ویروسها و سرطان

گردآوری : دکتر رهبر ✲

اتیولوژی ویروسی سرطان پس از چند سال مطالعه اخیراً مورد توجه زیادی قرار گرفته است واین بعلت انتشار نتایج مطالعات وتجسسات بیشمار ده سال اخیر است که مختصری ازآنها را ذکر میکنیم انتقال سارکوم جوجه‌ها بوسیله یک عامل فیلتران اولین بار بوسیله Peyton Rous در ۱۹۱۰ انجام گرفت ومدتها گمان میرفت که این تومر علت دیگری بجز عامل فیلتران‌داشته است وفقط درسالهای ۱۹۳۰ تا ۱۹۴۰ بود که رابطه‌ویروسها وتومرهای حیوانی مثل تومرهای موش‌ها وخرگوش وقورباغه شناخته شد.

درسال ۱۹۵۱ Ludwig Gross در موشهائی که مبتلا به لوسمی بودند (توانست ویروسی جدا کند که تلقیح آن باعث انتقال لوسمی. موشهای نوزاد (سوش AK.R) میشد معهذا یک دوره نهانی طولانی بین تلقیح ویروس وبروز لوسمی همیشه وجود داشت ازاین لحاظ Gross نیز مانند Rous ازاظهار نظر کلی راجع به اتیولوژی ویروسی لوسمی موشها خودداری کرد ولی تحقیقات‌وآزمایشهای متعدد بعدی مصنفین نتایج تجربیات Gross; Rous راتأیید کرد.

بعلاوه درچند نوع ازتومرهای نسج مزانشیم موشها که قبلا شناخته شده بود وقابل ترانسپلانتاسیون بودند ویروسهائی دیده شد که درموشهای دیگر ایجاد لوسمی میکرد.

Gross توانست باتلقیح عصاره‌های سلولهای لوسمیک موش‌ها تومرهائی درغده‌پاروتید وسارکوم زیرجلدی درموشها ایجاد نماید. همینطور بطور In vitro روی کشت انساج موش باتزریق عصاره‌های نسج لوسمیک ویروس دیگری همراه باویروس لوسمی زای Leukomogene کشف گردید که بوسیله سارا استوارت بنام ویروس پولیوم Polyome نامگذاری شد این ویروس بطور In vitro باعث تخریب سلولهای جنینی موشهامیشود وبطور In vivo تلقیح این ویروس به موشهای نوزاد باعث ایجاد انواع تومرهای اولیه میشود این ویروس در انواع دیگر موشها مثل رات Rat و هامستر وخرگوش وکبی نیز ایجاد تومرهای مختلف میکند ولی تاکنون نتوانستند درمیمون بوسیله این ویروس تومری ایجاد نمایند . بنابراین ویروس پولیوم میتواند بامیزبانان مختلفی زندگی کند.

این ویروس In vitro روی‌سلولهای‌موش اثر Cytopathogene داردولی In vivo

---

✲ استادیارایمونولوژی عمومی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

اثر آن فرق میکند یعنی باعث تغییرنئوپلازیک انساج موش میشود راجع به طرز اثرویروسها روی سلولهای نسجی مطالعات بسیار وسیعی شده است واغلب مصنفین عقیده دارند که ماده ژنتیک‌ویروس پولیوم.DN.A درماده‌ژنتیک‌سلولها.DN.A(سلولی) واردمیشودویاجذب‌میشود. وسرطانی شدن سلولها نتیجه جذب این.DN.A ویروس بوسیله ماده ژنتیک سلولی است مشاهدات بالا درباره ویروس Rous وویروس S. V. 40 و ویروس (لوکوموژن) لوسمی زا نیز صدق میکند ویروس Shope نیز درسلولهای انفکته باعث ترشح ماده آنزیمی آرژیناز Argynase مینماید.

ویروس Simien دکتر Bernice Eddy توانست ویروس S. V. 40 راکه بطورعادی نزد میمون دیده میشود کشف کند این ویروس درنسج کلیه میمون Rhesus دیده میشود و درهامستر نوزاد ایجادتومرهای مختلف میکند.واکسیاسیون علیه پولیومیلیت وسیله مطالعه اثراین ویروس است زیراکشت‌های کلیه میمونها که برای تهیه واکسن پولیو بکار میرود به‌شدت‌به ویروس S. V. 40 آلوده است وبنظر میرسد که‌این ویروس باسلولهای کلیه میمون یک‌نوع سمبیوزدارد اما این‌ویروس سلولهای Velvet رابسرعت‌ضایع‌میکند وسلولهای طبیعی هامستررا سرطانی‌میکند. ویروس S. V. 40 نیز دارای DN.A. ایست که‌بطورخالص باعث ایجاد بیماری‌میشود.

درسال ۱۹۶۲ Melnick دونوع ویروس دیگر که شباهت به ویروس پولیوم و S. V. 40 دارند کشف کرد که یکی‌باعث ایجاد پاپیوم Papillome خرگوش ودیگری‌باعث ایجاد زگیل انسانی میشود و این دسته ویروسها را Papova نامگذاری کرد که همه آنها درحدود ۴۵ میکرومو mμ قطردارند واز DN.A ساخته شده‌اندودرسطح آنها ۴۲ عامل پروتئینی بصورت سیمتریک ومارپیچ قرارگرفته ونسبت به گرما مقاوم ونزد میزبانان اولیه بصورت نهانی Latente زندگی میکنند.

باوجود خوش خیم بودن زگیل درانسان وخرگوش بعضی مصنفین باویروس S. V. 40 تغییرات سلولی درسلولهای کلیه انسان ومخاط دهان‌بطور In Vitro ایجاد کرده‌اندوسلولهای کشت شده که به ویروس آلوده هستند خواص متغیری نسبت بسلولهای سالم دارند وحتی آنومالی‌های کروموزومی‌تیپیک نشان میدهند.

آدنوویروس‌هاوتومرها-مصنفین که روی‌سرطانهای انسانی کارمیکنندآدنوویروسی ازمیمونها جداکرده‌اند که گرچه فقط درحیوانات پست ایجاد تومر میکند ولی بسیار مورد توجه استودر۱۹۶۲ Trentinand Taylor باآدنوویروسهائی که‌مبداء انسانی‌داشتند(آدنو ویروسهای تیپ ۱۲ تا۱۸) توانستند درهامستر تومرهای سرطانی ایجاد کنند درهمان‌شرایط ۷نوع دیگرآدنوویروسهابی‌اثربودندواین‌اولین‌موردی‌بود که‌دیده شدویروسهای‌انسانی‌درعمل

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

سرطانی کردن انساج شرکت دارد ولی هنوز دلیل قاطعی در دست نیست که این آدنو ویروس‌ها درایجاد تومرهای سرطانی عاملی اصلی باشند.

ویروسهای مولدسرطان Oncogene نسبت به نوع حیوان اختصاصی هستند تجربیات آندروز وسایرین تا ۱۹۳۰ باین نتیجه میرسید که ویروسهای سرطانهای جوجه‌ها درپرندگان دیگر مثل بوقلمون وطاوس ایجاد تومرهائی میکند اما ویروسهای تومرهای موش‌ها درانواع دیگر بی‌اثر است ولی امروز میدانیم که ویروس Gross که ازموشهای لوسمیک جدا میشود نوع دیگر موش را (رات) را نیز مبتلا میکند و ویروس پولیوم نزد خرگوش‌ها وجوندگان نیزایجاد تومرمیکند.

یک سوش ویروشی سارکوم Rouss که ازمحیط کشت اشمید روپین بدست آمده نه تنها موشها وهامستر را سرطانی میکند بلکه در میمون نیز ایجاد تومر سرطانی مینماید. البته نمیتوان دورتر رفت چون این موضوع درتمام سوشهای ویروسی تطبیق نمیکند بامشاهدات بالا حالا باید بیش از همیشه بفکر اتیولوژی ویروسی سرطانها بود واز وسائل زیرکه برای تحقیق واغلب روی حیوانات بکار میرود استفاده کرد زیرا تا در دست نداشتن اطمینان‌های قطعی نمیتوان این تجربیات را روی انسان ومخصوصاً نوزادان وداوطلبان) بکار برد.

۱- میکروسکوپ الکترونی - بعضی موارد درسلول‌های انساج سرطانی حیوانات که بوسیله ویروس ایجاد شده است دانه‌های ویروسی دیده میشود. باکمک برش‌های بسیار نازك ومیکروسکوپ الکترونی این دانه‌های ویروسی درسلولهای سرطانی دیده میشودومیتوان آنها را وبایروس‌های اصلی مقایسه کرد باوجود این بایددانست که تومرهاوبطورکلی بعضی انساج ویروس‌ها را بطور رهگذرد درخود نگاهمیدارند (اسکان میدهند) ویا احتیاط میتوان ضایعه سلولی را مربوط بوجود ویروسهای موجود درآن دانست مثلا بسیاری از تومرهای نسج مزانشیم موش ویروسهائی را درخود اسکان میدهند که در همین نوع موشها ایجاد لوسمی میکند ویا ویروس S.V.40 که در سلولهای میمون سالم دیده میشود در حیوان دیگری ایجاد سرطان میکند ازاین جهات خطر نتیجه گیری غلط دراین تجربیات زیاد است مثلا وقتی عصاره تومرهای سرطانی انسان را درکشت انساج ویا نسج حیوانی ویا تخم‌مرغ جنین‌دار تزریق میکنند ویروسهای رهگذر نه‌تنها درعصاره نسج سرطانی دیده میشوند بلکه درسلولهای میزبان محیط کشت وانساج زنده عده‌ای ازآن‌ها دیده میشوند که‌مسکن گرفته‌اند طول این دانه‌ها از ۷۰ تا ۱۰۰ میکرومو ودارای دو غشاء هستند درست مثل ویروس لنفوماتوز جوجه‌ها که بطور عادی در بسیاری از پرندگان دیده شده‌است.

۲- فیزیولوژی سلولی - مطالعه تغییرات فیزیولوژیک سلولها بعد از تزریق ویروسها

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

وسیله خوبی است مثلا ویروس S. V. 40 تغییر مخصوص وثابتی درسلولهای انسانی ایجاد میکند ولی مطالعه تومرهای بدخیم انسانی تاکنون نتیجه مثبتی نداده است مثلا انستیتو Merck روی سیصد نوع سرطان انسانی بامید یافتن ویروس عامل آنها مطالعه کرده است ولی نتیجه جالبی بدست نیامده است ومطالعات انستیتوآلیستر نیز در ۱۰۰ نوع سرطان انسانی منفی بوده است ، درمواردی که در انساج سرطانی انسان ویروسی که In Vitro قابل انتقال باشد پیدا شود بسه‌چیز میتوان فکر کرد .

a - این ویروس یک نوع ویروس رهگذر است ودر این موارد باید مقدار زیادی از نسج سالم انسانی راجستجو کرد .

b - این ویروس یک ویروس انسانی شناخته شده است مثلاویروس تبخال که بصورت بی‌آزار درنسج دیده میشود .

c - این ویروس عامل اصلی سرطانی شدن نسج است ولی چطور میتوان بین موارد اول ودوم وسوم آخررا ثابت کرد:

تشخیص بین این سه‌مورد مسئله اصلی قضیه است وبرای این مسئله بایدیه‌سئوالات زیرجواب داد :

اول- آیا ویروس میتواند بطور in Vitro باعث‌تغییرنسج سلولی بشوددوم-آیاسلولهای تغییریافته قابل تقسیم شدن هستند سوم- آیا آنومالی کرومرزومی مشخص درسلولهای تغییر یافته‌دیده میشود چهارم آیا ویروس‌ساختمان‌مشخص داردپنجم-آیا سلولهای‌تغییریافته‌دارای آنتی‌ژن بخصوصی هستند که ویروس ایجاد کرده باشد ودر این‌صورت سرم بیماران مبتلابه تومور اولیه آنتی کوری درمقابل‌این آنتی‌ژن دارندیانه . ششم- درچه دسته ازحیوانات‌این آنتی کور وجود دارد آیا فقط درآن دسته که به‌تومر سرطانی مبتلا هستند ویا درنزد آنها که ویروس بصورت بی‌آزار امکان دارد .

هفتم- آیا ویروس دارای D.N.A.ویا R.N.A.هست وآیا مثل‌ویروس پولیوم یک اسید نوکلئیک خالص که بتنهائی ایجاد بیماری می کند میدهد یانه ودراین‌صورت میتوان این اسیدنوکلئیک را بطورخالص ازنسج سرطانی استخراج کرد .

جواب بعضی ازسئوالات بالا را میتوان داد مثلا تمام انساج لوسمیک انسانی دارای آنتی‌ژن اختصاصی هستند و D.N.A.ایکه‌از ویروسهای سرطان زای‌انسانی (آدنوویروس ۱۲ تا ۱۸) و ویروس پولیوم و ویروس Shope و ویروس پاپیوم جدا میشود دارای ترکیب مشابهی هستند وبا آدنو ویروس های دیگرفرق میکند .

یکی از ویروسهائی که وسیله‌تجربیات بسیار روی انسان بوده است‌ویروس S. V. 40

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

که واکسن های پولیومیلیت بآن آلوده است وهمراه واکسن پولیو بافراد زیادی تاکنون تزریق شده است ولی هیچ دلیلی بدست نیامده است که این ویروس ایجادتومرهای بدخیم کرده باشد .

اپیدمیولوژی : اپیدمیولوژی لوسمی کودکان قابل مطالعه است بعضی عقیده دارند که شیوع بیماری بستگی بافصول دارد واز طرف دیگرترشح ویروس تبخال وآدنوویروسها درکودکان لوسمیک وسالم مختلف است درایپدمی که درمنطقه Nile درایلی نویس دیده شد بیماری در منطقه محدود و در جامعه کوچکی بروزکرد فرضیه اتیولوژی ویروسی لوسمی مبتنی برشرایط بروز بیماری وپیشرفت آن بخصوص درکودکان و فراوانی انواع ویروسهائی که درموشها وجوجه ها وپستانداران ایجاد لوسمی میکنند.

بیماری دیگر دوران کودکی مربوط به سیستم رتیکولوآندوتلیال جلب توجه زیاد ویروس شناسان راکرده است این بیماری که اولین بار بوسیله Burkitt درسال ۱۹۵۸ کشف شدیکسرطان بدخیم فک کودکان افریقائی است که یک نوع لنفوم میباشدکه در کودکان افریقائی شایع است وازلحاظ شروع اولین تومر سرطانی کودکان افریقائی است. تحقیقات وسیع مؤسسه Kampala باین نتیجه رسیده است که :

- بیماری شایع ترین سرطان کودکان بوده ویک نوع لوسمی لنفوپلاستیک است.
- اغلب درسن ۵ تا۶ سالگی ودر فک وگاهی در شکم وتخمدان دیده میشودومتاستاز آن ازکانون اولیه پخش میشود.
- این تومر درکودکان بعضی مناطق مشخص آفریقائی دیده میشود چه سیاه پوست وچه سفید پوست بیک نسبت دیده میشود.
- محل شیوع در فاصله ۱۶۰۰ میلی استوا و محل های مرتفع نسبت بسطح دریا و درجه حرارت درحدود ۱۵ درجه هستند دیده میشود.
- در نقاطی که بیماری دیده میشود حشره مخصوصی حامل ویروس است شناخته شده ومطالعات زیادی راجع بانتقال ویروس این بیماری بوسیله آرتروپودها ادامه دارد.

در ۱۰ سال اخیردربارهٔ رل ویروسها در ایجاد سرطان مطالعات بسیارشده است وتاکنون ۱۲۰ نوع ویروس پاتوژن برای انسان شناخته شده است که قادرند در انساج زندگی کنند وبسیار محتمل است که بعضی سرطانهای انسانی اتیولوژی ویروسی داشته باشند و شاید عامل اصلی دربین ۱۲۰ ویروس شناخته شده باشد.

ساختمان ویروسها - ساختمان ویروسها یا از DN.A. ویا RN.A. است وهردونوع از تعداد زیادی پلی نوکلئوتید ساخته شده که بشکل دو زنجیر مارپیچی در روی هم قرار

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

گرفته‌اند یک نوکلئوتید تشکیل شده است ازیک آسیدفسفریک ویک ریبوز وباز پوریک‌یا پیریمیدیک است . درD.N.A.بازها عبارتند ازآدنین‌و Adenine Thymine ستیورین Cytosine وگوانین ودرR.N.A.بجای تیمین، اوراسیل جایگزین شده .

بین دوزنجیرپلی‌نوکلئوتیدها پیوندالکترواستاتیک‌هیدرژنی‌وجوددارد که‌مربوط‌به‌بازهای پوریک وپیریمیدیک است مثلا درD.N.A.بین آدنین وتیمین زنجیره‌دیگر دوپیوندهیدرژنی و بین سیتوزین وگوانین سه‌پیوند هیدرژنی وجود دارد.درصورت ازبین رفتن این پیوندها هر زنجیره میتواند طرف دیگر را سنتزکند ودوباره یک مولکول کامل بشود تقسیم ویروسها در سلول بهمین صورت شبیه سازی Template انجام میشود ومولکولD.N.A.ویروس بااستفاده از آسیدهای آمینه سلول میزبان یک مولکول شبیه به خود را سنتز میکند وزن مولکولی DNA ویروسی درحدود ده‌میلیون میباشد.

ویروسهای پاپیوم وآدنوویروس‌ها ازنوع D.N.A.و ویروسهای لوسمیک‌جوندگان‌ازنوع RNA هستند اغلب فاژهای میکربی از نوعD.N.A.هستند وتشابهی بین عمل باکتریوفاژها و ویروسهای سرطانی وجود دارد.

درپایان باید فرضیه‌ای‌راکه‌درباره‌اثرویروس‌ها وماده‌ژنتیک سلولی‌وجود داردیادآوری کرد وچون بین عمل باکتریوفاژها و ویروسهای Oncogène شباهتی موجود است میتوان از مطالعه اثر باکتروفاژ نتیجه گرفت.

وقتی سلول میکربی مورد تهاجم باکتریوفاژ قرارگرفت دوصورت دارد یاسلول‌میکربی میمیرد وباکتریوفاژ آزاد میشود یاباکتریوفاژ تبدیل به‌لیزوژن میشود دراینمورد یک ادغام ویکی شدن ماده ژنتیک ویروس‌ها DNAمیکربی صورت میگیرد وهیچ نوع پروتئین دیگر بجزDNA در آنها باقی نمیماند اگر اشعه ماوراءبنفش‌باین D.N.Aتابانده بشوء ویروسهائی ازآن آزاد میشودکه خاصیت ویروسهای اولیه را دارند بعداز یک زمان نسبتاً طولانی که برای سنتز مجدد ویروسی بکار میرود هرباکتری تعدادی ویروس که نسل‌دوم ویروسی‌است آزاد میکند این عمل از بسیاری جهات شبیه به عمل ویروس مولد سرطان در نسج حیوان است سلولهائی‌که زنده میمانند تغییرشکل داده بدون اینکه ویروس از خود آزاد سازند . در بعضی موارد مثل‌سرطان خرگوش‌ها بوسیله ویروس Shope هیچگونه ویروسی درسلولها دیده نمیشود و DNAویروسی درسلول حیوانی جذب وجایگزین میشود وهمیشه نمیتوان با تاباندن اشعه ماوراءبنفش‌ویروس را ازسلول جداکرد بنابراین لازم است که‌DNA ویروس

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]

با DNA سلولی پیوستگی پیدا کند. وآنچه ثابت است خاصیت سرطان زائی ویروسها در DNA آنهاست.

— Documeuta geigy
— Annale de l' Institut Paster Avril 1964
— Revew of Physiological Chemistry Hasper 1963

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23]