

PENELITIAN PENULARAN VIRUS TUMOR MAMMA (MTV) PADA MENCIT C3H.

Dodo Djuanda dan Gunardjono *

Cancer has been caused by several factors, such as :

1. Virus : biological factor
2. Radiation : physical factor
3. Carcinogenic chemical compound : chemical factor.

The study of the transmission of MTV on experimental animals and its descendants has been tried since 1963. Several strains of mice have been bred successfully, one of which is the C3H strain. This strain is known to have a high mammary tumor incidence due to the high content of the MTV (Bittner virus) in mother's milk.

The transmission of MTV can be observed by foster nursing or reciprocal crossing between strains with high and low mammary tumor incidence.

All females used in this experiment were force bred and observed for the appearance of a tumor until the age of one year.

Some conclusions from this experiment are that :

1. MTV was transmitted through mother's milk.
2. Other strains (Balb/c and AJ) could develop mammary tumor when infected by MTV.
3. There is a different susceptibility between Balb/c and AJ to MTV.

The transmission of MTV from parent to off spring is called the vertical transmission.

This virus has been known as Bittner virus and it can be identified by the electrone microscope, immunodiffusion test (Ouchterlony) or immunofluorescence test.

The result of this experiment may be useful for studying the problem of Cancer tumor in human beings.

Secara luas masyarakat pada umumnya belum mengetahui apa yang menyebabkan penyakit kanker.

Menurut penelitian dari berbagai laboratorium ternyata bahwa ada bermacam-macam faktor yang dapat mempengaruhi timbulnya kanker, diantaranya ialah :

1. Factor biologik : Virus, hormon.
2. Factor fisik : Radiasi.
3. Factor kimia : Zat kimia yang bersifat karsinogen dan lain-lain.

Dipakainya "inbred strain" diberbagai laboratorium binatang percobaan merupakan sokong-

an besar bagi kemajuan yang pesat didalam research kanker ini.

Pentingnya menggunakan binatang yang benar-benar homozygot yang mempunyai standard genetik tertentu ialah bahwa hasilnya dapat saling dibandingkan dengan reliability yang tinggi.

Salah satu contoh yang meyakinkan ialah transplantasi jaringan, transplantasi jaringan intra strain ini dapat diterima, sedangkan hal tersebut tidak mungkin terjadi pada binatang yang secara genetik berbeda.

Dilaboratorium kami oleh GUNARDJONO dkk. 1964, telah dicoba dengan berhasil transplantasi jaringan tumor pada mencit yang mempunyai persamaan genetik dengan binatang asal tumor tersebut.

*) Lembaga Research Kanker Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia Jakarta.

Berdasarkan teori klasik WRIGHT (1921-1922), telah diketahui sejak lama bahwa sesudah 20 generasi perkawinan antar-saudara kandung maka "inbred line" sudah dapat dianggap homozygote untuk hampir semua lokusnya. LITTLE dan STRONG (1947-1942) telah mengembang biakkan sejumlah "inbred strain" mencit yang dipergunakan untuk research dalam bidang kanker.

Ternyata strain ini mempunyai perbedaan-perbedaan yang besar dalam hal kepekaannya terhadap neoplasma.

Suatu strain mencit mungkin mempunyai sifat untuk timbul tumor paru-parunya dalam frekwensi tinggi, sedangkan strain mencit lain tumor mamma dan lain lain.

Timbulnya tumor pada masing-masing binatang ini tergantung pada organ manakah yang peka terhadap pertumbuhan tumor ini.

KORTEWEG (1940) menyatakan bahwa gen-gen ini memegang peranan penting dalam perkembangan karsinogen mamma pada mencit tersebut.

Mengingat sifat-sifat tersebut, sebagai langkah pertama, kami bekerja dengan mempergunakan binatang murni, sehingga dengan demikian dapat memudahkan penafsiran dari hasilnya.

Seperti tercantum diatas bahwa virus merupakan salah satu faktor etiologi terhadap timbulnya tumor mamma pada mencit.

KORTEWEG (1936 a) menyatakan bahwa ada suatu faktor extrachromosom yang menimbulkan kanker pada kelenjar mamma mencit. Selanjutnya BITTNER, (1936, murid LITTLE) menemukan bahwa faktor ini dapat diturunkan melalui air susu induknya.

Pada tahun 1942 a, terbukti bahwa faktor susu ini adalah virus, yang sekarang secara umum dikenal dengan nama virus Bittner atau virus tumor mamma (MTV). Sejak saat itu ditemukan lagi 2 virus yang juga dapat menimbulkan kanker kelenjar mamma.

Ternyata kemudian bahwa virus ini tidak saja diturunkan melalui susu ibunya akan tetapi ada juga yang diturunkan melalui sel kelaminnya (MUCHLBOCK 1950 a). Harapan dari semua penyidik ialah untuk mengetahui semua sifat-sifat virus tersebut dan dengan demikian akan mempermudah memberantasnya.

Maksud percobaan kami ini ialah untuk mempelajari *perilaku penularan* virus tersebut pada mencit dan semua turunannya, dengan jalan "foster nursing" seperti yang dilakukan oleh BITTNER (1936) dan dengan menyilangkan strain yang peka dengan yang resisten, penyilangan backcross dan lain lain, untuk mengetahui kepekaan strain-strain tersebut terhadap timbulnya tumor.

Bahan dan cara kerja

Mencit-mencit yang digunakan dalam percobaan ini ialah :

1. Strain C3H :

diimport dari Indian Cancer Research Centre di Bombay pada bulan April 1973.

Dan dapat dikembangkan dilaboratorium kami dengan baik.

Mempunyai frekwensi tumor mamma tinggi, karena ia mengandung M.T.V. (Mammary Tumor Virus).

2. Strain Bab b/c :

Diimport dari The Netherlands Cancer Institute di Amsterdam pada bulan Oktober 1969 dan dapat dikembangkan dilaboratorium kami dengan baik. Strain ini mempunyai frekwensi tumor mamma rendah, tetapi sangat "susceptible" terhadap MTV.

3. Strain AJ :

Strain yang dihasilkan sendiri dilaboratorium kami yaitu dengan cara perkawinan antar saudara kandung berturut-turut dan hingga saat ini telah mencapai generasi yang ke-30. Berdasarkan data yang diperoleh agaknya strain AJ tersebut mempunyai frekwensi tumor mamma yang rendah.

Penelitian transmisi MTV dilakukan sebagai berikut :

Eksperimen I :

Cara "crossing" dan "backcrossing".

Melakukan "crossing" antara mencit betina strain C3H dengan jantan strain Balb/c atau jantan strain AJ, juga dilakukan persilangan resiproknya. Mencit hasil perkawinan ini dinamakan mencit hybrid (=F1). Selanjutnya dibuat pula perkawinan "backcrossing" yaitu

perkawinan antara salah satu strain orang tuanya (P=homozygote) dengan keturunan FI/hybridnya.

Contoh :

Strain C3H x strain Balb/c (=crossing).

FI (C3H x Balb/c) x Strain C3H atau strain Balb/c perkawinan ini disebut "backcrossing". Jumlah mencit yang dipakai pada percobaan pertama ini sebanyak 53 ekor mencit betina yang terdiri dari : 32 mencit crossing dan 21 mencit backcrossing.

Eksperimen II :

Cara "Foster nursing".

Mencit-mencit yang baru lahir dari strain Balb/c dan strain AJ segera dipisahkan dari induknya dan disusun pada induk C3H yang beranak, istilahnya Balb/c+ dan AJ+.

Jumlah mencit yang dipakai pada percobaan kedua ini sebanyak 37 mencit yang terdiri dari: 6 mencit betina Balb/c+, 6 mencit betina AJ+ dan 25 mencit betina AJ (tak ditulari MTV) sebagai kontrolnya.

Seluruh mencit betina baik pada eksperimen I maupun pada eksperimen II setelah dewasa dikawinkan dengan mencit jantan AJ (tak mengandung MTV) secara "forced breeding". Maksud "forced breeding" ialah perkawinan secara terus-menerus yang berarti setelah induk melahirkan, segera pada saat itu ia dibuahi lagi oleh jantannya dan tidak diberi kesempatan menyusui anak-anaknya, karena anak-anaknya yang baru lahir segera dipindahkan dari induknya.

Binatang-binatang percobaan tersebut masing-masing dipelihara didalam kandang kawat yang berukuran 24 x 12 x 16 cm³. Makanan khusus diberikan kurang lebih 10 gram setiap mencit dan diberi pula makanan tambahan berupa roti kering dan sayur-sayuran. Air minumnya berasal dari air leiding dan diberikan as libitum. Mereka ditempatkan didalam ruangan yang cukup luas dengan suhu kamar sekitar 30°C.

Masa observasi

Masa observasi binatang percobaan ialah sampai binatang tersebut berumur 1 tahun. Binatang percobaan yang setelah kurang lebih 4 bulan "forced breeding" tiap minggu masing-masing

diperiksa untuk mengetahui timbulnya tumor. Pertumbuhan besar tumor diukur dengan membandingkannya dengan gambar lingkaran yang garis tengahnya berukuran 1mm, 2mm, 4mm, 6mm, dan seterusnya dengan masing-masing berbeda garis tengahnya 2mm.

Semua binatang percobaan yang timbul tumor setelah mati, segera tumornya diambil dan dimasukkan kedalam formalin 4% kemudian dibuat sediaan mikroskopiknya.

Hasil

Jumlah seluruh mencit yang digunakan pada eksperimen I dan ke II ialah sebanyak 90 mencit. Setiap 2 ekor mencit betina dikawinkan dengan seekor mencit jantan, hingga jumlah mencit jantan yang diperlukan untuk perkawinan ini sebanyak 45 ekor.

Mencit-mencit yang mengalami perkawinan cara "forced breeding" ini digolongkan sebagai berikut:

1. BALB/c+ : yaitu golongan mencit strain BALB/c yang setelah lahir segera dipindahkan dan disusukan kepada mencit strain C3H.
2. AJ+ : yaitu golongan mencit AJ yang setelah lahir segera dipindahkan dan disusukan kepada mencit strain C3H.
3. AJ : yaitu golongan mencit AJ yang tidak ditulari MTV.
4. FI (C3H x BALB/c) : yaitu golongan mencit hasil perkawinan antara betina C3H dengan jantan BALB/c pada generasi yang pertama.
5. FI (C3H x AJ) : yaitu golongan mencit hasil perkawinan antara betina C3H dengan jantan AJ pada generasi yang pertama.
6. FI (BALB/c x C3H) : yaitu golongan mencit hasil perkawinan antara betina BALB/c dengan jantan C3H pada generasi yang pertama.
7. FI (AJ x C3H) : yaitu golongan mencit hasil perkawinan antara betina AJ dengan jantan C3H pada generasi yang pertama.

8. B.C. (F1(C3HxBALB/c x : yaitu golongan BALB/c) mencit betina hasil perkawinan antara betina C3H dengan jantan BALB/c pada generasi yang pertama dan kemudian dikawinkan dengan jantan BALB/c.
9. B.C. (FK(C3H x AJ)xAJ : yaitu golongan mencit betina hasil perkawinan antara betina C3H dengan jantan AJ pada generasi yang pertama dan kemudian dikawinkan dengan jantan AJ
10. B.C. (F1(BALB/cxC3H) x : yaitu golongan BALB/c) mencit betina hasil perkawinan antara betina BALB/c dengan jantan C3H pada generasi yang pertama dan kemudian dikawinkan dengan jantan BALB/c
11. B.C. (F1(AJxC3H)x : yaitu golongan AJ) mencit betina hasil perkawinan antara betina AJ dengan jantan C3H pada generasi pertama dan kemudian dikawinkan dengan jantan AJ.

Experimen I :

Kejadian tumor mamma mencit karena penu-laran MTV yang berasal dari betina C3H dapat kita lihat pada Tabel I.

Golongan mencit F1 (C3HxBalb/c), pada semua mencit betinanya timbul tumor dan rata-rata umur mencit yang bertumor adalah 226 hari. Sedangkan pada perkawinan resiproknya F1 (Balb/cxC3H), disemua mencit betinanya tidak timbul tumor sampai umur 1 tahun.

Kelompok mencit F1 (C3HxAJ), pada semua mencit betinanya timbul tomur dengan rata-rata umur mencit yang bertumor adalah 252 hari. Sebaliknya pada perkawinan resiproknya F1 (AJxC3H), seluruh mencit betinanya tidak bertumor sampai mencapai umur 1 tahun.

Hasili ni menunjukkan bahwa rata-rata umur mencit yang bertumor pada F1 (C3HxBalb/c) lebih rendah daripada rata-rata umur mencit yang bertumor pada F1 (C3HxAJ).

Kejadian yang sama dapat dilihat pada : Golongan mencit "back-cross", B.C. (C3HxBalb/c)xBalb/c) pada semua mencit betinanya timbul tumor dan rata-rata umur mencit yang bertumor adalah 210 hari. Sedangkan pada resiproknya B.C. (F1(Balb/cxC3H)xBalb/c) pada

Hasil Eksperimen I ialah :

Tabel 1. Kejadian tumor mamma pada mencit hibrid dan backcross :

	# mice.	Age 1 yr & Tumor	No. Tum.	Ave. Age & tumor
Hibrid dan backcross	Jumlah mencit	Jumlah mencit yang bertumor pada umur 1 tahun	Jumlah mencit yang tidak bertumor pada umur 1 tahun	Rata2 umur mencit yang bertumor (dalam hari)
I. ♀F1 (C3HxBalb/c)	5	5	—	226
♀F1 (Balb/cxC3H)	2	—	2	—
II. ♀F1 (C3HxAJ)	7	7	—	252
♀F1 (AJxC3H)	18	—	18	—
III. ♀B.C. (C3HxBalb/c)xBalb/c	2	2	—	210
♀B.C. (Balb/cxC3H)xBalb/c	3	—	3	—
IV. ♀B.C. (C3HxAJ)xAJ	4	4	—	319
♀B.C. (AJxC3H)xAJ	12	—	12	—

semua mencit betinanya tidak timbul tumor sebelum 1 tahun.

Kelompok mencit B.C. (F1(C3HxAJ)xAJ) di semua mencit betinanya timbul tumor dengan rata-rata umur mencit yang bertumor adalah 319 hari.

Sebaliknya pada perkawinan resiproknya B.C. (F1(AJxC3H)xAJ) diseluruh mencit betinanya tidak timbul tumor sampai mencapai umur 1 tahun.

Pendapatan ini mengesankan bahwa kejadian tumor pada mencit-mencit hibrid dan "back-cross" (yang ditulari) pada umumnya tinggi, sedangkan perbedaannya hanyalah terletak pada rata-rata umur mencit yang bertumor tersebut. Kemungkinan bahwa kejadian tumor yang tinggi karena terinfeksi mencit-mencit hibrid tersebut oleh MTV dan ini virus ditransmisikan melalui air susu induk keanak-anaknya.

Golongan mencit Balb/c+ dan AJ+ ialah yang mengalami "foster bursing" selama masa menyusui pada mencit betina C3H yang mengandung Bittner virus.

Rata-rata umur mencit yang bertumor pada Balb/c+ adalah 253 hari dan AJ+ ialah 297 hari.

Sebaliknya pada sejumlah mencit AJ tidak mengandung MTV yang hanya dilakukan "forced breeding" sebagai kontrolnya, ternyata bahwa dari 25 mencit betinanya tidak ada yang bertumor pada umur mencit kurang dari 1 tahun (Tabel II).

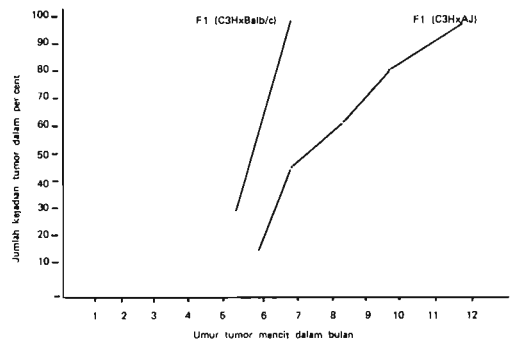
Hal ini membuktikan bahwa mencit AJ merupakan strain mencit yang berfrekwensi tumor mamma spontan yang rendah.

Menurut hasil-hasil yang diperoleh dapat memberikan gambaran kepada kita bahwa agaknya suseptibilitas mencit strain Balb/c lebih besar daripada mencit AJ terhadap MTV (dapat dilihat pada grafik 1).

Kedadaan ini menunjukkan juga bahwa faktor hospes memegang peranan penting didalam menentukan aktifitas biologik MTV terhadap timbulnya tumor.

Gen-gen yang bersifat resisten mungkin juga bersifat memperlambat timbulnya tumor mamma pada hibrid serta turunya dari strain C3H.

Grafik suseptibilitas mencit F1 (C3HxBALB/c) dan F1 (C3HxAJ) terhadap MTV yang berasal dari mencit strain betina C3H.



Experiment II :

Tabel. 2. Pengaruh "foster nursing" pada timbulnya tumor mamma

Jenis mencit strain	Disusun pada	No. of mice.			
		Jumlah mencit	Jumlah mencit yang bertumor pada umur 1 tahun	Jumlah mencit yang tidak bertumor pada umur 1 tahun	Rata2 umur bertumor dalam hari
1. ♀Balb/c	C3H	6	6	—	253
2. ♀AJ	C3H	6	6	—	297
3. ♀AJ	AJ.	25	—	25	—

Pembicaraan

Melihat hasil yang diperoleh dari percobaan ini, ternyata bahwa semua mencit hibrid hasil persilangan antara mencit betina C3H yang berfrekwensi tumor mamma tinggi dengan mencit jantan AJ dan Balb/c yang berfrekwensi tumor mamma rendah, serta backcrossnya, disemua mencit betinanya **timbul tumor mamma** dalam umur **kurang dari 1 tahun**. Tetapi sebaliknya semua turunan mencit hasil persilangan antara AJ dan Balb/c dengan jantan C3H, serta backcrossnya, didalam waktu yang sama **tidak** ada seekor mencit betinapun yang menderita tumor mamma spontan. Hasil ini sesuai seperti yang diperoleh STAFF JACKSON LAB (1933) dan KORTEWEG (1934) yang telah mencatat adanya perbedaan yang jelas terhadap timbulnya tumor mamma pada persilangan timbal balik antara strain bertumor mamma tinggi dan rendah. Pada percobaan dengan cara "foster nursing" ialah menyusukan anak mencit yang baru lahir dari strain AJ dan Balb/c pada mencit induk betina strain C3H yang beranak, ternyata pada mencit-mencit betina inipun dapat timbul tumor mamma dalam waktu kurang dari 12 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa **adanya faktor induk yang ditularkan keanak-anaknya** sehingga timbulnya tumor mamma, sedangkan **faktor jantannya kurang mempengaruhinya**.

Menurut BITTNER (1942 b) adanya 3 macam faktor yang mempengaruhi perkembangan tumor mamma yaitu :

1. faktor hormon.
2. faktor genetik.
3. suatu faktor "**extrachromosomal**" yang bertransmisi melalui air susu.

BITTNER (1936, 1940) dalam percobaannya telah menemukan adanya faktor **extrachromosomal** yang **ditularkan melalui air susu** induk keanak-anaknya

Percobaan ANDERVONT dan BRYAN (1944), diperoleh bahwa cairan filtrat yang tidak mengandung sel-sel, dibuat dari jaringan tumor mamma yang berasal dari strain mencit yang berfrekwensi tumor mamma tinggi, ternyata dapat menginduksi tumor mamma pada mencit strain lainnya. **Satu mencit betina terinfeksi** akan **mengakibatkan semua anak-anak** selanjutnya yang **terinfeksi**.

DMOCHOWSKI dkk. (1955), telah menemukan **partikel-partikel virus** pada air susu dan jaringan mammanya dari strain yang bertumor mamma tinggi. partikel-partikel ini dinamakan partikel B yang menggambarkan virus Bittner. Kemudian ternyata partikel B ini sanggup menginduksi tumor mamma pada strain tumor mamma rendah.

Suatu hal yang menarik ialah konsep penularan virus Bittner yang dikemukakan oleh GROSS (1940), kemungkinan-kemungkinan transmisi virus adalah sebagai berikut:

1. transmisi vertikal dan
2. transmisi horizontal.

Transmisi vertikal maksudnya ialah penularan virus dari induk keanak-anaknya, sedangkan transmisi horizontal artinya penularan virus tersebut terjadi antara individu-individu yang sekeluarga atau tidak sekeluarga dengan perantara-an vektor misalnya serangga (PROGOSSANTZ (1956). Menurut percobaannya MUCHLBOCK (1952) ternyata bahwa virus ini kadang-kadang bertransmisi juga melalui jantannya secara kopulasi. Hal ini bisa terjadi karena didalam cairan dari epididimis ditemukan adanya sejumlah virus. Suatu jenis virus lain yang dinamakan "**nodule inducing virus**" (NIV) ternyata virus ini mampu bertransmisi baik melalui jantan maupun betinanya (PITELKA 1964).

Mengenai pengaruh genetik pada transmisi virus menunjukkan bahwa **genotipe** dari betina adalah **sangat penting** didalam **menentukan susceptibilitas** terhadap timbulnya tumor mamma. Seperti terlihat pada tabel I dan pada grafik yang menggambarkan bahwa semua turunan yang ada hubungannya dengan strain Balb/c. maka timbulnya tumor mamma relatif lebih singkat daripada mencit yang ada hubungan keluarga dengan strain AJ, meskipun kedua turunannya kalau terkena MTV akan menimbulkan tumor mamma dalam frekwensi tinggi. Sesuai menurut ANDERVONT (1963), strain Balb/c betina adalah sangat peka terhadap virus Bittner. Ia menemukan pula bahwa turunan mencit asal perkawinan betina strain rendah dengan jantan strain tinggi, ternyata beberapa mencit hibrid betinanya mengandung virus.

Seperti diterangkan diatas hormon juga mempunyai pengaruh terhadap timbulnya tumor mamma, hormon-hormon ini yaitu **pro-laktin** dan **hormon** yang berasal dari **ovarium**. Bekerjanya hormon-hormon ini ialah untuk menstimulasi tumor mamma dan virusnya sendiri untuk mempercepat proses pembentukan tumor tersebut (MUCHLBOCK 1960).

Menurut MUCHLBOCK (1950 b), jumlah litter juga ada hubungannya dengan timbulnya tumor mamma.

Semua uraian diatas menerangkan tentang "viral carcinogenic" dimana virus tersebut menimbulkan mutasi pada sel-sel normal, sehingga mengakibatkan timbulnya tumor.

Virus yang bersifat karsinogen adalah berbeda dengan zat kimia atau fisika yang dapat menginduksi timbulnya tumor. Kemungkinannya ialah zat kimia tersebut dapat mengakibatkan sesuatu yang dinamakan "**latent cancer virus**" (PREHN 1966). Keadaan yang sama diperoleh oleh TOTH (1963) dengan dapat diisolasinya suatu "**oncogenic virus**" pada neoplasma yang **diinduksi dengan zat kimia**. GROSS (1958) juga telah berhasil mengisolasi virus yang menimbulkan leukemia setelah diberi penyinaran.

Mengenai perkawinan "forced breeding" menurut "BAGG (1936)" akan menyebabkan timbulnya tumor mamma lebih tinggi daripada betina yang dibreeding secara biasa.

Keterangan-keterangan ini menunjukkan adanya berbagai faktor yang saling mempengaruhi terhadap timbulnya tumor tersebut.

Hasil-hasil yang kami peroleh pada percobaan ini setelah masa observasi selesai, jumlahnya sangat minimal dan agak menyukarkan perhitungannya. Keadaan ini disebabkan berbagai macam faktor antaranya fertilitas mencit yang menurun, jumlah kematian yang tinggi, terlepas dan lain lain.

Meskipun demikian dengan bahan yang minimal ini dapatlah memberikan gambaran tentang transmisi virus pada turunan-turunannya, dan akan membuka jalan bagi penelitian penyakit kanker selanjutnya.

Ringkasan

Percobaan penularan virus tumor mamma (MTV) pada mencit C3H dan turunannya telah dibicarakan diatas.

Hasilnya menunjukkan bahwa MTV bertransmisi melalui air susu induknya dan semua turunan yang terinfeksi MTV akan mengakibatkan timbulnya tumor mamma dalam waktu kurang dari 12 bulan, sedangkan jantannya kurang mampu untuk menularkan MTV tersebut. Pada observasi ini diperoleh gambaran bahwa strain AJ adalah tergolong mencit yang berfrekwensi tumor mamma rendah.

Membandingkan susseptibilitas antara strain AJ dan Balb/c, agaknya mencit strain AJ ini kurang suseptible terhadap MTV dari pada strain Balb/c, meskipun keduanya memperlihatkan frekwensi tumor mamma tinggi apabila terinfeksi oleh MTV.

Summary

The transmission of MTV on C3H strain of mice and its descendant was discussed. The results showed that MTV was transmitted through the mother's milk and all litters could develop mammary tumor when infected by that MTV before the age of one year.

Our observation showed that AJ was a low mammary tumor strain.

Comparing the susceptibility to MTV between AJ and Balb/c strains, it seemed that Balb/c was more susceptible than AJ, although both strains were susceptible to the development of mammary tumors when infected by MTV.

KEPUSTAKAAN

Andervont, H.B. and W.R. Bryan, (1964) Properties of the mouse mammary tumor agent.

J. Nat. Cancer Inst., 8, 227-233

Andervont, H.B. (1963) In Utero Transmission of the mouse mammary tumor agent J. Nat.

Cancer Inst., 31, 261-272

Bagg, H.J. (1936b) Further studies on the relation of functional activity to mammary carcinoma in mice. Amer J. Cancer, 27, 542-549

Bittner, J.J. (1936) Some possible affects of nursing on the mammary gland tumor inci-

- dence in mice. *Science*, 84, 162
- Bittner, J.J. (1940) Possible method of transmission of susceptibility to breast cancer in mice. *Amer J. Cancer*, 39, 104-113
- Bittner, J.J. (1942a) Observation on the genetics of susceptibility for the development of mammary Cancer in mice. *Cancer Res.* 2, 540-545
- Bittner, J.J. (1942b) Possible relationship of estrogenic hormones genetic susceptibility, and milk influence in the production of mammary cancer in mice. *Cancer Res*, 2, 710-721
- Dmocheeski, L., C.D. Haagensen and D.H. Møore, (1955) Studies of sections of normal and malignant cells of high and low cancer strain mice by means of lectronmicroscope. *Acta Un. Inst. Cancer* 11, 640-645
- Gross, L. (1949) The "vertical epidemic" of mammary carcinoma in mice. Its possible implications for the problem of cancer in general. *Surg. Gynec. Obstr.* 88, 295-308
- Gross, L. (1958a) Attempt to recover filtrable agent from X - Ray induced leukemia. *Acta Haem.*, 19, 353-361
- Gunardjono, N.G. Suryadhana dan Rukmono (1964) Berita singkat mengenai pengalaman dengan transplantasi tumor pada mencit M.K.I., 14, 14-22
- Korteweg, R. (1934) Proefondervindelijke onderzoekingen aangaande erfelijkheid van kanker. *Nederland Tijds, Geneek.* 53-44
- Korteweg, R. (1936a) On the manner in which the disposition to carcinoma of the mammary gland is inherited in mice, *Genetica* 18, 350-371
- Korteweg, R. (1940a) Herdity of cancer of the mammary gland in mice. *Acta Un. Int. Cancer* 5, 78-82
- Little, C.C., (1947) The genetics of cancer in mice. *Biological Reviews*: 22, 315-343
- Muchlbock, O., (1950a) Mammary tumor agent in the sperm of high-cancer-strain mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, 10, 861-864
- Muchlbock, O., (1950b) Note on the influence of the number of litters upon the incidence of mammary tumors in mice.
- Muchlbock, O., (1952) Studies on the transmission of the mouse mammary tumor agent by the male parent. *J. Nat. Cancer Inst.*, 12, 819-837
- Muchlbock, O. and L.M. Boot (1960) Natural factor influencing host response. *N.G. I. Monogr.* 4, 129-140
- Pitelka, D.E., H.A. Bern, S. Nandi and K.B. De Ome, (1964) On the significance virus-like particles in mammary tissues of C3H of mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 33, 867-885
- Prehm (1966) : Specific tumor antigens and the role of viruses in the etiology of tumors. Burdette W.J. (ed) : viruses inducing cancer. Press, Salt Lakecity Univ. Utah pp. 169-173
- Progossiantz, H. (1956) Some data on the experimental studies of the nature of mammary cancer carried out in the Soviet Union. *Acta un.Int. Cancer*, 12, 690-700
- Staff of Roscoe B. Jackson memorial laboratory, (1933) The existance of non-chromosomal influence in the incidence of mammary tumors in mice. *Science* 78, 465-466
- Strong L.C. (1942) The orogin of some inbred mice cancer *Research*, 2, 531-539
- Tóth, B. (1963) Development of malignant lymphomas by cell-free filtrates prepared from a chemically induced mouse lymphoma. *Proc. Soc. Exp.Biol. Med.*, 112, 873-875
- Wright, S., (1921) Systems of mating. *Genetics*, 6, 111-178
- Wright, S., (1922) Coefficients of inbreeding and Relationship. *Amer. Nat.*, 56, 330-338