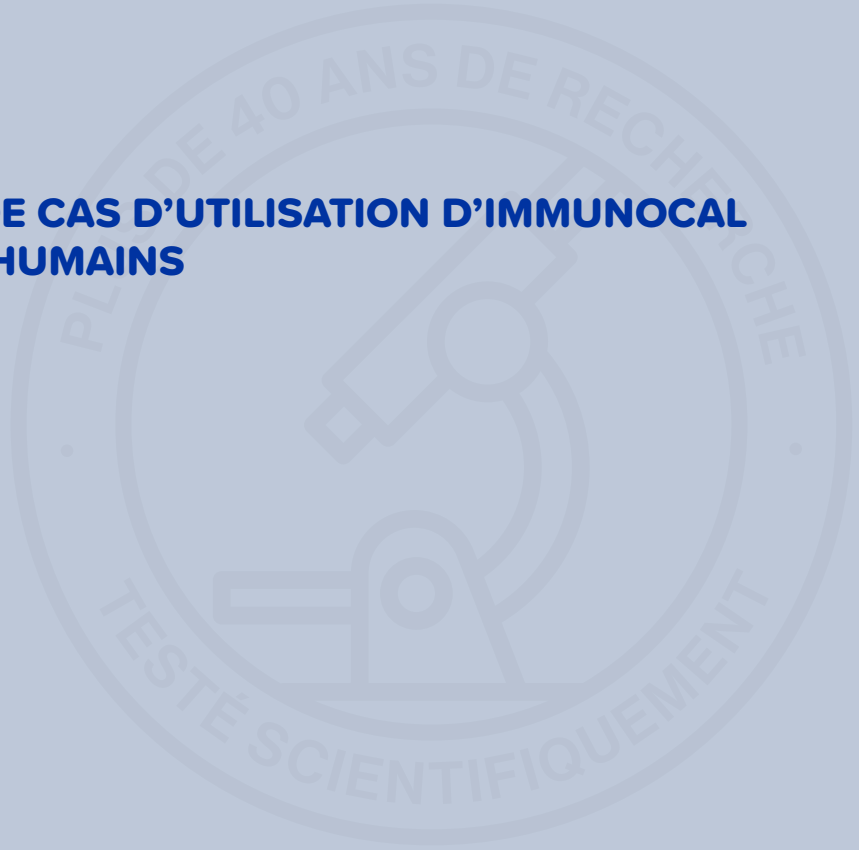
## **ÉTUDES À L'INSU**

Nous passons maintenant à ce qui est considéré comme la référence standard en matière d'essais sur des humains. Dans une étude à double insu, ni le chercheur ni le sujet ne sait si le traitement reçu par chacun est réel ou s'il s'agit d'un placebo. Bien sûr, il s'agit d'une explication simplifiée, et il existe plusieurs variantes, entre autres les études à trois groupes ou à quatre groupes, dans lesquelles plusieurs groupes différents sont associés dans la même étude. L'autre terme que vous verrez utilisé fréquemment est « randomisé ». Cela signifie que les sujets, provenant tous d'un bassin semblable d'individus, sont sélectionnés au hasard pour recevoir soit le placebo, soit le traitement. C'est important pour assurer une homogénéité sans subjectivité dans les deux groupes. Enfin, la pertinence statistique est essentielle pour déterminer si les résultats du groupe de traitement diffèrent vraiment de ceux du groupe ayant reçu un placebo. Les deux mesures les plus courantes de la pertinence statistique que vous verrez sont les indices « p » ou de « probabilité ». Quand vous lisez «  $p < 0,05$  », cela signifie que la probabilité que les résultats soient le fruit du hasard est inférieure à 5 %. Une valeur de «  $p < 0,01$  » signifie que vous pouvez être certain à 99 % que les résultats obtenus sont exacts.

Vous devez maintenant comprendre qu'une preuve démontrée à 100 % existe rarement, voire jamais. Une étude dont les résultats sont décrits comme « prouvés » signifie en fait qu'il existe une grande probabilité que les résultats soient significatifs. Et que faire quand deux études semblables donnent des résultats complètement opposés? L'une conclut que c'est blanc, et l'autre est convaincue que c'est noir? Cela démontre bien la fragilité de la méthode scientifique. Il est extrêmement difficile de concevoir l'expérience parfaite. La conception de l'étude, la sélection des patients, la méthodologie statistique, le choix de la bonne hypothèse, les techniques de mesure et même les pressions financières peuvent affecter les résultats.

Je vous incite à garder l'esprit ouvert et critique quand vous lisez une étude. Et je vous recommande d'avoir l'esprit encore plus critique quand vous lisez l'opinion d'une autre personne sur une étude! C'est un exercice extraordinaire, qui vous permettra d'élargir vos connaissances et votre sensibilité.

# ÉTUDES DE CAS D'UTILISATION D'IMMUNOCAL SUR DES HUMAINS



# Traitement de la maladie obstructive des voies respiratoires à l'aide d'un supplément de protéines de donneur de cystéine : Un rapport de cas

Bryce Lothian, MD\*, Vijaylaxmi Grey, PhD\*†, R. John Kimoff, MD‡, Larry Lands, MD, PhD\*§

\*Department of Pediatrics, †Department of Biochemistry,

§Division of Respiratory Medicine, McGill University Health Centre-Montreal Children's Hospital, Montreal, Canada

‡Division of Respiratory Medicine, McGill University Health Centre-Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada

## Abstract

Oxidant/antioxidant imbalance can occur in obstructive airways disease, as a result of ongoing inflammation. Glutathione plays a major role in pulmonary antioxidant protection. As an alternative or complement to anti-inflammatory therapy, augmenting antioxidant protection could diminish the effects of inflammation. We describe a case of a patient with obstructive lung disease, responsive to corticosteroids, with low

whole blood glutathione levels. Following one month of supplementation with a whey-based oral supplement, designed to provide glutathione precursors, whole blood glutathione levels and pulmonary function significantly and dramatically increased. The potential for such supplementation in pulmonary inflammatory conditions deserves further study.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette étude de cas m'a particulièrement intéressée car le sujet de l'étude était l'une de mes propres patientes, une mère célibataire qui pratiquait le droit. Suite à une exposition aux radiations pour le traitement du lymphome de Hodgkin quand elle était plus jeune, elle a développé une "fibrose pulmonaire", qui a tellement cicatrisé le poumon qu'elle est devenue confinée à la maison et dépendante d'un masque à oxygène. Lorsqu'elle a commencé à prendre Immunocal, elle a pu reprendre une grande partie de son ancien mode de vie. Je l'ai adressée au Dr Lands, un spécialiste des poumons. Un par un, il a retiré les médicaments de son régime quotidien pour déterminer ce qui l'aidait réellement à se sentir mieux. Deux semaines après qu'il ait retiré Immunocal, elle a été admise aux urgences. L'Immunocal a été rétabli et ses tests de fonction pulmonaire se sont tellement améliorés que son cas a été présenté aux Grandes Rondes de l'hôpital Royal Victoria de l'Université McGill à Montréal, ce qui a provoqué la rédaction de l'article.*

# Concentré de protéines de lactosérum (CPL) et Modulation du glutathion dans le traitement du cancer

Gustavo Bounous, M.D., F.R.C.S. (C)

Research and Development Department Immunotec Research Ltd., Vaudreuil-Dorion, Quebec, Canada

## Abstract

The glutathione (GSH) antioxidant system is foremost among the cellular protective mechanisms. Depletion of this small molecule is a common consequence of increased formation of reactive oxygen species during increased cellular activities. This phenomenon can occur in the lymphocytes during the development of the immune response and in the muscular cells during strenuous exercise. It is not surprising that so much research has been done, and is still being done on this small tripeptide molecule. Whey protein concentrate has been shown to represent an effective and safe cysteine donor for GSH replenishment during GSH depletion in immune deficiency states. Cysteine is the crucial limiting amino acid for intracellular GSH synthesis. Animal experiments showed that the concentrates of whey proteins also exhibit anti-carcinogenesis

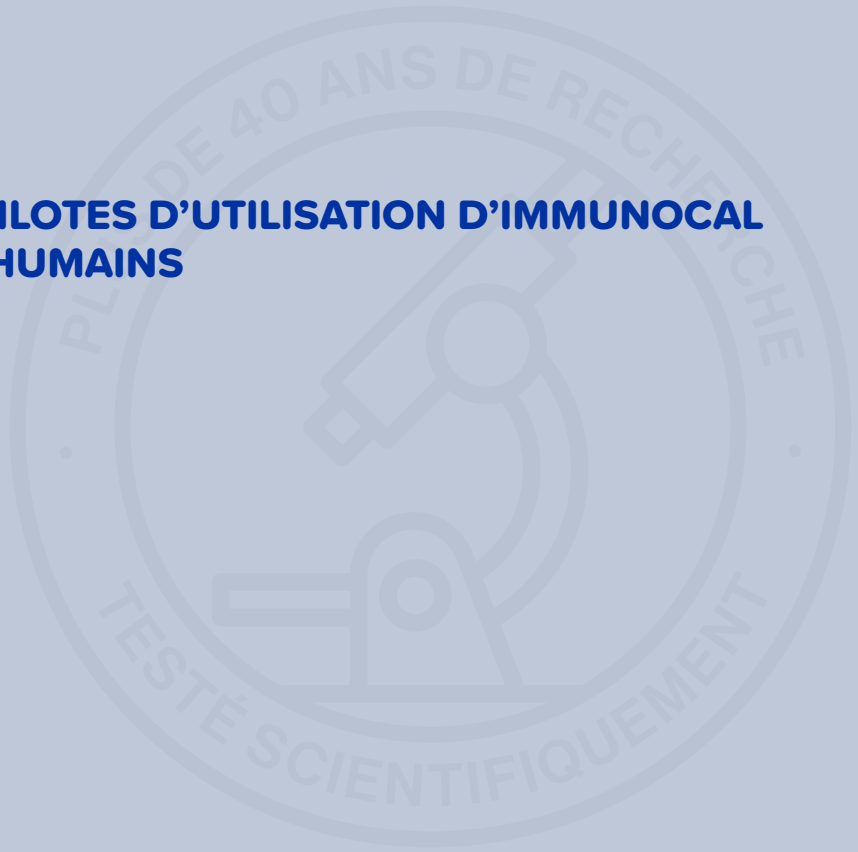
and anticancer activity. They do this via their effect on increasing GSH concentration in relevant tissues, and may have anti-tumor effect on low volume of tumor via stimulation of immunity through the GSH pathway. It is considered that oxygen radical generation is frequently a critical step in carcinogenesis, hence the effect of GSH on free radicals as well as carcinogen detoxification, could be important in inhibiting carcinogenesis induced by a number of different mechanisms. Case reports are presented which strongly suggest an anti-tumor effect of a whey protein dietary supplement in some urogenital cancers. This non toxic dietary intervention, which is not based on the principles of current cancer chemotherapy, will hopefully attract the attention of laboratory and clinical oncologists.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le Dr Gustavo Bounous a découvert Immunocal. Il y passe en revue le système antioxydant du glutathion et revient sur certains travaux antérieurs réalisés avec Immunocal sur le déficit immunitaire et le cancer. Il présente également les avantages d'Immunocal pour les patients atteints de cancer. Il demande que des études plus approfondies et de plus grande envergure soient menées à bien par la suite.*



# ÉTUDES PILOTES D'UTILISATION D'IMMUNOCAL SUR DES HUMAINS



# Les protéines de lactosérum comme complément alimentaire des personnes séropositives

G. Bounous, S. Baruchel, J. Falutz, P. Gold

Departments of Surgery and Medicine, The Montreal General Hospital and McGill University, Montreal, Quebec

## Abstract

On the basis of numerous animal experiments, a pilot study was undertaken to evaluate the effect of undenatured, biologically active, dietary whey protein in 3 HIV-seropositive individuals over a period of 3 months. Whey protein concentrate was prepared so that the most thermosensitive proteins, such as serum albumin which contains 6 glutamylcysteine groups, would be in undenatured form. Whey protein powder dissolved in a drink of the patient's choice was drunk cold in quantities that were increased progressively from 8.4 to 39.2 g per day. Patients took whey proteins without adverse side effects. In the 3 patients whose body weight had been stable in the preceding 2 months, weight gain increased progressively between 2 and 7 kg, with 2 of the patients reaching ideal body weight. Serum proteins, including albumin, remained unchanged and within normal range, indicating that

protein replenishment per se was not likely the cause of increased body weight. The glutathione content of the blood mononuclear cells was, as expected, below normal values in all patients at the beginning of the study. Over the 3-month period, GSH levels increased and in one case rose by 70% to reach normal value. The increase in body weight observed in these patients did not correlate with increase in energy or protein intake.

In conclusion, these preliminary data indicate that, in patients who maintain an adequate total caloric intake, the addition of "bioactive" whey protein concentrate as a significant portion of total protein intake increases body weight and shows elevation of glutathione (GSH) content of mononuclear cells toward normal levels. This pilot study will serve as a basis for a much larger clinical trial.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette petite étude était le premier essai d'Immunocal sur des humains. Après des expériences réussies sur des animaux atteints du SIDA/VIH, l'équipe de l'Hôpital général de Montréal s'est sentie suffisamment confiante pour passer aux essais cliniques en collaborant avec des chercheurs de McGill. L'autorisation d'effectuer des expériences sur des humains est strictement réglementée par des comités d'examen, des comités d'éthique et des agences gouvernementales, et l'accès à ces patients atteints de SIDA avancé n'a été accordé que parce que leur pronostic était si mauvais. L'équipe du Dr Bounous a documenté une prise de poids significative de tous ces individus par ailleurs musclés, laissant la porte grande ouverte à des études plus approfondies. Ces patients gravement atteints ont également bénéficié d'une augmentation du taux de glutathion, dans un cas de plus de 70 %. Bien qu'il s'agisse d'un petit essai, il a attiré beaucoup d'attention et a permis d'assurer le financement de recherches supplémentaires.*

# L'utilisation d'un concentré de protéines de lactosérum dans le traitement des patients atteints de carcinome métastatique : une étude clinique de phase I-II

Renee S. Kennedy<sup>1</sup>, George P. Konok<sup>1</sup>, Gustavo Bounous<sup>2</sup>, Sylvain Baruchel<sup>3</sup> and Timothy D.G. Lee<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

<sup>2</sup>Department of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Department of Pediatrics and Oncology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Department of Immunology and Microbiology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

## Abstract

Glutathione (GSH) concentration is high in most tumor cells and this may be an important factor in resistance to chemotherapy. Previous in-vitro and animal experiments have shown a differential response of tumor versus normal cells to various cysteine delivery systems. More specifically, an in-vitro assay showed that at concentrations that induce GSH synthesis in normal human cells, a specially prepared whey protein concentrate, Immunocal™, caused GSH depletion and inhibition of proliferation in human breast cancer cells. On the basis of this information five patients with metastatic carcinoma of the breast, one of the pancreas and one of the liver were fed 30 grams of this whey protein concentrate daily for six months.

In six patients the blood lymphocyte GSH levels were substantially above normal at the outset, reflecting high tumor GSH levels. Two patients (#1, #3) exhibited signs of tumor regression, normalization of haemoglobin and peripheral lymphocyte counts and a sustained drop of lymphocyte GSH levels towards normal. Two patients (#2, #7) showed stabilization of the tumor, increased haemoglobin levels. In three patients (#4, #5, #6) the disease progressed with a trend toward higher lymphocyte GSH levels. These results indicate that whey protein concentrate might deplete tumor cells of GSH and render them more vulnerable to chemotherapy.

## Commentaires du Dr Gutman

*Il s'agit de l'une des premières études cliniques d'Immunocal sur des humains, menée avant que le produit ne soit largement connu et même avant le lancement officiel d'Immunotec. Un grand essai sur l'homme à ce stade aurait été prématuré, l'équipe a donc commencé par des études plus petites pour d'abord répondre aux préoccupations de sécurité et confirmer la méthode d'enquête. Tous les patients se trouvaient à un stade avancé de cancer du sein, du foie ou du pancréas et les chercheurs ont obtenu l'approbation éthique pour les traiter. Pendant trois mois, chaque patient a reçu 30 grammes par jour de HMS90 (l'ancien nom pour Immunocal). Les tumeurs de deux patients ont diminué, celles de deux autres se sont stabilisées et le nombre de globules rouges de deux autres s'est amélioré. Cette étude était trop petite pour établir des preuves statistiques fiables, mais elle a ouvert la porte aux études plus importantes qui ont suivi.*



# Tolérance orale de l'isolat de protéine de lactosérum riche en cystéine dans l'autisme : Une étude pilote

Janet K. Kern<sup>1</sup>, Bruce D. Grannemann<sup>1</sup>, Jimmy Gutman<sup>2</sup>, Muadhukar H. Trivedi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

<sup>2</sup>McGill University, Canada and Immunotec Inc. Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Purpose:** To examine the tolerability of non-denatured whey protein isolate (NWPI) in children with autism. Many children with autism are low in glutathione and have higher levels of oxidative stress. NWPI can raise glutathione levels and reduce oxidative stress. However, anecdotal reports suggest that NWPI may be problematic in children with autism because it contains cysteine and other sulfurated amino acids.

**Methods:** A 6-week open-label trial was conducted, supplementing 10 children with autism or autism spectrum disorder (ASD), 3-15 years of age, with NWPI (Immunocal®). To measure possible side effects, procedures that examined the frequency, intensity, and types of side effects, as well as behavioral measures, were completed at baseline, and at days 3, 14, 30 and 45.

**Results:** Seven of the ten children took the supplement over the six-week trial and tolerated it well. Two children discontinued after two weeks due to possible side effects: one due to gastrointestinal disturbance and one due to being less responsive to parents. Another child discontinued due to difficulty of administering the product.

**Conclusion:** This study suggests that NWPI can be used as a supplement for this small population of children with autism without high rates of side effects, which means that further studies to determine its safety and efficacy in larger populations might yield the same promising result. Larger studies are planned to determine its efficacy in raising glutathione levels.

## Commentaires du Dr Gutman

*Je suis l'un des auteurs de cet article. Au moment où je l'ai écrit, j'avais été contacté par les parents de nombreux enfants autistes qui affirmaient que leurs symptômes s'étaient améliorés grâce à Immunocal. Cependant, en l'absence de preuves cliniques à l'appui de ces affirmations, j'étais réticent à les partager. En 2004, l'équipe de Jill James en Arkansas a démontré que plus de 80 % des enfants autistes souffraient d'un taux de glutathion anormalement bas. Ce fut mon point de départ. J'ai contacté Janet Kern au Texas - une chercheuse dans le domaine des troubles du spectre autistique (TSA) - pour collaborer à un essai clinique avec Immunocal. Il y a eu quelques hésitations au début, car on conseille souvent aux enfants autistes d'"éviter les produits laitiers", au motif qu'ils pourraient exacerber les symptômes. En fait, le coupable était la seule protéine du lait qui est absente d'Immunocal - la "caséine". Une petite étude pilote a rapidement démontré qu'elle était sans danger, et nous avons également constaté des améliorations dans le comportement. Le nombre de personnes recrutées pour l'étude était insuffisant pour établir une signification statistique, mais cela a ouvert la porte à des études ultérieures plus importantes.*

# Amélioration du psoriasis des patients utilisant un isolat de protéine de lactosérum non dénaturé, enrichie en glutathion : Une étude pilote

<sup>a,b</sup>Ronald Prussick, MD, <sup>a</sup>Lisa Prussick, BSc, <sup>c,d</sup>Jimmy Gutman, MD

<sup>a</sup>Washington Dermatology Center, North Bethesda, Maryland, <sup>b</sup>Assistant Clinical Professor, George Washington University, Washington, DC, <sup>c</sup>McGill University, Montreal, Canada, <sup>d</sup>Immunotec Research, Vaudreuil-Dorion, Quebec, Canada

## Abstract

**Background:** Psoriasis is a common autoimmune disease with enhanced systemic inflammation and heightened levels of oxidative stress. Glutathione is the major antioxidant in human cells. **Objectives:** To determine if a nondenatured bioactive whey protein isolate previously demonstrated to increase glutathione levels can clinically improve patients with psoriasis vulgaris.

**Methods:** A single site prospective, non-blinded trial. Seven patients with psoriasis were recruited to take a nondenatured bioactive whey protein isolate, 20g orally per day, in addition to their current

treatments, if any. Psoriasis Area and Severity Index scores and photographs were taken at baseline and monthly for three months.

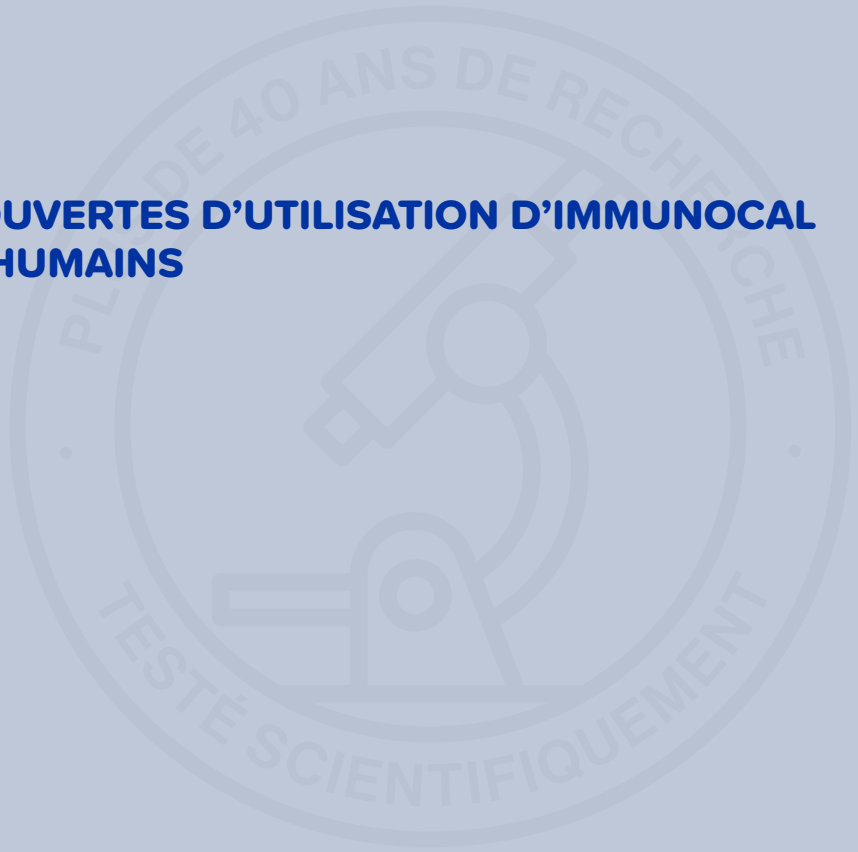
**Results:** Patients with psoriasis were found to have a beneficial clinical improvement, whether they were on existing topical therapy, narrowband ultraviolet B, or no other treatment. **Conclusion:** The positive preliminary outcomes from this pilot study suggest a randomized, double-blind, clinical trial would be worthwhile in evaluating whether this protein isolate would result in statistically significant improvement for patients with psoriasis.

## Commentaires du Dr Gutman

*Un petit groupe de patients atteints de psoriasis dans la région de Washington a été nourri avec Immunocal pour voir quels bénéfices cliniques pouvaient être mesurés sur un score standard de gravité du psoriasis. Ils ont également comparé des photographies de la peau affectée. L'état des patients s'est amélioré dans tous les cas, ce qui ouvre la porte à des études de plus grande envergure à l'avenir.*



# ÉTUDES OUVERTES D'UTILISATION D'IMMUNOCAL SUR DES HUMAINS



# Traitement de l'hépatite chronique à l'aide de protéines de lactosérum (non chauffées)

A. Watanabe, K. Higuchi, K. Okada, Y. Shimizu, Y. Kondo\* and H. Kohri\*

Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan, and \*Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc., Nutrition Research Institute, Tokushima, Japan

## Abstract

In an open study, the clinical efficacy of whey protein (Immunocal: cysteine content; 7.6-fold that of casein) isolated from fresh milk and purified without being heated was evaluated based on liver function test, immunological parameters, plasma or lymphocyte GSH concentrations and hepatitis virus markers in 25 patients with chronic hepatitis B or C. Immunocal (12 g as protein) food (mousse) was given twice a day, in the morning and evening, for 12 weeks (test period). Casein (12 g as protein) food (mousse) was given for 2 weeks prior to the start of -supplement with Immunocal food (induction period) and for 4 weeks after the end (follow-up period). The effects of Immunocal food on various clinical parameters were examined at 4-week intervals for 18 weeks to evaluate the efficacy of Immunocal. As a result, serum ALT activity decreased in 6 of 8 patients with chronic hepatitis B 12 weeks after the start of supplement

with Immunocal food. Plasma GSH concentrations were increased in 5 of the 8 patients. Serum . concentrations of lipid peroxides significantly decreased 8 weeks after Immunocal food. Serum IL-2 levels began to increase 8 weeks and remained high even after supplement with Immunocal -food had ended. Furthermore, NK activity was significantly increased. However, an item correlating with reduced serum ALT activity could not be clarified. In 17 patients with chronic hepatitis C, there were no significant Immunocal-related changes in liver function test or immunological parameters. These findings suggest that long-term supplement with Immunocal alone may be effective for patients with chronic hepatitis B, and a further clinical study that long-term combination therapy with Immunocal and other agents including interferon may be effective for those with chronic hepatitis C should be performed.

## Commentaires du Dr Gutman

*Très tôt dans son développement, un certain nombre de sociétés pharmaceutiques différentes ont envisagé d'acquérir Immunocal. L'une d'entre elles était le géant japonais Otsuka Pharmaceuticals. Ce qui intéressait le Dr Watanabe, le Dr Kondo et les autres auteurs, c'était l'hépatite. Dans cette étude, ils rapportent une amélioration de la fonction hépatique et des taux élevés de glutathion des patients atteints d'hépatite B par rapport au placebo.*

# L'effet de la protéine de lactosérum pour moduler la réponse immunitaire des enfants atteints d'asthme atopique

James B. Lothian<sup>1</sup>, Vijaylaxmi Grey<sup>2</sup>, Larry C. Lands<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Respiratory Medicine, McGill University Medical Centre, Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec

<sup>2</sup>The Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario

## Abstract

**Background:** Levels of glutathione (GSH) in antigen-presenting cells promote a T-helper type 2 (Th2) cytokine response in mice. We have previously demonstrated that we can increase intracellular GSH levels in healthy young adults using a whey-based oral supplement (HMS90TM). We hypothesized that such supplementation in children with atopic asthma, a Th2 cytokine disease, would improve lung function and decrease atopy.

**Methods:** Eleven children (six females, five males; mean±standard deviation age, 12.69/3.6 years; baseline forced expired volume in 1 sec (FEV1), 82.49/15.4% predicted), underwent spirometry, methacholine provocation testing, and blood analysis for serum IgE and lymphocyte GSH before and after 1 month of supplementation (10 g twice daily).

**Results:** Initially the IgE was 16899/1596 mg/l (normal range 5/240 mg/l) and lymphocyte GSH was 1.759/0.48 mM (normal range 1.559/0.33 mM). IgE significantly decreased to 13799/ 1329 mg/l (PB/0.05) following supplementation. Although no significant changes in lymphocyte GSH or FEV1 were found for the group as a whole, the two patients with significant increases in lymphocyte GSH concentrations were the only two to demonstrate reductions in methacholine provocation doses (provocative concentration causing a 20% fall in FEV1).

**Conclusions:** These results suggest a modest impact of whey protein supplementation on the cytokine response in atopic asthma. Supplementation for longer periods, or with more potent whey-based supplements, currently under development, may prove more beneficial.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette équipe de recherche de l'université McGill avait déjà réussi à augmenter le glutathion sur des adultes en bonne santé en utilisant le "HMS90", une forme antérieure d'ImmunoCal. Ils pensaient que l'augmentation du GSH des enfants atteints d'asthme atopique (allergique) s'avérerait utile puisque l'inflammation est un élément important de ce type de pathologie. Les enfants dont le taux de glutathion a augmenté ont montré une amélioration de leurs tests de fonction pulmonaire.*

# Étude pilote ouverte sur la supplémentation en isolats de protéines de lactosérum riches en cystéine des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique

Taned Chitapanarux\* Prasong Tienboon<sup>†</sup>, Suwalee Pochamarnwiputh<sup>‡</sup> and Donrawee Leelarungrayub<sup>§</sup>

\*Division of Gastrohepatology, Department of Medicine, <sup>†</sup>Division of Nutrition, Department of Pediatrics,

<sup>‡</sup>Division of Diagnostic Radiology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, and

<sup>§</sup>Department of Physical Therapy, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Thailand

## Abstract

**Background and Aims:** Glutathione (GSH) depletion contributes to liver injury and development of steatohepatitis. Undenatured cysteine-rich whey protein isolate has been clinically proven to raise GSH in several patient groups. The aim of this study was to evaluate the effect of oral supplementation with whey protein on patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

**Methods:** In an open-labeled clinical trial, 38 patients (18 male, 20 female; mean age  $48 \pm 14$  years) with NASH confirmed by computed tomography measurements and liver biochemistries were given with a daily dose of 20g whey protein isolate for 12 weeks.

**Results:** A significant reduction in alanine aminotransferase (ALT) ( $64 \pm 72$  vs  $46 \pm 36$ ,  $P=0.016$ ) and aspartate aminotransferase (AST) ( $45 \pm 49$  vs  $33 \pm 18$ ,  $P=0.047$ ) were

observed. Plasma glutathione and total antioxidant capacity increased significantly at the end of study ( $53 \pm 11$  vs  $68 \pm 11$ ,  $P<0.05$  and  $1.26 \pm 0.10$  vs  $2.03 \pm 0.10$ ,  $P<0.05$ ). Liver attenuation index improved from  $-13.4 \pm 11.1$  to  $-9.7 \pm 13.1$  ( $P = 0.048$ ). Hepatic macrovesicular steatosis decreased significantly after 12 weeks of supplementation ( $33.82 \pm 12.82$  vs  $30.66 \pm 15.96$ ,  $P=0.046$ ). Whey protein isolate was well tolerated. No serious adverse events were observed.

**Conclusions:** The results indicate that oral supplementation of cysteine-rich whey protein isolate leads to improvements in liver biochemistries, increased plasma GSH, total antioxidant capacity and reduced hepatic macrovesicular steatosis in NASH patients. The results support the role of oxidative stress in the pathogenesis of this disease.

## Commentaires du Dr Gutman

*La NASH (stéatohépatite non alcoolique, communément appelée "foie gras") est une maladie du foie que l'on trouve sur les patients qui ne sont pas alcooliques. Les patients atteints de NASH sont souvent diagnostiqués lorsque les tests sanguins de routine de la fonction hépatique (LFT en anglais) révèlent une altération de la fonction hépatique. Les personnes sont plus sujettes à la NASH lorsqu'elles sont en surpoids, diabétiques ou souffrent de syndromes métaboliques ou similaires. Dans cette étude, un groupe de patients non aveugles (pas de contrôle placebo) a été nourri avec Immunocal pendant trois mois. Des tests sanguins ont comparé leur statut initial (de base) en glutathion, leur statut en antioxydants, des CT-scans et (surtout) des tests de fonction hépatique aux mêmes paramètres après le traitement. Tous les patients ont montré des améliorations.*

# Les effets de l'amélioration du glutathion sur la perte auditive neurosensorielle

Robert T Sataloff, Therese Bittermann, Linda Marks, Deborah Lurie, Mary Hawkshaw

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA.

## Abstract

Previous research has demonstrated the benefits of antioxidant treatment in the prevention of hearing loss in animals. Our study tested the effects of an undenatured whey protein supplement rich in glutathione on human patients with hearing loss. Over an average of 36 months, 30 patients with hearing loss and who had data sufficient for analysis were treated with a glutathione supplement and were compared with 30 retrospective controls selected from the same otologic patient population. Patients were followed using regular hearing tests. Linear regression analysis was used to determine whether study group, baseline audiometric score, time followed, and autoimmune etiology modified the

rate of hearing loss. Treatment with the glutathione supplement failed to modify significantly the progression of hearing loss in the treated population. The baseline audiometric score was most predictive of the final audiometric score ( $p < 0.0005$ ). Although glutathione supplementation was not shown to be helpful in slowing hearing loss in the patients studied, our research model proved valid as it demonstrated an overall decline in hearing in both the treated and control groups over time of sufficient magnitude to permit detection of a treatment effect if a substantial effect had occurred. We suggest that this model be applied to future studies investigating the effects of antioxidants on hearing loss.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette équipe de chercheurs spécialisés en oto-rhino-laryngologie savait qu'un traitement antioxydant pouvait être utile pour prévenir la perte d'audition chez les animaux. Ils ont cherché à savoir si c'était également le cas chez l'homme. Bien que les résultats n'aient pas été statistiquement significatifs, la tendance était telle qu'ils ont suggéré que des études de suivi de plus grande envergure soient menées.*



# Supplément de protéines de lactosérum non dénaturé riche en cystéine et en cystine dans l'évolution des escarres des patients : Une étude ouverte

Gutman JBL<sup>1</sup>, Kongshavn PAL<sup>2</sup>

## Abstract

**Objective:** The prevalence and costs associated with treating pressure ulcers (PU) are at high levels. Frequently, PUs heal slowly or not at all, which may be due to the patient's catabolic state which may include protein energy malnutrition. The objective of this open label clinical trial was to improve healing rates by providing patients with a patented, high-quality protein containing all essential amino acids to ensure positive nitrogen balance. An additional benefit of this protein is the delivery of bioavailable cysteine (cystine) to promote glutathione (GSH) synthesis which supports immune function and heightens antioxidant defences.

**Methods:** Patients with category II, III and IV PUs were fed 20g BID whey protein dietary supplement for 16-120 days, without change in ongoing 'best practice' PU management and their progress recorded.

**Results:** A total of 10 patients were recruited, with an average age of 77 years. Most had shown no improvement in healing for  $\geq 2$  months before treatment and usually had other complications including chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes and various cardiovascular diseases. There were a total of 23 PUs, with some patients having more than one. Of these, 44% (n=10) showed complete resolution 83% (n=19) had better than 75% resolution over the observation period. Healing rates ranged from 16.9-0.2cm<sup>2</sup>/month (healed PUs) and 60.0-1.6cm<sup>2</sup>/month for resolving PUs.

**Conclusion:** By providing the necessary amino acids to rebuild tissues and bioactive cysteine (cystine) to promote synthesis of intracellular GSH and positive nitrogen balance, improvement in PUs healing was achieved.

## Commentaires du Dr Gutman

*Après avoir entendu des anecdotes sur le terrain selon lesquelles Immunocal avait des effets bénéfiques sur certaines lésions cutanées, notamment les escarres (plaies de lit), il a été décidé de soumettre cette question à une étude officielle. Les escarres sont appelées "ulcères de pression" parce qu'elles se produisent lorsque les patients sont allongés au lit pendant des périodes prolongées et que la peau qui est soumise à la pression du poids du patient commence à se décomposer. Cette situation est extrêmement pénible et nécessite d'énormes ressources pour en prendre soin. Cet article montre qu'une simple intervention diététique utilisant Immunocal peut soulager beaucoup de souffrances.*

# ÉTUDES À L'INSU D'UTILISATION D'IMMUNOCAL SUR DES HUMAINS



# L'effet de la supplémentation avec un donneur de cystéine sur la performance musculaire

LC Lands, MD, PhD\*†, VL Grey, PhD†‡, AA Smountas, BSc\*

\*Division of Respiratory Medicine, † Department of Pediatrics, ‡Department of Biochemistry, McGill University Health Centre-Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

Oxidative stress contributes to muscular fatigue. Glutathione (GSH) is the major intracellular antioxidant, whose biosynthesis is dependent upon cysteine availability. We hypothesized that supplementation with a whey-based cysteine donor (Immunocal (HMS90)) designed to augment intracellular GSH, would enhance performance. Twenty healthy young adults (10 m) were studied pre- and 3 months post-supplementation with either Immunocal (20 gm/day) or casein placebo. Muscular performance was assessed by whole leg isokinetic cycle testing, measuring Peak Power and 30-sec Work Capacity. Lymphocyte GSH was used as a marker of tissue GSH. There were no

baseline differences (age, ht, wt, % ideal wt, Peak Power, 30-sec Work Capacity). Follow-up data on 18 subjects (9 Immunocal, 9 placebo) were analyzed. Both peak power [13 +/- 3.5 (SE) %, P < 0.02] and 30-s work capacity (13 +/- 3.7%, P < 0.03) increased significantly in the Immunocal group, with no change (2 +/- 9.0 and 1 +/- 9.3%) in the placebo group. Lymphocyte GSH also increased significantly in the Immunocal group (35.5 +/- 11.04%, P < 0.02), with no change in the placebo group (-0.9 +/- 9.6%). This is the first study to demonstrate that prolonged supplementation with a product designed to augment antioxidant defenses resulted in improved volitional performance.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le Dr Larry Lands de l'Université McGill a conçu cette étude après avoir entendu des rapports répétés sur l'amélioration des performances des athlètes prenant Immunocal. En tant que scientifique, il a cherché des preuves pour valider ces affirmations. Les jeunes athlètes adultes ont reçu soit un placebo, soit Immunocal. Tous ont suivi le même programme d'entraînement physique. Trois mois plus tard, lorsqu'on a mesuré leur force musculaire et leur endurance, leurs indicateurs de performance (force et endurance) s'étaient améliorés de 10 à 15% - un avantage substantiel dans les sports de compétition. Dans le même temps, le taux de glutathion dans cette population en bonne santé a augmenté de 35 %, ce qui est significatif. Des études ultérieures sur les performances musculaires et Immunocal ont depuis renforcé ces résultats.*

# Amélioration du taux de glutathion des jeunes adultes atteints de mucoviscidose et supplémentés en protéines de lactosérum

V Grey<sup>a</sup>, SR Mohammed<sup>b</sup>, AA Smountas<sup>b</sup>, R Bahlool<sup>b</sup>, LC Lands<sup>b</sup>

<sup>a</sup>The Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster Division, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada

<sup>b</sup>The Department of Respiratory Medicine, McGill University Medical Center, Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

The lung disease of cystic fibrosis is associated with a chronic inflammatory reaction and an over abundance of oxidants relative to antioxidants. Glutathione functions as a major frontline defense against the build-up of oxidants in the lung. This increased demand for glutathione (GSH) in cystic fibrosis may be limiting if nutritional status is compromised. We sought to increase glutathione levels in stable patients with cystic fibrosis by supplementation with a whey-based protein. Methods: Twenty-one patients who were in stable condition were randomly assigned to take a whey protein isolate (Immunocal, 10 g twice a day) or casein placebo for 3 months. Peripheral lymphocyte GSH was used as a marker

of lung GSH. Values were compared with nutritional status and lung parameters. Results: At baseline there were no significant differences in age, height, weight, percent ideal body weight or percent body fat. Lymphocyte GSH was similar in the two groups. After supplementation, we observed a 46.6% increase from baseline ( $P < 0.05$ ) in the lymphocyte GSH levels in the supplemented group. No other changes were observed. Conclusion: The results show that dietary supplementation with a whey-based product can increase glutathione levels in cystic fibrosis. This nutritional approach may be useful in maintaining optimal levels of GSH and counteract the deleterious effects of oxidative stress in the lung in cystic fibrosis.

## Commentaires du Dr Gutman

*La fibrose kystique est une maladie chronique grave qui apparaît à un âge précoce. Les poumons sont souvent les plus touchés. Ils sont chroniquement enflammés, et un mucus épais se développe dans les voies respiratoires, obstruant leur fonction et entraînant une inflammation et une infection supplémentaires. On sait depuis longtemps qu'une diminution du taux de glutathion est à prévoir dans la mucoviscidose. Cette étude canadienne a utilisé Immunocal pour augmenter avec succès les niveaux de glutathion de 32 jeunes adultes atteints de fibrose kystique. Les chercheurs ont observé une augmentation de 45 à 50 % des niveaux de glutathion dans les globules blancs.*

# Effets de la supplémentation des donneurs de cystéine sur la bronchoconstriction induite par l'exercice

JM Baumann, KW Rundell, TM Evans, AM Levine

American College of Sports Medicine. Marywood University, Human Performance Laboratory, Scranton, Pennsylvania

## Abstract

**Purpose** Reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) in resident airway cells may be important in bronchoconstriction following exercise. Glutathione (GSH) is a major lung antioxidant and could influence pathological outcomes in individuals with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). This study examined the effects of supplementation with undenatured whey protein (UWP) in subjects exhibiting airway narrowing following eucapnic voluntary hyperventilation (EVH), a surrogate challenge for diagnosis of EIB. UWP is a cysteine donor that augments GSH production.

**Methods** In a randomized, double-blind, placebo-controlled study, 18 EIB-positive subjects (age:  $25.2 \pm 9.01$  yr; weight:  $77.3 \pm 18.92$  kg; height:  $1.7 \pm 0.09$  m) with post-EVH falls of  $\pm 10\%$  in FEV received 30 g UWP (TX) or casein placebo (PL)/d. Subjects performed 6-min EVH challenges before and after 4 and 8 wk of supplementation. Exhaled nitric oxide (eNO) was measured serially before spirometry and at 1-wk

intervals. Spirometry was performed pre- and 5, 10, and 15 min postchallenge.

**Results** Subjects exhibited significant mean improvement in postchallenge falls in FEB from 0 wk ( $-2.6 \pm 12.22\%$ ) with TX at 4 ( $-18.9 \pm 12.89\%$ ,  $P \pm 0.05$ ) and 8 wk ( $-16.98 \pm 11.61\%$ ,  $P \pm 0.05$ ) and significant mean reduction in post-EVH peak falls in FEF from 0 wk ( $-40.6 \pm 15.28\%$ ) with TX at 4 ( $-33.1 \pm 17.11\%$ ,  $P \pm 0.01$ ) and 8 ( $-29.7 \pm 17.42\%$ ,  $P \pm 0.05$ ) wk. No changes in FEV or FEF were observed in the PL group at any time point. Mean eNO for PL and TX groups at 0, 4, and 8 wk ( $46.8 \pm 31.33$ ,  $46.5 \pm 35.73$ ,  $49.3 \pm 37.12$  vs  $35.2 \pm 26.87$ ,  $29.1 \pm 17.26$ ,  $34.7 \pm 21.11$  ppb, respectively) was not significantly different.

**Conclusions** UWP may augment pulmonary antioxidant capacity and be therapeutically beneficial in individuals exhibiting EIB, as postchallenge pulmonary function improved with supplementation. The lack of significant change in eNO suggests that the pulmonary function improvements from UWP supplementation are independent of eNO.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette étude très intéressante, réalisée sur des joueurs de hockey universitaires par ailleurs en bonne santé, a abordé la question des jeunes athlètes qui souffrent d'asthme induit par l'exercice physique, secondaire à l'exposition aux gaz d'échappement des Zambonis (véhicules de nettoyage des patinoires). On observe un taux d'asthme plus élevé que prévu des joueurs de hockey en salle que des athlètes d'âge équivalent pratiquant d'autres sports. Les joueurs asthmatiques ont été répartis au hasard entre un groupe Immunocal et un groupe placebo. Après 4 semaines, les tests de fonction pulmonaire étaient significativement meilleurs dans le groupe Immunocal que dans le groupe témoin (placebo). Cette différence était encore plus importante après 8 semaines. Le message à retenir de cette étude était non seulement que l'asthme était amélioré avec Immunocal, mais aussi qu'Immunocal pouvait offrir une protection contre la pollution de l'air résultant des gaz d'échappement des moteurs à combustion.*

## Une protéine riche en cystéine permet d'inverser la perte de poids chez les patients atteints d'un cancer du poumon qui reçoivent une chimiothérapie ou une radiothérapie

R. Tozer<sup>a</sup>, P. Tai<sup>b</sup>, W. Falconer<sup>c</sup>, T. Ducruet<sup>d</sup>, A. Karabadjian<sup>e</sup>, G. Bounous<sup>f</sup>, J. Molson<sup>f</sup>, and W. Dröge<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Hamilton Regional Cancer Centre, Hamilton, Ontario, Canada

<sup>b</sup>Radiation Oncology, Allan Blair Cancer Center, Regina, Saskatchewan, Canada

<sup>c</sup>Cancer Nutrition & Rehabilitation Program, Department of Oncology, McGill University, Montreal, Quebec,

Canada <sup>d</sup>Boreal Primum Inc., Montreal, Quebec, Canada <sup>e</sup>Medscope Communications Inc., St. Laurent, Quebec,

Canada <sup>f</sup>Immunotec Research Ltd. Vaudreuil, Quebec, Canada

### Abstract

Oxidative stress plays a role in the tumorigenic effect of cancer chemotherapy and radiotherapy and also in certain adverse events. In view of these conflicting aspects, a double-blind trial over 6 months has been performed to determine whether a cysteine-rich protein (IMN1207) may have a positive or negative effect on the clinical outcome if compared with casein, a widely used protein supplement low in cysteine. Sixty-six patients with Stage IIIB-IV non-small cell lung cancer were randomly assigned to IMN1207 or casein. Included were patients with a previous involuntary weight loss of  $\geq 3\%$ , Karnofsky status  $\geq 70$ , and an estimated survival of  $> 3$  months.

Thirty-five lung cancer patients remained on study at six weeks. Overall compliance was not different between treatment arms (42-44% or 13g/day). The patients treated with the cysteine-rich protein had a mean increase of 2.5% body weight while casein-treated patients lost 2.6% ( $P=0.049$ ). Differences in secondary end points included an increase in survival, hand grip force and quality of life. Adverse events were mild or moderate. Further studies will have to show whether the positive clinical effects can be confirmed and related to specific parameters of oxidative stress in the host.

### Commentaires du Dr Gutman

*Cette étude marquante a été la première à aborder directement la question suivante : "L'augmentation du glutathion protège-t-elle les cellules cancéreuses de la chimiothérapie ? Des études en laboratoire avaient montré que les cellules cancéreuses pouvaient utiliser le glutathion pour résister à la chimiothérapie. Cependant, cela n'a été démontré que dans des études en éprouvette, et non dans des corps vivants. Seule une étude définitive sur les humains permettrait de savoir si cela se traduit dans une situation réelle. Sous la direction de l'éminent immunologiste Wulf Dröge, une équipe de chercheurs canadiens a lancé une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, qui constitue la norme d'or dans les principaux centres de traitement du cancer du pays. Les patients atteints d'un cancer du poumon qui suivaient une chimiothérapie ou une radiothérapie ont reçu un traitement Immunocal ou un placebo. Les patients sélectionnés présentaient déjà une importante atrophie musculaire (cachexie), signe d'une maladie avancée. On a estimé que tous ne survivaient pas plus de 3 mois. Contrairement aux expériences en éprouvette, l'Immunocal n'a pas "protégé" le cancer. Au contraire, les patients nourris avec l'Immunocal ont en fait augmenté leur masse musculaire (inversion de la cachexie) - un résultat très rare de l'intervention nutritionnelle. En outre, les mesures de leur qualité de vie se sont considérablement améliorées. Enfin, les statistiques de survie étaient tout aussi impressionnantes. Après un an, 80 % des patients nourris par Immunocal ont survécu, alors que moins de la moitié du groupe placebo était encore en vie.*

# Effet d'une supplémentation en protéines de lactosérum riche en cystéine (Immunocal®) associée à un entraînement de résistance sur la force musculaire et la masse maigre de sujets âgés non fléchissants : Une étude randomisée et contrôlée en double aveugle

Karelis AD<sup>1,2</sup>, Messier V<sup>3</sup>, Suppère P<sup>3</sup>, Briand R<sup>3</sup>, Rabasa-Lhoret R<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Kinanthropology, Université du Québec à Montréal, Canada; <sup>2</sup>Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal; <sup>3</sup>Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), Canada; <sup>4</sup>Department of Nutrition, Université de Montréal, Canada; <sup>5</sup>Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montréal, Canada. Corresponding author: Antony Karelis PhD, Department of Kinanthropology, Université du Québec à Montréal, Montréal, Quebec, Canada

## Abstract

**Objectives:** The purpose of the present study was to examine the effect of a cysteine-rich whey protein (Immunocal®) supplementation in combination with resistance training on muscle strength and lean body mass (LBM) in elderly individuals. We hypothesized that the cysteine-rich whey protein (Immunocal®) group would experience a greater increase in muscle strength and lean body mass versus the control group (casein). **Design:** Randomized double-blind controlled intervention study. **Setting:** Institut de Recherches Cliniques de Montréal in Montréal, Canada. **Participants:** Ninety-nine non-frail elderly subjects were recruited. **Intervention:** Participants were randomly assigned into two groups. The experimental group received a cysteine-rich whey protein isolate (Immunocal®) (20g/day) and the control group received casein (20g/day) during a 135-day period. In addition, both groups performed the same resistance training program (3 times per week). **Measurements:** Body composition (DXA) and muscle strength (leg press) were measured. **Results:** Of the 99 recruited

participants, 84 completed the 135-day study period. Of these, 67 subjects (33 in the casein group and 34 in the Immunocal® group) complied and used at least 80% of the study product and completed at least 80% of their training sessions. Results in this selected group show an increase in all three muscle strength variables (absolute, normalized by BW and by LBM) by 31.0%, 30.9% and 30.0%, respectively in the casein group as well as 39.3%, 39.9% and 43.3% respectively in the Immunocal® group after the intervention ( $p < 0.05$ ). The increases in muscle strength favored Immunocal® versus casein by approximately 10% when expressed in kg per kg BW and in kg per kg LBM ( $p < 0.05$ ). No significant changes were found between pre-and-post intervention in both groups for total LBM. **Conclusions:** Our findings showed increases in muscle strength in both groups after resistance training, however, significant additional increases were observed in muscle strength with the addition of a cysteine-rich whey protein (Immunocal®) versus casein.

## Commentaires du Dr Gutman

*Le Dr Karelis, le Dr Rabasa-Lhoret et leurs équipes de recherche à Montréal, au Canada, ont mené un essai clinique contrôlé sur Immunocal dans une population de personnes âgées non frêles. Il s'agissait du premier essai Immunocal avec la participation d'un grand nombre de sujets âgés. Un groupe a consommé Immunocal, l'autre une protéine du lait appelée caséine. Les deux groupes ont suivi le même programme d'entraînement à la résistance trois fois par semaine. Le groupe Immunocal, comparé au groupe caséine, a démontré une augmentation statistiquement significative de la force musculaire d'environ 10%. Ces données très favorables ont conduit Immunotec à obtenir de la DPSN (Direction des produits de santé naturels) de Santé Canada une nouvelle allégation santé pour Immunocal pour "l'augmentation de la force musculaire".*

# Effets biochimiques et cliniques de la supplémentation en protéines du lactosérum dans la maladie de Parkinson

Piyaratana Tosukhowong a, Chanchai Boonla a, Thasinas Dissayabutra a, Lalita Kaewwilai b, Sasipa Muensri a, Chanisa Chotipanich c, Juho Joutsa d, Juha Rinne d, Roongroj Bhidayasiri b,e

a Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

b Chulalongkorn Center of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand c National Cyclotron and PET Center, Chulabhorn Hospital, Bangkok, Thailand.

d Turku PET Centre, University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland.

e Department of Rehabilitation Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan

## Abstract

**Background:** Parkinson's Disease (PD) is an oxidative stress-mediated degenerative disorder. Elevated plasma homocysteine (Hcy) is frequently found in the levodopa-treated PD patients, is associated with disease progression and is a marker of oxidative stress. Whey protein is a rich source of cysteine, and branched-chain amino acids (BCAA). It has been shown that supplementation with Whey protein increases glutathione synthesis and muscle strength.

**Objectives & Methods:** In this study, we conducted a placebo-controlled, double-blind study (NCT01662414) to investigate the effects of undenatured Whey protein isolate supplementation for 6 months on plasma glutathione, plasma amino acids, and plasma Hcy in PD patients. Clinical outcome assessments included the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) and striatal L-3,4-dihydroxy-6-(18) F-fluorophenylalanine (FDOPA) uptake were determined before and after supplementation. 15 patients received Whey protein, and 17 received Soy protein, served as a control group.

**Results:** Significant increases in plasma concentration of reduced glutathione and

the ratio of reduced to oxidized glutathione were found in the Whey-supplemented patients but not in a control group. This was associated with a significant decrease of plasma levels of Hcy. The plasma levels of total glutathione were not significantly changed in either group. Plasma BCAA and essential amino acids (EAA) were significantly increased in the Whey-supplemented group only. The UPDRS and striatal FDOPA uptake in PD patients were not significantly ameliorated in either group. However, significant negative correlation was observed between the UPDRS and plasma BCAA and EAA in the pre-supplemented PD patients.

**Conclusion:** This study is the first to report that Whey protein supplementation significantly increases plasma reduced glutathione, the reduced to oxidized glutathione ratio, BCAAs and EAAs in patients with PD, together with a concomitant significant reduction of plasma Hcy. However, there were no significant changes in clinical outcomes. Long-term, large randomized clinical studies are needed to explore the benefits of whey protein supplementation in the management of PD patients.

## Commentaires du Dr Gutman

*Une équipe internationale de chercheurs a contribué à cet essai en double aveugle, contrôlé par placebo, sur des patients atteints de la maladie de Parkinson. Chaque participant a reçu soit Immunocal, soit un isolat de protéine de soja. Les mesures de glutathion se sont améliorées dans le groupe Immunocal. Les chercheurs ont estimé qu'une étude plus vaste fournirait des preuves de l'amélioration clinique.*



# Les bioactifs ABD atténuent la myélosuppression induite par la chimiothérapie

<sup>1</sup>Luo M <sup>2</sup>Wu Xj <sup>3</sup>Jhang X <sup>3</sup>Dong G <sup>4</sup>Xiong LL <sup>4</sup>Wang PC <sup>1</sup>Gao K <sup>1</sup>Yu P <sup>1</sup>He M <sup>5</sup>Du C <sup>5</sup>Jiang O <sup>6</sup>Shi HP

<sup>1</sup>Cancer Nutritional Treatment Center, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan, China

<sup>2</sup>Marryhealth Enterprises (Chongqing) Ltd., Chongqing, China, <sup>3</sup>The Second Retired Cadre Sanatorium in

Harbin, Heilongjiang Provincial Military District, Harbin, Heilongjiang, China <sup>4</sup>Medical Department/

Department of Clinical Nutrition/Department of Psychiatry, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang,

Sichuan, China <sup>5</sup>Cancer Center, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan, China <sup>6</sup>Department of

Gastrointestinal Surgery/Clinical Nutrition, Beijing Shijitan Hospital/Capital Medical University Beijing

International Science and Technology Cooperation Base for Cancer Metabolism and Nutrition Department

of Oncology, Capital Medical University, Beijing, China

## Abstract

**Objective** To explore the effect of ABD Bioactives on myelosuppression alleviation in lung cancer patients during chemotherapy.

**Methods** 44 lung cancer patients who received chemotherapy were randomly divided into an intervention group and a control group. 22 lung cancer patients in the intervention group received ABD Bioactives for adjuvant therapy. 22 lung cancer patients were treated conventionally. The difference of myelosuppression was compared between the two groups.

**Results** 43 patients completed chemotherapy as planned, and 1 patient from the control group terminated chemotherapy due to severe myelosuppression. Myelosuppression of the intervention group was significantly alleviated ( $P < 0.05$ ). The incidence of myelosuppression of III ~ IV was signifi-

cantly lower ( $P < 0.05$ ), and the inhibition of leukocytes, granulocytes, and platelets was significantly alleviated ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ) compared with the control group. The myelosuppression induced by paclitaxel + platinum-based agents, pemetrexed + platinum-based agents was significantly alleviated ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ) compared with the control group.

**Conclusion** ABD Bioactives can alleviate chemotherapy-induced myelosuppression in lung cancer patients, especially reduce the incidence of myelosuppression of III ~ IV, increase the levels of leukocytes, granulocytes, and platelets and reduce the toxicity of platinum-based agents paclitaxel, antimetabolite.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette étude humaine a été réalisée sur des patients atteints d'un cancer du poumon. 44 patients ont été répartis au hasard dans des groupes de contrôle (traitement standard) ou d'intervention (Immunocal ajouté). (Immunocal est appelé "ABD Bioactives" en Chine). L'un des principaux effets indésirables potentiels de la chimiothérapie est une dépression de la fonction immunitaire. La mesure la plus souvent utilisée pour évaluer la santé du système immunitaire est le nombre de globules blancs, un groupe de cellules appelées "myélocytes", avec des sous-groupes tels que les leucocytes, les granulocytes, etc. La "myélosuppression" est l'état dans lequel ces globules blancs (qui sont les soldats de première ligne du système immunitaire) sont réduits en nombre, entraînant un affaiblissement de l'état immunitaire. Immunocal a réussi à améliorer cette condition, un problème majeur dans le succès ou l'échec de la chimiothérapie.*

# Amélioration de la capacité antioxydante chez les enfants atteints d'autisme : Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle avec des protéines de petit-lait riches en cystéine

Castejon AM, Spaw JA, Rozenfeld I, Sheinberg N, Kabot S, Shaw A, Hardigan P, Faillace R, Packer EE.

Dept. Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

Center for Collaborative Research, Institute for Neuro Immune Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

Mailman Segal Center, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

Statistical Consulting Center, College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

Dept. of Pediatrics, College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

## Abstract

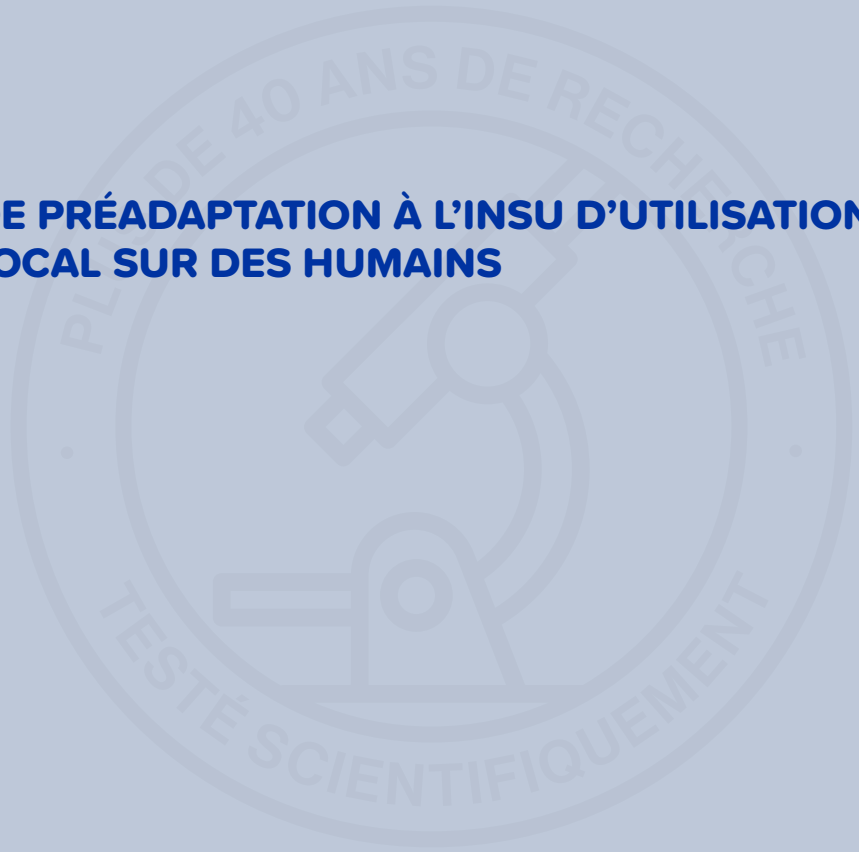
Previous studies indicate that children with autism spectrum disorder (ASD) have lower levels of glutathione. Nutritional interventions aim to increase glutathione levels suggest a positive effect on ASD behaviors, but findings are mixed or non-significant. A commercially available nutritional supplement comprising a cysteine-rich whey protein isolate (CRWP), a potent precursor of glutathione, was previously found to be safe and effective at raising glutathione in several conditions associated with low antioxidant capacity. Therefore, we investigated the effectiveness of a 90-day CRWP intervention in children with ASD and examined whether intracellular reduced and oxidized glutathione improvements correlated with behavioral changes. We enrolled 46 (of 81 screened) 3–5-year-old preschool children with confirmed ASD. Using a double-blind, randomized, placebo-controlled design, we evaluated the effectiveness of daily CRWP (powder form: 0.5 g/kg for children < 20kg or a 10-g dose for those >20kg), compared with placebo (rice protein mimicking the protein load in the intervention group), on glutathione levels and ASD behaviors assessed using different behavioral scales such as Childhood Autism Rated Scale, Preschool Language Scale, Social Communication Questionnaire, Childhood

Behavioral Checklist and the parent-rated Vineland Adaptive Behavior Scale, 2nd edition (VABS-II). Forty children (CRWP, 21; placebo, 19) completed the 90-day treatment period. Improvements observed in some behavioral scales were comparable. However, the VABS-II behavioral assessment, demonstrated significant changes only in children receiving CRWP compared to those observed in the placebo group in the composite score (effect size 0.98;  $p = 0.03$ ). Further, several VABS-II domain scores such as adaptive behavior ( $p = 0.03$ ), socialization ( $p = 0.03$ ), maladaptive behavior ( $p = 0.04$ ) and internalizing behavior ( $p = 0.02$ ) also indicated significant changes. Children assigned to the CRWP group showed significant increases in glutathione levels ( $p = 0.04$ ) compared to those in the placebo group. A subanalysis of the VABS-II scale results comparing responders (>1 SD change from baseline to follow up) and non-responders in the CRWP group identified older age and higher levels of total and reduced glutathione as factors associated with a response. CRWP nutritional intervention in children with ASD significantly improved both glutathione levels and some behaviors associated with ASD. Further studies are needed to confirm these results.

*Cette étude a constitué une avancée majeure après la publication de mon étude pilote initiale sur Immunocal et l'autisme. L'équipe de recherche sur l'autisme en Floride, dirigée par le Dr Ana Castejon, a cherché à déterminer si l'utilisation d'Immunocal pouvait accomplir deux choses : 1) augmenter le glutathion, et 2) améliorer les résultats comportementaux chez les enfants autistes. Ils ont démontré que les deux étaient vrais. Déterminer les résultats précis des tests sanguins de glutathion était une chose, mais mesurer les paramètres multifformes du comportement nécessitait énormément de temps et de ressources - il a fallu dix ans pour que cette étude soit publiée. Les études significatives appellent souvent des travaux encore plus significatifs. Dans ce cas, il semblait y avoir deux types distincts de réponses, avec des améliorations plus importantes chez les enfants qui étaient : a) plus âgés, et b) qui avaient commencé avec des mesures de glutathion relativement réduites. Ayant étudié des patients de 3 à 5 ans, cela suggère qu'un groupe plus âgé devrait être étudié et que des doses plus élevées d'Immunocal pourraient être nécessaires. Des études de suivi sont en cours.*



# ÉTUDES DE PRÉADAPTATION À L'INSU D'UTILISATION D'IMMUNOCAL SUR DES HUMAINS



# Préhabilitation versus réhabilitation : un essai contrôlé randomisé de patients subissant une résection colorectale pour un cancer

Gillis C<sup>1</sup>, Li C<sup>2</sup>, Lee L<sup>2</sup>, Awasthi R<sup>1</sup>, Agustin B<sup>1</sup>, Gamsa A<sup>3</sup>, Liberman AS<sup>2</sup>, Stein B<sup>2</sup>, Charlebois P<sup>2</sup>, Feldman LS<sup>2</sup>, Carli F<sup>3</sup>, Phil M

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>3</sup>Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Background:** The preoperative period (prehabilitation) may represent a more appropriate time than the postoperative period to implement an intervention. The impact of prehabilitation on recovery of functional exercise capacity was thus studied in patients undergoing colorectal resection for cancer.

**Methods:** A parallel-arm single-blind superiority randomized controlled trial was conducted. Seventy-seven patients were randomized to receive either prehabilitation (n=38) or rehabilitation (n = 39). Both groups received a home-based intervention of moderate aerobic and resistance exercises, nutritional counseling with protein supplementation, and relaxation exercises initiated either 4 weeks before surgery (prehabilitation) or immediately after surgery (rehabilitation), and continued for 8 weeks after surgery. Patients were managed with an enhanced recovery pathway. Primary outcome was functional exercise capacity measured

using the validated 6-min walk test. **Results:** Median duration of prehabilitation was 24.5 days. While awaiting surgery, functional walking capacity increased ( $\geq 20$ m) in a higher proportion of the prehabilitation group compared with the rehabilitation group (53 vs. 15%, adjusted  $P= 0.006$ ). Complication rates and duration of hospital stay were similar. The difference between baseline and 8-week 6-min walking test was significantly higher in the prehabilitation compared with the rehabilitation group (+23.7 m [SD, 54.8] vs. -21.8m [SD, 80.7]; mean difference 45.4 m [95% CI, 13.9 to 77.0]). A higher proportion of the prehabilitation group were also recovered to or above baseline exercise capacity at 8 weeks compared with the rehabilitation group (84 vs. 62%, adjusted  $P=0.049$ ).

**Conclusions:** Meaningful changes in postoperative functional exercise capacity can be achieved with a prehabilitation program

## Commentaires du Dr Gutman

*Alors que les chercheurs cherchent à améliorer le rétablissement des patients atteints d'un cancer du côlon après une intervention chirurgicale, cet essai contrôlé randomisé a comparé les avantages de la préhabilitation à ceux de la réadaptation. Grâce à un régime Immunocal, le programme de préhabilitation a permis de restaurer les performances musculaires de manière nettement plus efficace que toute méthode post-chirurgicale.*

# Préhabilitation avec supplémentation en protéines de lactosérum sur la capacité d'exercice fonctionnel périopératoire des patients subissant une résection colorectale pour un cancer : Essai pilote randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo

Chelsia Gillis, MSc, RD\*, Sarah-Eve Loisel, PDt\*\*, Julio F. Fiore, Jr, PhD, PT; Rashami Awasthi, Linda Wykes, PhD, A. Sender Liberman, MD, Barry Stein, MD; Patrick Charlebois, MD; Francesco Carli, MD, MPhil

\*Certified in Canada; \*\*Professional dietitian certified in Quebec (equivalent to RD); Department of Anesthesia, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada; Department of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Background:** A previous comprehensive prehabilitation program, providing nutrition counseling with whey protein supplementation, exercise, and psychological care, initiated 4 weeks before colorectal surgery for cancer, improved functional capacity before surgery and accelerated functional recovery. Those receiving standard of care deteriorated. The specific role of nutritional prehabilitation alone on functional recovery is unknown.

**Objective:** This study was undertaken to estimate the impact of nutrition counseling with whey protein on preoperative functional walking capacity and recovery in patients undergoing colorectal resection for cancer.

**Design:** We conducted a double-blinded randomized controlled trial at a single university-affiliated tertiary center located in Montreal, Quebec, Canada. Colon cancer patients (n=48) awaiting elective surgery for nonmetastatic disease were randomized to receive either individualized nutrition counseling with whey protein supplementation to meet protein needs or individualized nutrition counseling with

a nonnutritive placebo. Counseling and supplementation began 4 weeks before surgery and continued for 4 weeks after surgery.

**Main Outcome Measure:** The primary outcome was change in functional walking capacity as measured with the 6-minute walk test. The distance was recorded at baseline, the day of surgery, and 4 weeks after surgery. A change of 20 m was considered clinically meaningful.

**Results:** The whey group experienced a mean improvement in functional walking capacity before surgery of +20.8m, with a standard deviation of 42.6m and the placebo group improved by +1.2 (65.5) m (P=0.27). Four weeks after surgery, recovery rates were similar between groups (P=0.81).

**Conclusion:** Clinically meaningful improvements in functional walking capacity were achieved before surgery with whey protein supplementation. These pilot results are encouraging and justify larger-scale trials to define the specific role of nutrition prehabilitation on functional recovery after surgery.

## Commentaires du Dr Gutman

*L'un des premiers essais contrôlés randomisés en double aveugle pour examiner les avantages de la préhabilitation avec Immunocal a été mené par le Dr Carli à l'Université McGill de Montréal. Même dans ce petit essai, les patients subissant une opération pour un cancer de l'intestin ont bénéficié de résultats significatifs, ce qui a alimenté l'intérêt pour des études plus importantes.*

# La préhabilitation multimodale améliore la capacité fonctionnelle avant et après la chirurgie colorectale pour le cancer : Une expérience de recherche de cinq ans

Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Scheede-Bergdahl C, Carli F

Department of Anesthesia, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Background:** Multimodal prehabilitation is a preoperative conditioning intervention in form of exercise, nutritional assessment, whey protein supplementation, and anxiety-coping technique. Despite recent evidence suggesting that prehabilitation could improve functional capacity in patients undergoing colorectal surgery for cancer, all studies were characterized by a relatively small sample size. The aim of this study was to confirm what was previously found in three small population trials.

**Material and Methods:** Data of 185 participants enrolled in a pilot single group study and two randomized control trials conducted at the McGill University Health Center from 2010 to 2015 were reanalyzed. Subjects performing trimodal prehabilitation (exercise, nutrition, and coping strategies for anxiety) were compared to the patients who underwent the trimodal program only after surgery (rehabilitation/control group). Functional capacity was assessed with the six-minute walk test (6MWT), a measure of the distance walked over six minutes (6MWD). A significant functional improvement was

defined as an increase in 6MWD from baseline by at least 19 m. Changes in 6MWD before surgery, at four and eight weeks were compared between groups.

**Results:** Of the total study population, 113 subjects (61%) underwent prehabilitation. Changes in 6MWD in the prehabilitation group were higher compared to the rehabilitation/control group during the preoperative period {30.0 [standard deviation (SD) 46.7] m vs. -5.8 (SD 40.1) m,  $p < 0.001$ }, at four weeks [-11.2 (SD 72) m vs. -72.5 (SD 129) m,  $p < 0.01$ ], and at eight weeks [17.0 (SD 84.0) m vs. -8.8 (SD 74.0) m,  $p = 0.047$ ]. The proportion of subjects experiencing a significant preoperative improvement in physical fitness was higher in those patients who underwent prehabilitation [68 (60%) vs. 15 (21%),  $p < 0.001$ ].

**Conclusion:** In large secondary analysis, multimodal prehabilitation resulted in greater improvement in walking capacity throughout the whole perioperative period when compared to rehabilitation started after surgery.

## Commentaires du Dr Gutman

*L'équipe du Dr Carli a passé en revue cinq années d'essais de préhabilitation des patients ayant subi une chirurgie du cancer afin de réexaminer les statistiques qui en résultent. La combinaison des résultats de plusieurs petits essais dans cette analyse plus large a permis d'obtenir une plus grande signification statistique et une plus grande confiance dans les résultats.*

# Un programme de réhabilitation de quatre semaines est suffisant pour modifier les comportements d'exercice et améliorer la capacité de marche fonctionnelle préopératoire des patients atteints d'un cancer colorectal

<sup>1,2</sup>Chen BP, <sup>1,3</sup>Awasthi R, <sup>1,2</sup>Sweet SN, <sup>4</sup>Minnella EM, <sup>3</sup>Bergdahl A, <sup>5,6</sup>Santa Mina D, <sup>4</sup>Carli F, <sup>7,8,9</sup>Scheede-Bergdahl C

<sup>1</sup>Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup>McGill Research Centre for Physical Activity & Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>3</sup>Department of Exercise Science, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>4</sup>Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>5</sup>Faculty of Kinesiology and Physical Education, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

<sup>6</sup>Cancer Rehabilitation and Survivorship Program, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada.

<sup>7</sup>Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>8</sup>McGill Research Centre for Physical Activity & Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>9</sup>Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Purpose:** High complication rates following colorectal surgery render many patients unable to fully regain functional capacity, thus seriously compromising quality of life. The aim of this study was to assess whether a 4-week trimodal prehabilitation program (exercise, nutritional supplementation, and counseling on relaxation techniques), implemented during the preoperative period, is sufficient to modify exercise behaviors and improve functional capacity of elderly patients scheduled for colorectal cancer surgery.

**Methods:** Patients were assigned to either a prehabilitation (PREHAB; n = 57) or matched time control group (CTRL; n = 59). Over the 4-week period prior to surgery, patients in PREHAB participated in a trimodal prehabilitation program. Patients in CTRL received the same program but only postoperatively. The Community Healthy Activities Model Program for Seniors (CHAMPS) questionnaire was used

to measure physical activity levels, while the 6-min walk test (6MWT) was used for assessment of functional walking capacity. Measurements were collected at baseline and at the time of surgery.

**Results:** Over the preoperative period, patients in PREHAB significantly increased the amount of moderate- and vigorous-intensity physical activities that they performed. PREHAB patients also demonstrated a greater improvement in 6MWT compared to CTRL. At the time of surgery, a greater proportion of patients in PREHAB met current physical activity guidelines, as compared to CTRL.

**Conclusions:** These findings highlight the positive effects of a trimodal prehabilitation program on patients' physical activity levels and functional walking capacity and demonstrate that modifying exercise behaviors and improving physical function within the 4-week preoperative period are an achievable goal.

## Commentaires du Dr Gutman

*L'équipe du Dr Carli a donné Immunocal à des patients se préparant à une opération du cancer de l'intestin, et a montré que cette préhabilitation améliorait leurs performances physiques et leur niveau d'activité physique par la suite. Ces importants indicateurs de rétablissement aident à déterminer quand les patients peuvent être libérés en toute sécurité et retrouver leur indépendance.*



# Effet de la préhabilitation à l'exercice et à la nutrition sur la capacité fonctionnelle dans la chirurgie du cancer œsophago-astrique : Un essai clinique randomisé

<sup>1</sup>Minella EM, <sup>1</sup>Awasthi R, <sup>1</sup>Loiselle SE, <sup>2</sup>Agnihotram RV, <sup>3</sup>Ferri LE, <sup>1</sup>Carli F

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup>Research Institute, McGill University Health Centre, Glen Site, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>3</sup>Division of Thoracic Surgery, McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Importance:** Preserving functional capacity is a key element in the care continuum for patients with esophagogastric cancer. Prehabilitation, a preoperative conditioning intervention aiming to optimize physical status, has not been tested in upper gastrointestinal surgery to date.

**Objective:** To investigate whether prehabilitation is effective in improving functional status in patients undergoing esophagogastric cancer resection.

**Design, Setting, and Participants:** A randomized clinical trial (available-case analysis based on completed assessments) was conducted at McGill University Health Centre (Montreal, Quebec, Canada) comparing prehabilitation with a control group. Intervention consisted of preoperative exercise and nutrition optimization. Participants were adults awaiting elective esophagogastric resection for cancer. The study dates were February 13, 2013, to February 10, 2017.

**Main Outcomes and Measures:** The primary outcome was change in functional capacity, measured with absolute change in 6-minute walk distance (6MWD). Preoperative (end of the prehabilitation period) and postoperative (from 4 to 8 weeks after surgery) data were compared between groups.

**Results:** Sixty-eight patients were randomized, and 51 were included in the primary analysis. The control group were a mean (SD) age, 68.0 (11.6) years and 20 (80%) men. Patients in the prehabilitation group were a mean (SD) age, 67.3 (7.4) years and 18 (69%) men. Compared with the control group, the prehabilitation group had improved functional capacity both before surgery (mean [SD] 6MWD change, 36.9 [51.4] vs -22.8 [52.5] m;  $P < .001$ ) and after surgery (mean [SD] 6MWD change, 15.4 [65.6] vs -81.8 [87.0] m;  $P < .001$ ).

**Conclusions and Relevance:** Prehabilitation improves perioperative functional capacity in esophagogastric surgery. Keeping patients from physical and nutritional status decline could have a significant effect on the cancer care continuum.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet essai clinique randomisé réalisé par l'équipe du Dr Carli a permis de tester un programme de préhabilitation en deux volets (exercice et nutrition) sur des patients avant une opération de l'estomac et de l'oesophage. Les patients ayant suivi ce programme se sont mieux remis de l'opération que ceux qui ont suivi le traitement standard.*

# Évaluation du programme de préhabilitation multimodale supervisée des patients cancéreux subissant une résection colorectale : Un essai contrôlé randomisé

<sup>1</sup>Bousquet-Dion G, <sup>1</sup>Awasthi R, <sup>1</sup>Loiselle SE, <sup>1,2</sup>Minnella EM, <sup>3</sup>Agnihotram RV, <sup>4</sup>Bergdahl A, <sup>1</sup>Carli F, <sup>1,5,6</sup>Scheede-Bergdahl C

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, McGill University Health Center, Montreal, Canada.

<sup>2</sup>School of Anesthesia and Intensive Care, University of Milan, Milan, Italy.

<sup>3</sup>Research Institute-McGill University Health Center, Montreal, Canada.

<sup>4</sup>Department of Exercise Science, Concordia University, Montreal, Canada.

<sup>5</sup>Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University, Montreal, Canada.

<sup>6</sup>McGill Research Centre for Physical Activity & Health, McGill University, Montreal, Canada

## Abstract

**Background** Prehabilitation has been previously shown to be more effective in enhancing postoperative functional capacity than rehabilitation alone. The purpose of this study was to determine whether a weekly supervised exercise session could provide further benefit to our current prehabilitation program, when comparing to standard post-surgical rehabilitation.

**Methods** A parallel-arm single-blind randomized control trial was conducted in patients scheduled for non-metastatic colorectal cancer resection. Patients were assigned to either a once weekly supervised prehabilitation (PREHAB+, n=41) or standard rehabilitation (REHAB, n=39) program. Both multimodal programs were home-based program and consisted of moderate intensity aerobic and resistance exercise, nutrition counseling with daily whey protein supplementation and anxiety-reduction strategies. Functional exercise capacity, as determined by the 6-minute walk test distance (6MWD), was the primary outcome. Exercise quantity,

intensity and energy expenditure was determined by the CHAMPS questionnaire.

**Results** Both groups were comparable for baseline walking capacity and included a similar proportion of patients who improved walking capacity (>20 m) during the preoperative period. After surgery, changes in 6MWD were also similar in both groups. In PREHAB+, however, there was a significant association between physical activity energy expenditure and 6MWD ( $p < .01$ ). Previously inactive patients were more likely to improve functional capacity due to PREHAB+.

**Conclusions** The addition of a weekly supervised exercise session to our current prehabilitation program did not further enhance postoperative walking capacity when compared to standard REHAB care. Sedentary patients, however, seemed more likely to benefit from PREHAB+. An association was found between energy spent in physical activity and 6MWD. This information is important to consider when designing cost-effective prehabilitation programs.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cette étude contrôlée et randomisée examine, sur des patients opérés d'un cancer de l'intestin, les avantages de la préhabilitation en utilisant Immunocal comme intervention diététique.*

# Maximiser l'adhésion des patients à la préhabilitation : Que disent les patients ?

Ferreira V<sup>1 2</sup> Agnihotram RV<sup>3</sup> Bergdahl A<sup>4</sup> Van Rooijen SJ<sup>5</sup> Awasthi R<sup>2</sup> Carli F<sup>2</sup> Scheede-Bergdahl C<sup>1 2 6</sup>

<sup>1</sup> Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup> Department of Anesthesia, McGill University, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup> Research Institute - McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada

<sup>4</sup> Department of Exercise Science, Concordia University, Montreal, Canada

<sup>5</sup> Department of Surgery, School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Centre, The Netherlands

<sup>6</sup> Faculty of Education, McGill Research Centre for Physical Activity and Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Purpose** Multimodal prehabilitation programs (exercise, nutrition, and anxiety reduction) have been shown to be successful for enhancing patients' physical function prior to surgery, although adherence remains a challenge. Given the short pre-operative period, maintaining adherence is critical to maximize program effectiveness. This study was designed to better understand patients' perspectives of prehabilitation and to identify factors related to program adherence.

**Methods** A qualitative descriptive study was conducted based on 52 cancer patients enrolled in a prehabilitation program at the Montreal General Hospital, Montreal, Canada. Data was collected with a structured questionnaire designed to evaluate the program.

**Results** Patients enjoyed their experience in prehabilitation, especially the exercise program and training sessions. The primary motivating factor for participation was to be physically prepared for the surgery. The most challenging exercise component was resistance training, while the most enjoyed was the aerobic training. Approximately 50% of patients were interested in group fitness classes as opposed to supervised individual training sessions for reasons related to social support. The preferred methods for exercise program delivery were home-based and one supervised exercise session per week. The biggest barrier to participation was related to transportation.

**Conclusions** These findings highlight the need to make prehabilitation programs more patient-centered. This is critical when designing more effective therapeutic strategies tailored to meet patients' specific needs while overcoming program nonadherence.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet article est le résultat d'une enquête auprès de patients ayant suivi un programme de préhabilitation multimodale pour le traitement du cancer. Ce programme comprenait des stratégies telles que l'exercice physique, l'intervention alimentaire et le conseil psychologique. L'intervention diététique était Immunocal. Des éléments du programme ont été examinés dans le but d'amener les patients à adhérer plus étroitement et à se conformer aux directives.*

# Effet de la préhabilitation à l'exercice et à la nutrition sur la capacité fonctionnelle dans la chirurgie du cancer œsophago-astrique : Un essai clinique randomisé

<sup>1</sup>Minnella EM, <sup>2</sup>Awasthi R, <sup>3</sup>Loiselle SE, <sup>4</sup>Agnihotram RA, <sup>5</sup>Ferri LE, <sup>6</sup>Carli F

<sup>1 2 3</sup> <sup>6</sup>Department of Anesthesia, McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Research Institute, McGill University Health Centre, Glen Site, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>Division of Thoracic Surgery, McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup>Department of Anesthesia, McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Importance** Preserving functional capacity is a key element in the care continuum for patients with esophagogastric cancer. Prehabilitation, a preoperative conditioning intervention aiming to optimize physical status, has not been tested in upper gastrointestinal surgery to date. **OBJECTIVE** To investigate whether prehabilitation is effective in improving functional status in patients undergoing esophagogastric cancer resection.

**Design, Setting, and Participants** A randomized clinical trial (available-case analysis based on completed assessments) was conducted at McGill University Health Centre (Montreal, Quebec, Canada) comparing prehabilitation with a control group. Intervention consisted of preoperative exercise and nutrition optimization. Participants were adults awaiting elective esophagogastric resection for cancer. The study dates were February 13, 2013, to February 10, 2017.

**Main Outcomes and Measures** The primary outcome was change in functional ca-

capacity, measured with absolute change in 6-minute walk distance (6MWD). Preoperative (end of the prehabilitation period) and postoperative (from 4 to 8 weeks after surgery) data were compared between groups.

**Results** Sixty-eight patients were randomized, and 51 were included in the primary analysis. The control group were a mean (SD) age, 68.0 (11.6) years and 20 (80%) men. Patients in the prehabilitation group were a mean (SD) age, 67.3 (7.4) years and 18 (69%) men. Compared with the control group, the prehabilitation group had improved functional capacity both before surgery (mean [SD] 6MWD change, 36.9 [51.4] vs -22.8 [52.5] m;  $P < .001$ ) and after surgery (mean [SD] 6MWD change, 15.4 [65.6] vs -81.8 [87.0] m;  $P < .001$ ).

**Conclusions and Relevance** Prehabilitation improves perioperative functional capacity in esophagogastric surgery. Keeping patients from physical and nutritional status decline could have a significant effect on the cancer care continuum.

## Commentaires du Dr Gutman

*Dans une stratégie de préhabilitation bimodale, où les patients atteints de cancer étaient prétraités avec une optimisation nutritionnelle et de l'exercice. Ces patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de l'oesophage ont été sélectionnés au hasard pour suivre une préhabilitation ou un traitement standard. L'optimisation nutritionnelle a utilisé Immunocal comme intervention active. Le groupe de préhabilitation s'est beaucoup mieux remis de l'opération.*

# Préhabilitation multimodale pour améliorer la capacité fonctionnelle après une kystectomie radicale : Un essai contrôlé randomisé

Minnella EM<sup>a</sup> Awasthi R<sup>a</sup> Bousquet-Dion G<sup>a</sup> Ferreira V<sup>a</sup> Austin B<sup>a</sup> Audi C<sup>a</sup> Tanguay S<sup>b</sup> Aprikian A<sup>b</sup>  
Carli F<sup>a</sup> Kassouf W<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Anesthesia, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

<sup>b</sup>Division of Urology, Department of Surgery, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Background** In patients with bladder cancer, poor functional status has remarkable deleterious effects on postoperative outcome and prognosis. Conditioning intervention initiated before surgery has the potential to reduce functional decline attributable to surgery. Nonetheless, evidence is lacking in patients undergoing radical cystectomy.

**Objective** To determine whether a preoperative multimodal intervention (prehabilitation) is feasible and effective in radical cystectomy. Design, setting, and participants: This study, conducted at an academic tertiary health care institution, enrolled adult patients scheduled for radical cystectomy. From August 2013 to October 2017, 70 patients were randomized: 35 to multimodal prehabilitation (prehab group) and 35 to standard care (control group).

**Intervention** Multimodal prehabilitation was a preoperative conditioning intervention including aerobic and resistance exercise, diet therapy, and relaxation techniques.

**Outcome measurements and statistical analysis** Primary outcome was perioperative change in functional capacity, measured with the distance covered during a 6-min walk test (6MWD), assessed at baseline, before surgery, and at 4 and 8 wk after surgery. Data were compared using robust mixed linear models for repeated measures. Results and limitations: Preoperative change in 6MWD compared with baseline was not significantly different between groups (prehab group 40.8 [114.0] m vs control group 9.7 [108.4] m,  $p = 0.250$ ). However, at 4 wk after surgery, a significant difference in functional capacity was detected (6MWD, prehab group -15.4 [142.5] m vs control group -97.9 [123.8] m,  $p = 0.014$ ). No intervention-related adverse effects were reported.

**Conclusions** Data suggested that multimodal prehabilitation resulted in faster functional recovery after radical cystectomy. Patient summary: After major cancer surgery, people usually feel weak and tired, and have less energy to perform activities of daily living. In this study, we showed that using the time before surgery to promote exercise and good nutrition could hasten recovery after the surgical removal of the bladder.

## Commentaires du Dr Gutman

*L'équipe du Dr Franco Carli a réalisé une étude de contrôle randomisée sur des patients atteints d'un cancer de la vessie et ayant subi une cystectomie totale (ablation de la vessie). Un groupe a bénéficié d'une préhabilitation avant l'opération consistant en exercices, optimisation nutritionnelle à l'aide d'ImmunoCal, et techniques de relaxation pour soulager l'anxiété. Par rapport à un groupe recevant une thérapie standard, le groupe en préhabilitation a bénéficié d'une récupération plus rapide et a pu retrouver sa force et son énergie pour reprendre une vie normale.*

# La préhabilitation trimodale pour la chirurgie colorectale atténue les pertes post-chirurgicales de masse maigre : Une analyse regroupée d'essais contrôlés randomisés

<sup>a</sup>Gillis C, <sup>b</sup>Fenton TR, <sup>c</sup>Sajobi TT, <sup>d</sup>Minnella EM, <sup>e</sup>Awasthi R, <sup>e</sup>Loiselle SÈ, <sup>f</sup>Lieberman AS, <sup>f</sup>Stein B, <sup>f</sup>Charlebois P, <sup>d</sup>Carli F

<sup>a</sup>Cumming School of Medicine, Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Alberta, Canada

<sup>b</sup>Community Health Sciences, Institute of Public Health, Alberta Children's Hospital Research Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary, and Nutrition Services, Alberta Health Services, Alberta, Canada

<sup>c</sup>Cumming School of Medicine, Department of Community Health Sciences & O'Brien Institute for Public Health, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada <sup>d</sup>Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>e</sup>Department of Nutrition and Food Services, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>f</sup>Department of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

**Background & aims** Preservation of lean body mass is an important cancer care objective. The capacity for prehabilitation interventions to modulate the lean body mass (LBM) of colorectal cancer patients before and after surgery is unknown.

**Methods** A pooled analysis of two randomized controlled trials of trimodal prehabilitation vs. trimodal rehabilitation at a single university-affiliated tertiary center employing Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) care was conducted. The prehabilitation interventions included exercise, nutrition, and anxiety reduction elements that began approximately four weeks before surgery and continued for eight weeks after surgery. The rehabilitation interventions were identical to the prehabilitation interventions but were initiated only after surgery. Body composition, measured using multifrequency bioelectrical impedance analysis, was recorded at baseline, pre-surgery, 4 and 8 weeks after surgery. The primary outcome was change in LBM before and after colorectal surgery for cancer. A mixed effects regression model was used to estimate changes in body mass and body composition over time

controlling for age, sex, baseline body mass index (BMI), baseline six-minute walk test (6MWT), and postoperative compliance to the interventions. NCT02586701 & NCT01356264. **Results** Pooled data included 76 patients who followed prehabilitation and 63 patients who followed rehabilitation (n = 139). Neither group experienced changes in preoperative LBM. Compared to rehabilitated patients, prehabilitated patients had significantly more absolute and relative LBM at four and eight-weeks post-surgery in models controlling for age, sex, baseline BMI, baseline 6MWT, and compliance to the postoperative intervention. **Conclusion** Trimodal prehabilitation attenuated the post-surgical LBM loss compared to the loss observed in patients who received the rehabilitation intervention. Patients who receive neither intervention (i.e., standard of care) would be likely to lose more LBM. Offering a prehabilitation program to colorectal cancer patients awaiting resection is a useful strategy to mitigate the impact of the surgical stress response on lean tissue in an ERAS setting, and, in turn, might have a positive impact on the cancer care course.

## Commentaires du Dr Gutman

*La perte de masse musculaire est toujours une conséquence grave du cancer et de son traitement. Dans une étude conjointe entre l'Université de Calgary et l'Université McGill (toutes deux au Canada), une analyse commune de deux essais distincts de préhabilitation sur des patients atteints d'un cancer du côlon a été réalisée. Les patients en préhabilitation avaient subi une intervention préchirurgicale avec trois stratégies distinctes, 1) un programme d'exercice, 2) une optimisation nutritionnelle à l'aide d'ImmunoCal, et 3) un soutien psychologique. Par rapport à un groupe similaire ne recevant que des soins standard, les patients en préhabilitation ont subi une perte de masse musculaire maigre nettement moins importante.*

# Dépression et état fonctionnel sur les patients atteints d'un cancer colorectal en attente d'une intervention chirurgicale : Impact d'un programme de réhabilitation multimodale

Meagan Barrett-Bernstein, Department of Psychiatry, McGill University

Francesco Carli, Department of Anesthesia, McGill University Health Centre

Ann Gamsa, Clinical Psychology, McGill University

Celena Scheede-Bergdahl, Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University

Enrico Minnella, McGill University

Agnihotram V. Ramanakumar, Department of Oncology, Research Institute, McGill University Health Centre, Montreal, Canada, Leon Tourian, Department of Psychiatry, McGill University

## Abstract

**Objective** Depression and poor functional status (FS) frequently co-occur. Though both predict adverse surgical outcomes, research examining preoperative functional performance (FP; self-reported) and functional capacity (FC; performance-based) measures in depressed cancer patients is lacking. Prehabilitation, a preoperative intervention including exercise, nutrition, and stress-reduction, may improve FC; however, whether depressed patients benefit from this intervention remains unknown. The primary objectives were to (a) assess differences in FP and FC and (b) explore the impact of prehabilitation on FC in individuals with depressive symptoms versus those without.

**Method** A secondary analysis was conducted on 172 colorectal cancer patients enrolled in three studies comparing prehabilitation with a control group (rehabilitation). Measures were collected at 4 weeks pre and 8 weeks postoperatively. FP, FC, and psychological symptoms were assessed using the 36-Item Short Form Health

Survey, Six-Minute Walk Distance (6MWD), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), respectively. Subjects were divided into three groups according to baseline psychological symptoms: no psychological symptoms (HADS-N), anxiety-symptoms (HADS-A), or depressive-symptoms (HADS-D). Main objectives were tested using analyses of variance, chi-square tests, and multivariate logistic regression.

**Results** At baseline, HADS-D reported lower FP, had shorter 6MWD, and a greater proportion walked 400 m. Prehabilitation was associated with significant improvements in 6MWD in HADS-D group but not in HADS-N or HADS-A groups.

**Conclusion** Poorer FS was observed in subjects with depressive symptoms, and these subjects benefited most from prehabilitation intervention. Future research could examine whether severity of depression and co-occurrence of anxiety differentially impact FS and whether prehabilitation can improve psychological symptoms and quality of life.

## Commentaires du Dr Gutman

*Cet article a examiné les avantages psychologiques potentiels d'un programme de réhabilitation pour les patients atteints d'un cancer du côlon qui subissent une intervention chirurgicale. Il met en commun les résultats de trois précédentes études randomisées sur ces patients, leur niveau de dépression et la manière dont cela a pu affecter leur résultat. Les patients ayant bénéficié d'une réhabilitation (exercice préchirurgical, optimisation alimentaire avec Immunocal et conseils psychologiques) ont montré une plus grande amélioration des scores de dépression que les groupes comparables ne recevant pas de soins préhospitaliers.*

# La surveillance médicale du mode de vie sain des patients cancéreux (MCL en anglais) améliore la réadaptation postopératoire

<sup>1</sup>Zhang X, <sup>2</sup>Wu XJ, <sup>3</sup>Luo M, <sup>4</sup>Xiong LL, <sup>5</sup>Du C, <sup>6</sup>Shi HP

<sup>1</sup>Marryhealth Enterprises (Chongqing) Ltd., Chongqing, China <sup>2</sup>Cancer Nutritional Treatment Center, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan, China <sup>3</sup>Medical Department/Department of Clinical Nutrition / Department of Psychiatry, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan, China <sup>4</sup>Cancer Center, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan, China <sup>5</sup>Department of Gastrointestinal/Clinical Nutrition Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

## Abstract

**Objective** to explore the effect of medical supervision for cancer (chronic disease) patients' healthy lifestyle (Mcl) on the postoperative rehabilitation of tumor patients.

**Methods** fifty patients with solid tumor were randomly assigned into the intervention group or the control group. Twenty-five patients in the intervention group were given mcl during perioperative period, while another 25 cancer patients with the same disease background were subjected to routine clinical treatments. Hospital stay, postoperative complications, nutritional risk screening, nutritional assessment, main laboratory values and quality of life of two groups were compared.

**Results** All 50 patients completed the operation as planned. The differences in hospital stay, postoperative complication incidence rate, nutritional assessment and KPS score were statistically significant between two groups ( $P < 0.05$ ). The values of leukocyte, lymphocyte, hemoglobin, platelet of two groups have no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). The emotional function, nausea and vomiting, loss of appetite, insomnia and diarrhea in the intervention group were significantly improved compared with the control group ( $P < 0.05$ ). PG-SGA score is correlated with total protein, prealbumin and albumin levels ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions** MCL can shorten the hospital stay, reduce the incidence of postoperative complications, improve nutritional status, enhance serum total protein, prealbumin and albumin levels, improve emotional function, reduce the incidence of nausea and vomiting, appetite loss, insomnia and diarrhea.

## Commentaires du Dr Gutman

*Dans le prolongement de plusieurs conférences de préhabilitation présentées en Chine par le Dr Franco Carli et moi-même, les Chinois ont poursuivi eux-mêmes cette stratégie. Dans cette variante, les patients ont été placés dans un programme de modification du régime alimentaire et du mode de vie (MCL en anglais), qui incluait Immunocal comme agent interventionnel. Sélectionné au hasard pour recevoir soit le traitement standard soit le MCL, le groupe MCL a montré une amélioration du séjour à l'hôpital, des complications postopératoires, de l'état nutritionnel et des symptômes physiques tels que nausées, vomissements, anorexie, diarrhée et bien-être émotionnel.*



# Effet de la préhabilitation multimodale vs la réhabilitation postopératoire sur les complications postopératoires à 30 jours pour les patients fragiles subissant une résection de cancer colorectal : Un essai clinique randomisé

<sup>1</sup>Carli F, <sup>1</sup>Bousquet-Dion G, <sup>1</sup>Awasthi R, <sup>2</sup>Elsherbini N, <sup>3</sup>Lieberman S, <sup>4</sup>Boutros M, <sup>3</sup>Stein B, <sup>3</sup>Charlebois P, <sup>4</sup>Ghitulescu G, <sup>4</sup>Morin N, <sup>5</sup>Jagoe T, <sup>6</sup>Scheede-Bergdahl C, <sup>1</sup>Minnella EM, <sup>3</sup>Fiore JF Jr.

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; <sup>2</sup>Currently a medical student at Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; <sup>3</sup>Department of Surgery, Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; <sup>4</sup>Department of Surgery, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; <sup>5</sup>Department of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; <sup>6</sup>Department of Anesthesia, McGill Research Centre for Physical Activity and Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

## Abstract

**Importance** Research supports use of prehabilitation to optimize physical status before and after colorectal cancer resection, but its effect on postoperative complications remains unclear. Frail patients are a target for prehabilitation interventions owing to increased risk for poor postoperative outcomes.

**Objective** To assess the extent to which a prehabilitation program affects 30-day postoperative complications in frail patients undergoing colorectal cancer resection compared with postoperative rehabilitation.

**Design, Setting, and Participants** This single-blind, parallel-arm, superiority randomized clinical trial recruited patients undergoing colorectal cancer resection from September 7, 2015, through June 19, 2019. Patients were followed up for 4 weeks before surgery and 4 weeks after surgery at 2 university-affiliated tertiary hospitals. A total of 418 patients 65 years or older were assessed for eligibility. Of these, 298 patients were excluded (not frail [n = 290], unable to exercise [n = 3], and planned neoadjuvant treatment [n = 5]), and 120 frail patients (Fried Frailty Index,<sup>2</sup>) were randomized. Ten patients were excluded

after randomization because they refused surgery (n = 3), died before surgery (n = 3), had no cancer (n = 1), had surgery without bowel resection (n = 1), or were switched to palliative care (n = 2). Hence, 110 patients were included in the intention-to-treat analysis (55 in the prehabilitation [Prehab] and 55 in the rehabilitation [Rehab] groups). Data were analyzed from July 25 through August 21, 2019.

**Interventions** Multimodal program involving exercise, nutritional, and psychological interventions initiated before (Prehab group) or after (Rehab group) surgery. All patients were treated within a standardized enhanced recovery pathway.

**Main Outcomes and Measures** The primary outcome included the Comprehensive Complications Index measured at 30 days after surgery. Secondary outcomes were 30-day overall and severe complications, primary and total length of hospital stay, 30-day emergency department visits and hospital readmissions, recovery of walking capacity, and patient-reported outcome measures.

*Continued on next page.*

# Effet de la préhabilitation multimodale vs la réhabilitation postopératoire sur les complications postopératoires à 30 jours pour les patients fragiles subissant une résection de cancer colorectal : Un essai clinique randomisé

<sup>1</sup>Carli F, <sup>1</sup>Bousquet-Dion G, <sup>1</sup>Awasthi R, <sup>2</sup>Elsherbini N, <sup>3</sup>Liberman S, <sup>4</sup>Boutros M, <sup>3</sup>Stein B, <sup>3</sup>Charlebois P, <sup>4</sup>Ghitulescu G, <sup>4</sup>Morin N, <sup>5</sup>Jagoe T, <sup>6</sup>Scheede-Bergdahl C, <sup>1</sup>Minnella EM, <sup>3</sup>Fiore JF Jr.

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; <sup>2</sup>Currently a medical student at Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; <sup>3</sup>Department of Surgery, Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; <sup>4</sup>Department of Surgery, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; <sup>5</sup>Department of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; <sup>6</sup>Department of Anesthesia, McGill Research Centre for Physical Activity and Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

## Abstract

*Continued from previous page.*

**Results** Of 110 patients randomized, mean (SD) age was 78 (7) years; 52 (47.3%) were men and 58 (52.7%) were women; 31 (28.2%) had rectal cancer; and 87 (79.1%) underwent minimally invasive surgery. There was no between-group difference in the primary outcome measure, 30-day Comprehensive Complications Index (adjusted mean difference, -3.2; 95%CI, -11.8 to 5.3; P = .45). Secondary outcome measures were also not different between groups.

**Conclusions and Relevance** In frail patients undergoing colorectal cancer resection (predominantly minimally invasive) within an enhanced recovery pathway, a multimodal prehabilitation program did not affect postoperative outcomes. Alternative strategies should be considered to optimize treatment of frail patients preoperatively.

## Commentaires du Dr Gutman

*Après avoir déjà publié une multitude d'études montrant les avantages des stratégies de préhabilitation, cet essai n'a pas réussi à améliorer les résultats chez ces patients très fragiles. L'âge moyen étant de 78 ans, il semble que dans ce groupe fragile de patients opérés d'un cancer, les modifications du programme de préhabilitation en place devraient être ajustées pour mieux convenir à cette population.*

# Préhabilitation multimodale pour la chirurgie du cancer du poumon : Un essai contrôlé randomisé

Ferreira V, Minnella EM, Awasthi R, Gamsa A, Ferri L, Mulder D, Sirois C, Spicer J, Schmid S, Carli F.

Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University, Montreal, Canada

Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Canada

Division of Thoracic Surgery, McGill University Health Centre, Montreal, Canada

---

## Abstract

**Background:** To determine whether a multimodal prehabilitation program enhances post-operative functional recovery compared to multimodal rehabilitation.

**Methods:** Patients scheduled for non-small cell lung cancer resection were randomized to two groups receiving home-based moderate intensity exercise, nutritional counseling with whey protein supplementation and anxiety reducing strategies, either for four weeks before (PREHAB, n=52) or 8 weeks after surgery (REHAB, n=43). Functional capacity (FC) was measured by the six-minute walk test (6MWT) at baseline, immediately prior to surgery, four and eight weeks after surgery. All patients were treated according to Enhanced Recovery Pathway (ERP) guidelines.

**Results:** There was no difference in FC at any time point during the perioperative period between the two multimodal programs. By eight weeks after surgery, both groups returned to baseline FC and a similar proportion of patients (over 75%) in both groups had recovered to their baseline.

**Conclusions:** In patients undergoing surgical resection for lung cancer within the context of ERP, multimodal prehabilitation initiated four weeks prior to surgery is as effective in recovering FC as multimodal rehabilitation.

## Commentaires du Dr Gutman

*Poursuivant l'expansion de la littérature établissant l'efficacité de la préhabilitation dans la chirurgie du cancer, l'équipe du Dr Carli a découvert que dans cet essai particulier, la préhabilitation était égale à la réhabilitation dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle de ces patients. D'autres études sont à venir.*

# Capacité fonctionnelle des patients prédiabétiques : effet de la préhabilitation multimodale chez les patients subissant une résection du cancer colorectal

Katherine Chabot , Chelsia Gillis , Enrico Maria Minnella , Vanessa Ferreira , Rashami Awasthi , Gabriele Baldini , Francesco Carli

Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Canada;

Department of Anesthesia and Intensive Care, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy;

Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University, Montreal, Canada

## Abstract

**Background:** Prehabilitation is the process of increasing functional capacity (FC) before surgery. Poor glycemic control is associated with worse outcomes in patients undergoing surgery. Therefore, prediabetic patients could particularly benefit from prehabilitation.

**Methods:** This is a pooled analysis of individual patient data from three multimodal prehabilitation trials in colorectal cancer surgery. Following a baseline assessment using the 6-minute walking test (6MWT), subjects were randomized to multimodal prehabilitation or to a control group. Participants were reassessed 24 h before surgery and 4 weeks after surgery. Prediabetes (PreDM) was defined as HbA1c 5.7%-6.4%. Multivariable logistic regression was used to adjust for potentially confounding variables.

**Results:** Participation in a prehabilitation program was the most important predictive factor of clinical improvement in FC prior to surgery (Adjusted OR 2.42, 95% CI 1.18, 4.94); prediabetes was not a statistically significant predictor of improvement in FC after adjustments for covariates. Prehabilitation attenuated the loss of FC in unadjusted analyses after surgery in prediabetic patients (PreDM Control: median change -6 m [IQR -50-20] vs PreDM Prehab: median change +25 m [IQR -20-53],  $p = 0.045$ ). Adjusted analyses also suggested the protective effect against loss of FC after surgery was stronger in prediabetic patients (PreDM Prehab vs PreDM Control: OR 5.5, 95% CI: 1.2-25.8; Normo Prehab vs Normo Control: OR 1.5, 95% CI: 0.53-4.52).

**Conclusions:** Multimodal prehabilitation favored clinical recovery of FC after surgery in CRC patients, especially prediabetic patients.

## Commentaires du Dr Gutman

*Ayant bien établi les bénéfices de la préhabilitation sur les patients opérés pour un cancer colorectal, l'équipe de l'Université McGill a voulu mieux définir dans quelles sous-catégories de patients cette stratégie pouvait avoir une importance particulière. Dans cet article, ils se sont concentrés sur les patients prédiabétiques. Ce groupe démographique est connu pour présenter un risque plus élevé à la fois pour la chirurgie et ses complications. L'utilisation de la préhabilitation, qui incluait Immunocal comme intervention nutritionnelle, a démontré une nette amélioration de la récupération clinique.*



# AUTEURS CITÉS

Agnihotram, RV.  
Ai, Z.  
Amer, V.  
Aprikian A.  
Audi, C.  
Augustin, B.  
Austin B.  
Awasthsi, R.  
Bahloul, R.  
Baillargeon, J.  
Balakrishnan, K.  
Baldini, G.  
Balzola, F.  
Bartfay, WJ.  
Barrett-Bernstein, M.  
Baruchel, S.  
Batist, G.  
Baumann, JM.  
Beer, D.  
Bergdahl, A.  
Bhidayasiri, R.  
Bitterman, T.  
Bloksma, N.  
Boonla, C.  
Bounous, G.  
Bousquet-Dion, G.  
Boutros, M.  
Briand, R.  
Cai, Y.Y.  
Carli, F.  
Castejon, AM.  
Chabot, K.  
Chang, WH.  
Charlebois, P.  
Chen, CH.  
Chen, JJ.  
Chen, SY.  
Cheng, SH.  
Chitapanarux, T.  
Chiu, CC.  
Chotipanich, C.  
Costantino, AM.  
Cressatti, M.  
Daliparthi, V.  
Das, N.  
Davis, MT.  
Dissayabutra, T.  
Dong, G.  
Droge, W.  
Du, C.  
Ducret, T.  
Duval, N.  
Elsherbini, N.  
Elumelu, TN.  
Evans, TM.  
Faillace, R.  
Falconer, W.  
Falutz, P.  
Feldman, LS.  
Fenton, TR.  
Ferri, LE.  
Ferreira V.  
Fiore, JF.  
Fleiszer, D.  
Fleming, H.  
Folkerts, G.  
Galindez, C.  
Gamsa, A.  
Garssen, J.  
Gao, K.  
Gervais, F.  
Ghitulescu, G.  
Gillis, C.  
Gold, P.  
Grannemann, BD.  
Grey, VL.  
Gutman, J.  
Hamilton, J.  
Hardigan, P.  
Hawkshaw, M.  
He, M.  
Higuchi, K.  
Hsiao, JK.  
Huang, ZR.  
Huber, K.  
Ignowski, E.  
Jacobucci, HB.  
Jagoe T.  
Jiang, O.  
Jin, YR.  
Joutsa, J.  
Kabot, S.  
Kaewwilai, L.  
Kara, KM.  
Karabadjian, A.  
Karelis, AD.  
Kassouf W.  
Kennedy, RS.  
Kern, JK.  
Kimoff, RJ.  
Kinscherf, R.  
Kirchhof, DM.  
Kloek, J.  
Kohri, H.  
Kondo, Y.  
Kongshavn, PAL.  
Konok, GP.  
Koza, L.  
Ladas, EJ.  
Lands, L.  
Lee, JH.  
Lee, L.  
Lee, TDG.  
Leelarungrayub, D.  
Letourneau, L.  
Levine, AM.  
Li, C.  
Lieberman, AS.  
Lieberman, S.  
Lin, CC.  
Lin, SK.  
Lin, WS.  
Linseman, DA.  
Liu, X.  
Loiselle, SE.  
Lothian, B.  
Lu, FJ.  
Luo, F.  
Luo, M.  
Lugowski, S.  
Lurie, D.  
Malomo, OA.  
Manning, E.  
Marks, L.  
Medves, JM.  
Melnick, SJ.  
Messier, V.  
Miao, MY.  
Minnella, E.  
Minella, EM.  
Mohammed, SR.  
Molson, JH.  
Morin, N.  
Mortaz, E.  
Muensri, S.  
Mulder, D.  
Nijkamp, FP.  
Okada, Y.  
Olivier, R.  
Onatola, OA.  
Osmond, DG.  
Owoeye, O.  
Packer EE.  
Papenburg, R.  
Patterson, D.  
Pereira Dias, NFG.  
Pojchamarnwiputh, S.  
Pottmeyer-Gerber, C.  
Prussick, L.  
Prussick, R.  
Rabasa-Lhoret, R.  
Rajaram, S.  
Ramanakumar, AV.  
Rangel, HA.  
Rinne, J.  
Rogers, PC.  
Ross, EK.  
Rozenfeld, I.  
Rundell, KW.  
Sabine, N.  
Sacks, N.  
Sajobi, TT.  
Santa Mina, D.  
Sataloff, RT.  
Scheede-Bergdahl, C.  
Schmid, S.  
Schipper, HM.  
Schmidt, H.  
Serkova, NJ.  
Sgarbieri, VC.  
Shaw, A.  
Sheinberg, N.  
Shenouda, N.  
Shi, HP.  
Shimizu, Y.  
Shokunbi, MT.  
Sirois, C.  
Smountas, AA.  
Song, W.  
Spaw, JÁ.  
Spicer J.  
Srinivasaraghavan, NS.  
Stein, B.  
Stevenson, MM.  
Summer, WA.  
Sumner, WA.  
Sun, HL.  
Suppere, P.  
Sweet, SN.  
Tai, P.  
Tavatian, A.  
Tanguay, S.  
Tanikawa, C.  
Taveroff, A.  
Tienboon, P.  
Tosukhowong, P.  
Tourian, L.  
Tozer, R.  
Trivedi, MH.  
Tsai, LY.  
Tsai, SM.  
Tsai, WY.  
Tseng, YM.  
Tu, L.  
Van Ark, I.  
Van Rooijen, SJ.  
Viau, G.  
Wainberg, M.  
Wallace, T.  
Wang, L.  
Wang, PC.  
Wang, YY.  
Watanabe, A.  
Wilkins, HM.  
Winter, AN.  
Wu, SH.  
Wu, YR.  
Wu, XJ.  
Wykes, L.  
Xiong, LL.  
Yeh, WH.  
Yilmaz, E.  
Yu, P.  
Yu, WN.  
Zeng, Z.  
Zhang, J.  
Zhang, X.

## JOURNAUX CITÉS

Acta Oncologica  
African Journal of Biomedical Research  
Anesthesiology  
Anticancer Research  
Antioxidants  
Antioxidants & Redox Signaling  
Canadian Journal of Cardiology  
British Journal of Nutrition  
Cancer Letters  
China Cancer  
Chest  
Clinical and Investigative Medicine  
Clinical Nutrition  
Ear Nose Throat Journal  
Electronic Journal of Metabolism & Nutrition of Cancer  
European Urology Focus  
Food & Chemical Toxicology  
Free Radical Biology And Medicine  
Frontiers in Psychiatry  
Health Psychology  
Immunology  
International Journal of Food Sciences and Nutrition  
JAMA (Journal of the American Medical Association) Surgery  
Journal of Agricultural And Food Chemistry  
Journal of Applied Physiology  
Journal of Clinical And Aesthetic Dermatology  
Journal of Cystic Fibrosis  
Journal of Gastroenterology & Hepatology  
Journal of Infectious Diseases  
Journal of Medicine  
Journal of Nutrition  
Journal of Nutrition and Diet  
Journal of Nutrition, Health & Aging  
Journal of Nutritional Oncology  
Journal of The Academy Of Nutrition And Dietetics  
Journal of The American Medical Association Surgery  
Journal of The American Nutraceutical Association  
Journal of The Neurological Sciences  
Journal of Wound Care  
Lait  
Medical Hypotheses  
Medicine & Science In Sports & Exercise  
Minerva Gastroenterologica E Dietologica  
Neural Regeneration Research  
Nutrition And Cancer  
Oxidative Medicine and Cellular Longevity  
Oxidative Stress In Cancer, Aids, And Neurodegenerative Diseases  
Oxidative Stress, Cell Activation And Viral Infection  
Pediatric Blood Cancer  
Philosophical Transactions of The Royal Society B: Biological Sciences  
Recent Patents on Central Nervous System Drug Discovery  
Scientific Reports  
Support Care Cancer  
The Annals of Thoracic Surgery  
Tumor Biology



# INSTITUTIONS CITÉES

American College of Sports Medicine, Marywood University, Human Performance Laboratory, Scranton, Pennsylvania, USA  
Boreal Primum Inc., Montreal, Quebec, Canada  
British Columbia Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada  
Canakkale Onsekiz Mart University. Faculty of Food Engineering. Canakkale. Turkey  
Cancer Center, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, China  
Cancer Nutrition & Rehabilitation Program, Department of Oncology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Cancer Nutritional Treatment Center, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, China  
Cancer Rehabilitation and Survivorship Program, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada  
Capital Medical University, Beijing International Science and Technology, Beijing, China  
Cooperation Base for Cancer Metabolism and Nutrition / Department of Oncology, Capital Medical University, Beijing University, Beijing, China  
Center for Collaborative Research, Institute for Neuro Immune Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA  
Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Canada  
Centre hospitalier universitaire, Sherbrooke, Quebec, Canada  
Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada  
Chronic Respiratory Disease Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Chulalongkorn Center of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand  
Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand  
College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan  
Columbia University, Children's Hospital of New York, New York, USA  
Community Health Sciences, Institute of Public Health, Alberta Children's Hospital Research Institute, Calgary, Alberta, Canada  
Community Health Sciences, Institute of Public Health, Alberta Children's Hospital, Calgary, Alberta, Canada  
Cumming School of Medicine, Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Alberta, Canada  
Danone Research Centre for Specialized Nutrition, Wageningen, The Netherlands  
Daping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing, China  
Department of Anatomy, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Anatomy, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria  
Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, QC, Canada  
Department of Anesthesia and Intensive care, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy  
Department of Anesthesiology, Cancer Institute (WIA), Chennai, Tamil Nadu, India  
Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic medical Sciences, Second Military  
Department of Biochemistry, College of Medicine National Taiwan University, Taipei, Taiwan, R.O.C  
Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand  
Department of Biochemistry, McGill University Health Centre  
Department of Biostatistics and Cancer Registry, Cancer Institute (WIA), Chennai, Tamil Nadu, India  
Department of Clinical Nutrition Beijing Shijitan Hospital, Beijing, China  
Department of Clinical Nutrition, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, China  
Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical College, Jiangsu, China  
Department of Exercise Science, Concordia University, Montreal, QC, Canada  
Department of Environmental and Public Health, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Taiwan  
Department of Food and Nutrition, Faculty of Food Engineering, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil  
Department of Gastrointestinal / Clinical Nutrition Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China  
Department of Gastrointestinal Surgery Beijing Shijitan Hospital, Beijing, China  
Department of General Surgery / Nutrition, Beijing Shijitan Hospital, China  
Department of Immunology and Microbiology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada  
Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan  
Department of Kinanthropology, Université du Québec à Montréal, Canada  
Department of Kinesiology and Physical Education, McGill University, Canada  
Department of Laboratory Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan



Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, College of Health Sciences, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan  
Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand  
Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Nutrition and Food Services, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Canada  
Department of Oncology, McGill University, Montreal, QC, Canada  
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA  
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan  
Department of Pathology & Molecular Medicine, McMaster Division, Hamilton Health Sciences, Ontario, Canada  
Department of Pathology, Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan  
Department of Pediatrics, College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA  
Department of Pediatrics and Oncology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand  
Department of Pediatrics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA  
Department of Physical Therapy, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Thailand  
Department of Physiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Plastic Surgery, Taipei Veterans General, Taipei, Taiwan  
Department of Psychiatry, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, China  
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand  
Department of Radiotherapy, College of Medicine/University College Hospital, Ibadan, Nigeria  
Department of Rehabilitation Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan  
Department of Surgery, School of Medicine, National Yang Ming University, Linong Street, Taipei, 11221, Taiwan  
Department of Surgery, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada  
Department of Surgery, School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maxima Medical Centre and Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Netherlands  
Department of Surgery, University of Ibadan/University College Hospital, Ibadan, Nigeria  
Department of Surgery, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada  
Departments of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Department of Biological Sciences & Eleanor Roosevelt Institute, University of Denver, Colorado, USA  
Department Research & Development, Immunotec Inc., Vaudreuil, Quebec, Canada  
Department of Anatomy & Developmental Biology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany  
Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, University of Colorado Denver, USA  
Division of Diagnostic Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand  
Division of Gastrohepatology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University  
Division of Nutrition, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand  
Division of Pediatric Oncology, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA  
Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmacological Sciences, Utrecht University, The Netherlands  
Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, 11221, Taiwan  
Division of Redox Physiology and Aging Research, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Germany  
Division of Respiratory Medicine, Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada  
Division of Thoracic Surgery, McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada  
Division of Urology, Department of Surgery, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada  
Emergency Department of Changhai, Affiliated Second Military University, Shanghai, China  
Faculty of Education, McGill Research Centre for Physical Activity and Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

*l'emballage peut varier.*



Faculty of Kinesiology and Physical Education, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada  
Faculty of Nursing, University of Windsor, Windsor, Ontario, Canada  
George Washington University, Washington, DC, USA  
Hamilton Regional Cancer Centre, Hamilton, Ontario, Canada  
Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), Montréal, Canada  
Institut für Immunologie und Genetik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Germany  
Institute of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan  
Jisheng Hospital, Chongqing, Yongchaun District, China  
Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada  
Mailman Segal Center, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA  
McGill AIDS Centre. Montreal. Quebec, Canada  
McGill Research Centre for Physical Activity & Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada  
McGill University Health Centre Colorectal clinic, Montreal, Quebec, Canada  
McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Medical Department, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, China  
Medical University, Shanghai, China  
Medscope Communications Inc., St. Laurent, Quebec, Canada  
Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada  
Montreal Children's Research Institute, McGill University, Quebec, Canada  
Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montréal, Canada  
Montreal General Hospital Preoperative Clinic, Montreal, Quebec, Canada  
Montreal General Hospital Research Institute, Montreal, Quebec, Canada  
Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada  
National Cyclotron and PET Center, Chulabhorn Hospital, Bangkok, Thailand  
Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, China  
Nutrition Services, Alberta Health Services, Alberta, Canada  
O'Brien Institute for Public Health, University of Calgary, Calgary, Canada  
Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc., Nutrition Research Institute, Tokushima, Japan  
Pasteur Institute Paris, France  
Radiation Oncology, Allan Blair Cancer Center, Regina, Saskatchewan, Alberta, Canada  
Research Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada  
Research Institute, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada  
Research Service, Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado, USA  
Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Canada  
School of Anesthesia and Intensive Care, University of Milan, Milan, Italy  
Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale San Giovanni Battista, Torino, Italy  
State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China  
Statistical Consulting Center, College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA  
Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand  
The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA  
The Second Retired Cadre Sanatorium in Harbin, Heilongjiang, China  
Turku PET Centre, University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland  
University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada  
University of Colorado Cancer Center, Aurora, Colorado, USA  
University of Denver, Knoebel Institute for Healthy Aging, Denver, Colorado, USA  
University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA  
University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA  
Washington Dermatologic Center, North Bethesda, Maryland, USA



## **85 PUBLICATIONS FIGURANT DANS CE LIVRE :**

**25** ÉTUDES SUR DES ANIMAUX

**7** ÉTUDES EN LABORATOIRE

**19** ARTICLES THÉORIQUES, ARTICLES D'OPINION, ARTICLES DE SYNTHÈSE

**34** ÉTUDES SUR DES HUMAINS ET RAPPORTS

**DONT 23 ESSAIS SUR L'HOMME DE NIVEAU GOLD STANDARD**

## **REPRÉSENTANT**

**16** PAYS

**237** CHERCHEURS

**53** REVUES CITÉES

**142** INSTITUTIONS

## **AVERTISSEMENT**

Ce livre est publié à des fins éducatives et d'intérêt scientifique seulement. Il ne doit pas être utilisé comme source de conseils médicaux. Il comprend des articles de recherche publiés. Les articles de recherche ne se traduisent pas forcément en pratique clinique ou en directives thérapeutiques. Nous incitons les lecteurs à consulter un professionnel de la santé avant de consommer des suppléments, quels qu'ils soient. Immunotec est un supplément alimentaire naturel. Il ne vise pas à diagnostiquer, à traiter, à guérir ou à prévenir quelque maladie que ce soit. Les opinions exprimées par le Dr Gutman ne reflètent pas nécessairement celles d'Immunotec.

***Comme tous les articles ont été publiés en anglais, leur titre, ainsi que le nom des journaux, ont été laissés dans la langue d'origine.***



**Immunotec**®

[www.immunotec.com](http://www.immunotec.com)