

108

MEDECINES

NOUVELLES

N° 15

REGULATION DES GENES ; CANCER ET PREVENTION

Mirko BELJANSKI
Liliane LE GOFF
Monique BELJANSKI

Les découvertes de la biochimie moléculaire, au cours de ces dernières années, ont permis de mettre en évidence les interférences engendrées par un certain nombre de molécules sur le fonctionnement des gènes (ADN). Les gènes garants du bon fonctionnement de la cellule, sont la cible d'un nombre considérable d'agents qui peuvent, chacun à sa manière, détériorer, moduler ou même faciliter leur fonctionnement. Dans la plus grande majorité des cas, l'ADN ainsi agressé parvient cependant à s'exprimer normalement et l'organisme peut compenser, réparer ou exploiter ces effets. L'étude de l'action néfaste ou au contraire bénéfique de nombreuses molécules sur le fonctionnement de l'ADN cellulaire nous a permis d'ouvrir des perspectives nouvelles dans la compréhension de l'origine de certaines maladies métaboliques ou dégénératives, d'envisager leur traitement ou la prévention.

UN TEST TRÈS SENSIBLE

Pratiquement tous les tests de détection des potentiels cancérogènes sont en réalité des tests de mutagenèse. Or,

nombreux sont les cancérogènes non mutagènes. **Nous avons donc élaboré un test extrêmement sensible et performant du pouvoir cancérogène ou toxique de molécules très diverses, colorants, pesticides, produits chimiques divers, produits biologiques mais aussi médicaments dont certains sont couramment utilisés.** Mais nous n'avons rencontré qu'indifférence, sans doute en raison de l'effort de prévention qui autrement s'imposerait, ce qui est, à notre avis, en contradiction flagrante avec une politique de santé scientifique et responsable.

Il est actuellement connu et démontré que la plupart des médicaments utilisés en cancérologie hospitalière sont à la fois très toxiques et capables de déclencher des cancers secondaires, car ils ont une action cancérogène et/ou mutagène très importante au niveau de l'ADN. (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16)... Il est évident qu'il faut absolument envisager pour l'avenir, d'autres moyens de lutte, qui soient sélectifs, c'est-à-dire qui puissent entraver l'expression des gènes des seules cellules malades, sans léser les gènes qui fonctionnent normalement ; en un mot, il faut une nouvelle génération de substances capables de protéger les cellules saines tout en attaquant spécifiquement et uniquement les cellules cancéreuses. C'est

possible ; de telles substances existent et ont, dans un cercle étroit il est vrai, fait leurs preuves. Malheureusement, comme toute conception nouvelle, celle-ci se heurte au conformisme, à l'ignorance ou à l'indifférence.

REPLICATION DE L'ADN

La toute première étape de la division cellulaire commence avec la réplication de l'ADN. Pendant cette première étape, la présence de petits segments d'ARN particuliers (encore appelés ARN amorceurs) (Fig. 1A et C) est indispensable. En l'absence de ces amorceurs, il n'y a pas de réplication de l'ADN et donc pas de multiplication cellulaire (17) (18) (19).

Le choix judicieux des amorceurs peut permettre de favoriser et stimuler la synthèse de certains ADN soit au contraire, avec un amorceur proche mais différent, de bloquer ce processus. **Par exemple, des petits ARN, riches en bases puriques, permettent de synthétiser en plus grande quantité des leucocytes et plaquettes et donc de combattre les aplasies médullaires provoquées par la chimiothérapie ou la radiothérapie** (20) (21) (22). Pris par

(suite page 63)

FIGURE 1

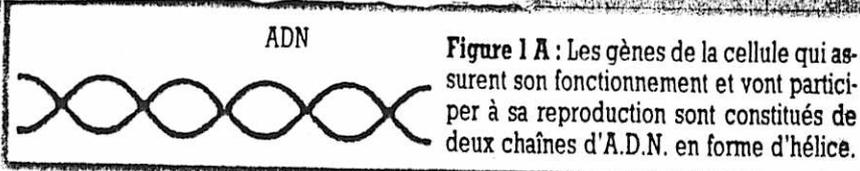


Figure 1 A : Les gènes de la cellule qui assurent son fonctionnement et vont participer à sa reproduction sont constitués de deux chaînes d'A.D.N. en forme d'hélice.

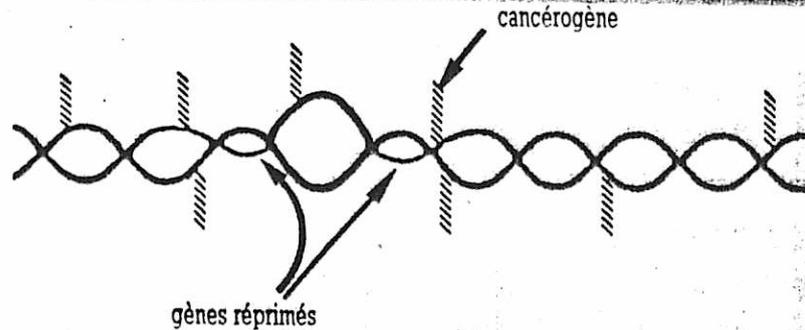


Figure 1 B : Les travaux de M. Beljanski au CNRS montrent que, sous l'influence de différents agents chimiques (*substances cancérogènes avérées, mais aussi médicaments, antibiotiques, hormones stéroïdes, colorants alimentaires, pesticides*) l'A.D.N. peut être « déstabilisé » : les deux brins de la chaîne s'ouvrent anormalement.

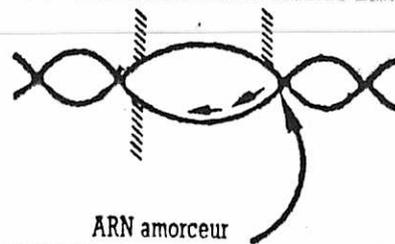


Figure 1 C : Cette ouverture anormalement prolongée de la double hélice d'A.D.N. va permettre à de petits fragments d'A.R.N. (les « A.R.N. amorces ») de venir se loger ou se fixer sur certains sites particuliers de la chaîne.

FIGURE 1

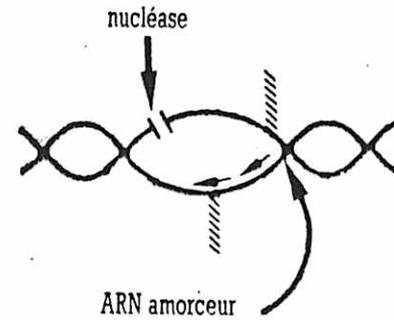


Figure 1 F : Cette intégration d'un fragment d'A.R.N. sur un site particulier de l'A.D.N. va favoriser ensuite une synthèse déprogrammée de l'A.D.N. et provoquer des lésions irréversibles : coupures, mutations, altérations du patrimoine génétique de la cellule. C'est le début de la cancérisation.

Figure 1 D : Les produits mis au point par M. Beljanski au laboratoire du CNRS auraient la propriété de venir se fixer sélectivement sur ces zones trop largement ouvertes de l'A.D.N. et de constituer une sorte de verrou, empêchant une plus grande ouverture et une cassure.

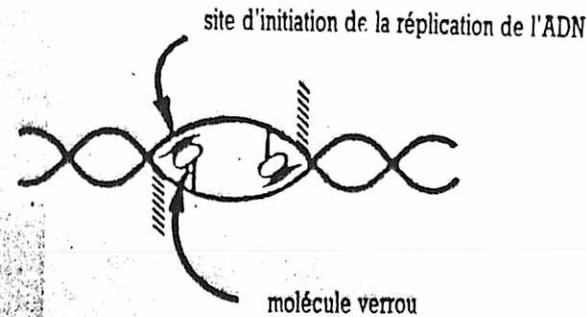
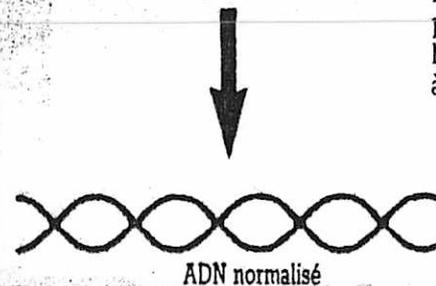


Figure 1 E : Ces molécules-verrous permettent de restabiliser l'A.D.N. (les liaisons H vont se resserrer) et de revenir à un état normal.



voie bucale (« per os »), ils viennent se loger dans l'organisme, là où leur fonction les appelle. Leur action est spécifique, rapide, spectaculaire et aucunement toxique. Ces ARN amorces peuvent être préparés en laboratoire en grandes quantités et constituent un moyen très efficace pour stimuler sélectivement la synthèse de certains ADN, donc de certaines cellules et ceci sans aucune toxicité.

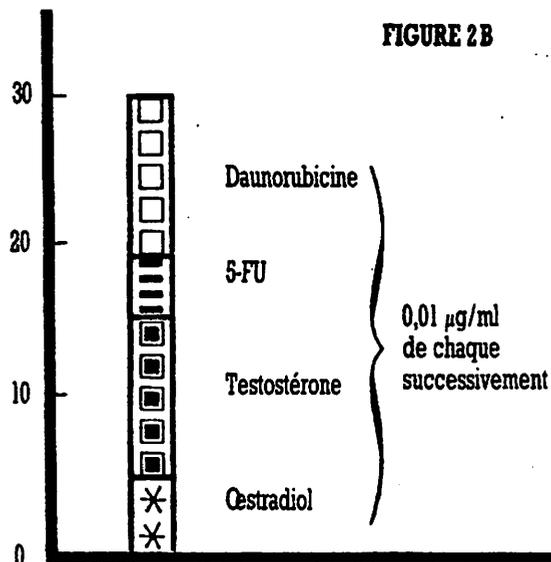
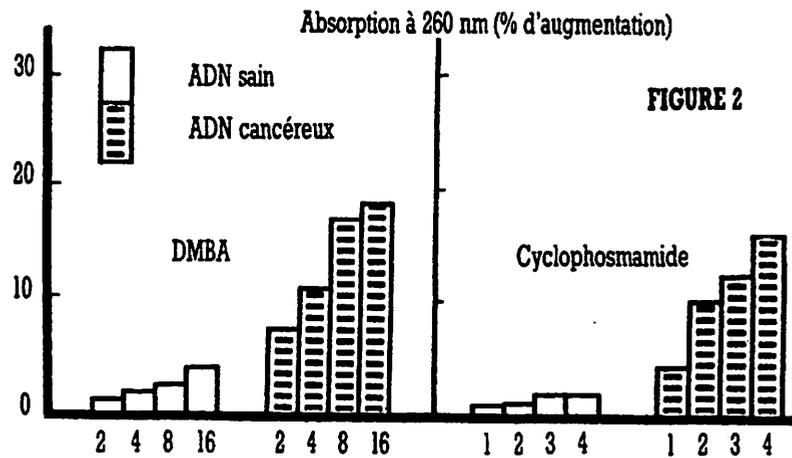
Si ces ARN particuliers stimulent les défenses immunitaires, d'autres, préparés autrement, peuvent bloquer le processus de réplication de certains ADN (19) (23). Cette technique pourrait donc être une aide considérable dans le traitement de différentes pathologies, virales en particulier : herpès, zona, sida... Des chercheurs américains viennent, par le même procédé que nous avons utilisé en 1975, de préparer des amorces actifs dans la réplication virale (24) (25), confirmant ainsi une partie de nos conceptions.

■ DÉSTABILISATION DES CHAÎNES DES ADN

Outre la présence d'ARN amorces particuliers (et très spécifiques), la synthèse de l'ADN nécessite également une déstabilisation partielle, mesurée et locale, de la double hélice (Fig. 1B et

Fig. 2). Or nous nous sommes aperçus que de très nombreuses substances biologiques (hormones, peptides, enzymes, protéines embryonnaires) et chimiques (cancérogènes, mutagènes, certains antibiotiques, des pesticides, certains métaux...) étaient capables de déstabiliser de façon progressive et cumulative les ADN des cellules saines, mais brutalement et considérablement les ADN des cellules prédestabilisées (tissus malades, virosés, fibromes, cancers) (1) (2) (17) (26) (27) (28) (29) (30) (Fig. 2, A et B).

Contrôlée et physiologique, la déstabilisation de la double chaîne d'ADN permet la synthèse de l'ADN. Mais lorsque cette ouverture est excessive, le phénomène peut devenir extrêmement dangereux et favoriser des synthèses déprogrammées conduisant à la dérégulation et anarchie cellulaire, à l'intercalation de molécules diverses rendant impossible le réappariement de la double chaîne, favorisant des lésions irréversibles, coupures (Fig. 1F), mutations et altération du patrimoine héréditaire. Ces phénomènes surviennent à la suite de traitements agressifs de maladies antérieures (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11)... ou par contact prolongé avec des agents nocifs. Chimiothérapie ou radiothérapie sans la protection, par certaines molécules peuvent provoquer des cassures chromosomiques et de graves



Le test mis au point par M. Beljanski permet de mesurer « in vitro » les effets de différentes substances chimiques sur la séparation des chaînes d'A.D.N.

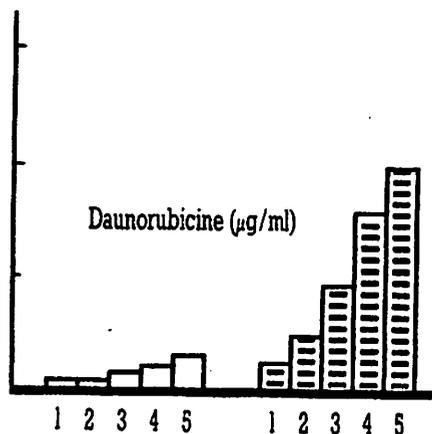
Ce test a permis de montrer que de nombreuses substances pouvaient déstabiliser les A.D.N. et notamment les produits utilisés en cancérologie actuellement : le DMBA, le 5 FU, la testostérone, l'oestradiol, etc.

perturbations (leucémies secondaires, stérilité...)

DES MOLÉCULES-VERROUS

Il est possible de prévenir ces inconvénients très graves et d'amoin-

drir l'effet de ces poisons chromosomiques par l'adjonction au traitement de molécules-verrous particulières (Fig. 1D) (20) (21) (22). Certaines de ces molécules permettent de conserver intact — ou encore de rétablir très rapidement — les lésions faites aux chromosomes (31). Ceci illustre de manière extrêmement claire et précise un des aspects du rôle protecteur



préventif et curatif de certaines molécules biologiques naturelles qui font l'objet d'études très poussées dans notre laboratoire. Si la radiothérapie, la chimiothérapie, certains agents et médicaments peuvent déstabiliser les gènes et ce d'autant plus dangereusement que leur action est cumulative et progressive (Fig. 2B), il est cependant possible de tirer parti de cette déstabilisation, en associant à ces traitements toxiques d'autres molécules verrous capables de venir se fixer sélectivement sur les zones trop ouvertes ou dépareillées de la chaîne d'ADN et, par là, de ralentir ou même bloquer le processus de réplication et transcription de l'ADN (Fig. 3) (32) (33) (34).

Or, la chance est avec nous ; ce sont précisément les cellules malades, malignes ou en voie de le devenir (fibromes, adénomes...) qui présentent les ADN déstabilisés et qui donc, pour cette même raison fixent sélectivement ces

molécules-verrous. L'association, d'un agent déstabilisateur à un tel agent verrou se fixant aux seules zones dépareillées de l'ADN, peut donner des résultats étonnants : **90 à 100% de guérison ont pu être régulièrement constatés chez des animaux préinoculés par des cellules cancéreuses, contre 30% à 40% seulement avec des traitements n'utilisant qu'un seul agent : chimiothérapie ou radiothérapie ou molécules-verrou** (34) (35) (Fig. 3)

INTÉRÊT DES MOLÉCULES VERROUS

Les molécules capables de se fixer à différents sites de la chaîne d'ADN déstabilisé (sites d'initiation ou sites d'élongation) sont relativement nombreuses. Molécules isolées de tissus végétaux, et donc habituées à se mouvoir au sein d'un organisme biologique, elles ont, en outre, l'immense intérêt :

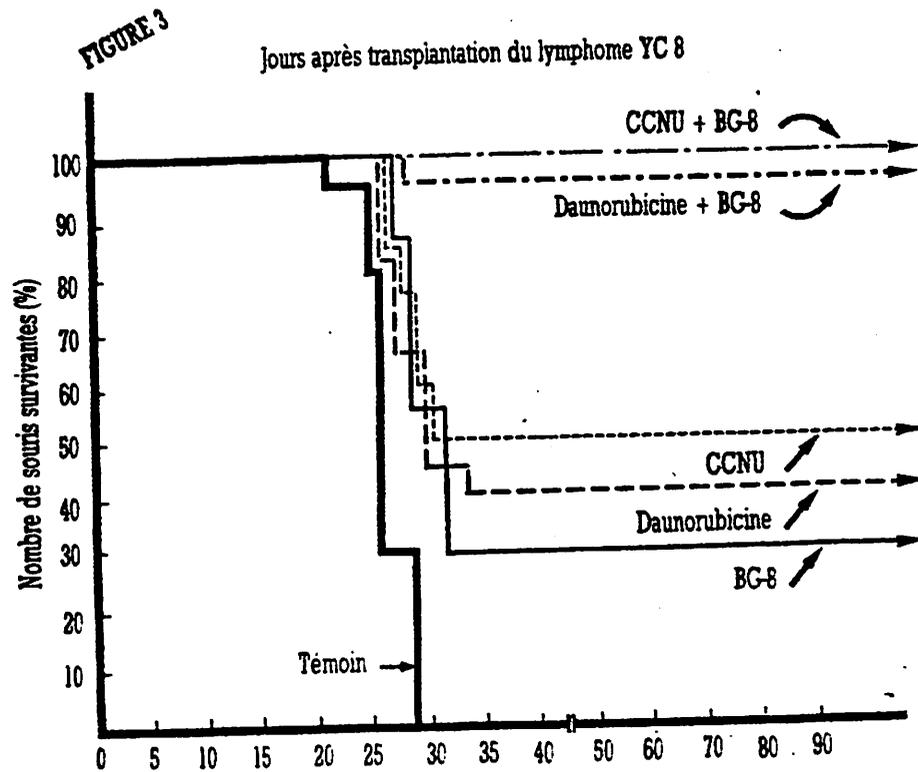
a. de ne pas être toxiques au niveau des cellules saines (elles ne présentent aucun risque hématologique, ni ne provoquent les inconvénients des médicaments classiques (nausées, pertes de cheveux...)

b. de protéger l'ADN : en se fixant aux zones fragilisées et déstabilisées (tissus précancéreux, cancéreux, tissus sou-

mis à l'action d'agents agressifs ou cancérogènes), ces molécules vont empêcher l'ouverture excessive de la chaîne ;
 c. de favoriser la restabili-

sation de l'ADN (les liaisons H se resserrent) (Fig. 1D et 1E) ;
 d. de bloquer la multiplication des cellules malades ;
 e. d'être efficaces par voie orale. Transportées ensuite

M. Beljanski a testé l'efficacité de ses produits, au laboratoire de la faculté de pharmacodynamie, en inoculant à un lot de souris une forme particulière de cancer : le lymphome YC 8.
 On voit sur ce schéma, les résultats de cette expérimentation : sur l'abscisse, le pourcentage de souris qui ont survécu à cette expérience, au bout de 90 jours, est nettement plus élevé lorsque on a ajouté au traitement classique de ce cancer (Daunorubicine, CCNU) les substances mises au point par M. Beljanski (BG 8).



dans l'organisme, ces molécules, véritables « têtes chercheuses » vont trouver leur cible là où les appellent leurs fonctions spécifiques : la cellule dont il faut stimuler la synthèse (amorcesurs des ADN) ou cellule dont au contraire il convient de bloquer la synthèse (molécules-verrous).

Si l'organisme n'a pas besoin de leur concours, elles sont rapidement éliminées par les voies naturelles. Toutes les cellules, précancéreuses, cancéreuses ou atteintes de certaines pathologies répondent de la même façon à ces molécules verrous. **En synergie d'action avec un traitement conventionnel doux, il est alors possible d'observer un arrêt temporaire ou définitif du processus pathologique. Le mode d'action de ces molécules peut en faire un traitement idéal qui respecte le confort du malade et minimise les dangers liés à l'utilisation de médicaments hautement toxiques.**

■ LE RÔLE DES ENZYMES

Une troisième voie thérapeutique peut encore être exploitée, grâce à une famille de molécules capables de normaliser le fonctionnement de certaines protéines enzymatiques dont une déviation fonctionnelle entraîne différentes pathologies.

Considérées jusqu'à présent essentiellement comme des « fossoyeurs », les nucléases jouent un rôle très important dans la différenciation cellulaire (36) (37) (38) en participant à l'apparition d'ARN de toutes tailles dont les rôles multiples n'ont pas cessé de nous surprendre (39). Selon leur taille, séquences terminales, contenu en bases, les petits ARN peuvent être soit des ARN amorcesurs (20) (40), soit des ARN vecteurs d'information exogène (41) (42) (43), soit des agents bloquants certaines synthèses (19) (23) (44) etc. Ainsi le rôle des ribonucléases, prend-il une signification particulière et ce n'est pas un hasard si dans de nombreuses pathologies (sclérose en plaques, leucémies, cancers) ces enzymes sont modifiées (45). Différents agents, dont certains métaux, peuvent influencer diversement le fonctionnement de ces enzymes. Il est donc tout à fait nécessaire de maîtriser autant que possible ces divers paramètres et de maintenir au maximum un bon équilibre enzymatique. Il existe certains modulateurs physiologiques capables de réguler — du moins en partie — les activités enzymatiques perturbées ou modifiées dans le plasma de certains malades.

Cette action se traduit très rapidement par un rééquilibrage enzymatique, avec amélioration de l'état fonctionnel du malade.

■ AGIR SÉLECTIVEMENT

Toutes ces approches nouvelles que nous venons d'évoquer sommairement ont un dénominateur commun : la sélectivité d'action, qu'il s'agisse de soutenir les défenses naturelles de l'organisme ou d'agresser les seules cellules malades. Par le choix de la sélectivité d'action, cette conception s'oppose aux thérapies classiques, agressives et non discriminatrices entre bonnes et mauvaises cellules.

L'étude scientifique des mécanismes biologiques au niveau moléculaire a permis de dégager une conception nouvelle extrêmement positive — les faits en témoignent — et dont il conviendrait de faire bénéficier la médecine. C'est le but d'une recherche scientifique bien comprise.

Sur le plan conceptuel ces recherches ouvrent aussi des perspectives passionnantes quant à la possibilité de reconverter des cellules malignes en cellules saines. Par le jeu de différentes molécules capables de ralentir ou de réguler le processus pathologique

■ BIBLIOGRAPHIE

Vous trouverez la bibliographie complète de cet article page 86. Les numéros entre parenthèses y renvoient.

sans le bloquer totalement, nous savons que cela sera possible. Mais il reste encore beaucoup à faire. Il existe en particulier certaines lignées cellulaires encore pour le moment réfractaires aux différents traitements. Mais les conceptions et les travaux que nous avons réalisés dans notre laboratoire peuvent déjà apporter un progrès considérable. D'autres molécules devront être mises au point afin de diversifier, multiplier et spécialiser les moyens d'action, selon la cellule et sa pathologie propre.

■ DU RÈGNE VÉGÉTAL AU RÈGNE ANIMAL

Ce n'est pas un des moindres intérêts de ces travaux que de montrer que les agents déstabilisateurs de l'ADN agissent de la même façon dans le monde animal et dans le règne végétal (46) (47). Nous avons aussi pu montrer que les molécules-verrou, spécifiquement inhibitrices des cellules cancéreuses des tumeurs des mammifères pouvaient arrêter le développement du cancer végétal, sans dommage ni toxicité au niveau de la cellule saine de la plante (48) (49) (50).

Il s'agit donc bien d'un mécanisme général, ce qui donne une dimension beaucoup plus fondamentale à ces travaux.

■ RESPECTER LES FAITS

Les réticences officielles, si nombreuses, que nous avons rencontrées sur notre chemin, ne doivent pas étonner : il en a toujours été ainsi lorsqu'un chercheur propose un concept nouveau, fruit d'un travail scientifique rigoureux. De nombreux représentants d'instituts de recherche et d'hôpitaux nous répètent, depuis plus de vingt ans maintenant, que « d'ici dix ou vingt ans on résoudra le problème du cancer ». La solution que nous proposons, est basée sur des faits scientifiques, contrôlés et contrôlables. Mais elle impose la remise en question de diverses méthodes, le respect du fait scientifique en lieu et place de slogans incompatibles avec une recherche fondamentale.

Le temps, le bon sens, la logique et l'honnêteté de quelques-uns finiront bien par aider ces conceptions nouvelles, que les faits ont confirmées, à se frayer un chemin.

**M. Beljanski, L. Le Goff
et M.S. Beljanski**
Centre d'études
pharmaceutiques et
biologiques.

bibliographie

1. Beljanski, M. *Oncotest*, a DNA system for the screening of carcinogenic substances. IRCS Med. Sci. 7: 476 (1979).
2. Beljanski, M. et Coll. *In vitro* screening of carcinogens using DNA of His Mutant of *Salmonella typhimurium*. *Exp. Cell. Biol.* 50: 271 (1982).
3. R.W. Carey et al. Breast cancer developing in four women cured of Hodgkin's disease. *Cancer*, 54: p 2234 (1984).
4. Li, L.H. et al. CC-1065 (NSC 298223), a novel antitumor agent that interacts strongly with double stranded DNA. *Cancer research* 42 (3): p 999 (1982).
5. Ludwig C.V. et al. Tumor growth stimulation *in vitro* by interferons. *Europ. J. of Cancer and Clinical Oncology*. 19(11) p. 1625 (1983).
6. Mascharak P.K. et al. Alteration and activation of sequence-specific cleavage of DNA by bleomycin in the presence of the antitumor drug cis-diamminedichloro-platinum (II). *Proc Nat. Acad. Sci. US* 80 (22) p. 6795 (1983).
7. Boice J.D. et al. Leukemia and pre-leukemia after adjuvant treatment of gastro-intestinal cancer with *Sinustine* (methyl CCNU). *The New England J of Med.* (309 (18) p. 1079 (1983).
8. Bartolucci A.A. Acute myelogenous leukemia as a second malignant neoplasm following the successful treatment of advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 52 (12) p. 2209 (1983).
9. Hoshino, H and Taseoka E. Caffeins enhances skin tumor induction in mice. *Toxicology letters*. 4 (2) p. 83 (1975).
10. Steele C.E. et al. *In vivo* *in vitro* evaluation of the teratogenic action of excess Vitamin A. *Teratology* 28 p. 109 (1983).
11. Beljanski, M. Chromosomal aberrations in bone marrow cells of mice given a normal or a Ca deficient diet supplemented with various heavy metals. *Mut Res.* 68 n°2, p. 163 (1979).
12. Rowley R. et al. *In Vivo* Tumor proliferation after adriamycin treatment. *The British J. of cancer.* 45 p. 249 (1982).
13. Beljanski, M. *The Regulation of DNA replication and Transcription. The Role of Trigger Molecules in Normal and Malignant gene expression.* Experimental Biology and Medicine, vol. 8 Editer Karger (1983).
14. Chargaff, E. Initiation of enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid by ribonucleic acid primers. *Proc. nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 18 p. 1 (1977).
15. Beljanski, M. et al. ARN-fragments inhibiteurs *in vivo* de la multiplication des virus du fibrome de Shope et de la vaccine. C.R. Acad. Sci. Paris (série D) 280 p. 783 (1975).
16. Beljanski, M. et al. Nouvelles substances (R.L.B.) actives dans la leucopiose et la formation des plaquettes. *Bull. Acad. Nat. Med.* 162 p. 107 (1978).
17. Beljanski, M. and Flawocki, M. 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 (1981).
18. Beljanski, M. et al. Leukocyte Recovery with short-chain RNA fragments in cyclophosphamide-treated rabbits. *Cancer Treatment Reports* 67 p. 611 (1983).
19. Smith J.K. et al. Specificity of initiation of plus-strand DNA by Rous Sarcoma Virus. *J. of Virol.* 52 p. 314 (1984).
20. Champoux, J.J. et al. Mechanism of RNA primer Removal by the RNase H activity of Avian Myeloblastosis virus Reverse transcriptase. *J. of Virol.* 49 p. 686 (1984).
21. Beljanski, M. et al. Correlation between *in vitro* DNA synthesis, DNA strand separation and *in vivo* multiplication of cancer cells. *Exp. Cell Biol.* 49 p. 220 (1981).
22. Beljanski et Le Goff, L. Tumor promoter (TPA), DNA chain opening and unscheduled DNA synthesis. *IRCS Med. Sci.* 11 p. 363 (1983).
23. Moog, S. et al. DNA supercoiling, shortening and induction of single strand regions by cis-diamine dichloroplatinium (II). *Cancer Research* 41: p. 4020 (1981).
24. Heribert, S. et al. Morphological transformation, DNA strand separation and antineoplastic immunoreactivity following exposure of cells to intercalating drugs. *Mol. Pharmacology*. 21 p. 739 (1982).
25. Babouliou C.P. et Shapiro, H.S. Chemical inducers of differentiation cause conformational changes in the chromatin and deoxyribonucleic acid of murine erythroleukemia cells. *Biochemistry* 22 p. 4512 (1983).
26. Chin, J.P. et al. The alteration of gene expression in Rat liver during chemical carcinogenesis. *Archives of Biochem. and Biophys.* 222 p. 310 (1983).
27. Miller, W.E.G. et al. Action of Bleomycin on DNA and RNA. *Eur. J. Biochem.* 31 p. 518 (1972).
28. Communication personnelle du Dr T. Nawrocki.
29. Beljanski, M., Nawrocki, T. et Le Goff, L. Possible part played by markers synthesized during cancer evolution. I. Markers in mammalian Tissues. In press.
30. Le Goff, L. et Beljanski, M. Possible part played by markers synthesized during cancer evolution. II. Markers in Plant tissues. In press.
31. Beljanski, M. et Beljanski, M.S. Selective inhibition of *in vitro* synthesis of cancer DNA by alkaloids of B-carboline class. *Exp. Cell Biol.* 50 p. 79 (1982).
32. Beljanski, M. et Beljanski, M.S. Three alkaloids as selective destroyers of the proliferative capacity of cancer cells. *IRCS Med. Sci.* 12. p. 587 (1984).
33. Beljanski, M. et al. Three alkaloids as selective destroyers of cancer cells in mice. Synergy with classical anti-cancer drugs. *Oncology* 43 (3) (1986).
34. Beljanski, M. et al. Activation et inactivation des gènes. Incidence en cancérologie. Aspect de la recherche. Université Paris-sud. 1985.
35. Krause, D. et al. Regulation of ppp (A2'p) A-dependent RNase levels during interferon treatment and cell differentiation. *Eur. J. Biochem.* 146 p. 611 (1985).
36. Christian, P.B. et al. Serum ribonucleases in cancer relation to tumor histology. *Cancer* 31 p. 175 (1973).
37. Heredia, C.F. Developmental changes of Artemia ribonuclease. *Comp. Biochem. Physiol.* 78 p. 407 (1984).
38. Beljanski, M. et Le Goff, L. Analysis of small RNA species. Phylogenetic trends. in : *DNA Systematics: Evolution.* Ed. S.K. Dutta CRC Press (sous presse).
39. Beljanski, M. et al. ARN-fragments, amorces nécessaires à la réplication *in vitro* des ADN CR Acad. Sc. Paris (série D) 280, p. 363 (1975).
40. Beljanski, M. et al. Transformation of *Agrobacterium tumefaciens* into a non-oncogenic species by an *Escherichia coli* RNA. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 274, p. 2801 (1972).
41. Niu M.C. The effect of mRNA on nuclear activity in developing systems in *Niu Chuang*. The role of RNA in development and reproduction. p. 415 (Sciences Press, Beijing 1981).
42. Barvita, H.C. et al. Ribonucleic acid within the extracellular matrix during embryonic tooth formation. *J. Cell. Physiol.* 73 p. 179 (1979).
43. Beljanski, M. et Le Goff, L. Stimulation de l'induction - ou inhibition du développement - des tumeurs de crown-gall par des ARN-fragments U2. Interférence de l'auxine. C.R. Acad. Sc. Paris. série D 288 p. 147 (1979).
44. Pottathil, R. et Meir, H. Antitumor effects of RNA isolated from murine tumors and embryos. *Cancer Res.* 37 p. 3280 (1977).
45. Beljanski, M. et T. Nawrocki. En préparation.
46. Le Goff, L. et Beljanski, M. Crown-gall tumor stimulation or inhibition. Correlation with DNA strand separation. *Proc. Vth Int. Conf. Plant Path. Bacteria Cali (Colombie)* p. 295 (1981).
47. Le Goff, L. et Beljanski, M. The *in vitro* effects of opines and other compounds on DNAs originating from bacteria and from healthy and tumorous plant tissues. *Exp. Cell Biology* 53 p. 335 (1985).
48. Le Goff, L. et Beljanski, M. Agonist and/or antagonist effects of plant hormones and an anticancer alkaloid on plant DNA structure and activity. *IRCS Med. Science* 10 p. 680 (1982).
49. Beljanski, M. et al. Preventive and curative anticancer drug. Application to crown-gall tumors. *Acta horticulturae*. 125 p. 239 (1982).
50. Le Goff, L. et al. Growth inhibition of crown-gall tissues in relation to the structure and activity of DNA. *Physiologia Plantarum* 64 p. 184 (1985).