

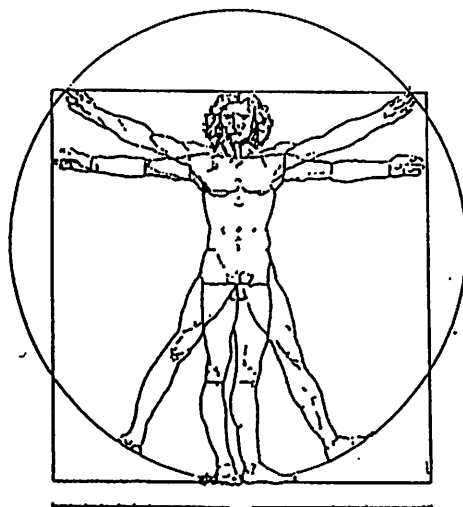
Les entretiens internationaux de Monaco

La Prévention

21 - 24 novembre 1990

M. BELJANSKI* (France)

Cancer et Sida :
Nouvelles approches thérapeutiques



Editions du Rocher

M. BELJANSKI

Cancer et Sida : Nouvelles approches thérapeutiques

A – Cancer

Recherche des substances sélectives, c'est-à-dire spécifiquement anticancéreuses et non toxiques.

Le comportement biologique d'un ADN (génome cellulaire) reflète très exactement le comportement de la cellule in vivo. Au cours de la cancérisation, les cellules prolifèrent avec une rapidité inusitée et de façon anarchique et synthétisent alors des molécules qu'elles ne synthétisent pas d'ordinaire : il y a anomalie dans l'activité des gènes.

Cette modification du comportement de l'ADN peut avoir deux origines : l'une liée à sa *structure primaire* (altération de la séquence et donc mutation) ou l'autre liée à des modifications de la *structure secondaire* (conformation spatiale de l'ADN sans altération de la structure primaire).

Les altérations de structure primaire ont été très largement étudiées par l'ensemble de la communauté scientifique au cours des trente dernières années et se sont révélées être plus généralement des épiphénomènes, des conséquences du processus cancéreux plutôt qu'un phénomène initiateur, déterminant et général.

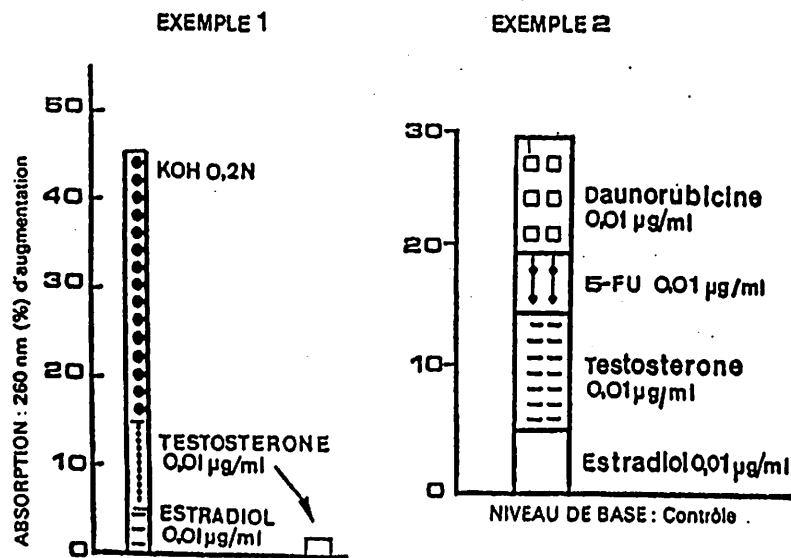
Pour notre part et pour un ensemble de raisons qu'il serait long, dans le cadre de cet article, d'aborder, nous nous sommes très sérieusement penchés sur l'étude comparative des structures secondaires (conformation) des ADN des cellules saines et cancéreuses et nous avons montré qu'à des modifications de cette conformation

* Ex-Directeur de recherches au CNRS.
Docteur es sciences.

correspondaient toujours des modifications du comportement physiologique, que les agents cancérogènes induisaient tous le même type de distortion spatiale (mais pas nécessairement au même endroit) et qu'enfin tous les ADN issus de tissus cancéreux présentaient certain même type de modification de structure secondaire, très largement amplifiable en présence de cancérogènes, réf. (1) (2) (3) (4) (5), résultats que redécouvrent en 1990 les chercheurs américains (6). Ceci fut notre point de départ pour une longue et vaste étude.

On sait que l'ADN des cellules cancéreuses réagit plus vite et plus fortement à la présence de nombreuses molécules, comparé à l'ADN des cellules normales. Ainsi par ex., les cancérogènes ou les médicaments possédant un potentiel cancérogène déstabilisent les ADN. Cet effet est limité, du moins en un premier temps, sur les ADN des cellules saines, mais il est cumulatif et additif. Ainsi un cancérogène A + un cancérogène B + une hormone... peu à peu finiront par déstabiliser l'ADN des tissus sains.

La destabilisation est progressive et cumulative



L'ADN des tissus cancéreux lui est déjà déstabilisé, toujours et quelle que soit son origine (mammifères,

plantes). Mais en présence des cancérogènes cette prédéstabilisation est considérablement amplifiée.

On sait, dans la littérature scientifique, que l'ouverture des chaînes d'ADN accélère leur réplication (1^{re} étape de la duplication cellulaire) et leur transcription ; c'est dire que cette déstabilisation des ADN est réellement à l'origine du désordre cellulaire et de la prolifération rapide et anarchique de cellules échappant au contrôle physiologique cellulaire.

La sensibilité des ADN et plus particulièrement celle des ADN cancéreux aux divers agents déstabilisants laissait prévoir la possibilité de trouver des agents agissant en sens inverse des cancérogènes.

Nous disposons, à l'heure actuelle, d'une série d'anticancéreux sélectifs. Tous sont d'origine végétale. Le pourcentage de guérison des souris est excellent et aucun effet secondaire (chez les humains) n'est décelable malgré, à ce jour, un recul de plus de dix années.

On sait que toutes les substances utilisées classiquement en chimiothérapie anticancéreuse sont toxiques. Cependant, présentes à faible concentration dans les cellules cancéreuses, elles sont cancérogènes et de ce fait déstabilisent les ADN, favorisant ainsi la fixation de nos anticancéreux spécifiques. L'arrêt de la multiplication des cellules cancéreuses est favorisé d'autant (histogrammes).

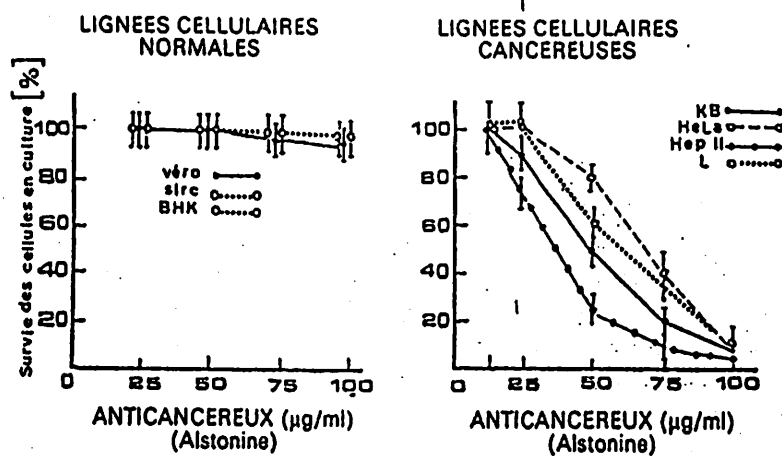
Cette combinaison bénéfique permet de diminuer le dosage d'antimitotiques (et donc l'effet toxique) tout en obtenant des pourcentages de guérison supérieurs dans un confort physique excellent.

Il est à noter que toutes les cellules cancéreuses ne « répondent » pas aussi favorablement à l'inhibition des anticancéreux spécifiques. Les cellules leucémiques, ainsi que les cellules du mélanome, ne répondent que dans un contexte « in vitro ». Il semble qu'in vivo la dilution des substances et la non-pénétration dans les cellules cancéreuses des anticancéreux spécifiques ne permettent pas une action probante. De même si ces produits ne pénètrent pas dans les tissus osseux, la synergie d'action entre les rayons (sur les métastases osseuses) et nos produits permet d'éviter les métastases d'organes « mous ».

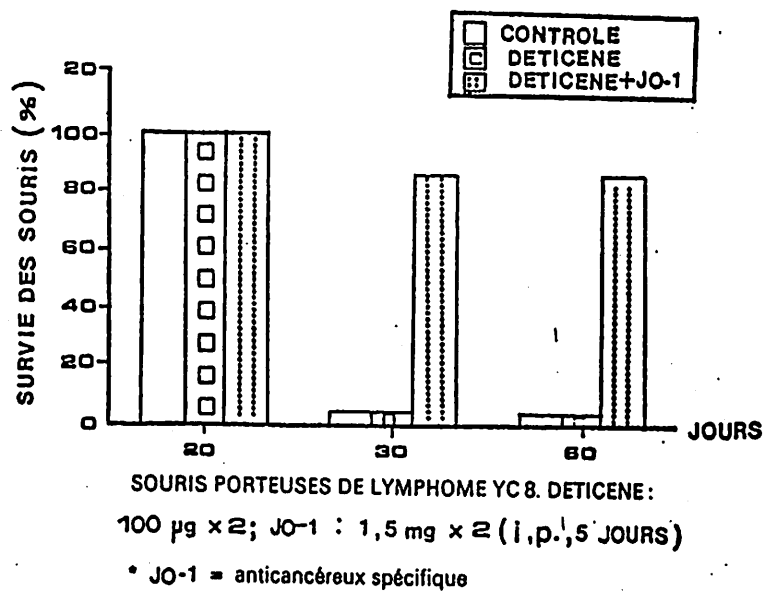
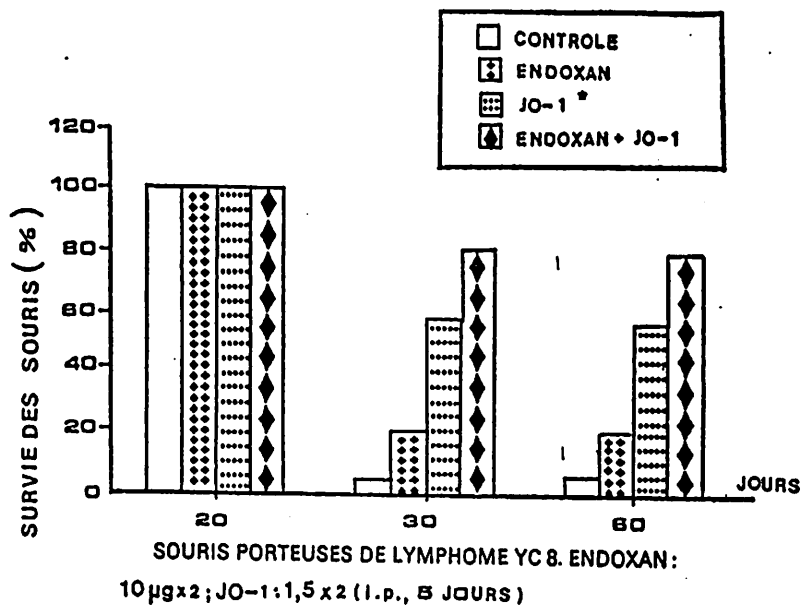
Au lieu de déstabiliser les gènes et ainsi d'augmenter

leur aptitude à s'exprimer et à se répliquer, ne pouvait-on trouver des molécules agissant contre la déstabilisation des gènes et/ou capables de ne se fixer que sur les seuls gènes déstabilisés, bloquant par leur présence le fonctionnement de tels gènes. Du fait de la bien plus grande déstabilisation des ADN des cellules cancéreuses par rapport à l'ADN des cellules normales, de telles substances agiraient préférentiellement, voir sélectivement sur les cellules cancéreuses ou en voie de le devenir.

Dans diverses publications scientifiques, réf. (4) (5) (7) (8) (9) (10) (11), nous avons montré que chez des cellules cancéreuses de mammifères ou de plantes, certaines molécules, en effet, se fixaient sur les « zones ouvertes » des ADN déstabilisés (cancéreux) et utilisaient sélectivement leur aptitude à fonctionner et synthétiser des cellules cancéreuses.

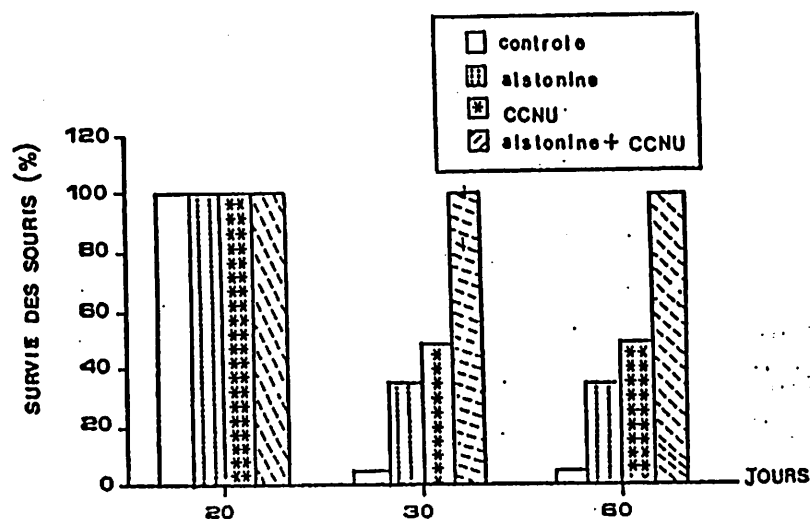


De nombreuses années consacrées à l'étude des mécanismes biochimiques et biophysiques, à leur corrélation avec la physiologie et le comportement cellulaire (études des ADN, de leur fonctionnement en présence ou en absence de différentes molécules, étude sur cellules saines et cancéreuses en culture in vitro puis in vivo sur animaux de laboratoire porteurs de cellules cancéreuses, chez les plantes, in vitro et in vivo, saines et cancéreuses elles aussi), nous ont permis, aujourd'hui,



d'hui, d'élaborer une véritable stratégie anticancéreuse, curative et préventive, non toxique et efficace contre la plupart des cellules malignes.

La multiplication des cellules normales (en culture in vitro) n'est pas inhibée ; celle des cellules cancéreuses dans les mêmes conditions est inhibée.



SOURIS PORTEUSES DE LYMPHOME YC8

Alstonine (0,2 mg x 2) ; CCNU (0,2 mg x 2) . i.p., 5 jours
Les souris qui n'ont pas survécu ont développé la tumeur.

Ces deux figures illustrent l'effet d'un anticancéreux sélectif inhibant la multiplication des cellules cancéreuses, sans affecter celle des cellules normales (ces expériences ont été réalisées dès 1973 par Mme C. Bonissol, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et par Mme Kona, assistante). Ces résultats ont été confirmés par la suite par le Prof. Nezlof, Hôpital Necker, à l'Institut Mérieux ; à l'Hôpital Cantonal de Genève par le Prof. P. Maurice et le Dr Robert.

B - Protection de l'immunité

Les fortes toxicités que provoquent des traitements de

chimiothérapie, de radiothérapie ou encore l'utilisation de certains antibiotiques diminuent fortement le système immunitaire. Les substances thérapeutiques que nous proposons sont atoxiques du fait de leur sélectivité d'action contre les seules cellules tumorales. Cependant certains malades, soit antérieurement traités, soit possédant des masses tumorales telles qu'ils relèvent de la chimiothérapie ou de la radiothérapie en synergie avec nos traitements, exigent une protection ou une restauration de leur potentiel immunitaire.

Nous avons conçu des molécules biologiques (ARN-fragments) sur le modèle de ce qu'utilise l'organisme lui-même pour pourvoir à la genèse et à la différenciation des cellules hématopoïétiques. Réf. (3) (12) (13) (14) (15) (16).

Sans toxicité, physiologiquement, les RLB stimulent la genèse et l'activité des défenses immunitaires. Il n'y a ni accoutumance, ni épuisement des cellules souches, mais au contraire une sorte de dynamique de leur genèse et activité.

Dans toutes les conditions de déficiences immunitaires induites (cancer, Sida) ou naturelles (aplasies chroniques), les RLB provoquent une augmentation rapide et physiologique des globules blancs et plaquettes. Ils ne stimulent que les cellules souches saines et non endommagées par d'autres traitements. Pris par voie sub-linguale, les RLB sont d'une très grande importance dans les traitements du cancer, de la leucémie (n'agissant que pour régénérer les cellules saines), dans toute association médicamenteuse nécessitant l'emploi de substances cytotoxiques et génotoxiques et naturellement dans le traitement des affections de l'immunité, Sida notamment.

Les RLB préviennent l'aplasie, protègent les gènes, augmentent le nombre de cellules tueuses des cellules cancéreuses (cellules NK) et confèrent protection et confort au malade immunodéprimé. Cependant, si le potentiel immunitaire est irréversiblement diminué il devient impossible de réparer les dégâts surtout lorsque le taux des globules rouges est au-dessous de $3 \times 10^6/\text{ml}$.

En outre, les RLB, en se positionnant sur les sites (initiateurs) des ADN des cellules souches de la moelle osseuse et de la rate et en stimulant le système de

réparation, préviennent les cassures chromosomiques qu'occasionnent les traitements de radiothérapie et chimiothérapie, cassures qui occasionnent d'autres maladies ou des aplasies irréversibles. Ainsi globules blancs et plaquettes peuvent être protégés.

C - Sida

Comment maîtriser le virus du Sida

La multiplication d'un rétrovirus (virus à ARN, type VIH) procède de plusieurs étapes dont la transcription de l'ARN viral en ADN et la réplication de cet ADN en un ADN pouvant s'intégrer à l'ADN du génome cellulaire et altérer irréversiblement ce dernier.

Pour lutter avec efficacité contre cet enchaînement d'événements, il faut disposer de plusieurs substances agissant à différents niveaux de ces étapes essentielles. Le mieux est de disposer de substances sélectives et non toxiques, c'est-à-dire de substances n'attaquant qu'à des points stratégiques lors des réactions biochimiques et enzymatiques, afin de détruire les seules cellules virusées puis le virus lui-même, mais d'épargner les cellules normales sans lesquelles toute homéostasie est impossible.

Un tel processus implique l'inhibition de la transcriptase inverse (l'enzyme qui réplique le génome du rétrovirus) et l'inhibition de la réplication de la première copie de l'ADN en ADN intégral qui peut s'intégrer dans le génome de la cellule. Il serait en outre souhaitable de pouvoir aussi inhiber l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire, afin de bien verrouiller tout le processus. Attaquer directement l'ennemi, le virus lui-même, est une étape indispensable mais non suffisante car il faut aussi maîtriser, réguler les enzymes cellulaires circulant dans le plasma et dont l'activité est perturbée soit par le virus qui a pu modifier le fonctionnement de certains gènes cellulaires, soit par différents traitements chimiques (AZT, antifongiques, antibiotiques, antimittotiques...). Ceci passe par la régulation de l'activité de certains gènes.

Enfin, et non des moindres, il faut induire la genèse des leucocytes et des plaquettes sans pour autant stimu-

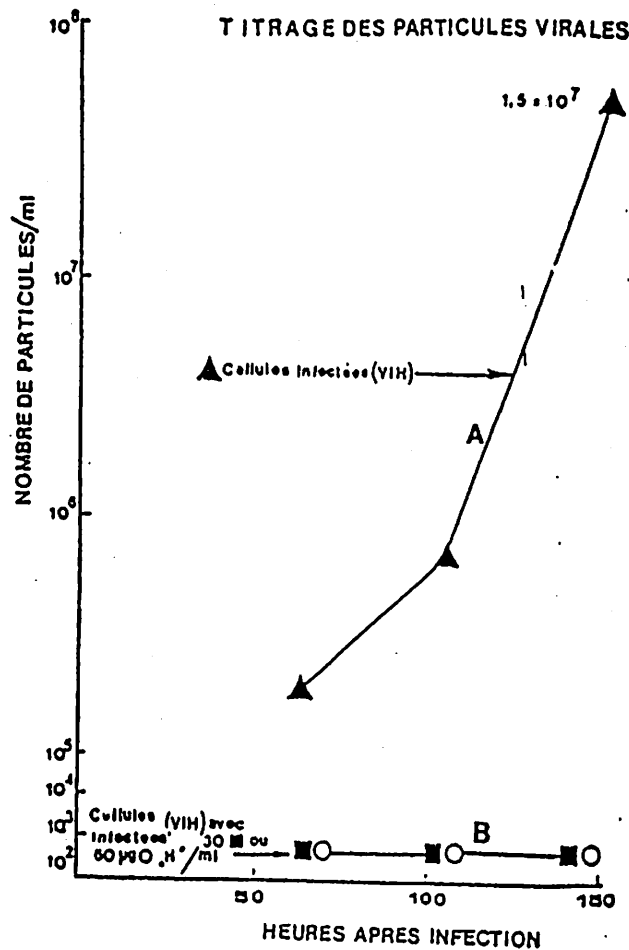
ler les cellules (lymphocytes en particulier) atteintes par le virus, ou en dysfonctionnement. Il est indispensable de bloquer en tout premier lieu la multiplication virale (à deux niveaux ; tuer le virus et inhiber la transcriptase inverse permettant au virus de se répliquer) et *ceci avant de stimuler* l'hématopoïèse.

La stratégie antivirale doit donc être complexe et capable de maîtriser divers niveaux.

Elle doit comporter :

- au moins deux substances antivirales assez sélectives pour n'affecter que les cellules virosées sans affecter les cellules normales et dont l'une peut détruire le virus libéré de la cellule (si les deux antiviraux le font, c'est une sécurité supplémentaire !).

- un régulateur biologique composé d'une ou plusieurs substances non toxiques capables de maîtriser



l'activité de certaines enzymes et/ou de réguler l'activité des gènes.

– des inducteurs non toxiques et sélectifs des leucocytes sains – et ceux-là uniquement – des plaquettes et globules rouges si possible (ce qu'actuellement nous n'avons qu'au stade très préliminaire).

Les progrès en cours, importants et relatifs aux renforcements des anticorps, sont un autre aspect complémentaire, mais également de toute première importance dans la lutte contre le Sida.

Dans l'état actuel des réalisations pratiques, opérationnelles, DÈS la découverte de la séropositivité ou dès le début du développement de la maladie, nous pouvons donc offrir une thérapeutique basée sur une telle stratégie.

Cette figure (v.p. 33) illustre les résultats obtenus par le Prof. D. Jachertz de Berne (qui vient de décéder et c'est pourquoi tous ces résultats sont à nouveaux soumis à une autre expérimentation).

Courbe A : développement de la multiplication virale (VIH-1) sur lymphocytes en culture, en absence de nos antiviraux.

Courbe B : Idem en présence de l'antiviral H. Non seulement le virus ne s'est pas développé mais le nombre de particules virales est passé de 10^5 /ml à $< 3\,000$, indiquant une destruction qu'il a estimée à 99 %.

In vivo, chez l'homme, il est bien évident qu'on ne peut espérer les mêmes résultats si l'on attend que le virus détruise trop de cellules dans la moelle osseuse et que certains de ses gènes ne soient incorporés irréversiblement dans le génome cellulaire du malade, ou si encore des traitements agressifs et dangereux aient ravagé l'immunité. Car alors, il se produit un déséquilibre irréversible des sous-populations lymphocytaires, des déviations géniques et enzymatiques rendant très aléatoire le recouvrement à un fonctionnement normal du système immunitaire : aux ravages du virus on surajoute des ravages « thérapeutiques », des excès de lymphocytes T activés ou de T8 suppresseurs entravant la normalisation. Comme le dit justement le Dr Salomon pour le cancer, il faut s'interroger sur ce qui est autour du cancer et non seulement visionner le cancer lui-

même. L'environnement des cellules en dysfonctionnement, cellules virosées ou cellules cancéreuses, n'est plus le même. Des enzymes sont modifiées, des métaux en déséquilibre, déséquilibre souvent aggravé par l'alimentation non surveillée et l'environnement. Il faut savoir qu'en excès ou en manque, les métaux sont sources de complication et que les moyens de les maîtriser ne sont pas toujours évidents et simples.

Ainsi, bloquer l'apparition de la maladie chez des séropositifs ou son précoce développement doit réunir bon nombre de conditions et exige attention et vigilance de tous les instants. A fortiori, si le malade a déjà débuté dans l'évolution active de la maladie, si de plus certaines cellules sont détruites soit par le virus VIH soit par l'AZT, il ne pourra y avoir récupération normale dans ce cas, car en permanence les maladies opportunistes exigeront divers traitements toxiques finissant par détruire ce qui restait encore de positif. Il n'y a pas de miracle. La solution idéale est de prévenir sans dommage dès l'apparition de la maladie.

La sélectivité d'action de nos substances est une notion aussi nouvelle que fondamentale. Alors que toutes les autres solutions jusqu'ici offertes sont brutales, toxiques (les médicaments s'incorporant souvent sans retour dans les gènes), nous offrons une alternative ciblée, de toute sécurité, multifocale afin que le virus soit détruit, l'immunité protégée et l'équilibre rétabli, seules conditions pour une vie de qualité se dirigeant jour après jour vers la « guérison ».

B I B L I O G R A P H I E

- 1- M. Beljanski. Oncotest : A DNA assay system for the screening of carcinogenic substances. IRCS Medical Science, 7, p.476, 1979.
- 2- M. Beljanski, P. Bourgarel and M.S. Beljanski. Correlation between in vitro DNA synthesis, DNA strand separation and in vivo multiplication of cancer cells. Expl. Cell Biol, 49, p.220-231, 1981.
- 3- M. Plawecki and M. Beljanski. Comparative study of Escherichia coli endotoxin, hydrocortisone and Beljanski Leukocyte Restorers activity in cyclophosphamide-treated rabbits. Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med., 168, p.408-413, 1981.
- 4- M. Beljanski, L. Le Goff and M.S. Beljanski. Differential susceptibility of cancer and normal DNA templates allows the detection of carcinogens and anticancer drugs. Third NCI-EORTC Symp. on new drugs in Cancer therapy, Institut Bordet, Bruxelles, 1981.
- 5- L. Le Goff and M. Beljanski. Crown-gall tumor stimulation or inhibition : correlation with DNA strand separation. Proc. Fifth Conf. Plant Path. Bact. Cali, p. 295-307, 1981.
- 6- P.I. Pillans, S.F. Ponzi and M.I. Parker. Cyclophosphamide induced DNA strand breaks in mouse embryo cephalic tissue in vivo. Carcinogenesis vol.10 n°1, p.83-85, 1989.
- 7- M. Beljanski and M.S. Beljanski. Selective inhibition of in vitro synthesis of cancer DNA by alkaloids of B-carboline class. Expl. Cell Biol. 50, p.79-87, 1982.
- 8- L. Le Goff and M. Beljanski. Agonist and/or antagonist effects of plant hormones and an anticancer alkaloid on plant DNA structure and activity. IRCS Med. Sci. 10, p.689-690, 1982.
- 9- M. Beljanski. The regulation of DNA Replication and Transcription. The role of Trigger Molecules in Normal and Malignant gene expression. Experimental Biology and Medicine, vol.8, Editeur : Karger, p.1-190, 1983.
- 10- M. Beljanski and M.S. Beljanski. Three Alkaloids as Selective Destroyers of cancer cells in mice. Synergy with classic anticancer drugs. Oncology, 43, p.198-203, 1986.
- 11- L. Le Goff, J. Roussaux, M.I. Aaron-Da Cunha and M. Beljanski. Groth inhibition of crown-gall tissues in relation to the structure and activity of DNA. Physiol. Plant., 64, p.177-184, 1985.
- 12- M. Beljanski, M. Plawecki, P. Bourgarel et M.S. Beljanski. Nouvelles substances (R.L.B.) actives dans la leucopoïese et la formation des plaquettes. Bull.Acad.Nat.Med., 162, p.405-481, 1978.
- 13- M. Beljanski, L. Le Goff and M.Y. Aaron-Da Cunha. Special short dual-action RNA fragments can both induce and inhibit crown-gall tumors. Proc. 4th Conf. Plant. Path. Bacteria, Angers, p.207-220, 1978.
- 14- M. Beljanski and M. Plawecki. Particular RNA fragments as promoters of leukocyte and platelet formation in rabbits. Exp.Cell.Biol., 47, p.218-225, 1979.
- 15- M. Beljanski and M. Plawecki. Oligoribonucleotides, promoters of leukocyte and platelet genesis in animals depleted by anticancer drugs. NCI-EORTC Symposium on nature, prevention and treatment of clinical toxicity of anticancer agents. Inst. Bordet, Bruxelles, 1980.

- 16-M. Beljanski, M. Plawecki, P. Bourgarel and M.S. Beljanski. Short chain RNA fragments as promoters of leukocyte and platelet genesis in animals depleted by anticancer drugs. The role of RNA in Development and Reproduction. Sec.Int.Symposium, p.79-113, april 25-30, 1980. Science Press Beijing. M.C. Niu and H.H. Chuang Eds Van Nostrand Reinhold Company.

Note additive :

Nos résultats concernant l'activation et l'inactivation des gènes, nous ont conduit à élaborer deux stratégies : l'une d'attaque sélective des cellules cancéreuses, attaque préservant les cellules saines, l'autre pour attaquer les cellules virosées (VIH-1) et tuer le virus.

De nombreux auteurs reprennent, bien que sans nous citer, les idées de lutte anticancéreuse que depuis bientôt dix ans nous défendons. (Ex. Anticancer drugs (médicaments anticancéreux). Colloque Inserm. Vol.191. Eds. H. Tapiero, J. Robert, Th. J. Lampidis. Les Editions Inserm., 1989. (John Libbey, Eurotext, London, Paris).