

## اثر توارث در سرطان

نگارش

دکتر محمدعلی مولوی

رئیس درمانگاه بخش عفونی بیمارستان پهلوی

تفحصات زیادی برای درک تأثیر توارث در سرطان شده است. میدانیم که تحقیقات بی شماری درباره علت سرطان بعمل آمده هنوز نتوانسته اند سبب اصلی آنرا پیدا کنند. کوششهای علمی تا کنون عامل های زیادی را در سرطان و ایجاد غده های بدخیم دخیل دانسته است، یکی از این علل خاصیت سرشتی و تأثیر توارث در سرطان است.

تحقیقات لیتل (۱) در ۱۹۲۳ نشان داده است که کثرت غده های بدخیم در بین ۴۴۸۶۷ نفر ۰/۶۱ درصد میباشد در صورتیکه شیوع سرطان در بین اعیان و اولاد مبتلایان به سرطان (خانواده های سرطانی) ۲/۲۴ درصد است.

پیرل (۲) یک خانواده سرطانی را تا سه نسل مورد مطالعه قرار داده ثابت کرده است که کثرت غده های بدفرجام در خانواده سرطانی ۱۹۶ بار بیش از سایر افراد غیر مشخص و نفوس یک کشور میباشد.

معذالك این مشاهدات و این معلومات اجازه نمیدهد تا بتوان بخوبی درک کرد که تأثیر توارث یا شرایط موضعی و عفونت کدامیک در ایجاد سرطان تأثیر قطعی دارد. ممکن است تأثیر توارث با سایر عوامل توأم و مورث غده های سرطانی گردد. بهر حال نمیتوان تأثیر یک اثر کاملاً مشخص را در ایجاد سرطان ثابت کرد.

تجربیات در روی حیوانات آزمایشگاه بخصوص در موش تأثیر دخالت توارث را در سرطان بهتر آشکار میکنند.

بورل (۳) غده از موشهایی را که از مادر سرطانی متولد شده بودند مدت ۲-۳ سال تحت مراقبت و پرورش قرار داد ولی هیچ وجه تظاهر خود بخود سرطان در آنها مشاهده

نکرد ولی باید اقرار کرد که در تجربه فوق بوردن دقت کافی در باره ژنتیک موشها نکرده بود و بعلاوه روشهای دقیق عوامل توارث را رعایت ننموده بود لذا میبایست تجربیات فوق تکرار شود. بهمین جهت تیزر (۱) تجربه فوق را تکرار کرد و نشان داد که در برخی نژادهای موش استعداد بیشتری برای ابتلاء بسرطان موجود است ولی متأسفانه تجربیات تیزر در باره گروه مختصری از این حیوان بعمل آمده بود که ارزش علمی زیاد نمیتوان بدان قائل شد.

تجربیات لاتروپ (۲) ولوب (۳) در مدت چهار سال نشان داده است که بعضی از نژاد و سلسله موش حساسیت بیشتری نسبت با ابتلاء سرطان نشان میدهند بعلاوه حساسیت هر یک از آنها در بین خود نیز متفاوت میباشد، گذشته از این سن موش و موقع تظاهر غده سرطانی نیز تناسبی با اثر دارد. مؤلفین فوق تصور میکنند که توارث سرطان وابسته بعوامل متعدد بوده یعنی پلی آلومرف (چند وجهی) در آن دخالت دارد. لوب در تجربیات خود متوجه شده است که گروهی از موشان بسرطان پستان و دسته بسرطان پوست حساس میباشد یعنی چند درصد حساسیت در هر خانواده متفاوت و نسبت به عضو مبتلا فرق میکند و این خاصیت با اثر باعقاب منتقل میگردد.

سلی (۴) تجربیات وسیعتری در این باره انجام داده یعنی در روی ۳۴۰۰۰ مطالعات وی صورت پذیرفته و نتایج آن بدینقرار است:

سلسله از موشها وجود دارد که افراد صد درصد سرطانی برخی دیگر نسبت کمتری نشان میدهند که از ۶۰ درصد شروع شده و ۵ درصد ختم می گردد. بالاخره گروهی از فامیلهای موش موجود است که هرگز بسرطان مبتلانی گردند. همچنین دسته هائی از حیوان دیده میشود که انحصاراً مبتلا به سرطان ریه، سرطان پستان، تخمدان و یا کبد میشوند.

بنابراین تجربه دقیق فوق شکی در باره اثر سرطان بجانمی گذارد بخصوص که

۱ - Tyzzer

۲ - Lathrop

۳ - Lœb

۴ - Slye

مکان سرطان نیز آنرا تأیید میکند.

در نژادهای مختلف انسانی نیز این تمرکز مشخص سرطانی تا حدی مشاهده میگردد گروهی از افراد انسانی موجودند که بصرطان عضو مخصوص مبتلامیگردند. بدین ترتیب که سرطان رحمی در یهودیها نادر است در صورتیکه سرطان پستان در بین آنها شایع میباشد. سرطان پستان در زنان ژاپونی تقریباً هرگز دیده نمیشود. گذشته از این حساسیت و قابلیت نژادی جایگزینی خاص خانوادگی سرطان نیز مشاهده میگردد اووره (۱) در سال ۱۹۲۷ چهار خانواده را ذکر میکند که در هر یک از آنها سرطان عضو خاصی سه تا چهار پشت نسل سرهم مشاهده شده است: سرطان روده در یکی از چهار خانواده تا چهار نسل مشاهده گردیده، سرطان تخمدان در فامیل دیگر، سرطان رحمی در خانواده سوم بالاخره سرطان راست روده در خانواده چهارم.

بنظر میرسد که توارث سرطان دارای دوره ندمختلف باشد یکی قابلیت عمومی نسبت بابتلاء سرطان که ممکن است وابسته بعامل ارثی (ژنتیک) باشد دیگری که یک پدیده (فنومن) جایگزینی یا مکان سرطان است مربوط به تغییرات غیر کروموزمی است. تجربیات لازم در باره سرطان پستان موش ماده این امر را نشان میدهد. لیتل و مورای (۲) در ۱۹۳۵ دو نژاد A و B را مورد مطالعه قرار داده اند. موشهای نژاد A ۵۰٪ سرطان خود بخود پستان در ماده های بکر نشان میداد موشهای نژاد B به نسبت خیلی کمتر این سرطان را نمایان میساخت در جفت گیری این دو دسته نسبتهای زیر مشاهده میشود:

$$O A \times O B = 28/82.0$$

+

$$O B \times O A = 6/94.0$$

+

در نسبتهای فوق بخوبی تأثیر مادر در بوجود آمدن سرطان آشکار میگردد

و این موضوع در نسل دوم نیز بخوبی ثابت میگردد:

$$F1 (A \times B) \times (A \times B) = 35/54.0$$

$$F1 (B \times A) \times (B \times A) = 5/96.0$$

ساختمان گرموزمی در هر دو این سلسله دور که کاملاً یکی می باشد و کاملاً واضح است که این اختلاف چند در صد اختلاف مادری است (۱) یعنی عامل غیر کروموزمی در آن دخالت دارد. این ارث اخیراً در اصطلاح ژنتیک ارث سیتوپلاسمی یعنی خارج کروموزمی مینامند. ولی بایستی اقرار کرد که در این جا بطور دقیق نمیتوان گفت که چه عاملی روی نسبت چند درصد مبتلایان دخالت میکند آیا سیتوپلاسم در آن مؤثر است؟ آیا تغییرات و تبدیلات در دوره حاملگی در شکم مادر تأثیر دارد؟ و یا شیردادن در این امر دخالت میکند؟

بخصوص تأثیر شیردادن را ثابت کرده اند. بیت نر (۲) در ۱۹۳۹ موشهائیکه از يك نژاد حساس به سرطان خود بخود پستان (۸۳ درصد حساس به آدنو کارسینوم پستان) متولد گردیده بودند بلافاصله بعد از تولد با شیر موشهائیکه بسرطان یاغی بودند و حساسیتی در مقابل ابتلا به سرطان نشان نمیدادند تغذیه نمود و مشاهده کرد که حساسیت موش های سرطانی در اعقاب موشهای اخیریکه با شیر مادران مقاوم بسرطان تغذیه شده بودند خیلی پایین تر می افتد یعنی از ۸۳ درصد به ۷۴ درصد تنزل میکند عبارت دیگر اعقاب موشهای ۸۳ درصد حساس به سرطان را اگر با مادران مقاوم بسرطان تغذیه نمایند این قابلیت دریافت سرطان به ۷۴ درصد تنزل میکند.

تجربه عکس آزمایش فوق را لا کاسانی (۳) و دانیس (۴) در ۱۹۳۹ انجام دادند. موش نوزادی که در خانواده وی تا هفت سال قبل اصلاً سرطانی دیده نشده نبود با شیر مادری که خانواده اش ۸۳ درصد حساس و مستعد بابتلاء بسرطان بود تغذیه نمودند و مشاهده کردند که این موش پس از بلوغ با سرطان پستان تلف میشود.

لا کاسانی نشان داده است که سرطان پستان هرگز در موشهای نر ظاهر نمیشود ولی ممکن است این سرطان پستان را در نر هائیکه از يك خانواده حساس و مستعد به سرطان متولد شده اند با تلقیح هرمن فولیکولر (استرن و فولیکولین) ایجاد کرد برای این منظور این تزریقات را باید در بچه موشهای نر که آمادگی فامیلی دارند در سن

۱ - diff. matrocline

۲ - J. Bittner

۳ - A. Lacassagne

۴ - Danysz



در این اعقاب ملاحظه میشود که نیمی از لاروهای نر میمیرند قبل از اینکه بتوانند غده‌های بدخیم ملانیک را آشکار سازند. این غده سرطانی ابتدا در مگس (دروزفیل) شفاف بعد قهوه‌ای سپس سیاه میشود تعداد غدد مطالعه شده متغیر بوده از یک تا شانزده دیده شده است. موقعی که این غدد متعدد باشند از انتشار و متاستاز تومر اولیه بوجود آمده اند این غدد معمولاً نزدیک صفحات موهومی (۱) میباشند یعنی سلول‌هایی که در موقع متامرکز میباشند اعضا مگس بالغ را ایجاد نمایند. این غدد تشکیلات اپی‌تلیالی با سلول‌های درشت چند ضلعی است و در محیط از صفحات رنگدانه ساخته شده است. تجربیات متعدد ثابت کرده است که مرگ مگس‌ها مربوط به پدیده‌های سمی بر اثر سرطان ملانیک است. میتوان این سلول‌های سرطانی را در مایع لوك (۲) بصورت تعلیق در آورد و نگاهاری کرد و به لاروها یا مگس‌های بالغ تلقیح و تزریق نمود. پس از تزریق این سلول‌های سرطانی در نقطه تلقیح شده شروع برشد کرده خاصیت خود را آشکار میسازد. ناهنجاری‌های کاریوسینتیک مانند سرطان‌های پستانداران در این جا نیز دیده میشود.

سعی فراوان شده است که از کشت انساج آلوده در مجاورت هوا و کشت در خلاء میکروب با عامل بیماری را بدست آورند ولی کلیه این تحقیقات عقیم مانده است. بعلاوه این غده در مواد ضد عفونی هم رشد می نماید. (۳)

این نوع سرطان دروزفیل یا مگس سر که بدون شك منحصرأ وابسته بوجود برخی عوامل ژنتیک است. باید متذکر شد که بنظر کرینو (۴) قطعات تهیه شده را نمیتوان غده نامید بلکه گره‌ها و کلافه‌های او کوسینی است که رابطه مستقیم با اثر مرگبار ژنی که آنرا ایجاد میکند ندارد.

در همین نژاد از دروزفیل تومری شبیه باولی از لحاظ ساختمان پیدا شد که خوش خیم بود، غده خوش خیم اخیر نیز در مگس‌های نر و ماده دیده میشود علت آن وابسته بوجود ژنی است که روی سومین کروموزم قرار دارد. لاروهای را که حاوی غده

۱ - Les disques imaginaires

۲ - Locke

۳ - élevage aseptique

۴ - Coreanu

می باشند اگر بموقع عمل کرده غده را خارج سازند مگس به بلوغ میرسد و مانند مگس سالمی به زندگی خود ادامه میدهد ولی خاصیت بیماری یعنی سرطان را باز باعقاب خود منتقل میسازد .

با وجود این نتایج جالب و درخشان نمیتوان غدد سرطانی را پیدا کرد که بطور خالص و یقین منشاء ژنتیک داشته باشند . در مطالعه دو قلوهای انسانی بخوبی می توان تأثیر توارث را در ایجاد سرطان انسانی درک نمود و باهمیت زمینه ارثی در این بیماری متوجه گردید مثلا دو خواهر دو قلو را مشاهده کرده اند (دو قلو حقیقی) که در یکسال و در یک موقع قاعده شده و در یک موقع باهم وارد یائسگی گردیده و در یکسال مبتلا بسرطان رحمی گردیده اند . نیز دو خواهر دو قلو ۶ ساله را ذکر میکنند که فقط بفاصله شش هفته در هر دو علائم سرطان کلدوک ظاهر شده بیک نسق سیر تکاملی خود را کرده است . مشاهده های نظیر این افراد در تاریخ ژنتیک نسبتا زیاد است مثلا سرطان لب، معده، سینه، بیضه یا غدد نادرتر مانند مدولوبلاستم در منخچه و یا یک رتینوبلاستم در افراد دو قلو مشاهده گردیده است .

برخی از مؤلفین صورت دیگری از این مسئله را مورد مذاقه قرار داده اند یعنی قابلیت دریافت برخی از نژادها را در مقابل پیوندهای سرطانی مطالعه کرده اند در نتیجه مشاهده شده است که برخی از نژادها مقاومند و بعضی بخوبی این پیوند را قبول میکنند در آزمایشگاهها برخی از انواع سرطانهای موش را نگهداری کرده مورد تجربه قرار میدهند معروفترین پیوندهائی که بکار میرود عبارتند از: تو مر B بنگاه پاستور ، تو مر ار لیش ۲ (۱) ، تو مر جنسن (۲) و تو مر ژاپونی (۳) و غیره است که با پیوندهای پیاپی از فردی بفر د دیگر آنرا محافظت می نمایند . این پیوندها در مکان پیوند شده رشد کرده می تواند بقدری وسعت یابد که حامل پیوند را تلف نماید ولی سرطان به انساج فرد پیوند (میزبان) دست اندازی نمیکند . لذا همواره تو مر پیوند شده ابتدائی است که ممکن است الی غیرالنهایه رشد نماید .

برای اینکه تجربه صحیح و دقیق انجام داده شود می بایست نه تنها قدرت و قابلیت

دریافت نژادها را نسبت به پیوند غده بسنجیم بلکه بایستی بهمان قرار پیوند نسج‌های سالم را نیز که از یک حیوان حاصل شده است مورد مذاقه قرار دهیم. از طرفی چون حیوان پیوند شده بسرطان از بین می‌رود بدین ترتیب این جستجو به بن بست بر می‌خورد و ادامه آن غیر ممکن می‌گردد. لازم است بدانیم تغییراتی که در قابلیت دریافت غده‌های سرطان پیوند شده در نژادهای مختلف مشاهده می‌کنیم نه‌تواند وجه تمایزی بین فرضیه ارثی و انگلی سرطان باشد. کوئنو (۱) و برخی از مؤلفین دیگر دو سلسله و نژاد با مقاومت غیر مساوی نسبت به تومر B (کار سینوم) پیدا کردند. یک سلسله فوق العاده حساس به پیوند بود یعنی ۸۰ درصد تلقیح موجب رشد پیوند می‌شد و یک نژاد دیگر حساسیت کمتری نسبت به پیوند نشان میداد یعنی فقط صفر تا ۲۵ درصد پیوند انجام شده رشد می‌کرد. قابلیت دریافت مستقل از جنس حیوان و رنگ پوست آن بنظر می‌رسد.

خاصیت مقاومت نسبت بدریافت پیوند یک خاصیت نژادی است نه فردی. بدین ترتیب در نژاد مقاوم افرادی پیدا می‌شوند که تا حدی اجازه رشد به پیوند می‌دهند و این خاصیت را با عقباب خود با همان درجه قابلیت دریافت منتقل می‌سازند. با وجود این خواص قابلیت دریافت و ایمنی (مصونیت) تشکیل یک جفت خاصیت مندلی نمی‌دهند. تیزر نیز در ضمن تجربیات خود به نژادهای مقاوم و حساس برخورد کرده نشان داده است که سلسله و نژادی از موش که به غده ۲ اریلیش ۳۰ درصد حساس و قابلیت دریافت پیوند دارد به پیوند تومر جنسن (۲) کاملاً مقاوم می‌باشد. لیتل (۳) در ضمن پرورش موش‌های رقاص ژاپونی (۴) متوجه تومر سار کومی در افراد این سلسله شده است که پیوند آن (سار کوم) در این نژاد صد درصد قابل رشد و توسعه است.

نژادهای دیگری وجود دارد که کاملاً مقاوم باین پیوند می‌باشد بدین معنی که بیش از یازده درصد نمیتوان بگرفتن پیوند امیدوار بود در این یازده درصد

۱ - Cuenot

۲ - Jensen

۳ - Little

۴ - S. valseuse



نیز پیوند گرفته با آرامی رشد کرده و بالاخره اغلب از بین می‌رود و آزاری به میزبان خود وارد نمی‌سازد. دورگه‌هایی که از جفت‌گیری این دو نژاد مقاوم و حساس بوجود می‌آیند مانند اجداد حساس خود نسبت به پیوند نیز حساس می‌باشند یعنی قابلیت دریافت و حساسیت مانند یک خاصیت غالب منتقل می‌گردند. پیوند دورگه‌ها (هیبرید) با افراد مقاوم موجب پیدایش اعقابی می‌شود که فقط هفده درصد قابلیت دریافت پیوندی دارند. بالاخره بنظر می‌رسد که قابلیت دریافت در مقابل یک غده پیوندی وابسته به شرایط ژنتیکی نسبتاً تاریک می‌باشد که بخوبی نمیتوان عقیده راسخ و دلیل قطعی درباره آن اظهار داشت. اما راجع به بوجود آمدن خودبخود نئوپلاسم که مسئله دیگری است همچنین شرایط زیادی از عوامل ارثی در آن دخیل می‌باشد (عوامل نوکلئو - سیتوپلاسمی و غیره) با در نظر گرفتن اثرها و علل شناخته شده در سرطان (عوامل شیمیائی، فیزیکی، مکانیکی و انگلی) بنظر می‌رسد که شرایط ژنتیکی و توارث بخصوص موجب ایجاد آمادگی و استعداد برای تولید و بوجود آمدن غده‌های بدخیم می‌کند و بسیاری از حساسیت‌ها و قابلیت دریافت‌ها از این راه سرشتی حاصل می‌گردد.

میس لینچ (۱) سال ۱۹۲۸ ثابت کرده است نژاد موش‌هایی که حساسیت کمتری به سرطان خودبخود ریه دارند به مواد قطرانی حساسیت بالنسبه کمتری نشان می‌دهد که بیش از ۲۲ درصد نیست در صورتیکه سلسله و نژادی از موش که حساسیت و قابلیت دریافت شدیدی به سرطان نشان می‌دهد نسبت به قطران در ۸۵ درصد موارد جواب مثبت می‌دهد متذکر می‌شویم که عوامل تحریک کننده نیز اثر تردیدناپذیری در تولید سرطان دارد مثلاً سرطان ادویه فروشان و سرطان کودکان و افراد لوله‌پاک‌کن و همچنین سرطانهای انگلی مثانه و روده که بعلمت بیلا رزبوزها می‌باشد. در بعضی از نژاد های موش توانسته‌اند بوسیله جنین نماتودی بنام سپیروپترانئوپلاستیکا تولید سرطان معدی نمایند.

دانستن تأثیر توارث در بوجود آمدن سرطان از لحاظ اوژنی و پیش گیری قابل اهمیت است زیرا فردیکه در یک خانواده سرطانی بوجود میآید یا افرادیکه در خاندان خود چندتن مبتلا به نئوپلاسم داشته‌اند چهار مرتبه احتمال و شانس بیشتر دارند که مبتلا به سرطان گردند. بدین ترتیب که در سال ۱۹۳۳ بین شصت و پنج هزار نفر نشان داده‌اند که شیوع سرطان در خانواده‌هایی که عده از افراد آن مبتلا به سرطان بوده‌اند ۲/۵ درصد است در صورتیکه کثرت سرطان در بین یک جماعت معمولی و خانواده‌های غیر سرطانی ۰/۶۵ درصد بیشتر نمی‌باشد.

اگر ما بدانیم که گروهی از افراد (با معلومات بالا) بیشتر در معرض ابتلاء میباشند باید آنها را مراقبت بیشتری نموده از عوامل مکانیکی و تلقیح فولیکولین و اشعه X و غیره آنها را بر کنار داریم.

اخیراً در انگلستان متوجه شده‌اند که در شمال این کشور واسکاتلاند تعداد سرطانی‌ها زیاد تر است با تعیین گروه‌های خونی مشاهده کرده‌اند که گروه O و B در این نواحی زیاد تر است و بعلاوه مشاهده کرده‌اند که اغلب مبتلایان به سرطان از گروه O و B می‌باشند این موضوع تاحدی رابطه ژنتیکی سرطانی را نشان میدهد و شاید در آتی به موضوع مطالعه علمی مهمی باشد.

بطور خلاصه - بوجود آمدن سرطان بر اثر عوامل ژنتیک با توضیحات فوق

مسلّم شد. دیده شده است که هر خانواده چند درصد افراد سرطان گیر دارد و برخی از خانواده‌ها مقاوم به سرطان می‌باشند. مکان سرطانی و سنی که بروز میکند این امر را مشخص میکند. خود بخود بوجود آمدن سرطانها در تمام موارد حتمی نیست لذا قدرت ارثی مشابهی در ایجاد سرطان وجود دارد و بعلاوه بخوبی نمی‌توان اثر سرطان را تحت قوانین ژنتیک در آورد و همچنین ممکن نیست با معلومات کنونی ما تأثیر سرشت و توارث را در آن انکار کرد. محتمل است که عوامل تحریک کننده خارجی در بیشتر بافتها تأثیر و ایجاد تحولات بدنی کند. ولی چون علت تحریک در پرورش موش یکسان است باید الزاماً قبول کرد که اگر بعضی سلسله سرطانی میشوند و برخی دیگر سالم میمانند بعلت سرشت و ساختمان ارثی آنها است بدین ترتیب در وجود افراد سرطان پذیر نمی‌توان شك داشت.

سه نوع خاستگاه برای سرطان میتوان فرض کرد .

۱ - سرطانهای موروثی که هیچ عامل و تحریکی در پیدایش آن دخیل نیست .

۲ - نئوپلاسمائی که عوامل خارجی باعث آنست در عین حال بایستی با ساختمان

ژنتیک موجود مناسب باشد در این صورت در چند مورد سرطان پذیر و سن و موقع

ظهور غده سرطانی بسته به ساختمان ژنوتیپ است .

۳ - سرطانهای که منحصراً از علل تحریک کننده قوی مانند اشعه ایکس (X)

قطران مواد استروژن و بعضی انگلها سرچشمه میگردد . در این حال نیز چون در

نژادها اثر غیرمتشابه ظاهر میشود باید ساختمان ژنتیک را تا حدی دخیل دانست .