تـــــازه هـــای ســـرطـــان

مجله نظام پزشکی
سال ششم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۴۹ ، ۲۵۳۶

دکتر گلرخ شرقی *

در سالهـای اخیر گام تحقیقات دربارهٔ منشاء بیماری سرطان و روشهای تشخیص ودرمان آن سریعتر گشته است . نیروهای‌علمی پرتوان‌با بهره گیری ازروشها و وسایل پیشرفته باگسترش‌جهانی بیشتر درکار حل این مشکل پیچیدهٔ دانش پزشکی بسیج وتجهیز شده‌اند ودراین راه صمیمانه تلاش میکنند. حاصل این‌تجربیات، تحقیقات ، مطالعات و تلاش‌هـا بـادقت و سرعت زیاد از طریق کنفرانسها ، اجتماعات علمی و مطبوعات مربوط منتشر ومبادله میشود تـا چراغی فرا راه دانشمندانی باشدکه در تـاریکی در جستجوی «آب حیات» هستند . نتایج این تحقیقات آنقدرتنوع و وسعت داردکه برای صاحبنظران دست‌اندر کارمجال دسترسی و بررسی تمامی آنهـا میسر نیست . چه بجا خواهد بود برای توسعهٔدانش‌پژوهشگران ایرانی هرچندگاه یکبار دست‌آوردهای علمی این‌رشته بصورت نشریاتی تهیه وتوزیع شود تا دانشمندان ما نیز بتوانند دراین جهاد جهانی سهم شایسته‌تری داشته باشند. این‌انگیزه مرا بر آن داشت گامی‌هرچندکوتاه دراین‌راه‌بردارم وباجستجو وتحقیق وتفحص حاصل کوششهائی را که در سالهای اخیر شده است تحت عناوین : (فرضیه‌هائی دربـارهٔ سرطان) و (کلیاتی دربارهٔ داروهـای ضد سرطان) گردآوری وتنظیم‌کرده بصورت دو رسالهٔ‌کوتاه تقدیم دارم (۱،۲،۳،۴،۵،۶).

فرضیه‌هائی دربارهٔ سرطان

سرطان‌ها بـاوجود انواع بسیار مختلف همگی دارای یك وجه مشترك میباشند وآن تقسیم و تکثیر نابجای سلولهاست . در یك بافت طبیعی سلولهـا هنگام لزوم، شروع می‌کنند به تقسیم شدن و بعداز ترمیم بافت عمل تکثیر سلول مهـار و متوقف میگردد . درحالیکه سلول سرطانی از دستگاه‌های طبیعی مهارکننده‌ای که مانع از تقسیم شدن بیجای سلول طبیعی میشود ، متابعت نمیکند. تمام سلولهای زندهٔ بافتهای مختلف مانند سلولهای‌کبد ، پوست، اعصاب، کلیه، خون ، استخوان وغیره ممکن است سرطانی‌شوند. سلولهای سرطانی شده بیشتر صفات سلولهای طبیعی پیش‌تازخود را دارا هستند ، مثلا اکثر سلولهای سرطانی‌که در غدهٔ تیروئید ظاهرمیشوند تیروکسین میسازند درحالیکه میدانیم این‌هورمون معمولا توسط سلولهای سالم غدهٔ تیروئید ساخته وترشح میشود . معمولا اجتماع سلولهای سرطانی‌را «تومور» گویند . رشدانواع تومورها بـاهمدیگر خیلی متفاوت است ، بعضی آهسته وبرخی سریع رشد میکنند . دستهٔ اخیر اگر بوسیلهٔ جراحی یا درمان بااشعه برداشته نشوند بی‌شك سبب مرگ‌میز بان خود میگردند. تمایل سلولهای سرطانی نیز برای سلولهای دیگرمختلف است، بقسمیکه بعضی ازسلولهای بدخیم در همان محل ایجاد شده‌ثابت مانده بجاهای دیگر تجاوز نمیکنند وتومور حـاصل از اجتماع آنهـا آسان برداشته میشود ولذا دارای خطر کمتری هستند . برعکس، برخی دیگر باسرعت دربدن منتشر شده بافت‌های‌سالم بسیاری را اشغال میکنند و بوسیلهٔ جراحی یـا روش‌های دیگر درمان پذیر نیستند وبدین سبب اگر بمحض ایجادکشف نشوند همیشه مرگ‌آورند .

بنابراین سرطان بیماری سلول‌میباشد . این بیماری بایك‌تحول شروع‌میشود وبطرزهنوز نامعلومی سلول‌سالم را به‌سلول‌سرطانی

* دانشکده علوم پایهٔ پزشکی ـ دانشگاه تهران.

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-08-01]

مبدل میسازد . این سلول سرطانی شده صفات اکتسابی جدید خود را به‌آیندگان خویش منتقل میسازد .

ماهیت این تحول چیست ؟ چه عواملی درکارند که تعادل اعمال یك سلول را چنین آشفته میسازند.؟ امروزه میدانیم که‌ویروس‌ها اشعهٔ یونیزه‌کننده ، انوار ماوراء بنفش ، بعضی از ترکیبات شیمیائی وغیره میتوانند عامل این آشفتگی باشند . این عوامل‌را «سرطان‌زا» نام نهاده‌اند .

تاچند سال اخیر قبول اینکه ویروس بتواند ایجاد سرطان کند، برای پژوهشگران مشکل بود اما امروزه ببرکت مطالعات دامنه دار دربارهٔ ویروس باکتری‌ها روشن گردیده که هرگاه ویروسی به سلولی وارد شود ، همانند این است که تکهٔ جدیدی ازیك مادهٔ ژنتیکی به سلول داخل شده باشد .

میدانیم که تمام ویروسها حاوی اسیدهای نوکلئیك DNA یا RNA هستند ویك پوشش پروتئینی کاملا اختصاصی این اسیدهای نوکلئیك را محافظت میکند . ویروسهای پیچیده‌تر دارای کربوهیدرات‌ها، چربیها، آنزیمها وغیره نیز میباشند.ویروسها خواه دارایDNA وخواه‌دارایRNA باشند ، اطلاعات‌توارثی را به‌سلول میزبان خود انتقال میدهند ، پروتئین پوشش ویروس اگر بتنهائی بدرون سلول راه یابد، نه‌سبب ازدیاد ویروس‌می‌شود ونه‌سلول را میکشد ؛ درصورتیکه اسیدهای نوکلئیك ویروس زمانیکه وارد سلول میزبان شوند بسرعت سبب تکثیر ویروس‌در درون سلول میگردد . پس اسیدهای نوکلئیك ویروس‌هم پوشش خود را میسازند وهم ویروس سازی میکنند .

ویروس آبله دارای DNA دوزنجیری و ویروس پولیومیلیت وانفلوانزا دارای RNA یك زنجیری هستند . ویروسهای باکتری‌ها بعضی‌دارای DNA یك زنجیری وبرخی رئوویروسها دارای RNA دو زنجیری می‌باشند .

هنگامیکه ویروسی وارد سلول میزبان خود میشود ، قسمتی یا تمام دستگاه سه مرحله‌ای سنتز اسیدهای نوکلئیك وپروتئین‌های سلول میزبان یعنی همانند سازی ، رونویسی وترجمه را برای ساختن‌اجزاء خود بکارمیگیرد . ودراین حال DNAیا RNA ویروس بمنزلهٔ قالبی جهت ساختن پروتئین‌های ویروس بکار میرود .

برای نخستین‌بار درسال۱۹۱۱ پیتون رو (Peyton Rous)(۷) پالیدهٔ عصارهٔ سلولهای سارکوم‌جوجه مرغ را به‌جوجه مرغهای سالم تزریق وباایجاد تومورثابت‌کردکه بعضی سرطان‌هادارای منشاء ویروسی‌میباشند.درسال۱۹۵۱ لودویگ‌گروس (Ludwig Gross) (۸) درموشهای نژاد AK مبتلا به‌لوسمی، عامل‌لوسمی زائی‌را یافت‌که ازصافی عبور میکرد ، بطوریکه باتزریق پالیدهٔ عصارهٔ سلولهای موشهای مبتلا ، به‌آسانی موشهای نژادC3H را مبتلا به‌لوسمی ساخت . درحالیکه نژاد اخیر هیچگاه بخودی خود دچار لوسمی نمیشود .

درسال۱۹۶۰ ویلهم برنهارد (Wilhem Bernhardt) (۹) در برشهای‌نازك سلول‌های توموری باکمك میکروسکپ‌الکترونیك ذراتی را مشاهده کردکه آنها را ذرات «C» نامید . این‌ذرات در مرکز خود دارای یك شبه هستهٔ‌کروی میباشندکه حاوی یك مجموعه ژن مرکب از RNA میباشندکه به پروتئین‌ها متصل است وتوسط یك لایهٔ چربی احاطه‌گردیده است . این ذرات یا ویروسهای RNA دار واز نوع C از انواع حیوانات متعلق به سه‌ردهٔ مهره‌داران‌یعنی خزندگان، پرندگان وپستانداران‌بدست آمده‌اند . باوجود این اگر بتوان گفت که تمام ویروسهای سارکوم زا ولوسمی زای شناخته شده از نوع ذرات C میباشند نمیتوان نتیجه‌گرفت‌که همهٔ ذرات C عامل سرطان هستند.

درسال ۱۹۵۹ لیبرمن وکپلان (Lieberman, Kaplan) (۱۰) تعدادی موش را مدتی تحت اثر اشعهٔ ایکس قرار داده موفق گردیدند ویروسهای RNA دار واز نوع C را در بدن موشها in vivo القا کنند. سپس درسال۱۹۷۱ رو(Rowe)وهمکارانش (۱۱) بمحیط‌کشت سلولهای حاصل از موش‌های AKR برومو دزکسی اوریدین (BUdR) یا یدودزکسی اوریدین (IUdR) اضافه‌کردند وبدین ترتیب موفق شدند ویروسهای RNA دار وازنوع C را درلولهٔ آزمایش in vitro القا نمایند. از طرف دیگر ودر همان سال را بین ویس (Robin Weiss) وهمکارانش (۱۲) درسلولهای جوجه مرغهائی‌که تحت اثر اشعهٔ ایکس و یا عوامل سرطان زای دیگر قرار گرفته بودند ، یك ویروس لوسمی‌زای القا شده *(VLI) پیداکردند .

براساس‌تجربه‌های بالامجموعه ژن‌ویروسهای‌تومور زای RNA دار بصورت ترکیبات طبیعی در سلولهای سالم یافت میشوند واحتمالا میتوانند بوسیلهٔ عوامل سرطان زای مختلف فعال‌گشته ایجاد سرطان‌کنند . گرچه تاکنون پژوهشگران نتوانسته‌اند نشان دهندکه این ویروسها به‌تنهائی عامل ایجاد تومورها باشند باوجود این بمنظور طبقه بندی این ویروس‌ها را «ویروسهای تومور زای RNAدار» نام نهاده‌اند .

از بین ویروسهای گروه لوسمی ـ سارکوم‌که درحال حاضر بهتر از همه شناخته شده‌گروه ویروسی پرندگان است‌که به دو دسته تقسیم میشوند :

* Virus Leucémogène Induit.

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-08-01]

ـ ویروس سارکوم زای پرندگان (VSA*)

ـ ویروس لوسمی زای پرندگان (VLA**)

ویروس لوسمی زای پرندگان را اگر بحیوان مستعدی تزریق کنند، میتواند ایجاد لوسمی نماید . این ویروسها پس از داخل شدن در سلول in vitro شروع به همانند سازی میکنند بی‌آن که روی سیتوپلاسم سلول اثر سمی داشته باشند ویا اجتماعی از سلولهای تغییر شکل یافته بوجودآورند . درصورتیکه ویروسهای سارکوم زای پرندگان اگر فعال باشند پس از ورود بسلول همانندسازی کرده وسلول‌را بیك سلول توموری مبدل میسازند. درسال۱۹۶۳ هواردتیمن(Howard Temin)(۱۳) بمحیط کشت سلولهائی که دراثرویروس‌رو(VSR***) تغییر شکل‌داده‌بودند، آکتینومایسین D اضافه وملاحظه کردکه دیگر ذرات ویروسی جدیدی بوجود نمی‌آیند . میدانیم‌که این آنتی‌بیوتیك RNA پلیمرازرا ازفعالیت بازمیدارد. نقش‌این‌آنزیم این‌است که‌DNA را بمنزله قالب گرفته و ازآن RNA می‌سازد. درسال ۱۹۶۴ تیمن نتیجه مشاهدات خودرا بصورت زیر توجیه کرد: ابتدا RNA ویروس قالب قرارگرفته وازاین قالب ملکول‌هایDNA ساخته میشوند. این‌ملکول‌های ساخته شده بصورت پروویروس دریك یا چند کروموزوم سلول میزبان جایگزین می‌شوند و از این پروویروسها ملکولهای RNA ویروسی‌آیندگان رونویسی میشوند .

این فرضیه از طرف کلیهٔ مجامع علمی آنزمان یك فرضیهٔ غلط وعاری‌ازمنطق‌تلقی‌گردید تااینکه درسال۱۹۷۰ تیمن‌ومیزوتانی (Temin, Mizutani) (۱۴) در دانشگاه ویسکانسین واز طرف دیگر دیوید بالتیمور (David Baltimore) (۱۵) در M.I.T. ثابت کردندکه ذرات ویروسی بالغ VSR و همچنین دیگر ویروسهای سارکوم زا دارای یك فعالیت DNA پلیمرازی هستند . این‌پلیمراز RNA را بمنزلهٔقالب‌گرفته واز آن DNA میسازد .

بعداز این اکتشاف‌اساسی وبسیار مهم‌وجود ونقش‌پروویروسهای احتمالی در اقسام سلولهای اوکاریوت موضوع اصلی مطالعات وتحقیقات در مبحث ویروسهای تومور زای RNA دارگردید . RNA ویروسهای‌گروه لوسمی ـ سارکوم پرندگان ، ملکولی است باضریب سدیمانتاسیون S ۷۰ـ۶۰ کـه وزن ملکولی آن معادل۱۰۷ دالتون میباشد. بیمون (Beemon) وهمکارانش(۱۶) وهمچنین بیلتر (Billeter) وهمکارانش(۱۷) اخیراً نشان‌داده‌اند که این ملکول RNA شامل چند رشتهٔ یکسان (Polyploïde) میباشد . این RNA در اثر حرارت بهسه یاچهار جزء مشابه‌با ضرایب سدیمانتاسیون مساوی بـاهم و معادل S ۴۰ـ۳۰ تقسیم میشود . هریك از این اجـزاء از تقریباً ۱۰۰۰۰ نوکلئوتید تشکیل‌شده است . دوئس برگ (Duesberg) وهمکارانش (۱۸) درسال ۱۹۷۳ تحرك الکتروفورزی اجزاء S ۴۰ـ۳۰ راکه از ویروسهای نوع C پرندگان بدست آورده بودند ، موردمطالعه قراردادند وبه‌این‌نتیجه رسیدندکه ازطرفی تحرك‌الکتروفورزی RNA های S ۴۰ـ۳۰ حاصل از ویروسهای‌گروه سارکوم‌کمتر از RNA های S ۴۰ـ۳۰ حاصل از ویروسهای گروه لوسمی میباشد. ازطرف دیگر ویروسهای‌گروه سارکوم هنگامیکه‌قدرت تغییرشکل‌دادن سلول‌را ازدست بدهند،(dt****) تحرکشان‌در میدان الکتروفورزی زیادترشده تحرکی‌نظیر تحرك RNAهای حاصل از ویروسهای گروه لوسمی بدست میآورند . این عدم توانائی برای تغییر شکل دادن‌بسلول میزبان احتمالا نتیجهٔجدا شدن قطعه‌ای از مجموعه ژن‌های ویروس میباشدکه منجر به افزایش آشکار تحرك الکتروفورزی RNA ویروسی میگردد . دوئس برگ وکاناآنی(Duesberg, Canaani) (۱۹) در سال ۱۹۷۰ ثابت‌کردند که کلیهٔ مجموعه ژن‌های ویروسی میتوانند توسط پلیمراز ویروس بصورت DNA ساخته شوند. DNA که باین‌نحوبدست میآید بهترین ابزار جهت این‌پژوهش میباشدکه بطرزبسیارشایسته وجالبی‌توسط دومینیك استهلن (Dominique Stéhélin) و همکارانش در مـرکز پزشکی سانفرانسیسکو بکارگرفته شده است . این‌پژوهشگران باکمك DNA پلیمراز ویـروسی از RNA یك ویـروس سارکوم زای پرنـدگان (Pr_CAS*****) ملکولهایDNAساختند. محصول‌عمل‌آنان قطعـاتی از DNA میباشد کـه در حدود یکصد نوکلئوتید در ساختمـان هر کدام وجود دارد .

این‌DNA مکمل‌که بصورت (c DNA) نشان داده شد باRNA یك ویروس‌غیرفعال(td Pr_C AS******) یعنی‌بدون خصیصه

* Virus Sarcomatogènes Aviaires.

** Virus Leucémogènes Aviaires.

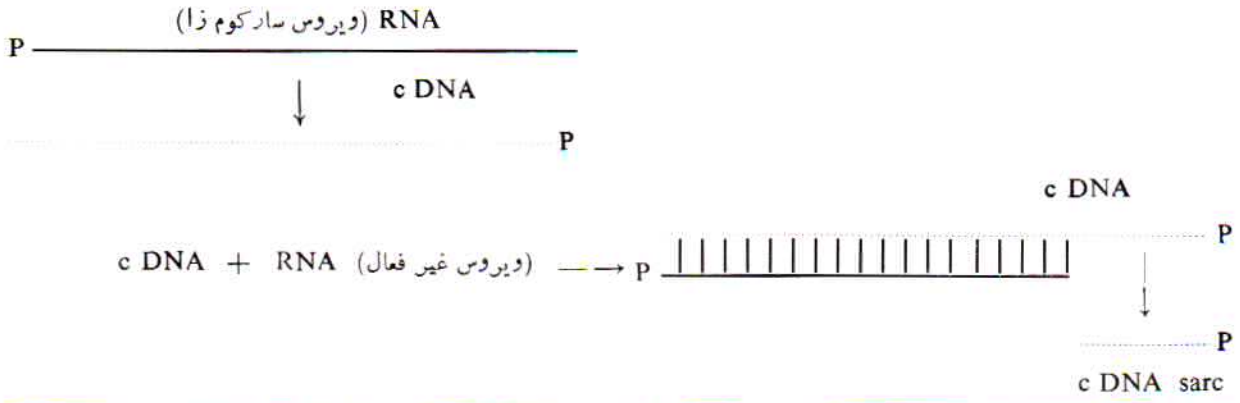
*** Virus Sarcomatogènes de Rous.

**** Déféctif Pour la transformation.

***** Virus Sarcomatogènes Aviaires de la souche «Prague et Bratislava»

****** Virus Sarcomatogènes Aviaires déféctifs de la souche «Prague et Bratislava».

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-08-01]



تغییر شکل دادن بسلول که ازهمان ویروسهای اولی جداشده دور گه گردید . ردیف DNAهائی که ایجاد دور گه نمیکنند توسط کروماتوگرافی روی هیدروکسی آپاتیت، خالص وجدا گردید وآن را (c DNA sarc) نامیدند . بنظر میآید که این ردیفها مربوط به نوکلئوتیدهائی باشند که از مجموعه ژنهای ویروس سارکوم زای اجدادی در نسلهای غیر فعال از دست رفته‌اند.

استهلن وهمکارانش نشان دادند که این ردیفها نمایانگر ۱۶ درصد مجموعه ژنهای ویروسی و مرکب از تقریباً ۱۶۰۰ نوکلئوتید میباشند واینطور گزارش کردند :

۱ـ تمام ویروسهای مطالعه شدهٔ پرندگان که دارای قدرت تغییر شکل دادن بسلولها هستند این ردیفها را که مجموعهٔ آنها تحت‌عنوان ژن سارك(gène sarc) نامیده میشود ، دارا میباشند. دراقسام سوشهای ویروسی اختلاف ساختمانی این ردیفها یا ژن‌سارك ناچیز واز ۱۰ درصد کمتر است .

۲ـ ویروسهای لوسمی زای پرندگان (VLA) که تاحال مورد مطالعه قرار گرفته‌اند ونیز کلیهٔ ویروسهای غیر فعال که از نمونه‌های ویروسهای سارکوم زای فعال جدا شده‌اند ولی قادر به‌تغییر شکل دادن بسلول نیستند ، فاقد ژن سارك هستند .

۳ـ ویروسهای گروه لوسمی زای پرندگان (VLA) که‌بصورت خفته ، چنانکه در بالا دیدیم ، در سلولهای طبیعی جوجه مرغ وجود دارند (ویس ۱۹۷۱) (۱۲) فاقد ژن سارك میباشند .

۴ـ ویروسهای سارکوم زائی که از گونه‌های دیگر حیوانات مثل : موش‌سانها و گربه‌سانها بدست آمده‌اند فاقد ژن سارك هستند .

بنابراین تنهاویروس تومور زای‌شناخته شده که دارای ژن‌سارك میباشد ویروس‌سارکوم زای پرندگان‌است وازدست دادن قدرت تغییر شکل دادن بسلول در این ویروسها بعلت انفصال یا کاهش ردیفهای ژن سارك است .

برحسب فرضیه‌انکوژن که درسال۱۹۶۹توسط رابرت هوایینرو ژرژ تودارو (Robert Huebner, Georges Todaro) (۲۰) پیشنهاد شد، اطلاعات ژنتیکی که بیدار گشتن آنها منجر به‌تولید سرطان میشود در هرسلول وجود دارد وبطرز عمودی ازوالدین به فرزندان بهارث میرسد . یکی از تفسیرهائی که در این باره شده چنین میباشد : میلیونها سال پیش درجریان تکامل ، این سلولها مورد تهاجم ویروسهای RNA دارو از نوع C قرار گرفته‌اند واز آن زمان هرسلول دارای یك «انکوژن» گردیده است که عبارت ازیك قطعه زنجیر DNA معمولا ساکت یعنی‌غیر فعال میباشد. فعال گشتن این قطعه زنجیردراثرهرمادهٔ سرطان‌زا اعم از شیمیائی یا ویروسی آنرا بیك پروتئین باصطلاح «تغییر شکل دهنده» مبدل میسازد و همین پروتئین است که سلول طبیعی را بهسلول سرطانی تغییر میدهد .

پس ازخالص کردن دور گهٔ DNAc DNA sarc میتوان DNA کروموزومی سلولها را با منشاءهای مختلف تشخیص داد واز وجوداحتمالی ردیفهائی که میتوانندمکمل برای c DNA sarc واقع شوند اطلاع حاصل نمود . استهلن و همکارانش بهاین امر مبادرت کردندو نتایجی که تاکنون بدست‌آورده‌اند پیشگوئی‌های هوایینر وتودارو (۲۰) را تأیید میکنند .

دور گه‌کردن DNA سارك با DNA سلولهای جوجه مرغهای طبیعی نشان میدهد که اقلاپنجاه درصد ردیفهای‌سارك درمجموعه ژنهای جوجه مرغ وجود دارد ودر هرسلول یك یادورونویسی ژن سارك یافت میشود .

استهلن وهمکارانش همچنین ثابت کرده‌اندکه DNAهای حاصل از گونه‌های بسیار مختلف پرندگان حاوی دست‌کم قسمتی از ژن‌سارك هستند . نتایج تجربیات این پژوهندگان نشان میدهند که c DNA sarc یك‌ردیف نوکلئوتیدی مخصوصی است که‌زمانی بوجود آمده و در جریان پیدایش گونه‌های مختلف پرندگان تغییراتی درآن حاصل ودر شتر مرغ استرالیائی ، مرغابی ، بوقلمون ، بلدرچین وجوجه مرغ مطالعه شده است .

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-08-01]

بالاخره گرچه‌ردیف نوکلئوتیدی‌سارك درسلولهای‌طبیعی‌پرندگان قابل رونویسی نمیباشد معذلك نشان داده شده است که درسلولهای فیبروبلاست بلدرچین که قبلا تحت اثر القائی یك مادهٔ شیمیائی مانند متیل کلانترن (Méthylcholantrène) تغییرشکل‌داده‌اند، رونویسی‌ردیف سارك انجام می‌پذیرد .

این تحقیقات برای نخستین باراطلاعات بسیار جالبی دربارهٔ منشاء ویروسی ردیف‌های نوکلئوتیدی تغییر شکل دهندهٔ سلول در اختیار ما میگذارند . این ردیف‌های نوکلئوتیدی ازلحاظ ارثی مشخص هستند وازنسلی به‌نسل دیگر انتقال می‌یابند. گرچه هنوز ثابت نشده است که تغییرشکل سلولهای پرندگان که دراثر متیل کلانترن حاصل‌میشود، بعلت فعال‌شدن ردیفهای نوکلئوتیدی سارك میباشد. باوجوداین بنظرمیاید که پروتئین‌فرضی که‌اطلاعات توارثی سنتز آن در ژن سارك وجود دارد ، میتواند مناسبترین عامل برای ایفاء نقش پروتئین تغییر شکل دهندهٔ مورد نظر تودارو وهوایبر باشد . همچنین‌برای نخستین بارنتایج‌تجربیات فوق وجود رابطه‌ای بین ژن‌های ویروس مسئول در تغییر شکل سلول واثر القاکنندهٔ مواد شیمیائی در تولید تومورها را تأیید می کنند .

REFERENCES:

1- Watson, J.D. (1973). Biologie Moleculaire du Gene, Seconde edition, Inter European Edition, Amsterdam.
2- Conn, E.E. and Stumpf, P.K. (1972). Outlines of Biochemistry, Third edition, John Wiley and sons, INC.
3- Watson, J.D. (1975). Molecular Biology of the Gene, Third edition, W.A. Benjamin, INC.
4- Connors, T.A. (1975). FEBS LETTERS, 57 (3), 223_233.
5- Manteuil_Brutlag, S. (1975). Biochimie, 57 (10), 1113_1116.
6- Burny, A.et al. (1976). Biochimie, 58 (7), 765_769.
7_ Rous, L. (1911). J. of Exp. Medecine, 13, 397.
8- Gross, L. (1951). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76, 27.
9- Bernhardt, W. (1960). Cancer Rec., 20, 712.
10_ Lieberman, M. and Kaplan, H.S. (1959). Science, 130, 387.
11_ Rowe, W.P., Hartly, S.W., Lander, M.R., Pugh, W.E. and Teich, N. (1971). Virology, 46, 866.
12- Weiss, R.A., Friis, R.R , Katz, E. and Vogt, P.K. (1971). Virology, 46, 866.
13- Temin, H. (1963). Virology, 20, 577.
14_ Temin, H. and Mizutani, S. (1970). Nature, 226, 1211.
15- Baltimore, D. (1970), Nature, 226, 1209.
16- Beemon, K., Buesberg, P. and Vogt, P. (1974). Proc. Nat. Acad. Sc. USA, 71. 4254.
17- Billeter, M.A., Parsons, J.T. and Coffin, J.M. (1974). Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 3560.
18_ Duesberg, P.H. and Vogt, P. (1973). Virology, 54, 207.
19_ Duesberg, P.H. and Canaani, E. (1970). Virology, 42, 783.
20_ Huebner, R.J. and Todaro, G.J. (1969). Proc. Nat. Acad. Sc. USA, 64, 1087.

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-08-01]