

نظریات و تحقیقات برای یافتن عامل ویروسی

در سرطانها

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۲، صفحه ۱۵۲، سال ۱۳۵۳

دکتر صادق قدسی *

که اثر تومر زای ویروسها خیلی اختصاصی تر از باکتریهاست. همانطور که نتوانسته ایم تا بحال بیماری جذا را به حیوانات منتقل کنیم، ممکنست هرگز نتوانیم با ویروسهای مولد سرطان انسانی در حیوانات تجربی تولید سرطان کنیم. اغلب ویروسها فقط در یک نوع حیوان میتوانند تولید سرطان کنند، چنانچه ویروس مولد پاپیوماتوز خرگوش قابل انتقال به موش نیست. البته این امر مطلق نیست، چنانچه ویروس مولد پولیوما میتواند در حیوانات غیر مشابه مانند موش صحرائی (Rat)، خرگوش، هامستر (Hamster) و راسو (Ferret) تولید تومر بنماید (۳). سارکوم راسو دارای خاصیت تومر زای وسیعی است که میتواند نه فقط در جوجه بلکه در نرزد میمون تومر ایجاد کند (۴). بالاخره ممکنست ویروس پس از تولید سرطان در خود ضایعه از بین برود. چنانچه در تومر گیاهی که توسط آگروباکتریوم تومفاسینس اتفاق میافتد، میتوان پس از تلقیح میکرب به گیاه و تولید ضایعه تومرال، بوسائل فیزیکی و شیمیایی میکرب را از بین برد، در عین اینکه تومر و متاستازهای آن به سیر خود ادامه میدهند و در آزمایش دقیق آنها بهیچوجه میکرب یافت نمیشود. در پاپیوماتوز خرگوش شاپ (Shope) همین اتفاق پیش میآید. در سال ۱۹۳۲ شاپ اولین مورد تومر ویروسی بستانداران را در خرگوش شرح داد. این تومرها بصورت پاپیوماهای متعدد در پنجههای حیوان ظاهر میشوند و میتوان ویروس را در آنها یافت و نیز آنرا از حیوانی به حیوان دیگر با انتقال عصاره بدون سلول انجام داد. این پاپیوماها بعضی در سیر طبیعی خود تبدیل به سرطان پوستی میشوند، ولی وقتی تبدیل به سرطان شدند، دیگر نمیتوان ویروس را از آنها جدا و استخراج کرد.

یافتن عامل عفونی در تولید سرطان از بدو پیدایش باکتریولوژی مد نظر محققین بوده است، معهذا موفقیت در این زمینه بسیار کم بوده و تنها میکربی که تا کنون بعنوان مولد سرطان شناخته شده آگروباکتریوم تومفاسینس میباشد (۱)، که در گیاهان دسته کراون گل (Gall) بطور مسلم تولید سرطان مینماید. در این اواخر با تزریق مواد آلوده به آسپرژیلوس فلاووس (Aspergillus Flavus) در موش صحرائی (Rat) تولیدها تومر نموده اند. همچنین در یک اپیدمی هپاتوماهی (Trout) در آمریکای شمالی متوجه شده اند غذائی که حیوانات مصرف کرده اند آلوده به آسپرژیلوس فلاووس بوده است. در سال ۱۹۰۴ برل (Borrel) بفکر افتاد که ویروسها ممکن است عامل مسبب بیماری باشند، معهذا امروز پس از شش دهه با وجود ترقیات زیاد در زمینه سرطانهای حیوانی، درباره سرطان انسانی و اثر ویروس بعنوان عامل سببی از مرحله حدسیات پیش نرفته ایم (۲).

علت اصلی عدم موفقیت آن است که ما نمیتوانیم درست بر طبق اصل کخ « چنانکه در باکتریولوژی اعمال میشود » عمل کنیم. بر طبق اصل کخ میکربی را نمیتوانیم مولد بیماری مربوطه بدانیم که آنرا از نسج بیمار جدا کنیم و در محیط مناسب کشت دهیم و تزریق میکرب جدا شده در حیوان مناسب یا در انسان داوطلب تولید همان بیماری را بکنند.

یکی از شرایط اصل فوق یافتن ویروس در خود ضایعه است که کاری است مشکل، چون ویروسها فوق العاده کوچک اند و مقاطع متعدد از یک سلول ممکنست تهیه شود و ویروس در آن دیده نشود، در حالیکه در مقطع دیگری از آن وجود داشته باشد. مسأله دیگر اینست

* دانشکده پزشکی رازی، دانشگاه تهران.

سرطان در حیوانات در سنین بالا فوق العاده مشکل است و باید در او ان زندگی تولید نمود. این واقعیت بخوبی میسراند که چرا انتقال اولین مورد سرطان ویروسی اینقدر با اشکال روبرو شد. الرمان و بانگ (Ellerman and Bang) در سال ۱۹۰۸ عصاره بدون سلول پرنده مبتلا به لوسمی را گرفته به پرنده سالم تزریق نموده و در آن تولید لوسمی کردند، ولی محققین دیگر همان زمان تجربه را تکرار کردند و نتیجه منفی بدست آمد. حتی خود محققین اصلی تجربه خود را تکرار کردند و نتیجه بدست نیاورند و بعداً مسلم شد، باید انتقال از حیوان مبتلا به نوزاد بعمل آید و هرچه نوزاد جوانتر یا در حالت جنینی باشد امکان ابتلای آن بیشتر است (۱). انتقال لوسمی از پرنده مبتلا به سالم باید در روزهای اول عمر باشد، چنانچه با پیشرفت سن قابلیت ابتلاء کم میشود. حساسیت جوجه سه روزه با ابتلاء از راه انتقال پنجاه برابر جوجه ۲۱ روزه و حساسیت جنین (تخم) یازده روزه هزار برابر جوجه سه روزه است.

اشکال دیگری که در نسبت دادن ویروس به سرطانزایی داریم، اینست که حتماً ویروس سرطانزایی که از تومری جدا میشود، همیشه تولید تومر نمیکند، بلکه ممکنست بصورت بیماری دیگری ظاهر کند. چنانکه ویروس راوس در تلقیح به جوجه تازه بدنیا آمده، تولید سارکومهای فیبر بلاستیک و در قناری تولید میکروسارکوم یا استئوسارکوم میکند، در حالیکه در جوجه بزرگتر تولید یک بیماری خونریزی دهنده مینماید. همچنین تلقیح ویروس پولیوما به هامستر بالغ تولید بیماری خونریزی دهنده مینماید (۷). مشکل دیگری که مستقیماً وابسته به اتیلوژی ویروسی سرطان است مسئله سرایت میباشد. در مورد پایوما توز خرگوش میتوان با مالش سوسپانسیون (Suspension) ویرال به پوست خرگوش سالم، بیماری را انتقال داد.

در لئوسارکوم مقاربتی سگها نیز سرایت بطریق طبیعی از راه مقاربت انجام میگردد. این لئوم نوعی تومر بدخیم آلت است که از زیر مخاط سرچشمه میگردد و در اثر پیشرفت، مخاط را زخم میکند و سلولهای سطحی تومرال شامل ویروس میباشد. بیماری در سگها در همه نقاط دنیا هست. خصوصاً در جامائیکای آمریکا فراوان است، اما هنوز بدرستی معلوم نیست که واقعاً خود ویروس است که در موقع مقاربت منتقل میشود، یا اینکه سلولهای بدخیم روی مخاط میزبان جدید پیوند میشوند (۸). ممکن است انتقال ویروس نیز در زمان حیات توسط یک حشره ناقل مانند آنچه درباره ابتلاء به تومر بورکیت در انسان حدس زده میشود انجام شود (۹). این نوع انتقال را انتقال نوع افقی مینامند. ویروس مولد سرطان موش که از شایعترین تومرها در این حیوان است از راه

اشکال دیگری که در این مورد هست امکان دخالت چند عامل در پیدایش سرطان است. ممکنست واقعاً تومر فقط توسط یک عامل تولید نشود و همکاری چند عامل در شرایط خاص با هم برای ایجاد سرطان لازم باشد. مثلاً اگر پایوماهای پایوما توز خرگوش را رادیو تراپی کنیم، ضایعات زودتر و به تعداد بیشتر بدخیم میشوند. بعضی از ویروسهای سرطانزا در لوله کشت، سلولهای کشت شده را سرطانی می کنند. مثال خوب این مورد ویروس پولیوما و SV40 است. اگر در لوله کشت نسج به سلولهای کشت شده ویروس تلقیح کنیم، ممکنست دو حالت پیش آید، یکی اینکه ویروس تولید حالت عفونی کند و باعث لیز سلولی شود. دیگر اینکه تغییر حالت دهد و بصورت بدخیم در آید.

سلولهای تغییر یافته از بسیاری جهات با سلول عادی تفاوت دارند. از همان ابتدا این سلولها حالت تهاجمی دارند، بدین معنی که بر خلاف سلولهای عادی که در سطح نسج کشت در یک طبقه یکنواخت گسترش می یابند و مرز و حدود سلول مجاور را محترم می شمارند، (پدیده ای که بنام Contact Inhibition معروف است) این سلولها بر روی هم در طبقات مختلف و نامنظم قرار میگیرند و نیز سرعت تکثیر آنها بیش از حد عادی است و در عین حال تغییرات شیمیائی نیز نشان میدهند و مقادیر زیادی اسیدلاکتیک از خود ترشح میکنند. معهداً اگر این سلولها را به حیوان منتقل کنیم در آن تولید سرطان نمیکند و لازم است قبلاً چندین بار سلولها در محیط کشت عبور داده شوند تا پس از پیوند تولید تومر بدخیم و متاستاز بنمایند. همچنین بعضی از سلولهای تغییر یافته پولیوما فقط در درجه حرارت خاصی میتوانند خاصیت سرطانی بخود بگیرند و اگر درجه حرارت را جزئی تغییر دهیم خاصیت سرطانی را از دست میدهند (۵).

ویروس پولیوم بطور اتفاقی کشف شد. در سال ۱۹۵۱ Gross برای انتقال لوسمی موش، عصاره بدون سلول موش لوسمیک را به موشهای دیگری تزریق کرد، ولی برخلاف انتظار در حیوانات جدید تومرهای غدد بزاقی و لوسمی هر دو ایجاد شدند. استوارت دو سال بعد تجربه را تکرار و ویروس مزبور را در کشت خالص سلولهای جنینی موش (Mous) تهیه و آنرا به حیوان تلقیح کرد، در نتیجه تومرهای متعدد مانند تومر غدد بزاقی، پستان و غیره (بیست و سه نوع تا بحال شرح داده شده) ایجاد کرد (۶).

کشف ویروس پولیوما کامک بزرگی به بررسی مکانیسم سرطانی شدن کرد و واقعیتهای نادانسته زیادی را روشن نمود. مثلاً معلوم شد که تقریباً کلیه موشها در بدو تولد باین ویروس آلوده میشوند ولی فقط عده معدودی از آنها پس از مدتتها به سرطان مبتلا میشوند. دیگر اینکه در حیوانات مبتلا، آنتی بادی (Antibody) علیه ویروس تولید میشود که میتوان آنرا اندازه گیری کرد. بالاخره تولید

شیرسرایت میکنند و بیتنر (Bittner) در سال ۱۹۶۱ ویروس را یافت و از آن زمان بنام او فاکتور بیتنر معروف شد.

قبلاً تصور میشد که دسته‌ای از موشها واقعاً بطور ارثی بیشتر مستعد به ابتلاء سرطان میباشند ولی در مطالعات عدیده بعدی معلوم شد که اگر نوزاد حیوانات مستعد به ابتلاء سرطان پستان را از رحم مادر در حال جنینی با روش‌های دقیق خارج کرده به رحم موش دیگری انتقال دهند و یا حتی بلافاصله پس از تولد قبل از شیر خوردن از مادر خود جدا کرده به مادرهایی که در برابر ابتلاء سرطان پستان بسیار مقاومند بسپرانند، برخلاف والدین خود استعداد ابتلاء به سرطان پستان را نخواهند داشت بنابراین معلوم میشود که واقعاً آنچه مادر به اولاد خود انتقال میدهد، حساسیت ارثی در برابر سرطان نبوده، بلکه عاملی بوده که در زمان شیر دادن منتقل میشده و همان ویروس یا فاکتور بیتنر است. برعکس اگر نوزاد موشهای مقاوم به ابتلاء به سرطان پستان را به مادرهای حساس بسپرانند که از شیر آنها تغذیه کنند آنها نیز مستعد به ابتلاء سرطان خواهند شد. این طرز سرایت ویروس توسط شیر از مادر به نوزاد را بنام انتقال عمودی میخوانند. این انتقال ارثی است، گرچه در واقع باید گفت ارثی واقعی هم نیست ولی آزادانه محققین آلودگی به ویروس تومرزا را چه از سلول ژرم (Germe) شروع شود، چه در دوره جنینی آغاز گردد و چه از اول تولد توسط شیر، همه را انتقال عمودی اسم گذاشته‌اند.

تعداد ویروس‌هایی که در حیوانات تولید تومر میکنند، فراوانند و حتی برخی از محققین بر این نظرند که کلیه تومرهای سرطانی منشأ ویروسی دارند و عوامل شیمیائی و فیزیکی سرطانزا اثرشان در بیدار کردن ویروس نهفته است. بسیار بعید و شاید غیرعقلانی بنظر میرسد که ویروس تا این اندازه در ایجاد تومرهای حیوانی و گیاهی مؤثر بوده، در انسان اثری نداشته باشد.

کویفو (Cuiffo) در سال ۱۹۰۷ از زگیل که یک نوع پاپیوم پوسنی خوش خیم انسانی است ویروس فیلتران جدا کرد و در سال ۱۹۲۹ داهمن (Dahmaun) نیز نشان داد که پاپیوم حنجره که در اطفال دیده میشود منشأ ویروسی دارد و با ویروس مولد زگیل یکی است. هر دو ویروس از دسته پاپیوایروس (Papova Virus) اند (که ویروس پولیوما و SV40 نیز در این دسته‌اند) و ویروس دارای ۱۲٪ DNA است و قطر آن ۵۵ نانومتر (nm) است که DNA آن بصورت رشته حلقوی مضاعف به اندازه ۱۰×۵ دالتون است (۱۰).

این ویروس بمقادیر زیاد در زگیل دیده میشود و قابل انتقال از محلی از پوست به محل دیگر است، لیکن این ضایعه تبدیل به تومر بدخیم نمیشود و خود بخود بهبود می‌یابد. همچنین پاپیوم‌های

متعدد لارنکس نیز که در اطفال دیده میشوند و بعلت ازدیاد، تولید اشکال تنفسی میکنند چنانچه با جراحی برداشته نشوند با ازدیاد سن بهبود می‌یابند. از بین سرطانهای انسانی که منشأ ویروسی بودن آنها احتمالاً زیاد است لنفومها، لوسمیها و سرطان پستان بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

نوعی از لنفوم که در آفریقا در منطقه مرطوب محدودی خصوصاً در اوگاندا اطفال را مبتلا میسازد از سال ۱۹۵۸ توسط بورکیت شناخته شد (۱۱). بعلت شیوع مرض در منطقه خاص و ابتلاء مخصوص در کودکان افکار را متوجه منشأ عفونی بودن آن کرد و چنین اظهار نظر شد که تومر توسط ویروسی ایجاد میشود و حامل ویروس، پشه‌ای است که فقط در منطقه جغرافیائی خاص و محدود میتواند زندگی کند. البته این نظریه ناقل ویروسی امروزه صحیح بنظر نمیرسد (۱۲)، معیناً یافتن اجسام شبیه ویروس هرپس که بنام اپشتاین بار ویروس (Epstein - Barr - Virus) نامیده میشود و در مشاهدات با میکروسکپ الکترونیک دیده شده اعتقاد به اتیولوژی ویرال را زیادتر کرد (۱۳). مطالعات بعدی در مسیر ایمنولوژی نیز نشان داد که در سرم هشتاد و هفت درصد مبتلایان به این تومر آنتی‌بادی بمقادیر زیاد علیه E.B.V. دیده میشود در صورتیکه فقط چهارده درصد افراد سالم که بعنوان شاهد انتخاب شدند دارای این آنتی‌بادی بوده‌اند (۱۴). بعداً E.B.V. (اپشتاین بار) ویروس در بیماری مونونوکلئوز انفکسیوز در سلول‌های غیر عادی یافت شد (۱۵). این بیماری گرچه تا بحال در کلیه کتب کلاسیک جزء بیماریهای عفونی و غیر تومرال ذکر شده ولی از یک جهت همیشه مورد علاقه و مطالعه سرطان شناسان بوده است زیرا دو خاصیت از خواص بیماریهای سرطان در این بیماری دیده میشود، یکی اینکه افزایش سلولهای مونونوکلئر بعد زیاد بمانند بیماریهای سرطانی در خون و گانگلیوهای لنفاوی دیده میشود و دیگری اینکه سلولهای زیاد شده غیر عادی‌اند. گرچه بیماری در عرض چند ماه خود بخود خوب میشود، ولی تمایل متخصصین خون و سرطان شناسان در این است که این بیماری را جزء بیماریهای پرلیفراتیو (Proliferative) خوش خیم (در برابر ضایعات پرلیفراتیو بدخیم مثل لوسمیها) بگذارند.

در جریان مقایسه و بررسی روش و سیر بیولوژیک سلولهای جدا شده از خون بیماران مونونوکلئوز انفکسیوز با لنفوسیت‌های حاوی اپشتاین بار ویروس در لوله کشت نسج این تشابه عجیب باز تکرار میشود. هر دو سلول برخلاف سلولهای طبیعی خونی برای مدت غیر محدود باز دیاد و زندگی در محیط کشت نسج ادامه میدهند. (لنفوسیت‌های حاوی اپشتاین بار ویروس جدا شده از تومر بورکیت بوده‌اند).

و آنتی بادی ضد ویروس مزبور در سرم يك دسته « ۸۰ درصد» از مبتلایان دیده شده درحالیکه در همین مطالعه در افراد مورد بررسی سی درصد بوده است . از نکات جالبی که در هرپس سالهای اخیر در باره بیماریهای نئوپلاستیک و رابطه آنها با ویروس بدست آمده، یافتن واکسن مؤثر علیه تومور پرندگان است که بنام بیماری مارک (Marek) خوانده میشود. این واکسن توسط ویروس خفیف شده تهیه میشود (۲۸).

در لنفوم بورکیت نیز چنانچه ذکر شد، آنتی بادی در سرم مبتلایان یافت میشود گرچه واکسنی علیه آن تهیه نشده، ولی عدم ابتلاء اشخاص بالغ و مسن محلی از طرفی و توأم بودن ابتلاء افراد بالغ و مسن غیر بومی که بتازگی به محل های اپیدمیک سفر میکنند از طرف دیگر راهنمایی بر امکان تهیه واکسن یا سرم علیه سرطانهای انسانی است. فینک و همکارانش سعی کردند آنتی بادی علیه ویروس که بعنوان عامل سببی لوسمی لنفوئید حاد شناخته شده با تزریق سرم غلیظ شده مبتلایان، در حیوانات تولید کنند و باین کار نیز موفق شدند. این آنتی بادی اختصاصی نیست و علیه مغز استخوان خونساز افراد طبیعی نیز مؤثر است. ولی سرم غلیظ شده افراد طبیعی که بعنوان کنترل بکار رفته بودند، هیچکدام نتوانستند در تزریق به حیوان غیر متجانس تولید آنتی بادی کنند (۲۹). از جهت دیگر دلنگ (De Long) لوسمی مونونوکلئار در موش بالغ با تزریق اولتراسانتریفیوژ شده مایع حاصل کشت نسج سلولهای لوسمی انسان، تولید نمود. (۳۰).

اگر قرار باشد وجود آنتی بادی در سرم بیماران را ملاک ویروسی بودن بدانیم میتوانیم یافته وود و همکارانش را هم بنفع اتیولوژی ویروسی سارکومها مانند لیپوسارکوم و استئوسارکوم دانست. چه سرم خون مبتلایان دارای آنتی کور مشترک عابیه يك آنتی ژن مخصوص انساج سارکومی استخراج شده درصد درصد موارد بوده است، در حالیکه فقط در بیست درصد افراد طبیعی کنترل دیده شده است (۳۱).

یکی دیگر از یافته های جدید تحقیقات ترتین است (۳۲) که با تلقیح داخل ریوی سوسپانسیون آدنو ویروس سوش سرلژیک ۱۲ انسانی به نوزاد هامستر در عرض ۲ سه ماه تولید تومورهای بدخیم کرده و بلافاصله پس از او هوبنر اثر سرطانزایی آدنو ویروس سوش سرلژیک ۱۸ را در هامستر گزارش کرد. آدنو ویروسها فوق العاده در انسان شیوع دارند و تولید عفونتهای دستگاه تنفسی مینمایند و تاکنون کسی ب فکر عامل تومورزای آنها نبوده است. از مبحثی که گذشت بالاخره باین نتیجه مایوس کننده اقرار کنیم که دلیل قاطعی برای ویروسی بودن سرطانهای انسانی هنوز ارائه نداده اند

ویروس هرپس در حیوانات دیگر نیز تولید سرطان میکند. وجود يك آدنوکارسینوم کلیه در قورباغه شناخته شده و بطور تجربی با تلقیح ویروس در قورباغه (Tadpole) سرطان کلیه تولید میشود. از این بالاتر تازگیها نشان داده شده که Herpes Saimiri میتواند در نوعی میمون Owl monkey تولید لوسمی لنفاتیک با مشی سریع و علائم بافتی قاطع بنماید (۱۶).

عمل ویروس هرپس در تولید سرطان گردن رحم نیز مورد بررسی قرار گرفته و بعضی از محققین، آنتی بادی باغلظت قوی علیه نوع ۲ هرپس هومینیس یافته اند (۱۷).

از جهت اینکه لوسمی پرندگان وجود گان محققاً ویروسی هستند در باره لوسمی انسانی خصوصاً لوسمی های حاد تحقیقات زیادی بعمل آمده است. این اواخر گزارشهایی از اطراف سواحل رود نیل و ایلینویز آمریکا رسیده که دال بر Clustering بودن آن میباشد (۱۸). همچنین اجسام شبیه ویروس در مطالعه میکروسکپ الکترونیک سلولهای لوسمیک گزارش شده است (۱۹).

تحقیقات میکروسکپ الکترونیک در سرطانهای پستان هنوز در مراحل اولیه است. معهذاً اجسام ویروس مانند شبیه انکورنا ویروس (Onchorna Virus) در انساج سرطانی و شیر زنان مبتلا به سرطان پستان مشاهده شده (۲۰) و (۲۱)، از طرف دیگر در کلیه آمارها نسبت سرطان پستان را در خانوادها بطور ثابت نشان میدهد (۲۲). بنابراین این نکته را هم بنفع ویروس بودن آن میتوان در نظر گرفت. در مطالعات دیگر در شیر عده ای زنان مبتلا به سرطان پستان ویروسهایی شبیه ویروس سرطان پستان موش نشان داده شده است (۲۳)، و نیز نظر داده شده که ممکن است سرم زنان مبتلا به سرطان پستان از فعالیت ویروس سرطان پستان موش جلوگیری کند (۲۴).

یکی از بیماریهایی که از مدتها قبل حدس ویروسی بودن آن بیش از کلیه تومورها جلب نظر کرده است بیماری هوجکن است و مطالعات زیادی در این خصوص انجام شده است، زیرا سیر این بیماری در بعضی موارد واقعاً بیشتر به سیر يك بیماری غیر سرطانی شبیه است و این موارد را امروزه بنام هوجکن خوش خیم یا پاراگرانولوم مینامند. این موارد سیر ۱۰ تا ۲۰ ساله دارند تا تبدیل به توموری شوند که سیر سرطانی سریع بخود بگیرند. امروز نیز دو نوع عامل ویروسی برای هوجکن پیشنهاد میکنند (۲۵).

سرطان گردن رحم نیز یکی از شایعترین سرطانهای انسانی است که در فکر جدا کردن ویروس از آن بوده اند. دلائل فراوان از نظر اپیدمیولوژی بنفع مقاربتی بودن آن ارائه شده است (۲۶). ویروس هرپس نوع هومینیس در موارد زیادی در انساج مبتلایان یافت شده (۲۷)

این سه ویروس در دسته ویروس‌های حاوی DNA هستند. سری سرطانها که توسط ویروس‌های حاوی RNA شناخته شده‌اند عبارتند از:

۱- لوسمی پرندگان که اولین ویروسی بود که الرمان و بانگ توانستند توسط عصاره بدون سلول به پرندۀ سالم منتقل کنند. این دسته لوسمی‌ها شامل چهار نوع بیماری نئوپلاستیک‌اند که همه ویروسی‌اند و عبارتند از سارکوم راس، لنفوما تویزیس، اریتر بلاستویزیس و میلو بلاستویزیس.

۲- سرطان پستان موش توسط فاکتور بیتنر.

۳- لوسمی موش توسط ویروس گرس.

۴- سارکوم موش توسط ویروس هاروی و مولونی

این ویروس نه فقط در موش تولید تو می‌کند، بلکه در تو مرهای هامستر، گربه، خفاش غارها و حتی میمون نیز آنرا یافته‌اند.

ولی تو مرهای ویروسی مسلم در حیوانات شناخته شده است که مهمترین آنها عبارتند از:

۱- پولیوما: ویروس مولد پولیوما در جوندگان تولید تو مرهای متعدد سرطانی مثل تو مر غدد بزاقی، لوسمی، تو مر پستان و غیره می‌کند.

۲- آدنو کارسیوم کلیه قورباغه.

۳- فیبرم خرگوش، فیبرم سنجاب و تو مر یا بای میمون که توسط پوکس ویروس (Pox Virus) ایجاد می‌شوند.

۴- یک نوع میکزما تویزیس کشنده در خرگوش‌های اروپا و فیبرم شاپ در خرگوش‌های آمریکا در اثر ویروس دسته هرپس ایجاد می‌شوند.

۵- SV40 که در هامستر تولید سارکوم می‌کند.

۶- آدنو ویروس‌ها که در هامستر تولید سارکوم می‌کنند.

REFERENCES

- 1- Smith, D. F.: Studies on the crown gall of plants, its relation to human cancer. *J. Cancer Res* 1: 231 - 310, 1961.
- 2- Acide nucleique, viruset canecr humans dans carcinologie: Institut Gustave Roussy Paris. 1963. Flammarion - Medecine 770 a.
- 3- Eddy, BE. Grubbs GE. *Nature* 188:766, 1959 a.
- 4- Azilbert, L. et al. Rous Tumors in monkeys. *Int. J. Cancer* 1: 395-407, 1966.
- 5- Eckhart, W. Dulbecco R, Burger MM. Temperature dependent surface changes in cells infected or transformed by a termosensitive mutant of polyoma virus. *Proc. Natl. Acadsci U.S.A.* 68 : 283-286, 1971.
- 6- Stewart, SE. The induction of neoplasms with a substance releesed from mouse tumors by tissue culture virology: 3. 380-400, 1957.
- 7- Braski, G. Chlap, Z.B, et al. Tumeur malignes et maladie hemorragique chez les hamsters adultes inocules avec le virus Polyome (*Bull Ass. Franc cancer.* 48, 317 - 330, 1961.
- 8- Marigold, J. et al. Observation on canine veneral tumors. *Brit J. cancer.* 22: 70 - 278, 1968.
- 9- Burkitt, D. and Davies, J. N. P : Lymphoma syndrome in Uganda and Tropical Africa *Med. Press* 245: 367 - 369, 1961.
- 10- Allen, D.W. Cole, P.: Viruses and human cancer. *New Eng. J. Med* 286: 70- 82, 1972.
- 11- Burkitt, D.: A sarcoma involving the jaws in African childre. *Brit. J. surg.*, 46, 218 - 233, 1959.
- 12- Burkitt, D.: On cogenic viruses and their tumours. *Proc. Roy Soc, Med.* 64: 909 -910, 1971.
- 13- Epstein, MA. *Adv. Cancer. Res.* 13, 383, 1970.
- 14- Henle, G, Henle W, Clifford. P. et al. Antibodies to Epstein - Bars virus in Burkitt lymphoma and control groups. *J. Natl cancer inst.* 44: 1147 - 1159, 1969.
- 15- Niederman, JC. Evans, AS. Sutrahmanian. L. et al: Prevalence, incidence and persistence of E- B- Virus antibody in young adults. *New Engl. J Med* 282: 361 - 365, 1970.
- 16- Melender, L.V. Daniel MD. Hunt R. D. et al: Herpes virus Saimiri V, Further evidence to consider this virus as the etiological agent of a lethal disease in primates which resembles a malignant lymph-

- oma. J. Natl cancer Inst 44: 1175- 1181 1970.
- 17- Rawls, WE. Tompkins, WAF, Melnick, J L: The association of herpes virus type 2 and carcinoma of uterine cervix. Am. J. Epidemiol 89: 457 - 554, 1969.
 - 18- Heath, C.W.J.F. Haserlkk, RJ. Leukemia among children in a suburban community. Am. J. Med. 34: 796 - 812, 1963.
 - 19- Dmochowski, L. Yumoto. T. Grey, GE: Electron microscopic studies of human leukemia and lymphoma. Cancer. 20: 760 - 777, 1967.
 - 20- Dmochowski, L. Seman, G. Gallager, HS: Viruses as etiologic factors in human breast cancer. Cancer 24: 1241 - 1249, 1969.
 - 21- Feller, WF. Chopra, HE: Studies of human milk in relation to the possible viral etiology of breast cancer. Cancer. 24: 1241 - 1249, 1969.
 - 22- Tokuhata, GK. Morbidity, Mortality among offspring of breast cancer mothers. Am. J. Epidemiol. 89: 139 - 153, 1969.
 - 23- Moore, DH. Charney, J. Kramarsky, B. et al: Search for human breast cancer virus. Nature (Lond) 229: 611 - 615, 1971.
 - 24- Charney, J. Moore, DH: Neutralization of murine mammary tumour virus by sera of women with breast cancer. Nature (Lond) 229: 627 - 628, 1971.
 - 25- MacMahon, B. Cole, P. Newell, GR: Hodgkin, s disease: One entity or two? Lancet. 1:294- 241, 1971
 - 26- Terris, M. Oalmann, MC: Carcinoma of the cervix: Anepide miologic study. J.A.M.A. 174, 1847- 1851, 1960.
 - 27- Nahmias. AJ, Josey, WE. Naib, ZM. et al: Antibodie to Herpes virus hominis typer1 and 2 in humans (women with cervical cancer). Am. J. Epidemiol. 91: 547 - 552, 1070.
 - 28- Chirchill, AE. Payne, LN. Cuble, RC: Immunization against Marek' s disease using a live attenuated virus. Nature (Lond) 221: 744 - 747, 1969.
 - 29- Fink. MA. Malmgren, RA. R. Auscher, FJ. ct al: Application of immunofluores cancer to the study of human leukemia. J. Natl. Cancer Inst. 33: 581 - 588, 1964.
 - 30- De long, CR. Production of leukemia in mice with cell free filtrates from human leukemia. J. Lab. and clin. Med, 56, 891, 1960.
 - 31- Wood, WC. Morton, DL: Host unnume response to a common cell - surface antigen in human sarcomas. Engl. J. Med. 284 569 - 572, 1971.
 - 32- Trentin, JJ Yabe, Y. et al: A new approach to an old problem reveals cancer induction in hamsters by human adenovirus. Science 137: 835 - 841, 1962.