

Meme Kanserlerinin Etiyolojisinde Viral Faktörler

*Cevat DİNÇTÜRK**

Otuz-kırk seneden beri, virusların, deney hayvanlarında, meme tümörleri meydana getirdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, insan meme kanserinde, virusların etiyolojik bir ajan olabilecekleri, ancak son on senedir ciddi şekilde araştırılmıştır.

Bu yüzyılın başında, farede spontan meme kanseri, birçok deneysel araştırmalara konu olmuştur. Farelerde spontan meme kanserleri ve bu kanserlerin etiyolojisiyle ilgili ilerlemeler, farelerin inbred türlerinin elde edilmesiyle yoğunluk kazanmıştır. Farelerin inbred nesilleri elde edildikten sonra, bazı nesillerin bireylerinde, yüzde yüze yakın spontan meme kanserleri oluşurken, bazı inbred nesillerde de, ancak yüzde beş dolaylarında spontan meme kanserlerinin oluştuğu görüldü. Bunun nedeni araştırılırken, bu neoplazmların gelişmesi için gerekli olan potansiyelin, verasetle geçtiği gösterilemedi; daha doğru bir deyimle, bu potansiyel. Mendel kanunlarına göre intikal etmiyordu, fakat öncelikle, dişi farelerle ilgili bir geçiş söz konusu idi. Bittner (1), fare meme tümörlerinin gelişmesinde, münhasıran sütle geçen bir karsinogenik ajanın etkisini göstermeye muvaffak oldu. Bittner, yüksek ensidanslı meme kanserli sülalelerin yavrularını, meme kanseri ensidansı az olan sülaledeki analara emdirdi ve bir de bunun tersini yaptı. Böylece Bittner, farelerde meydana gelen meme kanseri sıklığının, tamamen beslenmeyle ve sütle ilgili olduğunu gösterdi.

Araştırmaların ileri aşamaları gösterdi ki, tümör endüksiyonu için süt-faktörü, etkisi olan tek etiyolojik neden değildir. Meme kanseri ensidansı az olan sülalelere süt ajanının verilmesi, yüksek ensidanslı tümörlerin oluşumuna, her zaman yol açmamaktadır (2). Bundan sonra yapılan bazı ek denemeler gösterdi ki, bazı sülalelerin viruslara karşı olan direnci, genetik natürde bir dirençti (3). Çalışmalar, her fare sülalesinde meme kanserinin bu sülale için karakteristik, sabit ve belirli bir yaşta ortaya çıktığını gösterdi. Bir sülalede meme tümörünün gelişmesi, başlıca üç

faktörle ilintilidir; bunlar, virüs, hayvanın genetik konstitüsyonu ve hayvanın hormonal durumu olarak sıralanabilir (4, 5). Viruslara karşı direncin natürü, ya da direncin neden ibaret olduğu da, özel olarak ilginçtir. Bununla birlikte, bu alandaki bilgiler henüz çok sınırlıdır. On-onbeş sene öncesi yapılan araştırmalar bu direncin organ-spesifik (6) olduğu kadarda, humoral (7) natürde olduğunu göstermektedir. Öyle görünüyor ki, H-2 loküs'ü, standard-Mürin-Mammary-Tumor-Virus'una karşı direncin, en güçlü determinantıdır. Bu genetik loküs, standart-mürin-mammary-tümör-virusu (MÜMTV-S) için dirençli olmasına karşılık, başka bir meme kanseri virusu türü olan, (MÜMTV-P)'ye karşı dirençli değildir. Yani, virüsün türü değişince, dirençli olan genetik loküs, direnç gösterememektedir. Bu viral onkojenik potansiyele karşı direnç, kural olarak, virüsün zayıf replikasyonu ile birlikte olmaktadır (8, 9, 10).

Standart Mürin Mammary Tumor Virüs (MÜMTV-S), sütle geçtiği gibi, erkekler aracılığıyla da nakledilebilmektedir; mamafih bu tip transmisyon nadirdir. Zayıf onkojenik potansiyelli bir başka meme tümör virüs türü de, (MÜMTV-L)'dir. Bu virüs, konsepsiyon sırasında ana ya da babadan yavruya geçmektedir (11). Moore (12), bu tip transmisyonun bir genetik faktör olduğunu zannetmektedir. Bütün bunlardan başka, ayrıca, erkek GR faresi, MÜMTV-P virusu gibi virulan bir meme tümörü virüsünü, GR host genomuna bağlı olarak nakleder ve bu transmisyon, tek bir gen aracılığıyla kontrol edilmektedir; MÜMTV-P aynı zamanda ana yumurtası ile de nakledilebilmektedir (13, 14). Bu deneysel bulguların sonuçlarına ve öteki denemelere bakarak, Bentvelzen ve arkadaşları (32), bir türdeki endojen virusların genetik olarak nakledildikleri fikrini ileri sürmüşlerdir; buna karşılık başka bir sülaleye dışardan verilmiş olan viruslar, (bu araştırmacıların fikrine göre), yalnızca süt aracılığıyla taşınmaktadır. Aynı araştırmacılar, bütün spontan meme tümörlerinin viral sebebi olarak, bu

* Ankara Numune Hastanesi 2'nci Cerrahi Kanser Cerrahisi Kliniği Şefi

virusların, RNA kopyası olarak, hücre DNA'sı içinde, genetik enformasyon olarak taşıdıklarını iddia etmişlerdir. Araştırmacılara göre (32), bu germinal pro-virusların DNA içine transkripsiyonu, bazı mekanizmalarla düzenlenir, ayrıca bu mekanizmalar, virusların oluşumuna da öncelik ederler (32).

Viruslarla başlatılmış olan meme tümörleri, genellikle adenokarsinoma, nadiren de değişik tipte öteki tümörler olurlar. Farelerde, değişik fare sülaleleri arasında yapılan çapraz denemelerde, genç fare yavrularının süt faktörünün adenokarsinomaların gelişmesini kolaylaştırdığı saptanmıştır (15). Meme tümörlerinin fibrosarkoma, adeno-akantoma, ya da hemanji-endothelioma gibi öteki histolojik türleri, farelerin orta ya da ileri yaşlarında gelişmektedir ve muhtemelen, viral enfeksiyona bağımlı değildirler (32, 33). Belirli bir virus türü aracılığıyla meydana getirilmiş olan tümörler, antijenik yönden orijinallerinin aynı oldukları gibi, bu tümörlerdeki viruslar orijinalleri ile çapraz reaksiyon verirler, her yönleriyle, indüksiyon için kullanılan virusların bir benzeridirler (18).

Birbirinden habersiz araştırmacı grupların yaptıkları incelemelere ve elektron-mikroskopik bulgulara göre Bittner virusu, karakteristik büyüklükte, iç yapısı ve memede tümör meydana getirme özellikleri karakteristik olan bir partiküldür (19).

Meme tümörlerinden idantifiye edilen viruslar RNA viruslarıdır. Fare lösemi virusları için C partikülleri denilmesine karşılık, meme tümörü viruslarına B partikülleri denir (20).

İşaret etmek gerekir ki, B partikülleri, normalde, fare dokularında da bulunmaktadır. Ayrıca yüksek ensidanslı meme kanseri olan farelerin sütlerinde bulunduğu gibi, az oranda meme kanseri olan farelerin sütlerinde de bulunmaktadır (21). RNA tipi bu virus partikülleri ile, aşağıda sözü edilecek ve önemi belirtilecek olan Reverse Transkriptase enzimi, Rhesus maymunlarının ve rafların spontan meme tümörlerinde de araştırılmıştır (22). Bu araştırmalar, bazı hayvanlarda, meme kanserinin gelişebilmesi için virüsün ve Reverse Transkriptase enziminin kardinal önemi olduğunu göstermektedir.

Pürifiye edilmiş viruslarla, virus miktarını tedricen artıran enjeksiyonlar yapılarak ve meme tümörleri viruslarının immünolojik özelliklerinden yararlanılarak, hayvanları meme tümörlerinden koruyucu bağışıklık meydana getirmek isteyen denemelerin sonucu, bu immünizasyonun, gerçekten, muazzam bir etki gösterdiği anlaşılmıştır (23, 24). Öyle görünüyor ki, yeterli dozda, canlı ya da inaktive edilmiş viruslar, anti-viral immüniteyi stimüle etmektedirler ve hayvanları tümörden koruyabilmektedirler. Buna karşılık miktar itibarıyla az sayıda virus inokulumu yapılırsa veya, aşı için replikasyonu az olan viruslar kullanılırsa, bunların etkili olamadıkları görülmüştür (24).

Hayvan deneysel meme tümörlerinde, replikasyon gücü az olan virusların, gerek tümör meydana getirmede ve gerekse aktif bağışıklık sağlamada yeterli olmadığını görülmesi, virus replikasyonunu engelleyen enterferonlarla çalışılması fikrini ve gereğini doğurmuştur. Nitekim, yapılan araştırmalar (17), tümörlere karşı korunmada, ekzojen enterferon verilmesinin, ya da, endojen enterferon stimülatörlerinin gerçekten etkili olduğunu göstermiştir. Enterferonlar, protein içeren, kuvvetli antiviral ajanlardır. Hücre içinde virusların replikasyonunu büyük bir güçle önledikleri halde, hoştun hücresinin normal aktivitesini bozmazlar. Birçok madde, endojen enterferon yapımını etkili bir şekilde uyarır. Bu maddeler, tedavi yönünden büyük potansiyele sahip olmaları nedeniyle, klinik olarak büyük oranda ilginçtirler (17). Bu araştırmalar, virusların, en azından hayvan meme kanserlerinde kozatif ajan oldukları izlenimi kuvvetle telkin ettikleri gibi, immünoprofilaksinin uygulanabilir olduğunu büyük ölçüde göstermektedir.

İnsan meme kanserleri için de, büyük ölçüde ipuçları bulunmasına karşın, durum, deney hayvanlarındaki sonuçlar kadar iç açıcı değildir. Başlangıçta, insan meme kanserlerinde, süte yapılan virus araştırmaları, patolojik bulguların ve virusların bulunmadığı şeklinde yorumlanmıştır (25, 26, 27). 1968'den sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, gerek meme kanserli kadınların, gerekse normal kadınların sütlerinde elektron mikroskopu ile yapılan incelemeler, değişik büyüklükte ve virüslere benzeyen partiküllerin idantifiye edilmesini sağladı (28, 29, 30). Araştırmalar, fare meme tümörlerindeki B partikülleri ile insan sütünde bulunan B partiküllerinin idantik olduğunu gösterdi. Ayrıca, soygeçmişinde meme kanseri bulgusu çok olan kadınların sütlerinde, bu virüs partiküllerinin de, miktar itibarıyla daha çok olduğu gösterilebildi (31). Sözü edilen araştırma ilginç olduğu için, özetlemek isteriz. Philadelphia'nın normal 156 kadın, ailesinde, soygeçmişinde meme kanseri anamnezi bulunan on kadın ve 46 Parsee kadın, Uç grup halinde incelenmişti. (Parsee'ler, bundan 1300 yıl kadar önce, İran'dan Hindistan'a göçetmiş, yaklaşık 80.000 kadın insan topluluğudur. Bunlar, Hindistan'a geldiklerinden bu güne kadar, hep kendi aralarında evlenmiş oldukları için, bugün dünyada bilinen en geniş inbrerJ insan popülasyonu olarak kabul edilirler. Bu nedenle, meme kanserlerinin ve familial hastalıkların en sık rastlandığı bir popülasyondur. Bu popülasyondaki kadınlar arasında % 49'a kadar varan sıklıkta kanser saptandığı için, bu kadınlar bu çalışmaya alınmışlardır).

- Birinci grup normal kadınların sütlerinde, vakaların yalnızca % 5'inde B partikülleri bulunabilmiştir.
- Soygeçmişinde meme kanseri bulunan ikinci grup kadınların % 60'ının sütünde B partikülleri bulunmuştur.

Üçüncü grup Parseelerin sütlerinde % 39 oranında B partikülleri saptanmıştır. Kuşkusuz bu kadınlar kanserli değildi, fakat kanser olmaya namzet kişilerdi.

İnsan meme karsinogenezisinin çok önemli noktalarından birisi, mürin ve insan meme viruslarının birbirleriyle idantik olduklarının saptanmış olmasıdır. Meme kanserli insan serumları, kısmen, fare meme tümörü viruslarının nötralize ve kros-antijenisite göstermektedir (32).

Tümör virolojisinde meydana gelen asıl ilerleme, (RNA dépendent DNA transkriptaz enzimi) nin, başka bir kısa deyimle (Reverse transkriptaz enzimi)nin keşfedilmesiyle olmuştur (33, 34, 35). Bu enzim, tümör-virusları için özel bir enzimdir (36). Bilindiği gibi, bütün enzimler, hatta RNA'lar, hücre nüvesindeki DNA kalıbına göre hazırlanan, anahtarlar gibidir. Hücre içinde, anahtara göre kilit hazırlanması, başka bir deyimle, enzimlere veya RNA'ya göre DNA transkripsiyonu, kural dışı bir olaydır. Bu nedenle, RNA viruslarının hücre DNA'sı içine girip oraya implante olarak, hücre karakterini ve genetik yapısını nasıl bozdukları, bu enzim bulununcaya kadar bilinmiyor, ya da açıklanamıyordu. Halbuki, RNA dépendent DNA transkriptaze enzimi bulduktan sonra, bu enzimin, olayın tersine işleminde yani, bir tümör virusu olarak tek kollu RNA genomunun, genetik bilgi taşıyan DNA yapısı içine girmesini sağladığı, ve bir defa virus taşıyan DNA sentezi yapıldıktan sonra da, aynı kalıba göre, hep virus yapılı DNA'ların ve hücrelerin yenilediği ve aynı yapıda RNA viruslarının, bu DNA kalıbına göre imal edildikleri anlaşılmış oldu. İşte bu enzim, kilide göre anahtar yapımı olayını tersine çevirerek anahtara göre kilit yapımını sağlayan ters bir anormal bir olayı gerçekleştirdiği için, Reverse Transcriptase enzimi adını aldı. Bu bilgi ve bu enzimin varlığının gösterilebilmesi virusların kanser meydana getirebilmelerini en güzel şekilde açıklayabilen bir bulgu oldu. Bu bilgi ve bulgulara dayanarak, Axel ve arkadaşları (37), insan meme kanserleriyle viruslar arasındaki ilişkiye, daha temelli bir yaklaşımla, çözüm bulmaya yeltendiler. Çalışmalarına süt virusu ile başlamak isteyen araştırmacılar, yeter miktarda insan sütü virusu bulamadıkları için, meme tümörü virusu elde etmede fare sütü kullandılar. Fare sütü virusu ve reverse transkriptaz'dan yararlanarak, fare meme kanseri virusu (anahtarına) uygun bir DNA (kilit) elde etmeye muvaffak oldular ve bu DNA'yı da radyoaktif elementlerle işaretlediler. Böylece öyle bir kilit elde edildi ki, bu radyoaktif DNA ile, fare meme kanseri virüsünü tanımak (hibridizasyon denemeleriyle) artık tamamen mümkün oldu. Yani bu DNA, aynı baz sırasını içeren her RNA molekülü ile, (revers transkriptaz muvacehesinde) hibridize olabilmektedir. Başka bir açıklayıcı ifade ile, hibridizasyonun olabil-

mesi için, birlikte bulunan RNA'nın, aynı baz sırasını taşıması, tamamen aynı yapıda olması gerekmektedir. Böylece, belirli aynı sırayı taşıyan RNA'ların tanınması olanağı doğmuş bulunmaktadır. Bundan sonra araştırmacılar, elde ettikleri işaretlenmiş DNA'yı kullanarak, malign tümörlerden elde ettikleri RNA ile hibridizasyon çalışmaları yaptılar; insan meme kanserlerinden elde ettikleri RNA'ların % 67'si ile hibridizasyonun mümkün olduğunu gördüler. Buna karşılık normal meme dokusundan ve öteki dokulardan aldıkları, 40 tane RNA örneği ile hibridizasyonun, hiçbir vakada mümkün olmadığını gördüler. Ayrıca, insan meme kanserinden elde ettikleri B partiküllerindeki RNA'yı radyoaktif olarak işaretliyerek, bu RNA'nın, mürin lösemilerinden elde ettikleri DNA ile hibridizasyonun mümkün olmadığını gösterdiler. Böylece, insan meme kanseri virusları ile, fare meme kanseri virusları ile, fare lösemi viruslarının da birbirlerinden tamamen ayrı olduğunu ispat etmiş oldular.

Reverse Transcriptase enziminin ve 60'dan 70 S'e kadar olan RNA'ların, yalnız onkojenik viruslara has olduğu, ayrıca ispat edildi (38, 39). Mürin ve insan meme kanseri viruslarının süttten idantifikasyonu ve incelenmesi, hem bu iki virus tipinin kimyasal yapı olarak aynı RNA yapısında oldukları ve onkojenik viruslar kategorisi içinde buldukları böylece saptanmış oldu.

Bu çalışmalar, insan meme kanseri virüsünün, mürin meme tümörü virüsünün bir kopyası olduğunu, kanser hücresi içinde bulunan RNA moleküllerinin insanda ve farede virus olarak aynı olduğunu, çünkü bu iki virus türünün replikasyon sonucu aynı olduklarını göstermiştir. Axel ve çalışma arkadaşlarının da işaret ettikleri gibi, buna rağmen bu çalışmalar, bu virüsün, insan meme kanserinin kozatif ajanı olduğunu ispat etmek için yeterli sayılamamaktadır. Virüsün insanda meme kanseri içinde bulunması, bu hücrenin çoğalmasının sebebi olabilir, malign değişimin başlaması için, virus mutlaka gerekli olamayabilir. İnsanda bu virüsün meme kanseri için kozatif ajan olduğunun kesin ispatı için, bu virusla direkt enfeksiyon denemelerinden pozitif sonuç alınması gerekmektedir ki bu da kuşkusuz, şimdilik, imkansızdır. Ancak unutulmamalıdır ki, insana en yakın primatlarda bu denemelerin yapılması mümkündür ve bunlardan alınacak olumlu sonuçlar da, insanlar için yeterli sayılabilir. Ayrıca bu denemelerle, yeteri kadar insan süt virüsünün da elde edilmesi mümkün olabilecektir.

İnsanda süt virüsünün yavruya transmisyonu yolu da, cevaplandırılması gereken ayrı bir sorudur. Emdirmekle bu virusların yavruya geçerek meme kanseri meydana getirdiği henüz ispatlanmamıştır; çok emdiren kadınların çocuklarına çok virus geçeceğine göre, bu kadımlann kız çocuklarında daha

büyük ensidansta meme kanseri olması gerekirken, böyle olmadığı da bilinmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, seropozitif 669 kadının % 20'sinde, cyto-megalo-virusların bulunduğu gösterilmiştir. Ne var ki, süt eğer tek geçiş yolu ve kanser nedeni olsaydı, emdirme süresi ile meme kanserinin sıklığı, bir paralelizm göstermeliydi. Bilindiği gibi, bu paralellik yoktur, aksine bir diskordans vardır. Farelerde, bu virusların, spermler ve ana yumurtalarıyla geçebildiği gösterilmiştir (13, 16, 41). Yapılan bazı araştırmalarda, meme kanserinin daha çok ana soyu götüğü gösterilmişken, ancak bazı araştırmalarda da baba soyu götüğü gösterilebilmiştir (42). Bazı yeni araştırmalarda da, bütün normal hücrelerin, RNA tümör viruslarının genetik potansiyelini taşıdıklarını göstermektedir (43). Embryo hücrelerinin, RNA tümör viruslarını, bazı manüplasyonlardan sonra meydana getirebilmeleri ve (RNA dependent DNA polimeraze)nin embryo hücrelerinde bulunduğunun gösterilmesi, bu hipotezi kuvvetle desteklemektedir. Aslında en ince araştırmalar bile, embryo hücrelerinde virüs bulunduğunu gösterememiştir (44). Bu araştırmalar, endojen RNA tümör viruslarının aslında mevcut olduğunu, fakat bunların zahiren latent bir durumda bulduklarını telkin etmektedir. Bentvelzen ve çalışma arkadaşları (16), farelerde, meme tümörü virüsünün meydana gelmesi için genetik enformasyonun mevcut olduğunu, fakat normalde, bu virusların oluşumunun, değişik birçok kontrol mekanizmalarıyla baskı altında tutulduğunu iddia etmişlerdir. Öyle görünmektedir ki, bazı, özel, genetik, hormonal ve belki de başka koşullar, farede ve belki de insanda, virüsün oluşumuna yol açmakta, bunun sonucu olarak da tümörler gelişmektedir.

Sonuç olarak şöyle denilebilir: İnsanda meme kanserlerinde viral enfeksiyonun orijini, anlamı ve transmisyonu henüz kesinlikle gösterilebilmiş olmamakla beraber, bunlar hayvanlarda gösterilebilmiştir. Bu bulgular, durumun, insanlarda da benzer olduğunu düşündürmektedir. İnsan meme kanserinde de viruslar mevcuttur, süt virusu insanda da süt aracılığıyla yavruya geçmektedir.

Tüm bu bilgiler doğru olsaydı, o zaman ana sütüyle beslenen yavrularda meme kanserinin daha çok olması gerekirdi. Böyle olmadığına göre de, insanda, immünoglobülinlerin ve interferonun, özellikle sütte bulunan interferon ve immünoglobülinlerin, önemli koruyucu rollerini kabul etmek zorunluğu ortaya çıkmaktadır.

Dünya tıp literatüründe, şimdiye kadar üzerinde durulmayan bir başka geçiş yolu olarak plasenta, önemle düşünölmeye değer. Biraz önce de değinildiği gibi, en ince araştırmaların bile, embryo hücrelerinde virüs bulunduğunu gösteremediği bilinmektedir (44). Ancak bu noktada bir bilgiyi hatırlamak yarar vardır, o da virusların organotrop oldukları keyfiyetidir. O halde meme kanseri virüsünü, fütusta, meme yapısının teşekkül etmesinden sonra aramak gereklidir. Ondan önce yapılan incelemelerde virüs bulunmaması doğaldır. Embryo hücrelerinde virüs bulunmadığı (44) şeklindeki bilgiyi, bizim bir kesin gözlemimiz nakzetmektedir. Olgu şudur (45): Hastanemiz intaniye servisi şefi Dr. Ü. Sipahioğlu'na getirilmiş miadına yakın bir gebe kuduz vakasına, hastanemizde sezaryan ameliyatı yapılarak görünüşü normal bir çocuk doğurtulduktan bir iki gün sonra ana kuduzdan vefat eder. Ananın otopsi, kuduzu doğrular. Fakat bir iki gün sonra da, sezaryenle alınan bebek vefat eder. Bebeğe yapılan otopsi de, bebeğin de kuduzdan vefat ettiğini gösterir. Bu gözlem, anadan plasenta yoluyla kuduz viruslarının bebeğe geçerek kuduz meydana getirdiğini gösteren, dünyada ilk vakadır. Organotrop virusların plasenta yoluyla geçtikten sonra, aynı organları attake ettiğini de göstermektedir. Araştırmacıların, embryo hücrelerinde virüsü, en ince araştırmalarla bile saptayamamaları (44), organotrop olan virusların, henüz embryoda teşekkül etmemiş olan organları tutamadıkları şeklinde yorumlanabilir. O halde, onkojen virusların, target organı fetusta teşekkül ettikten sonra bu organda tutulabildikleri ve böylece transplasenter karsinogenezise yol açtıkları speküle edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Bitlner JJ: Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice, *Science*, 84: 162, 1936.
2. Bittner JJ: Possible method of transmission of susceptibility to breast cancer in mice, *Am. J. Cancer*, 39: 104, 1940.
3. Bittner JJ: Observations on the genetics of susceptibility for the development of mammary cancer in mice, *Cancer Res.*, 2: 540, 1942.
4. Bittner JJ: The genesis of breast cancer in mice, *Tex. Rep. Bioi. Med.*, 10: 160, 1952.
5. Murray WS: Biological significance of factors influencing the incidence of mammary cancer in mice, *J. Natl. Cancer Inst.*, 34: 21, 1965.
6. Dux A, and O Muhlbock: Susceptibility of mammary tissues of different strains of mice to tumor development, *J. Natl. Cancer Inst.*, 40: 1259, 1968.
7. Naudi S, et al.: Susceptibility of mammary tissues of "genetically resistant" strains of mice to mammary tumor virus, *J. Natl. Cancer Inst.*, 36: 783, 1966.
8. F^mmelot P, and P Bentvelzen: RNA viruses and host genome in oncogenesis 301, Amsterdam: North Holland Publishing Co., 1972.

9. Bentvelzen P: Resistance to small amounts of Bittner mammary tumor virus in offspring of C 57 BL female mice with the virus, *J. Natl. Cancer Inst.*, 41: 757, 1968.
10. Hairstone MA, JB Sheffield and DH Moore: Studies of B particles in the mammary tumors of different mouse strains, *J. Natl. Cancer Inst.*, 33: 825, 1964.
11. Pitelka DR, et al.: On the significance of virus-like particles in mammary tissues of C 3 H f mice, *J. Natl. Cancer Inst.*, 33: 867, 1964.
12. Moore DH: Mouse mammary tumor agent and mouse mammary tumors, *Nature*, 198: 429, 1971.
13. Bentvelzen P and J Daams: Hereditary infections with mammary tumor viruses in mice, *J. Natl. Cancer Inst.*, 43: 1025, 1969.
14. Zielmaker GH: Transmission of mammary tumor virus by female GR mice; results of egg transplantation, *Ins. J. Cancer*, 261: 266, 1969.
15. Dinçtürk C, et al.: Yeni doğmuş hayvanlarda, kimyasal maddelerle yapılan karsinogenezis denemelerinin eleştirici bir taraması, *A. Numune Hast. Bülteni*, 17: 571, 1976.
16. Bentvelzen P, et al.: Interaction between viral and genetic factors in the origin of mammary tumors in mice, *J. Natl. Cancer Inst.* 48: 1089, 1972.
17. Merigan TC Jr: Interferon and interferon inducers; the clinical outlook. In: *Immunobiology*. Ed. by Good RA and DVV Fisher. P. 258. Stamford: Sinauer Associates Inc., 1971.
18. Vaage J: Nonvirus-Associated antigens in virus induced mouse mammary tumors, *Cancer Res.*, 28: 2477, 1968.
19. Moore DH: Mammary tumor virus in mice, *Science*, 147: 1158, 1965.
20. Dalton AJ: Suggestion for the classification of oncogenic RNA viruses, *J. Natl. Cancer Inst.*, 37: 395, 1966.
21. Dmochowski L, et al.: Electron microscopic and bioassay studies on milk from mice of high and low mammary cancer and high and low leukemia strains, *J. Natl. Cancer Inst.*, 40: 1339, 1968.
22. Chopra IIC and UK Oic: Possible etiological role of virus particles detected in rat and monkey mammary tumors, *J. Natl. Cancer Inst.* 48: 1059, 1972.
23. Burton ÜS, PB Blair and PV Weiss: Protection against mammary tumors by immunisation with purified mammary tumor virus preparations. *Cancer Res.*, 29: 971, 1969.
24. Charney J and DII Moore: Immunisation studies with mammary tumor virus, *J. Natl. Cancer Inst.*, 48: 1125, 1972.
25. Ilaguenau F: Le cancer du sein chez la femme; etude comparative au microscope électronique et en microscope optique, *Bull. Assoc. Franc. Cancer*, 46: 177, 1959.
26. Martinova RP: The study of role of milk factor in the production of human breast cancer, *Acta Un. Intern. Cantr. Cancer*, 20: 656, 1964.
27. Sykes JA, et al.: Morphological investigation of human breast cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 40: 195, 1968.
28. Dmochowski L, et al.: Viruses as possible etiologic factors in human breast cancer, *Cancer*, 24: 1241, 1969.
29. Lowell DM, et al.: Carcinoma of the male breast, *Cancer*, 22: 585, 1968.
30. Moore DH, et al.: Type B particles in human milk, *Tex. Rep. Biol. Med.* 27: 1927.
31. Moore DH, et al.: Search for a human breast cancer virus, *Nature*, 229: 611, 1971.
32. Charney J and DH Moore: Neutralisation of murine mammary tumor virus by sera of women with breast cancer, *Nature*, 229: 621, 1971.
33. Kılıçturgay K: Kanser ve virus arasındaki ilişkiler. 26.XI.1982 günü, TCDD Eskişehir Hastanesi'ndeki konferans.
34. Baltimore DA: RNA-dependent DNA polymerase, *Nature*, 226: 1209, 1970.
35. Temin HM and S Mizutani: RNA-dependent DNA polymerase in virions of mouse sarcoma virus, *Nature*, 226: 1211, 1970.
36. Schlom J, et al.: DNA polymerase activities in virions of visna virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68: 162, 1971.
37. Axel R, et al.: Presence in human breast cancer of RNA homologous to mouse mammary tumor virus RNA, *Nature*, 235: 32, 1972.
38. Schlom J, et al.: Reverse transcriptase and high molecular weight RNA in particles from mouse and human milk, *J. Natl. Cancer Inst.*, 48: 1197, 1972.
39. Brennan M and WL Simpson: Autologous and homologous transplantation of human cancer, Simpson, Boston: Little Brown and Co., 1962.
40. Hayes K, et al.: Cytomegalovirus in human milk, *New Eng. J. Med.*, 287: 177, 1972.
41. Gross L: *Oncogenic viruses*, 2nd ed. New York Pergamon Press, 1970.
42. Papaioannou AN: *The Breast-I*. Athènes: Athènes Publishing Center, 1971.
43. Huebner RJ and GJ Todaro: Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 64: 1087, 1969.
44. Lowry DR, et al.: Murine leukemia virus, *Science*, 174: 155, 1971.
45. Sipahioğlu Ü: Yayına verilmek üzere gözlem, *Communications personnelles*, 1982.