

تازه‌های سرطان

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

دکتر گلرخ شرقی *

و بعد از ترمیم بافت عمل تکثیر سلول مهار و متوقف می‌گردد. در حالیکه سلول سرطانی از دستگاه‌های طبیعی مهار کننده‌ای که مانع از تقسیم شدن بی‌جای سلول طبیعی می‌شود، متابعت نمی‌کند. تمام سلولهای زنده بافتهای مختلف مانند سلولهای کبد، پوست، اعصاب، کلیه، خون، استخوان و غیره ممکن است سرطانی شوند. سلولهای سرطانی شده بیشتر صفات سلولهای طبیعی پیش‌تاز خود را دارا هستند، مثلا اکثر سلولهای سرطانی که در غده تیروئید ظاهر می‌شوند تیروکسین می‌سازند در حالیکه میدانیم این هورمون معمولا توسط سلولهای سالم غده تیروئید ساخته و ترشح می‌شود. معمولا اجتماع سلولهای سرطانی را «تومور» گویند. رشد انواع تومورها باهمدیگر خیلی متفاوت است، بعضی آهسته و برخی سریع رشد می‌کنند. دسته اخیر اگر بوسیله جراحی یا درمان با اشعه برداشته نشوند بی‌شک سبب مرگ میزبان خود می‌گردند. تمایل سلولهای سرطانی نیز برای سلولهای دیگر مختلف است، بسمیکه بعضی از سلولهای بدخیم در همان محل ایجاد شده ثابت مانده بجای دیگر تجاوز نمی‌کنند و تومور حاصل از اجتماع آنها آسان برداشته می‌شود و لذا دارای خطر کمتری هستند. برعکس، برخی دیگر با سرعت در بدن منتشر شده بافت‌های سالم بسیاری را اشغال می‌کنند و بوسیله جراحی یا روش‌های دیگر درمان پذیر نیستند و بدین سبب اگر به‌محض ایجاد کشف نشوند همیشه مرگ آورند.

بنابراین سرطان بیماری سلول‌میباشد. این بیماری بایک تحول شروع می‌شود و بطرزهنوز نامعلومی سلول سالم را به سلول سرطانی

در سالهای اخیر گام تحقیقات درباره منشأ بیماری سرطان و روشهای تشخیص و درمان آن سریعتر گشته است. نیروهای علمی پرتوان با بهره‌گیری از روشها و وسایل پیشرفته با گسترش جهانی بیشتر در کار حل این مشکل پیچیده دانش پزشکی بسیج و تجهیز شده‌اند و در این راه صمیمانه تلاش می‌کنند. حاصل این تجربیات، تحقیقات، مطالعات و تلاش‌ها با دقت و سرعت زیاد از طریق کنفرانسها، اجتماعات علمی و مطبوعات مربوط منتشر و مبادله می‌شود تا چراغی فرا راه دانشمندی باشد که در تاریکی در جستجوی «آب حیات» هستند. نتایج این تحقیقات آنقدر تنوع و وسعت دارد که برای صاحب نظران دست‌اندر کار مجال دسترسی و بررسی تمامی آنها میسر نیست. چه بجا خواهد بود برای توسعه دانش پژوهشگران ایرانی هر چند گاه یکبار دست‌آوردهای علمی این رشته بصورت نشریاتی تهیه و توزیع شود تا دانشمندان ما نیز بتوانند در این جهاد جهانی سهم شایسته‌تری داشته باشند. این انگیزه مرا بر آن داشت گامی هر چند کوتاه در این راه بردارم و با جستجو و تحقیق و تفحص حاصل کوششهایی را که در سالهای اخیر شده است تحت عناوین: (فرضیه‌هایی درباره سرطان) و (کلیاتی درباره داروهای ضد سرطان) گردآوری و تنظیم کرده بصورت دو رساله کوتاه تقدیم دارم (۶۰۵، ۴، ۳، ۲، ۱).

فرضیه‌هایی درباره سرطان

سرطان‌ها با وجود انواع بسیار مختلف همگی دارای یک وجه مشترك می‌باشند و آن تقسیم و تکثیر نابجای سلولهاست. در یک بافت طبیعی سلولها هنگام لزوم، شروع می‌کنند به تقسیم شدن

* دانشکده علوم پایه پزشکی - دانشگاه تهران.

زائی را یافت که از صافی عبور میکرد، بطوریکه با تزریق پالیده عصاره سلولهای موشهای مبتلا، به آسانی موشهای نژاد C3H را مبتلا به لوسمی ساخت. در حالیکه نژاد اخیر هیچگاه بخودی خود دچار لوسمی نمیشود.

در سال ۱۹۶۰ ویلم برنهارد (Wilhem Bernhardt) (۹) در برشهای نازک سلولهای توموری با کمک میکروسکپ الکترونیک ذراتی را مشاهده کرد که آنها را ذرات «C» نامید. این ذرات در مرکز خود دارای یک شبه هسته کروی میباشند که حاوی یک مجموعه ژن مرکب از RNA میباشند که به پروتئینها متصل است و توسط یک لایه چربی احاطه گردیده است. این ذرات یا ویروسهای RNA دار و از نوع C از انواع حیوانات متعلق به سهرده مهره داران یعنی خزندگان، پرندگان و پستانداران بدست آمده اند. با وجود این اگر بتوان گفت که تمام ویروسهای سارکوم زا و لوسمی زای شناخته شده از نوع ذرات C میباشند نمیتوان نتیجه گرفت که همه ذرات C عامل سرطان هستند.

در سال ۱۹۵۹ لیبرمن و کپلان (Lieberman, Kaplan) (۱۰) تعدادی موش را مدتی تحت اثر اشعه ایکس قرار داده موفق گردیدند ویروسهای RNA دار و از نوع C را در بدن موشها *in vivo* القا کنند. سپس در سال ۱۹۷۱ رو (Rowe) و همکارانش (۱۱) بمحیط کشت سلولهای حاصل از موشهای AKR برومو دزکسی اوریدین (BUdR) یا یدوزکسی اوریدین (IUdR) اضافه کردند و بدین ترتیب موفق شدند ویروسهای RNA دار و از نوع C را در لوله آزمایش *in vitro* القا نمایند. از طرف دیگر و در همان سال را بین ویس (Robin Weiss) و همکارانش (۱۲) در سلولهای جوجه مرغهایی که تحت اثر اشعه ایکس و یا عوامل سرطان زای دیگر قرار گرفته بودند، یک ویروس لوسمی زای القا شده (VLI) پیدا کردند.

بر اساس تجربه‌های بالا مجموعه ژن ویروسهای تومور زای RNA دار بصورت ترکیبات طبیعی در سلولهای سالم یافت میشوند و احتمالاً میتوانند بوسیله عوامل سرطان زای مختلف فعال گشته ایجاد سرطان کنند. گرچه تاکنون پژوهشگران توانسته‌اند نشان دهند که این ویروسها به تنهایی عامل ایجاد تومورها باشند با وجود این بمنظور طبقه بندی این ویروسها را «ویروسهای تومور زای RNA دار» نام نهاده اند.

از بین ویروسهای گروه لوسمی - سارکوم که در حال حاضر بهتر از همه شناخته شده گروه ویروسی پرندگان است که به دو دسته تقسیم میشوند:

* Virus Leucémogène Induit.

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

ماهیت این تحول چیست؟ چه عواملی در کارند که تعادل اعمال يك سلول را چنین آشفته میسازند؟ امروزه میدانیم که ویروسها اشعه یونیزه کننده، انوار ماوراء بنفش، بعضی از ترکیبات شیمیایی و غیره میتوانند عامل این آشفتهگی باشند. این عوامل را «سرطانزا» نام نهاده اند.

تا چند سال اخیر قبول اینکه ویروس بتواند ایجاد سرطان کند، برای پژوهشگران مشکل بود اما امروزه بمرکت مطالعات دامنه دار درباره ویروس باکتریها روشن گردیده که هرگاه ویروسی به سلولی وارد شود، همانند این است که تکه جدیدی از یک ماده ژنتیکی به سلول داخل شده باشد.

میدانیم که تمام ویروسها حاوی اسیدهای نوکلئیک DNA یا RNA هستند و یک پوشش پروتئینی کاملاً اختصاصی این اسیدهای نوکلئیک را محافظت میکند. ویروسهای پیچیده تر دارای کربوهیدراتها، چربیها، آنزیمها و غیره نیز میباشند. ویروسها خواه دارای DNA و خواه دارای RNA باشند، اطلاعات توارثی را به سلول میزبان خود انتقال میدهند. پروتئین پوشش ویروس اگر بنهائی بدرون سلول راه یابد، نه سبب ازدیاد ویروس می شود و نه سلول را میکشد! در صورتیکه اسیدهای نوکلئیک ویروس در زمانیکه وارد سلول میزبان شوند سرعت سبب تکثیر ویروس در درون سلول میگردد. پس اسیدهای نوکلئیک ویروس هم پوشش خود را میسازند و هم ویروس سازی میکنند.

ویروس آبله دارای DNA دوزنجیری و ویروس پولیومیلیت و آنفلوانزا دارای RNA یک زنجیری هستند. ویروسهای باکتریها بعضی دارای DNA یک زنجیری و برخی رتو ویروسها دارای RNA دو زنجیری می باشند.

هنگامیکه ویروسی وارد سلول میزبان خود میشود، قسمتی یا تمام دستگاه سه مرحله‌ای سنتز اسیدهای نوکلئیک و پروتئینهای سلول میزبان یعنی همانند سازی، رونویسی و ترجمه را برای ساختن اجزاء خود بکار میگیرد. و در این حال DNA یا RNA ویروس بمنزله قالبی جهت ساختن پروتئینهای ویروس بکار میرود.

برای نخستین بار در سال ۱۹۱۱ پیتون رو (Peyton Rous) (۷) پالیده عصاره سلولهای سارکوم جوجه مرغ را به جوجه مرغهای سالم تزریق و با ایجاد تومور ثابت کرد که بعضی سرطان‌ها دارای منشأ ویروسی میباشند. در سال ۱۹۵۱ لودویگ گروس (Ludwig Gross) (۸) در موشهای نژاد AK مبتلا به لوسمی، عامل لوسمی

است با ضریب سدیماتاسیون S ۶۰-۷۰ که وزن ملکولی آن معادل ۱۰۷ دالتون میباشد. بیمون (Beemon) و همکارانش (۱۶) و همچنین بیلتر (Billeter) و همکارانش (۱۷) اخیراً نشان داده‌اند که این ملکول RNA شامل چند رشته یکسان (Polyploïde) میباشد. این RNA در اثر حرارت به سه یا چهار جزء مشابه با ضرایب سدیماتاسیون مساوی با هم و معادل S ۳۰-۴۰ تقسیم میشود. هر یک از این اجزاء از تقریباً ۱۰۰۰۰ نوکلئوتید تشکیل شده است. دوئس برگ (Duesberg) و همکارانش (۱۸) در سال ۱۹۷۳ تحريك الكتروفورزی اجزاء S ۳۰-۴۰ را که از ویروسهای نوع C پرندگان بدست آورده بودند، مورد مطالعه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که از طرفی تحريك الكتروفورزی RNA های S ۳۰-۴۰ حاصل از ویروسهای گروه سارکوم کمتر میباشد. از طرف دیگر ویروسهای گروه سارکوم هنگامیکه قدرت تغییر شکل دادن سلول را از دست بدهند، (dt****) تحركشان در میدان الكتروفورزی زیادتر شده تحركی نظیر تحرك RNA های حاصل از ویروسهای گروه لوسمی بدست می‌آورند. این عدم توانایی برای تغییر شکل دادن سلول میزبان احتمالاً نتیجه جدا شدن قطعه‌ای از مجموعه ژن‌های ویروس میباشد که منجر به افزایش آشکار تحريك الكتروفورزی RNA ویروسی میگردد. دوئس برگ و کاناآنی (Duesberg, Canaani) (۱۹) در سال ۱۹۷۰ ثابت کردند که کلیه مجموعه ژن‌های ویروسی میتوانند توسط پلیمراز ویروس بصورت DNA ساخته شوند. DNA که باین نحو بدست می‌آید بهترین ابزار جهت این پژوهش میباشد که بطرز بسیار شایسته و جالبی توسط دومینیک استهلن (Dominique Stéhélin) و همکارانش در مرکز پزشکی سانفرانسیسکو بکار گرفته شده است. این پژوهشگران با کمک DNA پلیمراز ویروسی از RNA يك ویروس سارکوم زای پرندگان (Pr-CAS*****) ملکولهای DNA ساختند. محصول عمل آنان قطعاتی از DNA میباشد که در حدود یکصد نوکلئوتید در ساختمان هر کدام وجود دارد.

این DNA مکمل که بصورت (c DNA) نشان داده شد با RNA يك ویروس غیر فعال (td Pr_C AS*****) یعنی بدون خمیسه

- ویروس سارکوم زای پرندگان (*VSA)
- ویروس لوسمی زای پرندگان (**VLA)

ویروس لوسمی زای پرندگان را اگر بچیان مستعدی تزریق کنند، میتواند ایجاد لوسمی نماید. این ویروسها پس از داخل شدن در سلول *in vitro* شروع به همانند سازی میکنند بی آن که روی سیتوپلاسم سلول اثر سمی داشته باشند و یا اجتماعی از سلولهای تغییر شکل یافته بوجود آورند. در صورتیکه ویروسهای سارکوم زای پرندگان اگر فعال باشند پس از ورود به سلول همانند سازی کرده و سلول را به يك سلول توموری مبدل میسازند. در سال ۱۹۶۳ هوارد تیمن (Howard Temin) (۱۳) بمحیط کشت سلولهای که در اثر ویروس رو (VSR****) تغییر شکل داده بودند، آکتینوما یسین D اضافه و ملاحظه کرد که دیگر ذرات ویروسی جدیدی بوجود نمی‌آیند. میدانیم که این آنتی بیوتیک RNA پلیمراز را از فعالیت باز میدارد. نقش این آنزیم این است که DNA را به منزله قالب گرفته و از آن RNA می‌سازد. در سال ۱۹۶۴ تیمن نتیجه مشاهدات خود را بصورت زیر توجیه کرد: ابتدا RNA ویروس قالب قرار گرفته و از این قالب ملکولهای DNA ساخته میشوند. این ملکولهای ساخته شده بصورت پرو ویروس در يك یا چند کروموزوم سلول میزبان جایگزین می‌شوند و از این پرو ویروسها ملکولهای RNA ویروسی آیندگان رونویسی میشوند.

این فرضیه از طرف کلیه مجامع ۱۰ ی آنزمان يك فرضیه غلط و عاری از منطقی تلقی گردید تا اینکه در سال ۱۹۷۰ تیمن و میزوتانی (Temin, Mizutani) (۱۴) در دانشگاه ویسکانسین از طرف دیگر دیوید بالتیمور (David Baltimore) (۱۵) در M.I.T. ثابت کردند که ذرات ویروسی بالغ VSR و همچنین دیگر ویروسهای سارکوم زا دارای يك فعالیت DNA پلیمرازی هستند. این پلیمراز RNA را بمنزله قالب گرفته و از آن DNA میسازد.

بعد از این اکتشاف اساسی و بسیار مهم وجود و نقش پرو ویروسهای احتمالی در اقسام سلولهای اوکاریوت موضوع اصلی مطالعات و تحقیقات در مبحث ویروسهای تومور زای RNA دار گردید. RNA ویروسهای گروه لوسمی - سارکوم پرندگان، ملکولی

* Virus Sarcomatogènes Aviaires.

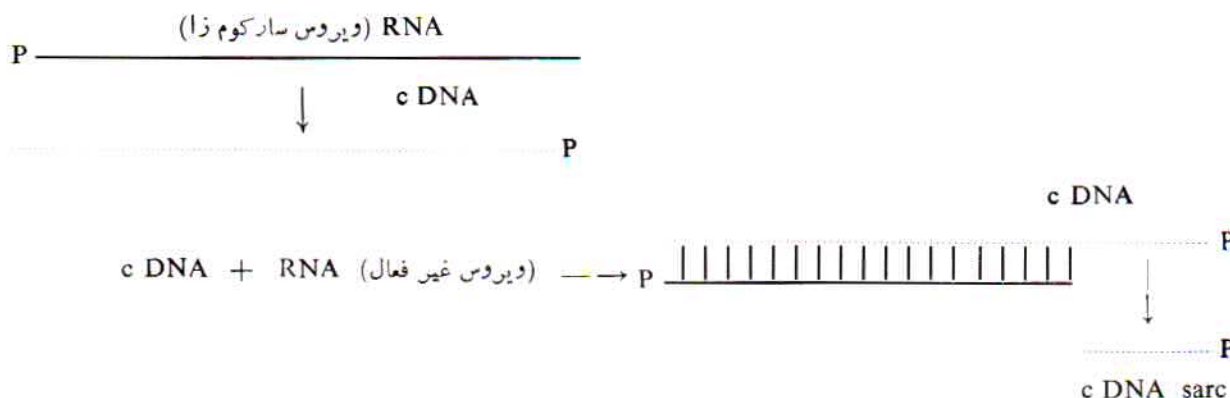
** Virus Leucémogènes Aviaires.

*** Virus Sarcomatogènes de Rous.

**** Défectif Pour la transformation.

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

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



ژرژ تودارو (Robert Huebner, Georges Todaro) (۲۰) پیشنهاد شد، اطلاعات ژنتیکی که بیدار گشتن آنها منجر به تولید سرطان میشود در هر سلول وجود دارد و بطرز عمودی از والدین به فرزندان به ارث میرسد. یکی از تفسیرهایی که در این باره شده چنین میباشد: میلیون‌ها سال پیش در جریان تکامل، این سلولها مورد تهاجم ویروسهای RNA دارو از نوع C قرار گرفته‌اند و از آن زمان هر سلول دارای يك «انکوژن» گردیده است که عبارت از يك قطعه زنجیر DNA معمولاً ساکت یعنی غیر فعال میباشد. فعال گشتن این قطعه زنجیر در اثر هر ماده سرطان‌زا اعم از شیمیایی یا ویروسی آنرا يك پروتئین با اصطلاح «تغییر شکل دهنده» مبدل میسازد و همین پروتئین است که سلول طبیعی را به سلول سرطانی تغییر میدهد.

پس از خالص کردن دورگه DNA sarc DNA میتوان میتوان DNA کروموزومی سلولها را با منشاءهای مختلف تشخیص داد و از وجود احتمالی ردیف‌هایی که میتوانند تکمیل برای c DNA sarc واقع شوند اطلاع حاصل نمود. استهلن و همکارانش به این امر مبادرت کردند و نتایجی که تاکنون بدست آورده‌اند پیشگویی‌های هواینر و تودارو (۲۰) را تأیید میکنند.

دورگه کردن DNA سارک با DNA سلولهای جوجه مرغهای طبیعی نشان میدهد که اقل پنجاه درصد ردیف‌های سارک در مجموعه ژن‌های جوجه مرغ وجود دارد و در هر سلول يك یادورونویسی ژن سارک یافت میشود.

استهلن و همکارانش همچنین ثابت کرده‌اند که DNAهای حاصل از گونه‌های بسیار مختلف پرندگان حاوی دست کم قسمتی از ژن سارک هستند. نتایج تجربیات این پژوهندگان نشان میدهند که c DNA sarc يك ردیف نوکلئوتیدی مخصوصی است که زمانی بوجود آمده و در جریان پیدایش گونه‌های مختلف پرندگان تغییراتی در آن حاصل و در شتر مرغ استرالیایی، مرغابی، بوقلمون، بلدرچین و جوجه مرغ مطالعه شده است.

تغییر شکل دادن بسلول که از همان ویروسهای اولی جدا شده دورگه گردید. ردیف DNAهایی که ایجاد دورگه نمیکند توسط کروماتوگرافی روی هیدروکسی آپاتیت، خالص و جدا گردید و آن را (c DNA sarc) نامیدند. بنظر میآید که این ردیف‌ها مربوط به نوکلئوتیدهایی باشند که از مجموعه ژن‌های ویروس سارکوم زای اجدادی در نسل‌های غیر فعال از دست رفته‌اند. استهلن و همکارانش نشان دادند که این ردیف‌ها نمایانگر ۱۶ درصد مجموعه ژن‌های ویروسی و مرکب از تقریباً ۱۶۰۰ نوکلئوتید میباشد و اینطور گزارش کردند:

۱- تمام ویروسهای مطالعه شده پرنندگان که دارای قدرت تغییر شکل دادن بسلولها هستند این ردیف‌ها را که مجموعه آنها تحت عنوان ژن سارک (gène sarc) نامیده میشود، دارا میباشد. در اقسام سوش‌های ویروسی اختلاف ساختمانی این ردیف‌ها یا ژن سارک ناچیز و از ۱۰ درصد کمتر است.

۲- ویروسهای لوسمی زای پرنندگان (VLA) که تاحال مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و نیز کلیه ویروسهای غیر فعال که از نمونه‌های ویروسهای سارکوم زای فعال جدا شده‌اند ولی قادر به تغییر شکل دادن بسلول نیستند، فاقد ژن سارک هستند.

۳- ویروسهای گروه لوسمی زای پرنندگان (VLA) که بصورت خفته، چنانکه در بالا دیدیم، در سلولهای طبیعی جوجه مرغ وجود دارند (ویس ۱۹۷۱) (۱۲) فاقد ژن سارک میباشد.

۴- ویروسهای سارکوم زایی که از گونه‌های دیگر حیوانات مثل: موش‌سان‌ها و گربه‌سان‌ها بدست آمده‌اند فاقد ژن سارک هستند.

بنابراین تنها ویروس تومور زای شناخته شده که دارای ژن سارک میباشد ویروس سارکوم زای پرنندگان است و از دست دادن قدرت تغییر شکل دادن بسلول در این ویروسها بعلت انفصال یا کاهش ردیف‌های ژن سارک است.

بر حسب فرضیه انکوژن که در سال ۱۹۶۹ توسط رابرت هواینر و

هنوز ثابت نشده است که تغییر شکل سلولهای پرندگان که در اثر متیل کلاترن حاصل میشود، باعث فعال شدن ردیفهای نوکلئوتیدی سارک میباشد. با وجود این بنظر میاید که پروتئین فرضی که اطلاعات توارثی سنتز آن در ژن سارک وجود دارد، میتواند مناسبترین عامل برای ایفاء نقش پروتئین تغییر شکل دهنده مورد نظر تودارو و هواپنر باشد. همچنین برای نخستین بار نتایج تجربیات فوق وجود رابطه ای بین ژنهای ویروس مسئول در تغییر شکل سلول و اثر القا کننده مواد شیمیایی در تولید تومورها را تأیید می کنند.

بالاخره گرچه ردیف نوکلئوتیدی سارک در سلولهای طبیعی پرندگان قابل رونویسی نمیشد معذک نشان داده شده است که در سلولهای فیبروبلاست بلدرچین که قبلا تحت اثر القایی يك ماده شیمیایی مانند متیل کلاترن (Méthylcholantrene) تغییر شکل داده اند، رونویسی ردیف سارک انجام می پذیرد.

این تحقیقات برای نخستین بار اطلاعات بسیار جالبی درباره منشأ ویروسی ردیفهای نوکلئوتیدی تغییر شکل دهنده سلول در اختیار ما میگذارد. این ردیفهای نوکلئوتیدی از لحاظ ارثی مشخص هستند و از نسلی به نسل دیگر انتقال می یابند. گرچه

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.