

ONKOLOJİDE RETROVİRAL ETİYOLOJİ

Emine AKSOY(*)

G İ R İ Ő

Oncology kelimesi Yunanca oncos-yığın, küme veya tümör. Logos bilimsel inceleme ve spesifik çalışma anlamına gelen kelimelerden türetilmiştir. Yani Oncology; tümörleri inceleyen bir bilim dalıdır. Ve tümörlerin etiyojileri, morfolojileri, klasifikasyonları ile ilgilenir (1).

Tümör, aşırı ve durmayan bir hücre proliferasyonu ile karakterize olan patolojik bir gelişme bozukluğudur (2). Tümör kelimesi anormal doku kümelenmeleri veya tümör kabiliyeti olan anormal hücre populasyonları olarak tanımlanabilir (1).

Tümörler terminolojide benign ve malignant olanlar diye gruplandırılırlar. Benign tümörler kendiliğinden ortaya çıkan anormal hücre proliferasyonlarıdır. Lokaldirler ve çevre dokuları istila etmezler. Malignant tümörler diğerlerinden farklı olarak lokal invazyonun yanında kan ve lenf damarları yolu ile vücudun diğer bölümlerine metastazlar yaparlar ve kanser olarak bilinirler. Malign tümör hücreleri mezensimal orijinli ise Carcinoma adını alırlar ve bunlar lenfocytlerden oluşmuşsa; lymphomas, solit tümör ise veya dolaşımdaki hücrelerde işe karışmışsa Leukemia olarak isimlendirilir. Tümör hücreleri epitelial kökenli ise bu tür tümörlere de sarcoma adı verilir (2).

Tümörler insan ve hayvanlarda her çağda ve dünyanın her yerinde görülmüş olmakla beraber bugün elimizdeki en eski kanıtlar, tarih öncesine ait ve tarihin ilk çağlarından kalma insan kemikleridir. Eski Hitit'lerin bir el yazması olan Panayama'da (M.Ö. 2000) kötü tabiatlı tümörlerden söz edilmektedir ve tedavileri anlatılmaktadır. Galen'in yazdığı üçyüzü aşkın sayıda kitap arasında (M.S. 131.201) tümörler hakkında özel bir monograf bulunmaktadır. 17. yy.'da mikroskobun geliştirilmesi, Marcello Malpighinin histolojyi kurması Wırchow'un (1821-1902) devrim yaratan tezinin ortaya çıkmasını sağlamıştı. Bu tezde: Yeni hücrelerin, eski hücrelerin bölünmesiyle meydana geldiği ileri sürülmüş ve bu fikirden doğan modern patoloji, tümörlerin sınıflandırılmasını bu kavrama dayandırmıştır (2).

(*) Vet. Hekim

Tümörlerin etiolojisi konusundaki çalışmalarda çok eskilere dayanmaktadır. Etiyolojik ajanların bir kısım konakçıya ait intrinsek faktörlerdir. Endogen ve konak faktörleri olarak da bilinen bu faktörler; Heredite ırk, yaş, sex ve hormonlar, immünolojik durumdur. Diğer bir grup ise ekstrinsek veya eksogen olarak nitelendirilenlerdir ki; fizik ajanlar, kimyasal etkilemeler ve biyolojik etkenlerdir.

Biyolojik ajanlardan bakterilerin yüksek organizmaların veya parazitlerin doğrudan doğruya kanser oluşturduğuna dair elimizdeki deliller azdır. Bu etkenlerin kronik bir irritasyon oluşturarak prekanseröz bir etki yaptığı sanılmaktadır.

Tümör oluşumunda virusların rolü ise ilk olarak insanlarda siğilin bulaşıcı tabiatıta olduğunun 1901'de tespit edilmesi ile başlamıştır (2). Daha sonra Ellerman ve Bang 1908'de hücresiz infiltratlarla avian leucosisi oluşturmayı başarmışlar ve retrovirus izolasyonunu gerçekleştirmişlerdir. 1911'de Peyton Rous kanatlıların bir carsinoma türünün filtrabl bir ajan tarafından oluşturulduğunu göstermiş (1932). Richard Shope farelerde deri papillomatosisine ve carsinomasına bir virusun sebep olduğunu demostre etmiştir. 1951'de Bittner farelerde sütle bulaşan bir virusun meme kanserlerinden sorumlu olduğunu tespit etmiştir (1,2,3,4,5,6).

Bu öncü çalışmaları yakın zamanlarda diğer araştırmalar izlemiş ve malign ve benign tümörlerin etiolojisinde virusların etkisi açıkça ortaya konmuştur. Bu yüzyılın son yarısında elektron mikroskop ve hücre kültürü kullanılarak yapılan çalışmalarda hem virus partiküllerinin görülmesi ve hem de invitro olarak virus üretimi başarılmıştır. Bu çalışmalar hayvanların viral orijinli neoplasmlarının tanımlanmasının yanısıra beşeri onkolojide de önemli gelişmelere yardımcı olacaktır.

Taşıdıkları nükleik asidin tipine göre onkolojenik, yani tümör oluşturan viruslar iki geniş sınıfa ayrılmışlardır.

Bunlar genetik materyal olarak ribonükleik asit. RNA kapsayanlar: Bu sınıf içinde Retroviridae familyasından subfamilya oncovirinae yer alır ve deoksiribonükleik asit DNA kapsayanlar: Herpesviridae. Papovaviridae. Adenoviridae, Poxviridae ve Hepadnoviridae, familyalarına ait viruslardır (1, 3,5).

Evcil Hayvanlarda Malign Tümörlere Sebep Olan Viruslar

KONAKÇI	VİRUS FAMILYASI	VİRUS	TÜMÖR
SIĞIR	Retroviridae	Bovine leukemia virusu	Leukemia
	Papovaviridae	Bovine papilloma virusu	Karsinoma
KEDI	Retroviridae	Feline leukemia virusu	Leukemia
		Feline sarcoma virusu	Sarcoma
KANATLI	Retroviridae	Avian leucosis virusu	Leukosis Osteopetrosis Nephroblastoma
		Rous sarcoma virusu	Sarcoma
		Avian erythroblastosis virusu	Erythroblastosis
		Avian myeloblastosis virusu	Myeloblastosis
		Avian reticuloendotheliosis virusu	Reticuloendotheliosis
		Herpesviridae	Marek Hastalığı virusu
KOYUN	Retvoviridae	Ovine lentivirus	Karsinoma

Tablodaki virusların dışında: Herpadnaviruslar insanlarda, ördeklerde ve dağ sıçanlarında hepatocelüler carsinomaya,

Pox viruslar çeşitli hayvan türlerinde deride fibrom ve başka benign tümörlere sebep olurlar, ancak bu tümörler malign hale dönüşmez.

Polyoma viruslar ve bazı adenoviruslarda, doğal olarak olmasa bile yeni doğmuş kemiricilerde experimental inokulasyonla tümörogenik özellik göstermişlerdir (3,5).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; tümörogenesisin mekanizmasının moleküler düzeyde anlaşılabilmesi için beybi farelerde polyomaviruslar ve SV 40, kanatlılar ve farelerde retroviruslar model olarak kullanılmıştır. Virusların tümör oluşturma mekanizmaları ile ilgili üç teori önesürülmüştür.

1 - Oncojen Teorisi : İlk defa Huebner ve Todaro tarafından öne sürülen bu teoriye göre: Çeşitli hücreler genetik cihazlarında virogen yani oncojenik RNA virusları için karakteristik bilgiyi içerir. Germ hücreleri ile kuşaktan kuşağa taşınan bu viral genler, virojenin oncojenik potansiyelini meydana getiren bir oncojen bölümüne sahiptir. Normalde bu gen konağın regülötör genlerinin etkisi altındadır. Kimyasal mutagenler ve karsinogenler,

radasyon gibi fizik etkenler veya RNA ve DNA viruslarına maruz kalmak gibi çevresel şartlar regülatör genlerin baskısını nötralize eder. Bu durumda oncogenin etkisinin ortaya çıkmasına sebep olarak hücre değişikliklerinin meydana gelmesiyle sonuçlanır (2,5).

2 - Protovirus Teorisi : Tenin tarafından ortaya atılan bu teoriye göre normal hücrelerde RNA sentezi için kalıp vazifesi gören DNA bölgeleri vardır. Bu da daha başka DNA sentezi için şablon vazifesi görür. DNA'dan RNA'ya ve tekrar DNA'ya bilgi akımı esnasında genetik bilgi hücre genomundan bağımsız bir hali gelirse bir Protovirus meydana gelir. Protovirusun ana fonksiyonu RNA kopyasının sentezini yönetmek ve ters bir transkriptazla paketlemektir. Bazen hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden genleri ihtiva eden bir protovirus mutasyona uğrayabilir ve bunun sonucu olarak neoplastik hücre değişikliğine sebep olmak yeteneğini geliştirebilir.

Protovirus teorisi oncogen teorisinden temel bir fark gösterir. Oncogen teorisi her hücrede genetik olarak heredite ile geçen ve onkolojik olaylardan sorumlu olan stabil bağımsız oncojenlerin varlığını kabul ederken;

Protovirus teorisi ise mutasyonla veya mutasyon olmaksızın bilginin aktarımı sırasında hücreye bağlı genlerin meydana gelebileceğini ve bu genlerin de onkolojik durumu yaratabileceğini ileri sürer (2,3,5).

3 - Provirus Teorisi : Bu teori ise insan ve hayvanlarda şekillenen spontan kanserlerin gerek onkojen gerekse protovirus teorileri ile belirlenen bir mekanizma ile meydana gelmesine rağmen, deneysel kanserlerin oncogenik virüslara bağlı enfeksiyonla meydana geldiklerini belirtir.

Viral enfeksiyonlarda ters transkriptasin veya bir DNA aracısı olan Provirusun onkojenik RNA virus replikasyonu için gerekli olması bu teoriyi doğrular niteliktedir (2,3,5).

ONKOJENİK VİRUSLARIN BULAŞMASI

Viral enfeksiyonların hemen tamamında enfeksiyonun meydana getirilmesindeki en belirgin faktör, virüslerin inatçılığıdır. Yani virus doğal konakçıda uzun süre kalma, saklanma eğilimindedir. bu durum virus türlerine göre değişir. Meselâ Herpes ve papilloma virus genomları ekstrakromozomal elementler gibi tutulurken, FeLv ve BLV gibi retrovirüsler, cellüler DNA içinde kendi genomlarının kopyalarını tamamlarlar. Ancak, retrovirüsler arasında da virus-konakçı ilişkilerinde farklılıklar vardır. BLV ile enfekte sığırlarda virus viral genomu protein salgısı olmaksızın dışarıya vermeden, lenfositler içinde latent olarak tutulurken. FeLV ile enfekte kediler kanlarında mütemadiyen enjekte virus taşırlar. Virüslerin herbirinde görülen bu mekanizma leucomogeniktir ve farklılıklar göstermesi doğaldır. Ancak, konakçıda virüsün uzun süre kalması muhtemel karsinogenesis basamaklarının başlaması için lüzumludur (3,5).

Virus-hücre etkileşimindeki farklılıklar bulaşmadaki farklılıklara sebep olmaktadır. Hayvanlarda retroviruslar kemik iliğinde viremiye sebep olan inatçı enfeksiyöz partiküller olarak ürerler. Kemik iliği yanında, diğer dokulardaki epitelial hücreler virusun üremesinde kullanılır. Böylece sekreyonlarda, sütte, tükürükte yüksek oranda virusun bulunması kontakt yolla bulaşmaya sebep olur (3,5).

Yalnız HTLV ve BLV gibi retrovirusların bulaşmasında bu yönden bir tezatlık vardır. bu enfeksiyonlarda virus lenfocytlerde latent halde bulunur ve serbest halde virusa ancak, invitro kültüre edildiği zaman raslanır. Bu virusların bulaşması uzun süre bir muamma olarak kalmıştır. Ancak, kesinlikle iatrojenik yayılmanın önemli olduğu bilinmektedir (5). Meselâ, HTLV vak'alarında kan transfüzyonları ile BLV enfeksiyonunda da sürüler arasında kontaminasyon olduğu gösterilmiştir. Bu viruslar için transplasental ve haemotop hapus artropotları ile bulaşma mümkün görülmektedir.

Tümör-virus enfeksiyonlarının diğer yaygın özelliği birçok hayvanın enfekte olmasına rağmen, hastalığın az görülmesidir. Şekillenen enfeksiyon kroniktir. FeLV enfeksiyonlarında ölüm enfeksiyonunun 5. yılında olmaktadır. Burny'e göre BLV ve HTLV enfeksiyonlarında, enfekte olan hayvanların çok az bir kısımda leukemia şekillenmektedir.

ONKOLOJİDE RETROVİRUSLAR

DNA viruslarının çeşitli grupları özellikle Herpes viruslar, Hepadna viruslar ve Papilloma viruslar doğal olarak hayvanlarda onkojenik bulunurken RNA taşıyan viruslardan sadece Retroviruslar bu özeliğe sahiptir (2,3,5). Retrovirida familyası üç alt familyaya ayrılır.

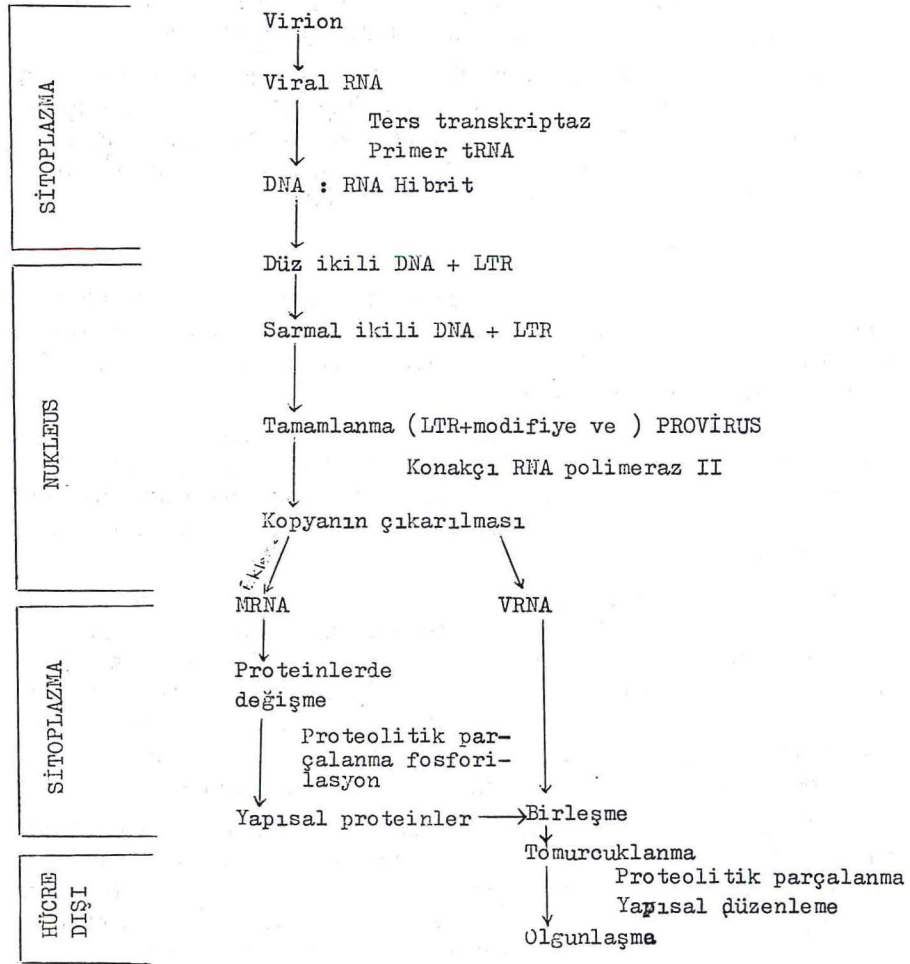
Oncovirinae, Lentivirinae vespumovirinae. Bunlardan yalnızca oncovirinae familyası kanatlılarda sığırlarda, farede ve kedide, leukemia ve lenfoma oluşumuna sebep olur. Bu nedenle supfamilya yerine onkolojide Retrovirus ismi kullanılmaktadır ve Retrovirus deyince oncovirinae subfamilyası kastedilmektedir (3).

Oncovirinae subfamilyasına ait viruslar, virion morfolojilerine göre gruplandırılırlar. Nondeffektif endojen retroviruslar birbirinin aynı iki RNA molekülü kapsar. Bunların herbirinde üç gen vardır. Bu genlerden; gag: Dört esas proteini kodlar, Pol: Esas viral polimerazı (yedek trans kriptazı) kodlar, env: iki zarf proteinini kodlar. Hızlı tümör oluşturan exogen retroviruslarda ilave olarak dördüncü bir gen taşır. Onc. oncogene adı verilen bu gen enfekte hücrelerin malignite kazanmasını sağlar (2,3,5,7,).

Endogen ve exogen retroviruslar: Endogen retroviruslarda virus genomunun tam bir DNA kopyası (provirus) anadan yavruya nakledilebilir ve böylece türlerin tüm hücrelerinin DNA'sında sürekli bulunması sağlanabilir. Proviral genomlar hücresel regülatör genlerin etkisiyle gizli halde kalırlar. Çeşitli uyarıcıların tesiri ile aktive olup virion sentezleyebilir (3,4,5).

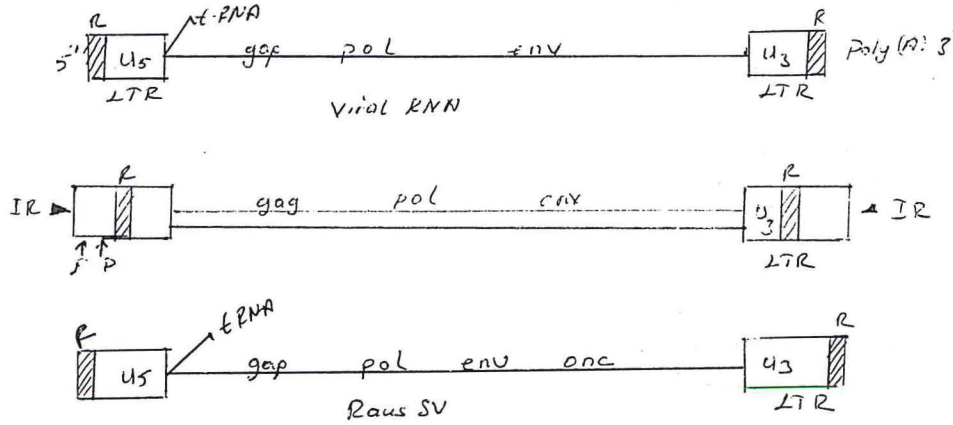
Exogen retrovirüsler ise daha çok enfeksiyon ajanları gibi davranır, kontakt yolu ile horizontal olarak yayılırlar. Bunlar da kendi aralarında yavaş tümör oluşturanlar ve hızlı tümör oluşturanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Yavaş tümör oluşturan grupta viral genon tamdır, diğerinde defektifdir ve bir yardımcıya ihtiyaç gösterir (3,5). Birinciler oncogen taşımaz ama ikinci grupta oncogen vardır. Birinci grup uzun bir inkübasyon periyodundan sonra leukemiyeye yapar, ikinci grubun inkübasyon süresi kısadır, sarcoma, leukomia veya Carcinomaya sebep olurlar. Birinci grup invitro değişiklik göstermez. İkinci grup gösterir. bunlar (Rous sarcomada olduğu gibi) enfeksiyondan sonra iki hafta içinde ölüme sebep olurlar (2,3,4,5,).

RETRO VİRUSLARIN REPLİKASYONU



Viriondan salgılanan ve hücre sitoplazmasına giren diploid viral RNA (+ yüklü)'yi şablon olarak kullanan ters transkriptazla viral RNA'nın (-) yüklü bir DNA kopyası yapılır.

Parenteral RNA ters transkriptaz molekülünün ikinci bir enzimatik aktivitesi ile (Ribonükleaz H) DNA : RNA hibridinden uzaklaştırılır. Meydana gelen (-) yüklü DNA ipliği Long terminal repart (LTR) olarak bilinen uçlarına kendine tıpatıp benzeyen, birkaç yüz nükleotid sırasından oluşan ilave ile ds DNA haline dönüşür. LTR viral RNA'nın 3' ucunda U3, 5' ucunda U5 ve her iki uçta bulunan kısa R sırasından oluşur ve her iki uçta bulunur.



Meydana gelen bu çizgisel ds DNA sitoplazmadan sirkülerleştiği yer olan nukleusa göç eder. Sirkülerleşen ds DNA'nın birkaç kopyası rastgele bir yerde konakçı kromozomal DNA'sı halinde integre olur. Integrasyon sırasında sellüer DNA'nın direkt kopyaları sentezlenir ve provirusun her ucuna eklenir. LTR transkripsiyonun başlamasını yöneten bir promoter(P) ve transkripsiyonu artıran bir enhancer (E) artırıcı kapsar. Bu yüzden provirus eksiksiz ve bağımsız bir transkripsiyon ünitesidir ve virusa doku spesifitesi verebilir.

Meydana gelen proviral DNA tamamlanmış şekilde hücrenin progenine nakledilebildiği gibi virionların üretimine sebep olan RNA haline transkribe edilebilir. Böylece prodüktif enfeksiyonlar non-sitodiol olur yani hücre hayatta kalır ve bölünmeye devam eder (3,4,5).

ONKOGENLER

Şiddetli tümörogenik retroviruslar, bir viral oncogen taşırlar. Onkonein eksikliği virusun tümör oluşturma özelliğini ortadan kaldırır (3).

Promoter ve enhancer sıralarını kapsayan viral LTR'ye bağlı oncogenin yalnızca bir DNA kopyası ile kültüre edilen hücrelerde transfeksiyonu sağlamak için yeterli bulunmuştur. Örneğin, Rous sarcoma virusunun V.onc'nin bir DNA kopyası piliç fibroblastlarını sarkoma hücreleri haline dönüştürebilmektedir (3,8,9).

Sarkoma virusu tarafından dönüştürülen bu hücreler uygun temperatürde bu durumu gerçekleştirir. Uygun olan temperatürde bu durumu gerçekleştirir. Uygun olmayan temperatürde normal fenotipe dönebilir. Bu bulgular oncogenin protein ürününün, transformasyonunun hem başlaması hem de devamı için gerekli ve yeterli olduğunu göstermektedir (3,5,7).

Onkogenler viral replikasyon için gerekli değildir. Öyleki, çoğu olaylarda oncogenler viral yapısal gen kısımlarının yerini aldığından virusu kusurlu kılarlar (2,3,4,5,7).

Bu durum onların gerçek rolü ve orijini hakkında bilgi verir. Gerçekte oncogenler, bazen bir retrovirus genomu halinde rekombinasyonla birleştirilen ve protooncogenler olarak bilinen hücrel oncogenlerden (C.onc) köken alırlar. Yirminin üstünde farklı C.onc tanımlanmıştır. Bunlar V.onc aksine;

- Türlerin bütün hücrelerinin kromozomlarında belli sabit lokalizasyonları vardır ve diğer genlere benzerler.

- Intron kapsarlar.

- Klasik Mendelian bölgeleri olarak tefrik edilebilirler.

- Çoğunlukla evolusyonla korunurlar (İnsan ve Drosophila'nın c.src genleri % 95 homologdur).

- Normalden az sayıda, düşük seviyede kopya edilebilirler. Ancak, belli dokularda ve diferensiyasyonun belli devrelerinde artabilirler. Bu durum c.onc.'lerin temel genler olduğunu ve hücrelerin normal regülasyonu, bölünmesi ve diferensiyasyonunda anahtar rolü oynayabildiklerini gösterir.

Yirmiden fazla sayıdaki farklı retroviral oncogenler, kendilerine teka-bül eden c.onc.'lere benzer ama onlarla aynı değildir.

Ancak, v.onc.'lerden şifrelenen protein c.onc tarafından şifrelenen proteine benzer fonksiyon ve niteliktedir ve aynı intracellüler yerleşime sahiptir (3,5,7).

Kimyasal yolla meydana getirilen deneysel hayvan tümörlerindeki veya doğal olarak oluşan insan carsinomalarındaki malign hücrelerin DNA'sının malign olmayan hücrelerdeki c.onc.'lere ve tümörojenik olarak bilinen retrovirusların taşıdığı v.onc.'ne benzerlik gösteren bir gen taşıdığı görülmüş kültüre edilen hücreleri malign hale dönüştüğü bildirilmiştir. İnsan sidik kesesi epitelial hücrelerinin DNA'sında tek bir oncogendeki tek bir

nukleotidin yerinin değiştirilmesiyle cارسinom hücrelerinin şekillendiği, bu mutant genle kültüre edilen NIH₃ I₃ fare fibroblastlarının sarcoma hücreleri haline dönüştüğü görülmüştür (7).

Bu bulgular c.onc.'lerin insitu veya sonradan tekrar hücresele DNA haline dönüşen bir retrovirus genomuyla rekombinasyonunu takip eden bir mutasyon sonucu tümörleri meydana getirebildiğini göstermektedir (3,5,7). Tümörler normal oncogenlerin kontrolünün, baskılanmasının yapılmaması sonucunda meydana gelebilir. Bu olaylardaki muhtemel mekanizmalar bugün yoğun araştırmaların konusudur. Hücrelerimizin bir parçası olan oncogenlerin tümorogenesisteki işlevinin belirlenmesi pekçok hastalığa ışık tutacaktır.

ONKOJENLER TARAFINDAN TÜMÖR OLUŞUMUNUN MEHTEMEL MEKANİZMALARI

Halen oldukça spekülatif olmasına rağmen oncogenler yolu ile tümör oluşumunda farklı mekanizmaları destekleyen bulgular vardır (7).

Retrovirusların v.onc.'lerinin, proviral ve hücresele DNA arasındaki rekombinasyon sonrası c.onc.'den köken aldığı fikrinin yaygın olmasına rağmen, v.onc.'lerden ya da c.onc.'lerden köken alanlar diye sınıflandırmak en doğru olanıdır.

Bir retrovirus tarafından oncogenin transdüksiyonu, mekanizmaları açıklamada iyi bir model oluşturur. Rekombinasyonla kazanılan c.onc. bir v.onc. gibi retrovirus genomuna integre olur. Provirusun hücresele genom içinde yüksek bir mutasyon oranı vardır. Bu sebeple viral oncogene proge-nitörü olan c.onc.'den oldukça farklıdır ve kısmen farklı bir protein kodlar. Daha sonra diğer hücrenin genomuna tekrar girdiğinde; v.onc. LTR'deki P ve E tarafından kontrol edilir. V.onc. ya protein ürününün ya da kendine te-kabül eden c.onc.'nin şifelediğinden farklı olduğu için veya aşırı seviyede olduğundan tümör oluşumuna sebep olur (3,5,7).

Hücresele bir oncogenin aktivasyonunun bazı transformasyonlardan sorumlu olabildiğine dair bulgular vardır. Bu durum ya yanlış hücrede ya da yanlış zamanda bir oncogenin aşırı üretiminden ya da uygun olmayan üretimin-den kaynaklanabilir. Anormal c.onc transkripsiyonu değişik şekillerde meydana gelebilir (3).

1. Eklemeli mutagenesis
2. Transpozisyon
3. Gen genişletmesi
4. Mutasyon

Eklemeli Mutagenesis : Bu durum v.onc.'i eksik olan ancak LTR'ye sahip avian leucosis viruslarının tümör oluşturma mekanizmasını açıklayabilir. Avian leucosis virusları malignansiye sebep olduğundan viral genom genellikle c.onc.'nin hemen üstünde bir bölgede integre olur. Bu provirus normal c.myc. oncogen ürününün sentezini 30.100 kat artırır. Deneysel olarak sadece LTR'ye integre olması yeterlidir. Bu mekanizma ile c.myc normalde çıkarılmadığı hücrelerde üretilir. Bu mekanizma ile invitro olarak hücreler bir retroviral LTR'ye ilgili v.onc. ile transfore edilebilir (3.5.7).

Bu örneklerle göre, c.onc. ürünündeki nitel bir farktan çok, miktarsal yani nicel bir farkın tümöröjenik olabilmektedir.

Transpozisyon (yer değiştirme) : Afrikalı çocuklarda görülen EB herpes virusu tarafından meydana getirilen Burkitt's lenfomasında: virusun etkisi ile c.onc.'nin immunoglobulin oluşumundan sorumlu genle translokasyona uğrayıp lenfomayı oluşturmaya muhtemel görülmektedir.

Gen Amplikasyonu : Oncogenlerin amplikasyonu birçok insan ve hayvan tümörlerinin bir özelliğidir. Gen sayısındaki artış oncogenin ürününün miktarında bir artışa sebep olur. Bu dozaj etkisinin kanser oluşturmaya yeterli olduğu öne sürülür (3,5,7).

Mutasyon : G.ras gibi bir o.onc.'deki mutasyon, onun kodladığı proteinin fonksiyonunu değiştirebilir. V. fiziksel, kimyasal insitu mutogenesisin bir sonucu olarak ya da retroviral DNA ile kombinasyon sırasında oluşabilir (3,5). FeLV. v.onc.'i ile yapılan çalışmada, c.onc.'nin en az üç aminoasitinin karboksil gruplarının değişikliği bildirilmiştir (13).

Rous sarcoma gibi süratle tümör oluşumuna sebep olan viruslar dışındaki bazı retrovirusların birden fazla v.onc. taşıdıkları tümörlerin tek bir oncogen tarafından değil bir seri basamaklar halinde oluştuğu gözlenmektedir (7). Şimdiye kadar yapılan çalışmaların ışığında ortaya çıkan EBNA₁ epizomal element gibi virus genomunun muhafazasında EBNA₂ immortalizasyonun başlamasında ve LMP: ise transformasyonda görev almaktadır (7). Bu proteinlerin karşılıklı etkileşimi Epstein Barr Virus enfeksiyonlarında B. Lenfocitlerin kalıcılığı üzerinde önemli bir faktör oluşturmaktadır.

RETROVİRUSLARIN İMMUNOSUPPURATİF ETKİSİ

Retrovirus enfeksiyonlarında immunosuppuratif ve aplastik etki neoplastik olaylardan daha sık görülür. Tavuk ve kedilerde anemi ve kemik lezyonları yabancı farelerde nörolojik lezyonlar. FeLV ile enfekte kedilerde immunosuppuratif olaylar ve mason-pfizer suşu ile enfekte maymunlarda immunosuppurasyon gözlenmiştir (5,7).

Memeli retroviruslarından dört grup immunosuppurasyona sebep olmaktadır. FeLV ve MULV. macoquesin eksojen D tipi, HIV1 ve primat lenti-virusları (5,7).

Retrovirusların immunosuppuratif etkisi, immun sistem hücrelerinde kopya edilir ve konakçıda inatçı enfeksiyonlar oluşturur.

ONKOJENİK VİRUSLARA KARŞI AŞILAMA

Tümör nedeni olan virüslara karşı aşılama diğer alalade virüslara karşı yapılandan farklı değildir. Şu iki gözlem onkojenik virüslara karşı aşılama çalışmalarının mümkün olduğu kanaatini güçlendirir. Öncelikle bu virüsler direkt kontakla yatay olarak bulaşır. Bunun için enfeksiyonun siklusu hassas hayvanların immun sistemi tarafından kırılabilir. Elbetteki istisnalar vardır. Mesela, bazı MuLV suşlarının genetik değişimi ve embriyo ve yeni doğmuş hayvanlarda erken bulaşmanın olması ALV ve FeLV gibi virüslara immun tolerans sağlamaktadır. İkinci olarak doğuştan oncogenik virüslara maruz kalan birçok hayvan reenfesiyona karşı büyük bir rezistans göstermektedir.

Bugün ticari olarak retroviruslardan sadece FeLV aşısı mevcuttur. Bu aşı FeLV ile enfekte leucomik hücre kültürlerinde üretilmektedir.

FeLV aşısının hazırlanmasında rekombinant DNA teknikleri kullanılmış, aşı virüsü ile FeLV envalop geni arasında bir rekombinant kurulmuştur. Ancak, bu aşı kedilere uygulandığında immun cevap şekillenmemiştir.

Burny tarafından HTLV ve BLV karşı aşılama yapılabileceği açıklanmıştır. Enfekte sığırlarda BLV'ye karşı nötralizan antikorların olduğu görülmüş, bu durum virusa karşı immun cevabın olduğunu göstermiştir (15,16).

Son çalışmalarda anti BLV antikorları taşıyan serum ile BLV enfeksiyonlarına karşı pasif immunizasyon oluşturularak koyunların korunduğu tespit edilmiştir (15,17).

SİĞİR ONKOVİRUS ENFEKSİYONLARI

Bovine Leukamia :

Lenfoid leucosis sığırların en önemli neoplazmlarından biridir. Patolojik ve seroepidemiolojik çalışmalarda iki tip bovine leucosis belirlenmiştir (15,16,17).

Sporadik bovine leucosis (BPL) : Hastalığın, viral etiyolojili ve bulaşıcı olmayan şeklidir. Şekillenin tümörler multisentrik lenfosarcoma karakterindedir. Kutanoz ve timik lezyonlar oluşturur ve genellikle genç hayvanlarda (4 ay - 1 yıl) görülür (15).

Enzootik bovine leucosis (EBL) : Retroviruslardan Bovine Leukamia virüsü tarafından meydana getirilen çok bulaşıcı bir hastalıktır (13, 16,17). 5-8 yaşları arasında görülür. Lenfoid hücre kültürlerinde maling neoplazmlar oluşturur (13). Hastalığa yakalanan hayvanların % 1 veya %

10'da tümör formasyonu şekillenir. EBL virusu insanlara bulaşmaz gibi görünüyorsa da bu kesin değildir. O nedenle dikkatli olunmalıdır (17).

BLV tarafından koyun ve keçilerde de experimental olarak hastalık oluşturulabilmektedir. Bu tür hayvanların, kanında, nasal sekresyonlarında ve salyalarında virus izolasyonu gerçekleştirilmiştir (18,19,20).

1976'da Van der Maaten ve Müller sempanzmelere, 1981 Mammerick ve arkadaşları domuzda, 1982'de Baumgarten ve Alson; laboratuvar fareleri, kedi, köpek ve rat'larda antikorun varlığını bildirmişlerdir (15).

EBLV ile enfeksiyonda üç değişik tablo görülebilir. Gizli enfeksiyon kalıcı lymphocytosis, lymphosarcoma (15,16,17).

Gizli enfeksiyonda; klinik ve kan bulgusu yoktur, sadece serolojik bulgular pozitifdir (21).

Kalıcı lenfositosis: Enfekte sığırlarda kanda kalıcı bir lenfositosis tablosu vardır. Bu durum iki yaştan önce başlar. Enfekte hayvanların % 10-90'nında görülür. Bu durum uzun yıllar, hatta hayvan ölünceye kadar devam eder (17). Bazen tümörler şekillenmeden önce görülür. Bu gelişme süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilir ve tümör oluşumundan önce gözden kaybolur (17).

Kalıcı lenfocytosis B lenfocytlerin proliferasyonu ile olur ve değişik sayıda lenfocytlerin varlığı ile karakterizedir. Bu hücrelerin kromozomlarında değişik zonlarda provirus integrasyonu görülebilir (17,22). Ancak, bunlar neoplastik hücreler değildir. Çünkü, değişik hücre türlerinde transforme edilen hücrelerden farklıdır, meydana gelen hücre kolonları ve tümörlerde oluşan kromozomla provirus integrasyonu farklıdır. Sonuç olarak neoplastik hücrelerin kromozomlarına proviral DNA integre olur, fakat viral protein üretmez (23).

Lenfosarkoma : Klinik bulgu oluşturan tek formdur ve tümör oluşumu ile karakteristiktir. Kalıcı bir lenfocytoma (16,17,22) ve pozitif serolojik sonuçlar verir (24).

Lenfosarkoma, genellikle 5-8 yaşları arasında ortaya çıkar ve enfekte hayvanların % 0.5, % 1.0 gibi küçük bir bölümünde yılda bir görülür ve öldürücü olur (15,16,17,22).

Bulaşma direkt yolla, respiratorik kanaldan ve nasal yoldan, deneysel olarak. Deneysel çalışmalarda rektal palpasyon yoluyla ve kan yoluyla olabilmektedir (18,19,20,22,25). İndirekt olarak arthropodlarla (tabanus fuscicostatus) ve iatrogenik olarak meydana gelmektedir (53,17,26).

Lenfosarkomanın deri formu daha çok 18-3 aylık yaşta görülür ve insidansının milyonda 1-3 oranında olduğu rapor edilmektedir. Ürticer benzeri lezyonlarla başlar ve bunu multibl nodüler deri lezyonları takip eder. Ne-

oplastik lenfoblastlar dermiste papillar ve subpapillar hatta ve çok az sayıda epidermiste görülür. Hücrelerde mitotik figürler vardır (24).

EBL virusuna karşı şekillenen immunccevap,tümör oluşumunun nedeni değildir. Lenfosarkomalı hayvanlarda immun suppressiyon şekillenmez. Bu durum enfeksiyonlar için de geçerlidir (3,5,7,15,17).

KOYUN ONCOVİRUSLARI

Experimental çalışmalarda BLV ile sığırlardakine senzer lenfosarcomaların şekillenebileceği bildirilmektedir. İn vivo olarak hücreler infiltratlarla / lenfosarkomatözlü koyunlardan alınan) fetal ve neonatal kuzularda kalıcı bir lenfositosis oluşturulmuş az sayıda da olsa kuzuların bir kısmında malignant lenfomaların şekillendiği görülmüştür (28).

Yapılan bir başka çalışmada BLV ile antijenik olarak benzer olan OLV ovine lentivirusunun varlığı tespit edilmiştir (29). Bu iki virusun immunojik yönden kross reaksiyon verdiği bildirilmiştir.

OVİNE PULMONARY CARSİNOMA - KOYUN PULMONER ADENOMATOSİSİ

Ovine pulmonary carcinoma veya koyun pulmoner adenomatosisi retrovirusların sebep olduğu bir akciğer neoplazisidir (30). Ovine Lentivirusların sebep olduğu lenfoid intersitisyel pneumonie ile beraberliği vardır. OPC'ya sebep olan retro virus tip D'dir. Doğal enfeksiyonlardan OPC retrovirus ve OVLV izolasyonları yapılmıştır. İzole edilen retrovirusun tip C olduğu da bildirilmiştir (31).

Kronik OVLV'un sebep olduğu lenfoid intersitisyel pneumonilerde çok sayıda alveoler tip 2 hücrenin hiperplazisi vardır. OVLV ile enfekte akciğerlerden hazırlanan lavajlarda tümör oluşturma kapasitesi incelenmiş alveoler tip 2 hücreler OPC'nin başlangıç döneminde transforme olurlar ve OPC'nin oluşumu inflamatuar hücre infiltrasyonuna bağlı değildir (32).

OPC'da makroskopik olarak 2-5 cm çapında kırmızı-gri nodüller halinde görülür. Nodüllerin kesit yüzü yumuşak ve suludur ve demarkasyonla çevrelenmiştir (32,33) lezyonlar apikal lobun ventral bölümündedir (34).

Neoplastik nodüller küboidal epitellerden oluşmuştur. Alveoler arşi tekdürün retensiyonu veya papillefer üremeleri şeklindedir. Tümör hücreleri central, hiperkromatik, vesiküler bazen çok büyük çekirdeğe sahiptirler. Bazı neoplastik oluşumlar bronşial epitelardan köken alır ve bol miktarda papillar oluşumlar gösterir. Alveol ve bronşiole lezyonlarda nadiren mitotik figürler bulunur. Nodüllerde konnektif dokudan oluşan ince bir stroma vardır. Ayrıca, eozinofilik ve vakuollü sitoplazmalı alveoler makrofajlar bulunur. Bu fagositik ve immunoreglatör hücrelerin akciğer neoplazilerinin oluşumundaki rolü bilinmektedir. Son zamanlarda transforme olan alveoler tip 2

hücrelerin makrofajlar için kemotaktik bir madde çıkardığı tespit edilmiştir. Bu durumun aşırı sulfaktan maddesinin salgılanmasına ilgili olabileceği düşünülmüştür (30,32). LIP lezyonları ise, alveoler semtumdaki kalınlaşma özellikle perivasküler, peribronşiyolar ve subpleural lenfoid proliferasyon ile kendini belli eder. Kalınlaşan alveoler septumda lenfocyt, makrofaj ve plazma hücreleri vardır. Bazı olaylarda fibromuskuler hiperplasi'de görülebilir (31,32,33,35).

KEDİ ONCOVİRUSLARI

Feline oncoviruslar endojen ve exogen karakterdedirler. Eksojen olanlardan replikasyon kabiliyeti olan (FeLV) feline leukemia virusudur. Exojen deffektif bir genoma sahip olan (FeSV) feline sarcoma virusudur (3). Ve replikasyon için bir yardımcıya ihtiyaç duyar (36).

Feline oncoviruslar değişik hastalık sendromlarına sebep olurlar. Bir kısmı neoplastiktir. Bir kısmı ise hemotopoietik hücrelerde ve immun sistemde bozukluk oluştururlar (3,5,7).

Feline oncoviruslarla enfeksiyonda klinikopatolojik olarak beş sendrom şekillenir (30,34,35,36).

Neoplastik olanlar Lenfosarcoma, Myeloproliferatif hastalık ve Fibrosarcoma.

Lenfosarcoma : Kedi tümörlerinin % 30'nu oluştururlar. Lenfosarcoma kedilerde viral antijen görülmez ancak, virus izolasyonu yapılabilir. Primer tümörün yerleşme yerine göre;

- Lenfoid ve lenfoid olmayan dokularda multisentrik tümörler.
- Timik form daha çok yavru kedilerde.
- Alimenter form: Yaşlı kedilerde gastro intestinal kanalın lenfoid dokusunda mesenterik lenf nodüllerinde.
- Deri, göz, sentral sinir sistemi gibi lenfoid olmayan dokulardaki formlar olarak klasifiye edilebilirler.

Alimenter kanaldakiler B lenfocytlerinden, diğerleri T lenfositlerden oluşur (3,35,36,).

Myeloproliferatif Hastalık : FeLV tarafından kemik iliği hücrelerinden biri veya kemik iliği hücrelerinin selüler kompozisyonu değiştirir. Dört tip değişiklik görülür.

- Erytromyelosis.
- Granulocytic leukemia. Myeloid hücreler çoğunlukla neutrofiller.
- Erytroleukemia. Hem eritrocytler hem de granulocytic myelocytler neoplastik hale gelir.

- Myelofibrosis : Fibroblastlarda proliferasyon kemik değişikliklerine bağlı şekillenen osteosclerosis ve myeloplobinuri görülür (31,34,35).

Fibrosarcoma : Kedi tümörlerinin % 6-12'sini kapsar. Yaşlı kediler noduler tümörler olarak görülür. FeLV yavru kedilerde hastalık oluşturur. Oysaki, FeSV daha yaşlı kedilerde anaplastik, çabuk büyüyen ve hızla metaplaziye olan multifocal subcutan fibrosarcomalara sebep olur FeSV'nun bir suşu fibrosarcomaya benzeyen bir melanoma sebep olur (39).

Aneima : Erythropoetik hücrelerin transformasyonu sonucu şekillenen erythroblastosis, erythroblastopenie ve pansitopeni anemi oluşumuna sebep olmaktadır (31,34,35).

Immunosuppurasyon : Bu grup viruslar hem immunkomplex hastalıklarına hem de immun yetmezlik hastalıklarına sebep olmaktadır. Bazen yüksek seviyede kalıcı özelliği olan FeLV antigenleri immunkomplexe sızarak plomerulonefritis oluşumuna sebep olmaktadır.

Bazen lenfoid hücreler antigene bağlı sitotoksik etki ile yıkımlanır ve tüketilirler. Bu durumda çeşitli sekonder enfeksiyonlar başgösterir gelişme geriliği, stomatit, gingivitis, deri lezyonları, derialtı apseler, kronik solunum yolu hastalıkları enfeksiyon peritonitis Toxoplasma ve Hemobartonelloya olan hassaseyet artar. Infertilite fetal ölümler ve abortus şekillenebilir (36).

- KANATLI ONCOVİRUS ENFEKSİYONLARI

AVIAN LEUCOSİS SARKOMA GRUP

Avian leucosis sarkoma grubu viruslar (tip C.Retroviruslar) tavuklarda daha az olarak diğer kanatlılarda, bulaşıcı karakterde benign ve malign neoplazilere sebep olurlar (5,7,37,38).

Leucosis :

- **Lymphad leukosis** : 1941'de Tunpherr tarafından visceral lenfomatosis olarak nitelendirilen bu hastalık bugünkü nomenklatürde lenfoid Leucosis (L.L) olarak isimlendirilmektedir. LLV'nun değişik suşları ile enfekte edilen hassas embriyoların veya 1-4 günlük yaştaki civcivlerin en erken 14. haftalık yaşta hastalık belirtilerini gösterdikleri tespit edilmiştir. Tümörler ovaryumlar, kemik iliği ve mezenteriumda şekillenir.

Tümörler yumuşak ve parlaktır, grimsi-beyaz renktedir. Nadiren nekrozludur. Milier veya diffuz olabilir. Mikroskopik olarak tümörler fokal ve multisentrik orijinlidir. Tümör hücreleri large lenfocytlerden oluşur. Belirgin bir sitoplazmik membran, bol bazofilik sitoplazma, kromotin marginasyonu gösteren veziküler bir nukleusa sahiptir. Sitoplazma bol miktarda RNA taşıdığı için metil green pyroninle kırmızı renge boyanır. Elektronmikroskopik muayenelerde virus partiküllerine lenfoblastlarda, plazma membranında raslanır (7, 37, 38).

Erythroblastosis: Avian erythroblastosis virusunun (AEV) değişik suşları ile enfekte hayvanlar ortalama olarak 21-110 günde hastalığı gösterirler. Hastalığın değişik formlarına yakalanarak ölen hayvanlarda anemi vardır. Kas, derialtı ve visceral organlarda kanamalar görülür. Karaciğer ve dalakta ruptur thromboz ve infarktlar görülür. Derialtı ödem, hydopericardium, ascideste şekillenebilir.

Makroskobik lezyonlar karaciğer ve dalakta genişleme, böbreklerde büyümedir. Bu organlar koyu kırmızı maun rengindedir. Karaciğerde sentral dejenerasyon odakları bulunur. Aneminin şekillendiği durumlarda ise immunsistem organlarında özellikle de dalakta atrofi vardır.

Kemik iliğinin mikroskopik muayenesinde kan sinuzoidleri proliferatif eritroblastlarla doludur. Homojen erythroblastların arasında myelopoietik aktivite gösteren küçük odaklar ardır. Visceral organlarda kanın stasına bağlı lezyonlar şekillenir (37,38).

Myeloblastosis : Avian myeloblastosis virusu kusurlu bir virustur ve subgrup A ve B'nin yardımına ihtiyaç duyar. Günlük civcivlere yüksek dozda verildiğinde 10. günde kanda değişiklikler başlar, birkaç gün içinde ölümle sonuçlanır.

Belirgin semptom anemidir. Kronik olaylarda karaciğer ve diğer organlarda gri renkte tümörül nodüller görülebilir. Mikroskopik muayenede parankim organlarında intira ve extravasküler myeloblast birikimi ve promyelocytlerin değişik formları vardır. İnfiltrasyon ve proliferasyon sinusoidlerin dışında ve karaciğer lobuluslarının portal bölgesindedir (7,37,38,39).

Myelocytomatosis : Myelocytomatosis virusu ile enfekte hayvanlarda inkibasyon süresi 3-11 hafta civarındadır.

Karakteristik lezyonlar kemiklerde yüzeysel olarak bulunur. Genellikle periostta ve kıkırdak civarındadır. Sıklıkla kosto-kondral bölgede sternum posterioründe, mandibular kıkırdakta, burun deliklerinde ve kafatası kemiklerinde şekillenir.

Myelocytomalar donuk sarı renkte gevrek kıvamdadır. Diffuz veya nodüler olabilir.

Tümör uniform karakterde myelocytlerden ve az bir stromadan oluşur. Normal kemik iliği myelocytlerine benzerler. Nukleusları büyük, vesiküler ve esantriktir. Sitoplazmada asidofilik büyük yuvarlak granüller bulunur. Karaciğerde de sinozoidler myelocytlerle doludur ve zamanla hepotocytlerin yerini alırlar. Neoplastik myelocytler daha sonra parankimatöz organlara invazyon yaparlar (5,7,30,35,38).

Nefroma ve Nephroblastoma : Leukosis sarkoma viruslarından myeloblastosis viruslarının BAI.A suşu nefroblastomaya sebep olur.

Nefroblastomalar çok küçük pembe yeşil nodüller halinde parankimin büyük bölümünü kaplamış durumdadır. Büyük tümörler kistleşerek bütün böbreği kapsayabilir.

Histolojik kesitlerde aynı sahada değişik tipte tümörler görülür. Genellikle hem epitelial hem de mezenşimal bir proliferasyon vardır. Ayrım yapmak çok zordur. Epitelial yapı tubulus epitellerinin invaginasyonu glomerulusların malformasyonlarını içerir. Mezenşim kaybolmuştur veya sarkomatoz bir stroma vardır. Bazen keratinize yassı epitel veya kemik ve kırıldak odacıkları görülür. Metazitas özellikleri yoktur. Primer multiblikasyon vardır. Tümörler mikroskobik bakıda tubuler adenocorsinoma papillus (kıstadenocorsinoma) şeklindedir bazen solit karsinomatöz neoplazmlara rastlanır (7,37,38).

Hepatocarsinoma : ALV'nun MC₂₉ suşu portal bölgede hepatocyte-lerin alterasyonu ile şekillenen primer karaciğer tümörlerine sebep olur. MH₂ suşu da yine karaciğerde ancak farklı tipte bir tümör oluşturur. Mikroskobik olarak trabeküler adenomatöz veya tubuler mozaik manzarasında ve yabancı cisim hücreleri ile çevrelenmiş hemorajik karsinoma ve hepatobiliyer hücre proliferasyonu halindedir. Anaplastik ve metaplazik değişiklikler vardır. Morfolojik olarak tümör hücreleri kuş gözü tabir edilen pozisyonda büyük bir nukleusa sahiptir (7,38).

Diğer epitel tümörler :

BAI-A suşu ovaryumda granulosa hücrelerinin büyümesi

MH₂ Seminoma T.seminiferusda adenocorsinoma

MC₂₉ MH₂ pankreatik adenocorsinoma

MC₂₉ MH₂ squamöz cell corsinoma

Osteopetrosis

Değişik virus suşları ile inokule edilen kanatlılarda ilk defa tıbra ve farsometatorsun diafisinde tespit edilmiş. Daha sonra alterasyonun diğer kemiklerde peluste ve kostalarda da, bilateral simetrik olarak şekillendiği tespit edilmiştir. Sıklıkla L.L ile beraber görülür. Mikroskopik olarak perios-tun üzerinde değişik büyüklük ve sayıda bazofilik osteblastlar vardır. Lezyonlu kemik sağlam dokudan bir hatla ayrılmıştır. Lakuner pozisyonda kanalların torba şeklinde alterasyonları görülür. Çok sayıda osteocytler vardır, büyük ve basofiliktirler, yeni olanlar ise bazofilik ve fibrozdur (5,24,38).

Retikuloendotheliosis :

Retroviruslardan REV T. suşu akut reticulum hücre neoplasisi, runting hastalığı sendromu veya lenfoid organların ve diğer dokuların kronik neoplazilerine sebep olur. Kan tablosunda heterofiller ve lenfocytler çoğunluktadır. Ölümden birkaç saat önce reticulum hücreleride görülür.

Histolojik olarak reticuloendothelial sistemde büyük vesiküler çekirdekli mononükleer hücreler veya primitif mezenşim hücreleri vardır. Primer lezyon konakçının immunolojik yapısına göre değişir. Hücre kültürlerinde tümör hücrelerinin B lenfocytlerden veya primitif B ve T lenfocytlerden oluştuğu görülür.

Runtip hastalık sendromu : REV suşlarının sebep olduğu değişik neoplastik lezyonlara verilen addır (30,38).

Rous Sarkoma :

Rous sarkoma virusu kanatlılarda konnektif doku tümörleri ve sarcomalara sebep olan bir Retrovirustur (38,6) virus partikülleri sarkoma hücreleri içinde kolayca görülebilir. Şekillenen tümörler fibrosarcoma, fibroma myxosarcoma, mixoma, histiocytic sarcoma şeklindedir (38). Marek hastalığı ile diferansiyel diagnoz gerekir.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - LOUIS C.F. (1978) : Basic and Clinical Aspects 1-3.
- 2 - ANDERSON, W..AD., KISSANE, J.M. (1979) : Anderson Patoloji I. 969-976.
- 3 - FENNER, F., BACHMANN, P.A., GIBBS, E.P.J., MURPHY, F.A., STUDDERT, M.J. WHITE, D.O. (1987) : Veterinary Virology, Academic Press, Inc., 1th Edition, 217-229.
- 4 - AKMAN, M. (1976) : Tıbbi Mikrobiyoloji s. 772-833.
- 5 - DAVIT, E. (1987) : Viral Oncogenesis, Lessons from Naturally Occuring Animal viruses. 6: 85-99.
- 6 - PURCHASE, G., PAYNE, N. (1988) : Leucosis-Sarcoma Grup. Disease of Poultry. 8th Edition Iowa USA.360-418.
- 7 - ENRIETTO, J.P. (1987) : The Myc oncogene in Avian and Mammalian Carsinogenesis. Cancer Surveys. 6: 85-99.
- 8 - PETERSON, R.B., MOUSTAKAS, A., HACKETT, P.B. (1989) : A Mutation in the Short-5-Proximal Open Reading Frame on Rous Sarcoma Virus RNA Alters Virus Production. Journal of Virology. 63: 4787-4796.
- 9 - HENSEL, C.H., PETERSON, R.B., HACKETT, P.B. (1989) : Effects of Alterations in The Leader Sequence of Rous Sarkoma VirusRNA on Initiation of Translation. Journal of Virology. 63: 4986-4990.
- 10 - CHEN, C., BIEGALKE, B.J., EISENMAN, R.N., LINIAL, M.L. (1989) : FH3, a v-myc Avian Retrovirus with Limited Transforming Ability. Journal of Viroloji. 12: 5092-5100.
- 11 - STEEG, C.M., VOGT, V.M. (1990) : RNA Binding Properties of The Matrix Protein of avian Sarcoma and Leukemia Viruses. Journal of Viroloji. 64: 847-855.
- 12 - DOGGETT, D.L., DRAKE, A.L., HIRCH, V., ROWE, M., STALLARD, V., MULLINS, J.I. (1989) : Structure Orijine and transforming avtivity of Felineleukemia virus-myc Recorbiant Provirus Provirus Ftt. Journal of Viroloji. 63: 2108-2117.

- 13 - BURNY, A., CLEUTER, V., KETTMANN, R., MAMMERRICKS, M., MARBAVI, G., PORTETELLE, O., VANDEN, BROEKE, A., WILLEMS, L., KHOMAS, R. (1980) : Bovine Leukemia: Fact and Hypotheses Derivide from Study of an Infectious Canser. *Canser Surveys*. 6: 139-159.
- 14 - TOMA, B., ELIOT, M., SAVEY, M. (1990) : Animal Diseases Caused by Retrovirusus. *Rev. Sci. Tech. Off. int. Epiz.* 9: 1039-1076.
- 15 - SINGH, V.P., BANSAL, M.P., SINGH, K.P. (1987) : Sero-epidemiological Studies of Bovine Leukemia Virus Infection in Indian Croosbred Zebu cattle. *Rev. Sci. Tech. off. Int. Epiz.* 6: 225-231.
- 16 - GATETI, M.H., McLENNNA, M.V., LAVIN, M.P., DANIEL, R.C.W. (1989) : Experimental Infection of Sheep with Bovine Leukmia Virus; Infectivity of Blood Nasla and Saliva Secreteions. *Journal of Veterinary Medicine Series B*, 36: 652-660.
- 17 - BEIDER, D., SCHOLZ, D. 51989) : Development of an E nzime Immunoassay for The Demonstration of Antibodies Bovine Oncovirus in Sheep. *Monatshefte für Veteriämedizin*. 44: 504-506.
- 18 - HEENEY, J.L., VALLI, V.E., MONTESANTI S. (1988) : Alteration in Humoral Immune Response to Bovine Leukemia Virus Antijens in Cattle With Lenfoma. *Journal of General Virology*, 69: 659-666.
- 19 - BURNY, A., BRUCK, C., CLEUTER, Y., COUEZ, D., DESCHEMPS, J., GREGOIRE, D., HYSDAEL, J., KETTMANN, R., MAMERICK, X.M. (1985) : Bovin Leukemia Virus and Enzootik Bdvine Leucosis Onderstepoort. *Journal of Veterinary Resaürch*, 52: 133-144.
- 20 - ITOHARA, S. (1987) : Establismnt of Bovine Leukemia Virus-producing and Nonproducing B.lymphoid Cell Line and Their Proviral Genomes *Leukemia Research*. 11: 407-414.
- 21 - JORGENSEN, R.H. (1990) : Diagnosis of Enzootik Bovine Leukosis in Singel and Pooled Samples. *Rev. Sci. Tec. Off. Int. Epiz.* 9: 1169-1173.
- 22 - HOPKINS, S., EVERMANN, J.F., DIGIACOMO, R.F., PARISH, S.M., FERDER, J.F., SMITH, S., BANGERT, R.L. (1988) : Experikental Transmission of Bovine Leukosis Virus by Simulated Rectal Palpation *veterinary Record*, 122: 389-391.
- 23 - THURMOND, M.C., BURRIDGE, M.J. (1982) : Application of Researc to Kontrol of Bovine Leukemia Virus Infection and Exportation of Bovine Leukemia Virus-free Cattle and Semen. *Jou. of The American Vet. Medical Asc.* 181: 1531-1534.
- 24 - KAHRS, R.F. (1981) : *Viral Diseases of Cattle* First edition. 79-89.
- 25 - ODAKA, K., YAMAGUCNI, A., OHSHIMA, S., NAMAKUNAI, S., ITOH, H., SEIMIYA, Y., KOMAYA, H. (1989) : Spontaneous Repression of Bovine Cutaneus Leukosis. *Veterinary-Patholoji*. 26: 136-143.
- 26 - JOHNSTONE, A.C. (1975) : Lymphoid Tumours of Sheep. *Sheepfarming Annual*. 17-18.
- 27 - ROHDE, V., PAULI, G., PAULSEN, J., HARMS, E., BAUER, H. (1978) : Bovine and Ovine Leukemis Viruses 1 Characterization of Viral Antigens. *Journal of Virology*. 26: 159-164.
- 28 - SHARP, J.M. (1982) : Slow virus infections of The Respiratory Tract of Sheep. *The Veterinary Record*. 108: 391-393.
- 29 - TOMLEY, F.M. (1983) : Reverse Transcriptase Activity in a Case of Ovine Lymphoblastic Leukmeia. *Res. in Veterinary Science*. 34: 50-54.

- 30 - JOHN-HUNTER (1990) : Veterinary Patholoji. Philadelphia 5th Edition 469-472, 479-483.
- 31 - ROSADIO, R.H., SHARP, J.M., LAIRMORE, M.D., DAHLBERE, J.E., DE MARTINI, J.C. (1988) : lesions and Retrovirus Associated with Natural Occuring Ovine Pulmonary Carcinoma (Sheep Pulmonary Adenomatosis) Veterinary Patholoji 25(1) 58-66.
- 32 - ROSADIO, R.H., LAIRMORE, M.D., RUSSEL, H.I., DE MARTINI, J.C. (1988) : Retrovirus-associated Ovine Pulmonary Carcinoma (Sheep Pulmonary Adenomatosis) and Lymphoid Intestinal Pneumonia. I. Lesions Development and Age Susseptibility. Veterinary Pathology 25, 473-483.
- 33 - DAWSON, M., DONE, S.H., VENABLES, C., JENKNIS, C.E. (1990) : Maedi-Visna and Sheep Pulmonary Adenomatosis: A Study of Concurrent Infection. British Veterinary Journal 146 (6) 531-537.
- 34 - BLOOD, D.C., HENDERSON, J.A. (1990) : Veterinary Medicine 5th Edition. Philadelphia 314-315.
- 35 - JUBBIC, V.F., KENNEDY, P.C. (1985) : Pathology of Dmestic Animals 3th Edition New York 2-192.
- 36 - BOBADE, P.A., NASH, A.S., ROGERSON, P. (1988) : Feline Haemobortonellosis: Clinical, Heamotological and Pathological Studies in Natural Infectious and The Relationship to Infectiou with Feline Leukemia Virus. Veterinary Record 122 (2) 32-36.
- 37 - HAYAN and BRUNER'S (1981) : Infectious Diseases of Dmestic Animals. Seventh Edition USA.
- 38 - Disease of Poultry. Sixth Edition. 502-572. 1972.