

## ویروسها و سرطان

### گردآوری: دکتر رهبر ❀

اتیولوژی ویروسی سرطان پس از چند سال مطالعه اخیراً مورد توجه زیادی قرار گرفته است و این بعلت انتشار نتایج مطالعات و تجسسات بی‌شمارده سال اخیر است که مختصری از آنها را ذکر میکنیم انتقال سارکوم جوجه‌ها بوسیله یک عامل فیلتران اولین بار بوسیله Peyton Rous در ۱۹۱۱ انجام گرفت و مدت‌ها گمان میرفت که این تومر علت دیگری بجز عامل فیلتران داشته است و فقط در سالهای ۱۹۳۰ تا ۱۹۴۰ بود که رابطه ویروسها و تومرهای حیوانی مثل تومرهای موش‌ها و خرگوش و قورباغه شناخته شد.

در سال ۱۹۵۱ Ludwlg Gross در موشهایی که مبتلا به لوسمی بودند (توانست ویروسی جدا کند که تلقیح آن باعث انتقال لوسمی. موشهای نوزاد (سوش AK.R) میشد معهداً یک دوره نهانی طولانی بین تلقیح ویروس و بروز لوسمی همیشه وجود داشت از این لحاظ Gross نیز مانند Rous از اظهار نظر کلی راجع به اتیولوژی ویروسی لوسمی موشها خودداری کرد ولی تحقیقات و آزمایشهای متعدد بعدی مصنفین نتایج تجربیات Gross; Rous را تأیید کرد.

بعلاوه در چند نوع از تومرهای نسج مزانشیم موشها که قبلاً شناخته شده بود و قابل ترانسپلانته شدن بودند ویروسهایی دیده شد که در موشهای دیگر ایجاد لوسمی میکرد. Gross توانست با تلقیح عصاره‌های سلولهای لوسمیک موش‌ها تومرهایی در غده پارانید و سارکوم زیرجلدی در موشها ایجاد نماید. همینطور بطور *In vitro* روی کشت انساج موش با تزریق عصاره‌های نسج لوسمیک ویروس دیگری همراه با ویروس لوسمی زای *Leukomogene* کشف گردید که بوسیله سارا استوارت بنام ویروس پولیوم *Polyome* نامگذاری شد این ویروس بطور *In vitro* باعث تخریب سلولهای جنینی موشها میشود و بطور *In vivo* تلقیح این ویروس به موشهای نوزاد باعث ایجاد انواع تومرهای اولیه میشود این ویروس در انواع دیگر موشها مثل رات *Rat* و هاستر و خرگوش و کبکی نیز ایجاد تومرهای مختلف میکند ولی تا کنون نتوانستند در میمون بوسیله این ویروس تومری ایجاد نمایند. بنابراین ویروس پولیوم میتواند با میزبانان مختلفی زندگی کند.

این ویروس *In vitro* روی سلولهای موش اثر *Cytopathogene* دارد ولی *In vivo*

❀ استادیار ایمنولوژی عمومی

اثر آن فرق میکند یعنی باعث تغییر نئوپلازیک انساج موش میشود راجع به طرز اثر ویروسها روی سلولهای نسجی مطالعات بسیار وسیعی شده است و اغلب مصنفین عقیده دارند که ماده ژنتیک ویروس پولیوم، DN.A در ماده ژنتیک سلولها، DN.A (سلولی) وارد میشود و یا جذب میشود. و سرطانی شدن سلولها نتیجه جذب این DN.A ویروس بوسیله ماده ژنتیک سلولی است مشاهدات بالا درباره ویروس Rous و ویروس S. V. 40 و ویروس (لوکوموزن) لوسمی زا نیز صدق میکند ویروس Shope نیز در سلولهای انفکنه باعث ترشح ماده آنزیمی آرژیناز Argynase مینماید.

ویروس Simien د کتر Bernice Eddy توانست ویروس S. V. 40 را که بطور عادی نزد میمون دیده میشود کشف کند این ویروس در نسج کلیه میمون Rhesus دیده میشود و در هاستر نوزاد ایجاد تومرهای مختلف میکند. و اکسیاسیون علیه پلیومیلیت وسیله مطالعه اثر این ویروس است زیرا کشت های کلیه میمونها که برای تهیه واکسن پولیو بکار میرود به شدت به ویروس S. V. 40 آلوده است و بنظر میرسد که این ویروس با سلولهای کلیه میمون یک نوع سمبوز دارد اما این ویروس سلولهای Velvet را بسرعت ضایع میکند و سلولهای طبیعی هاستر را سرطانی میکند. ویروس S. V. 40 نیز دارای DN.A ایست که بطور خالص باعث ایجاد بیماری میشود.

در سال ۱۹۶۲ Melnick دو نوع ویروس دیگر که شباهت به ویروس پولیوم و S. V. 40 دارند کشف کرد که یکی باعث ایجاد پاپیوم Papillome خرگوش و دیگری باعث ایجاد زگیل انسانی میشود و این دسته ویروسها را Papova نامگذاری کرد که همه آنها در حدود ۵ میکرومتر قطر دارند و از DN.A ساخته شده اند و در سطح آنها ۲ عامل پروتئینی بصورت سمتریک و مارپیچ قرار گرفته و نسبت به گرما مقاوم و نزد میزبانان اولیه بصورت نهانی Latente زندگی میکنند.

با وجود خوش خیم و دن زگیل در انسان و خرگوش بعضی مصنفین با ویروس S. V. 40 تغییرات سلولی در سلولهای کلیه انسان و مخاط دهان بطور *In Vitro* ایجاد کرده اند و سلولهای کشت شده که به ویروس آلود هستند خواص متغیری نسبت به سلولهای سالم دارند و حتی آنومالی های کروموزومی تیبیک نشان میدهند.

### آدنو ویروس ها و تومرها - مصنفین که روی سرطانهای انسانی کار میکنند آدنو ویروسی

از میمونها جدا کرده اند که گرچه فقط در حیوانات پست ایجاد تومر میکند ولی بسیار مورد توجه است و در ۱۹۶۲ Trentin and Taylor با آدنو ویروسهایی که مبداء انسانی داشتند (آدنو ویروسهای تیپ ۱۲ تا ۱۸) توانستند در هاستر تومرهای سرطانی ایجاد کنند در همان شرایط ۷ نوع دیگر آدنو ویروسهایی اثر بودند و این اولین موردی بود که دیده شد ویروسهای انسانی در عمل

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

ویروسهای مولدسرطان Oncogene نسبت به نوع حیوان اختصاصی هستند تجربیات آندروز وسایرین تا ۱۹۳۰ باین نتیجه میرسید که ویروسهای سرطانیهای جوجه‌ها در پرندگان دیگر مثل بوقلمون و طاوس ایجاد تومرهای می‌کند اما ویروسهای تومرهای موش‌ها در انواع دیگری اثر است ولی امروز میدانیم که ویروس Gross که از موشهای لوسمیگ جدا میشود نوع دیگر موش را (رات) را نیز مبتلا می‌کند و ویروس پولیوم نزد خرگوش‌ها و جوندگان نیز ایجاد تومر می‌کند.

یک سوش ویروسی سارکوم Rouss که از محیط کشت اشعید روپین بدست آمده‌نه تنها موشها و هاستر را سرطانی می‌کند بلکه در میمون نیز ایجاد تومر سرطانی مینماید. البته نمیتوان دورتر رفت چون این موضوع در تمام سوشهای ویروسی تطبیق نمی‌کند با مشاهدات بالا حالا باید بیش از همیشه بفکر اتیولوژی ویروسی سرطانیها بود و از وسائل زیر که برای تحقیق و اغلب روی حیوانات بکار میرود استفاده کرد زیرا تا در دست نداشتن اطمینان‌های قطعی نمیتوان این تجربیات را روی انسان و مخصوصاً نوزادان و داوطلبان بکار برد.

۱- میکروسکوپ الکترونی - بعضی موارد در سلول‌های انساج سرطانی حیوانات که بوسیله ویروس ایجاد شده است دانه‌های ویروسی دیده میشود. با کمک برش‌های بسیار نازک و میکروسکوپ الکترونی این دانه‌های ویروسی در سلولهای سرطانی دیده میشود و میتوان آنها را و بایروس‌های اصلی مقایسه کرد با وجود این باید دانست که تومرها و بطور کلی بعضی انساج ویروس‌ها را بطور رهگذر در خود نگاه میدارند (اسکان میدهند) و با احتیاط میتوان ضایعه سلولی را مربوط بوجود ویروسهای موجود در آن دانست مثلاً بسیاری از تومرهای نسج مزانشیم موش ویروس‌هایی را در خود اسکان میدهند که در همین نوع موشها ایجاد لوسمی می‌کند و یا ویروس S.V.40 که در سلولهای میمون سالم دیده میشود در حیوان دیگری ایجاد سرطان می‌کند از این جهات خطر نتیجه گیری غلط در این تجربیات زیاد است مثلاً وقتی عصاره تومرهای سرطانی انسان را در کشت انساج و یا نسج حیوانی و یا تخم مرغ جنین دار تزریق میکنند ویروسهای رهگذر نه تنها در عصاره نسج سرطانی دیده میشوند بلکه در سلولهای میزبان محیط کشت و انساج زنده عده‌ای از آن‌ها دیده میشوند که مسکن گرفته‌اند طول این دانه‌ها از ۷۰ تا ۱۰۰ میکرومتر و دارای دو غشاء هستند درست مثل ویروس لنفوماتوز جوجه‌ها که بطور عادی در بسیاری از پرندگان دیده شده است.

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

وسيله خوبی است مثلا ویروس S. V. 40 تغییر مخصوص وثابتی در سلولهای انسانی ایجاد میکند ولی مطالعه تو مرهای بدخیم انسانی تا کنون نتیجه مثبتی نداده است مثلا انستیتو Merck روی سیصد نوع سرطان انسانی با امید یافتن ویروس عامل آنها مطالعه کرده است ولی نتیجه جالبی بدست نیامده است و مطالعات انستیتو آلیستر نیز در ۱۰۰ نوع سرطان انسانی منفی بوده است ، در مواردی که در انساج سرطانی انسان ویروسی که In Vitro قابل انتقال باشد پیدا شود بسه چیز میتوان فکر کرد .

a - این ویروس یک نوع ویروس رهگذر است و در این موارد باید مقدار زیادی از نسج سالم انسانی را جستجو کرد .

b - این ویروس یک ویروس انسانی شناخته شده است مثلا ویروس تبخال که بصورت بی آزار در نسج دیده میشود .

c - این ویروس عامل اصلی سرطانی شدن نسج است ولی چطور میتوان بین موارد اول و دوم وسوم آخر را ثابت کرد :

تشخیص بین این سه مورد مسئله اصلی قضیه است و برای این مسئله باید به سئوالات زیر جواب داد :

اول- آیا ویروس میتواند بطور in Vitro باعث تغییر نسج سلولی بشود دوم- آیا سلولهای تغییر یافته قابل تقسیم شدن هستند سوم- آیا آنومالی کروموزومی مشخص در سلولهای تغییر یافته دیده میشود چهارم آیا ویروس ساختمان مشخص دارد پنجم- آیا سلولهای تغییر یافته دارای آنتی ژن بخصوصی هستند که ویروس ایجاد کرده باشد و در این صورت سرم بیماران مبتلا به تومور اولیه آنتی کوری در مقابل این آنتی ژن دارند یا نه . ششم- در چه دسته از حیوانات این آنتی کور وجود دارد آیا فقط در آن دسته که به تومور سرطانی مبتلا هستند و یا در نزد آنها که ویروس بصورت بی آزار اسکان دارد .

هفتم- آیا ویروس دارای DN.A. ویا RN.A. هست و آیا مثل ویروس پولیویم یک آسید نوکلئیک خالص که بتهنایی ایجاد بیماری می کند میدهد یا نه و در این صورت میتوان این آسید نوکلئیک را بطور خالص از نسج سرطانی استخراج کرد .

جواب بعضی از سئوالات بالا را میتوان داد مثلا تمام انساج لوسمیک انسانی دارای آنتی ژن اختصاصی هستند و DN.A. ای که از ویروسهای سرطان زای انسانی (آدنو ویروس ۱۲ تا ۱۸) و ویروس پولیویم و ویروس Shope و ویروس پاپیوم جدا میشود دارای ترکیب مشابهی هستند و با آدنو ویروس های دیگر فرق میکنند .

یکی از ویروسهایی که وسيله تجربیات بسیار روی انسان بوده است ویروس S. V. 40

که واکنس های پولیومیلیت بان آلوده است و همراه واکنس پولیو با افراد زیادی تاکنون تزریق شده است ولی هیچ دلیلی بدست نیامده است که این ویروس ایجاد تومرهای بدخیم کرده باشد .

**اپیدمیولوژی :** اپیدمیولوژی لوسمی کودکان قابل مطالعه است بعضی عقیده دارند که شیوع بیماری بستگی با فصول دارد و از طرف دیگر ترشح ویروس تبخال و آدنو ویروسها در کودکان لوسمیک و سالم مختلف است در اپیدمی که در منطقه Nile در ایلی نویس دیده شد بیماری در منطقه محدود و در جامعه کوچکی بروز کرد فرضیه اتیولوژی و ویروسی لوسمی مبتنی بر شرایط بروز بیماری و پیشرفت آن بخصوص در کودکان و فراوانی انواع ویروسهایی که در موشها و جوجه ها و پستانداران ایجاد لوسمی میکنند .

بیماری دیگر دوران کودکی مربوط به سیستم رتیکولو آندوتلیال جلب توجه زیاد ویروس شناسان را کرده است این بیماری که اولین بار بوسیله Burkitt در سال ۱۹۵۸ کشف شد یک سرطان بدخیم فک کودکان افریقائی است که یک نوع لنفوم میباشد که در کودکان افریقائی شایع است و از لحاظ شروع اولین تومر سرطانی کودکان افریقائی است . تحقیقات وسیع مؤسسه Kampala باین نتیجه رسیده است که :  
- بیماری شایع ترین سرطان کودکان بوده و یک نوع لوسمی لنفوبلاستیک است .

- اغلب در سن ۵ تا ۶ سالگی و در فک و گاهی در شکم و تخمدان دیده میشود و متاستاز آن از کانون اولیه پخش میشود .

- این تومر در کودکان بعضی مناطق مشخص آفریقائی دیده میشود چه سیاه پوست و چه سفید پوست بیک نسبت دیده میشود .

- محل شیوع در فاصله ۱۶۰۰ میلی استوا و محل های مرتفع نسبت بسطح دریا و درجه حرارت در حدود ۱۵ درجه هستند دیده میشود .

- در نقاطی که بیماری دیده میشود حشره مخصوصی حامل ویروس است شناخته شده و مطالعات زیادی راجع با انتقال ویروس این بیماری بوسیله آرتروپودها ادامه دارد .

در ۱ سال اخیر درباره رل ویروسها در ایجاد سرطان مطالعات بسیار شده است و تاکنون ۱۲۰ نوع ویروس پاتوژن برای انسان شناخته شده است که قادرند در انساج زندگی کنند و بسیار محتمل است که بعضی سرطانهای انسانی اتیولوژی ویروسی داشته باشند و شاید عامل اصلی در بین ۱۲۰ ویروس شناخته شده باشد .

**ساختمان ویروسها -** ساختمان ویروسها یا از DN.A و یا RN.A است و هر دو نوع از تعداد زیادی پلی نوکلئوتید ساخته شده که بشکل دوزنجیر مارپیچی در روی هم قرار

گرفته‌اند یک نوکلئوتید تشکیل شده است از یک آسیدفسفریک و یک ریبوز و یاز پوریک یا پیریمیدیک است. در DN.A بازها عبارتند از آدنین و Adenine Thymine سیتورین Cytosine و گوانین و در RN.A بجای تیمین، اوراسیل جایگزین شده.

بین دوزنجیر پلی نوکلئوتیدها پیوند الکترواستاتیک هیدرژنی وجود دارد که مربوط به بازهای پوریک و پیریمیدیک است مثلاً در DN.A بین آدنین و تیمین زنجیره دیگر دپیوند هیدرژنی و بین سیتوزین و گوانین سه پیوند هیدرژنی وجود دارد. در صورت از بین رفتن این پیوندها هر-زنجیره میتواند طرف دیگر را سنتز کند و دوباره یک مولکول کامل بشود تقسیم ویروسها در سلول بهمین صورت شبیه سازی Template انجام میشود و مولکول DN.A ویروس با استفاده از آسیدهای آمینه سلول میزبان یک مولکول شبیه به خود را سنتز میکند وزن مولکولی DNA ویروسی در حدود ده سیلوین میباشد.

ویروسهای پاپیوم و آدنوویوسها از نوع DN.A و ویروسهای لوسمیکن جوندگان از نوع RNA هستند اغلب فازهای میکربی از نوع DN.A هستند و تشابهی بین عمل باکتریوفاژها و ویروسهای سرطانی وجود دارد.

در پایان باید فرضیه‌ای را که درباره اثر ویروسها و ماده ژنتیک سلولی وجود دارد یادآوری کرد و چون بین عمل باکتریوفاژها و ویروسهای Oncogene شباهتی موجود است میتوان از مطالعه اثر باکتریوفاژ نتیجه گرفت.

وقتی سلول میکربی مورد تهاجم باکتریوفاژ قرار گرفت دو صورت دارد یا سلول میکربی سیمیرد و باکتریوفاژ آزاد میشود یا باکتریوفاژ تبدیل به لیزوزن میشود در این مورد یک ادغام و یکی شدن ماده ژنتیک ویروسها DNA میکربی صورت میگیرد و هیچ نوع پروتئین دیگر بجز DNA در آنها باقی نمیماند اگر اشعه ماوراء بنفش باین D.N.A تابانده بشود ویروسهایی از آن آزاد میشود که خاصیت ویروسهای اولیه را دارند بعد از یک زمان نسبتاً طولانی که برای سنتز مجدد ویروسی بکار میرود هر باکتری تعدادی ویروس که نسل دوم ویروسی است آزاد میکند این عمل از بسیاری جهات شبیه به عمل ویروس مولد سرطان در نسیج حیوان است سلولهایی که زنده میمانند تغییر شکل داده بدون اینکه ویروس از خود آزاد سازند. در بعضی موارد مثل سرطان خرگوشها بوسیله ویروس Shope هیچگونه ویروسی در سلولها دیده نمیشود و DNA ویروسی در سلول حیوانی جذب و جایگزین میشود و همیشه نمیتوان با تاباندن اشعه ماوراء بنفش ویروس را از سلول جدا کرد بنابراین لازم است که DNA ویروس

---

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

- Documenta geigy
- Annale de l' Institut Paster Avril 1964
- Review of Physiological Chemistry Hasper 1963