ORIGINAL ARTICLE

Association between Epstein-Barr Virus and Breast Carcinoma

Zahra Tahmasebi Fard[1],
Farzaneh Tafvizi[2],
Leyla Khojareh[3]

[1] Department of Biology, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Roudehen, Iran
[2] Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran
[3] Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received, January 11, 2012; Accepted, November 26, 2012)

Abstract

Background and purpose: Breast cancer is one of the most common malignancies in women and early diagnosis of this cancer is a key element for successful treatment. Breast cancer is a multistep disease in which a virus can play a role. Epstein-Barr Virus (EBV) is identified as an important factor in human cancer. This study investigated the relationship between EBV and breast cancer.

Materials and methods: Sixty seven paraffin-embedded tissue blocks of breast cancer were used and 53 paraffin blocks of non-cancerous breast tissue (26 fibroadenoma and 27 fibrocystic) were collected as the controls. DNA was extracted using the Roche kit, then all samples were analyzed for the presence of beta-globin gene and suitable samples were evaluated for the existence of DNA-EBV through Polymerase Chain Reaction (PCR). X^2 test of homogeneity and SPSS ver.15 were used to analyze the data.

Results: Two cases negative for beta-globin gene in paraffin-embedded tissue blocks of breast cancer were excluded from the study. EBV was detected by PCR in 23 (35.38%) cases of breast cancer specimens and in 11 (20.75%) cases among the control samples (7 fibroadenoma and 4 fibrocystic). From the total of 118 samples 34 cases (81.28%) were found positive.

Conclusion: This study found significant correlation between EBV infection and breast cancer. Further epidemiological, biological and molecular assessments are needed to confirm the possible association between this virus and the process of carcinogenesis.

Keywords: Breast cancer, Epstein-Barr Virus, Polymerase Chain Reaction

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(95): 85-91 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۵ آذر سال ۱۳۹۱ (۹۱-۸۵)

رابطه ویروس اپشتن بار با سرطان پستان

زهرا طهماسبی فرد[۱]
فرزانه تفویضی[۲]
لیلا خجاره[۳]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی زنان در جهان می‌باشد. تشخیص زود هنگام این سرطان عامل کلیدی برای درمان آن است. سرطان پستان یک بیماری چند مرحله‌ای است که ویروس می‌تواند در آن نقش بازی کند. EBV به‌عنوان یک عامل مهم در ایجاد سرطان‌های انسان شناخته شده است. این مطالعه با هدف تعیین رابطه بین EBV و سرطان پستان انجام شد.

مواد و روش ها: ۶۷ بلوک پارافینی از بافت سرطان پستان و ۵۳ بلوک پارافینی بافت غیر سرطانی پستان (۲۶ نمونه فیبروآدنوما و ۲۷ نمونه فیبروسیستیک) به‌عنوان شاهد جمع‌آوری شدند. پس از استخراج DNA با کیت (شرکت Roche)، همه نمونه‌ها برای حضور ژن بتاگلوبین بررسی شدند و نمونه‌های مناسب برای وجود DNA-EBV با روش PCR (Polymerase Chain Reaction) مورد ارزیابی قرار گرفتند و داده‌ها با آزمون های آماری آنالیز شدند.

یافته‌ها: از ۶۷ نمونه بافت سرطان پستان ۲ مورد برای ژن بتاگلوبین منفی بودند و کنار گذاشته شدند. سایر نمونه‌ها از ۶۵ نمونه سرطان پستان ۲۳ مورد (۳۵/۳۸ درصد) و از ۵۳ نمونه شاهد ۱۱ مورد (۲۰/۷۵ درصد) (فیبروآدنوما ۷ مورد (۲۶/۹۲ درصد) و فیبروسیستیک ۴ مورد (۱۴/۸۱ درصد) برای DNA-EBV مثبت بودند. در مجموع از ۱۱۸ نمونه بررسی شده ۳۴ مورد (۲۸/۸۱ درصد) مثبت مشاهده شد از لحاظ آماری شاخص کرامر برای عفونت EBV در نمونه‌های سرطانی و شاهد ۰/۴۶ بود که نشان دهنده رابطه معنی‌دار است (p =۰/۰۱).

استنتاج: از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری بین عفونت EBV و سرطان پستان وجود دارد. برای اثبات رابطه احتمالی اپشتن بار ویروس با سرطان پستان نیاز به بررسی‌های اپیدمیولوژیکی، بیولوژیکی و مولکولی است تا مکانیسم دخالت این ویروس در فرایند سرطان‌زایی روشن شود.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، اپشتن بار ویروس، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

مقدمه

در حال حاضر سرطان پس از بیماری‌های قلبی-عروقی، دومین علت مرگ را به خود اختصاص داده است(۱). سرطان پستان دومین عامل مرگ ناشی از سرطان‌ها به شمار می‌رود تقریباً از هر ۸ زن، یک نفر مبتلا به سرطان پستان می باشد که در اغلب اوقات منجر به برداشتن کامل بافت پستان، شیمی درمانی، پرتو درمانی و هورمون درمانی می گردد(۲). سرطان پستان، یک نوع سرطان به وجود آمده از بافت پستان است که

مؤلف مسئول: زهرا طهماسبی فرد- رودهن: بلوار امام، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی E-mail: Ztahmasebi@riau.ac.ir
۱. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، رودهن، ایران
۲. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، پرند، ایران
۳. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۰/۱۰/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۰/۱۲/۱۳ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۹/۶

عمدتاً لایه درونی غده‌های شیر یا لوبول‌ها (مجاری برای انتقال شیر) را درگیر می‌کند(۳). فاکتورهای اولیه خطر برای ایجاد سرطان شامل، سن(۴)، عدم باروری یا شیردهی(۵)، سطوح بالای هورمون‌ها(۶، ۷)، نژاد، وضعیت اقتصادی و کمبود ید در رژیم غذایی گزارش شده‌است(۱۰-۸). محققین به دنبال مشخص کردن سایر مسیرهای ایجاد کننده بیماری هستند.

سرطان پستان یک بیماری چند مرحله‌ای است که ویروس‌ها می‌توانند در یکی از این چند مرحله از فرایند بیماری‌زایی، نقش داشته باشند(۱۱). ویروس‌ها در گسترش انواع سرطان‌های مختلف، نقش دارند(۱۲). اخیراً تئوری اتیولوژی ویروسی در مورد فیزیوپاتولوژی سرطان پستان مطرح شده است. به‌علاوه نظریاتی در مورد القاء سرطان به‌وسیله عوامل عفونی متعدد با سرکوب کردن سیستم ایمنی از طریق انتقال از حیوان به انسان یا تأثیر مستقیم یا غیر مستقیم بر انکوژن‌ها مطرح شده است(۱۳). مهم‌ترین DNA ویروس‌هایی که به‌عنوان انکوژنیک در انسان‌ها شناخته شده‌اند شامل ویروس هپاتیت B، پاپیلوما ویروس‌ها و EBV می‌باشند(۱۱). EBV یکی از هشت هرپس ویروس انسانی است که اولین بار به‌وسیله Epstein و Barr در سال ۱۹۶۴ شناسایی شد. محققین آن‌را عامل لنفوما که در بخش‌های خاصی از آفریقای شرقی شایع بود، می‌دانستند. علایم بالینی این لنفوما نیز توسط Dennis Burkitt بیان شد(۱۴). علاوه بر لنفومای بورکیت آفریقایی در لنفومای مرتبط با ایدز و لنفومای هوچکین در بیماران پیوندی نیز شناسایی شد. این DNA ویروس انکوژنیک، مرتبط با سایر بدخیمی‌ها نظیر سرطان ریه، سرطان معده(۱۱) سرطان‌هایی شبیه لنفواپی تلیال در غدد بزاقی و تیموس(۱۶،۱۵) و لنفومای T-cell نیز شناخته شده است(۱۶).

اپشتن بار ویروس در شیر انسان وجود داشته، می‌تواند پس از انتقال DNA-EBV رشد سلول‌های شیری انسان را تحریک کند از طرف دیگر سلول‌های اپی‌تلیال نرمال پستان نیز با تماس مستقیم با این ویروس، آلوده می‌شوند(۱۷). ظاهراً مکانیسم‌های انکوژنیک EBV در سلول‌های لنفاتیک (منتهی به لنفوما می‌شوند) و سلول‌های اپی‌تلیال (که منجر به سرطان بینی- حنجره و سایر سرطان‌ها می‌شوند) از یکدیگر متفاوت است(۱۷). بیش از ۹۰ درصد جمعیت جوان دنیا به این ویروس آلوده می باشند. افراد آلوده مدت طولانی از زندگی خود، حامل این ویروس هستند. EBV از طریق تماس بزاقی منتقل شده، در طی عفونت حاد، اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی مطبق حنجره را آلوده می‌کند اما بعد در طی عفونت پنهان در درون لنفوسیت‌های B قرار می‌گیرد(۱۸). ارتباط بین EBV و سرطان پستان هنوز مورد بحث است. برخی گزارشات شیوع EBV در سرطان پستان را تابیش از ۲۱-۵۱ درصد مطرح می‌کنند در حالی‌که سایر محققین قادر به شناسایی آن در نمونه‌های بافت سرطانی پستان نبوده‌اند(۱۸).ارتباط اتیولوژیکی بین EBV و بیماری تاکنون مشخص نشده است و نقش آن در ایجاد تغییر شکل سلول‌ها ناشناخته باقی مانده است. در این مطالعه، شناسایی ویروس در نمونه‌های سرطان پستان و نمونه‌های طبیعی بافت پستان به روش PCR انجام شده است تا مشخص شود که آیا ویروس در اتیولوژی سرطان پستان بیماران ایرانی نقش دارد یا خیر؟ تا در صورت مثبت بودن نتایج از آن بتوان برای پیشگیری، تشخیص و درمان نیز استفاده کرد.

مواد و روش ها

تهیه نمونه و استخراج DNA

۶۷ نمونه بلوک پارافینه سرطان پستان و ۵۳ نمونه بلوک پارافینه بافت غیر سرطانی پستان (فیبروآدنوما و فیبروسیستیک) به‌عنوان شاهد از بیمارستان‌های امام خمینی (ره)، بوعلی و ۱۳ آبان در تهران جمع‌آوری شدند. نمونه‌های غیر سرطانی مربوط به افرادی بودند که به هیچ نوع بدخیمی در هیچ جای بدن مبتلا نبودند. بلوک‌های انتخاب شده مربوط به سال‌های ۱۳۸۴ تا

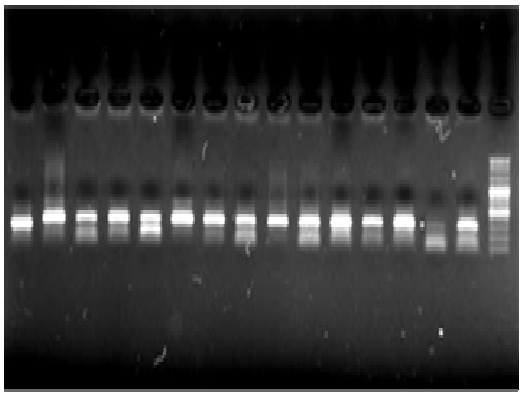
۱۳۸۹ شمسی بودند و افراد جراحی شده میانگین سنی ۴۸ سال (حداقل ۳۳ سال و حداکثر ۵۶ سال) را داشتند. دامنه سنی افراد شاهد انتخاب شده نیز، با موارد سرطانی مشابه بود. با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌های بسیار نازک ۱۰ میکرونی به تعداد ۴ عدد از بلوک‌های پارافینی تهیه شد و در میکروتیوب‌های ۱/۵ میلی‌لیتری اپندورف فاقد DNase/RNase ریخته شد. برای هر نمونه از دستکش یک‌بار مصرف، تیغ و اپلیکاتور نو استفاده گردید. بعد از دپارافینه کردن با Xylene و اتانول مطلق، DNA با استفاده از کیت استخراج شرکت Roche[1] مطابق با دستور کار ارائه شده توسط شرکت، استخراج گردید. روش استخراج به این ترتیب بود که ابتدا بافت‌های دپارافینه در ۱۰۰ میکرو لیتر بافر لیز کننده بافت، ۱۶ میکرو لیتر SDS ۱۰ درصد و ۴۰ میکرو لیتر پروتئیناز K در ۵۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند تا بافت کاملاً لیز شود. بعد از افزودن ۳۲۵ میکرو لیتر Binding Buffer و ۳۲۵ میکرولیتر اتانول مطلق، مخلوط بر روی ستون برده شد. سپس سه بار شستشو برای برداشتن مواد اضافی به کمک بافر شستشو انجام گرفت. DNA چسبیده به ستون با ۵۰ میکرو لیتر بافر Eluted شستشو داده شد و تا زمان انجام PCR در فریز ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

ارزیابی خلوص و کیفیت DNA استخراج شده

مقدار و خلوص DNA استخراج شده با استفاده از فتونا نومتر (IMPLEN GmbH, Germany) تعیین شد. نسبت جذب نوری (Optical Density: OD) طول موج‌های ۲۶۰ نانومتر به ۲۸۰ نانومتر سنجیده شد و نمونه‌هایی که این نسبت را در حدود ۱/۷ تا ۲ داشتند برای انجام PCR استفاده شدند. از طرف دیگر حدود ۲ میکرو لیتر از هر نمونه بر روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد برده شد تا آلودگی‌های احتمالی مشاهده شوند.

تکثیر ژن بتاگلوبین

پس از استخراج DNA، تمامی نمونه‌ها با پرایمرهای GH20, PCO4 ژن بتاگلوبین با ترادف‌های F:5´-GCTCGGTGCCTTTAGTGATGG-3´ و R:5´-CGATCCTGAGACTTCCACACTG-3´ PCR شدند تا قطعه‌ای به‌طول ۲۵۰ جفت بازی بر روی ژل مشاهده شود. نمونه‌های مناسب برای انجام تکثیر PCR از روی تکثیر ژن بتاگلوبین تعیین شدند. تکثیر قطعات این ژن مناسب بودن محیط واکنش را برای انجام PCR نشان می‌داد. برای انجام واکنش، مخلوط ۲۰ میکرو لیتری برای هر نمونه تهیه شد. ابتدا در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵ دقیقه گرم شدند و سپس برای ۴۵ چرخه تحت فرایند PCR شامل تخریب در ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمرها در ۶۶ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه و طویل شدن قطعه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه قرار گرفتند سپس در انتها برای یک چرخه نیز در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه قرار داده شدند. محصولات PCR جهت تأیید، بر روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد الکتروفورز شدند تا باند ۲۵۰ جفت بازی مشاهده شود (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: نشان دهنده تکثیر بتا گلوبین در نمونه‌های سرطانی و شاهد: چاهک ۱ تا ۱۰ نمونه های سرطانی، چاهک ۱۱ تا ۱۵ نمونه های غیر سرطانی (شاهد)، چاهک ۱۶ مارکر

1. Roche-Diagnostics Indianapolis, IN

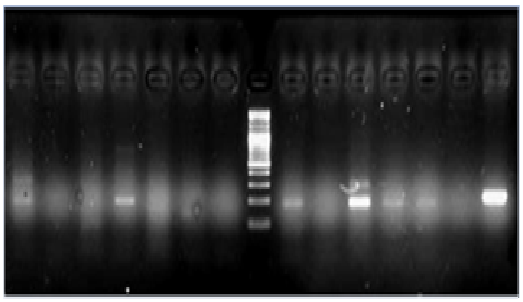
انجام واکنش PCR برای شناسایی EBV

تمامی نمونه‌های بتاگلوبین مثبت، برای شناسایی EBV-DNA تکثیر شدند. برای هر نمونه، در یک میکرو تیوب ۰/۲ میلی‌لیتری، ۱۲/۵ میکرو لیتر Master mix (شرکت Ampliqon, Denmark)، ۱ میکرو- لیتر از هر یک از پرایمرهای رفت و برگشت و DNA۱µg استخراج شده ریخته شد، سپس با آب مقطر حجم نهایی واکنش به ۲۰ میکرو لیتر رسانده شد و پس از اطمینان از محکم بسته شدن درب تیوب‌ها، آن‌ها در دستگاه ترموسایکلر قرار گرفتند. هر چرخه تکثیری با پرایمرهای اختصاصی EBV (F: 5´-AGT CTG GGA AGA CAA CCA CA-3´ & R: 5´-CCC GCC TAC ACA CCA ACT AT-3´) شامل، مرحله تخریب اولیه با دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای پنج دقیقه و ۴۰ چرخه شامل تخریب دو زنجیره در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، چسبیدن پرایمرها در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و طویل شدن در ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و در انتها مجدداً در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۵ دقیقه باقی می‌ماندند تا اطمینان حاصل شود که کاملاً محصول طویل شده است. سپس محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد که به آن رنگ اتیدیوم بروماید نیز افزوده شده بود، الکتروفورز شدند تا قطعات bp ۲۱۰ بر روی ژل آشکار گردد. در تمامی مراحل برای شناسایی آلودگی‌های احتمالی از کنترل مثبت (ویروس جدا شده از رده سلولی Lymphoblastoid) و کنترل منفی (آب به‌جای DNA) استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از تکثیر ژن بتاگلوبین نشان داد که از ۶۷ نمونه سرطان پستان ۲ نمونه از لحاظ کیفی جهت تست PCR مناسب نبودند. تمامی DNA های مناسب، با پرایمرهای EBV تکثیر شدند. نتایج بیانگر این بود که از ۶۵ نمونه بافت سرطان پستان ۲۳ مورد (۳۵/۳۸ درصد) و از ۵۳ نمونه شاهد ۱۱ مورد (۲۰/۷۵ درصد) مثبت شدند. نمونه‌های شاهد در دو گروه فیبروآدنوما و فیبروسیستیک قرار داشتند. ۲۶ نمونه فیبرو آدنوما جمع‌آوری شده بود که از این تعداد ۷ مورد (۲۶/۹۲ درصد) مثبت شدند. از ۲۷ نمونه فیبروسیستیک نیز ۴ مورد (۱۴/۸۱ درصد) حاوی DNA-EBV بودند. در مجموع از کل نمونه‌های بررسی شده که شامل ۱۱۸ نمونه بود ۳۴ مورد (۲۸/۸۱ درصد) با روش PCR مثبت شدند. در تصویر شماره ۲ تعدادی از نمونه‌های مثبت و منفی در کنار کنترل مثبت (ویروس جدا شده از رده سلولی Lymphoblastoid) و کنترل منفی (از آب به‌جای DNA استفاده شد) نشان داده شده‌اند.

برای آنالیز آماری داده‌ها، از آزمون X^2[1] همگونی استفاده شد و با اطمینان ۹۹ درصد مشخص شد که بین ویروس اپشتین بار و سرطان پستان رابطه وجود دارد.



تصویر شماره ۲: نشان دهنده نتایج حاصل از تعدادی نمونه مثبت و منفی بیماران سرطانی و شاهد: از چاهک ۱ تا ۶: نمونه‌های شاهد (شماره ۱و ۴ مثبت و بقیه منفی)، چاهک ۷: نمونه کنترل منفی، چاهک ۸: مارکر، از چاهک ۹ تا ۱۴ نمونه بیماران سرطانی (شماره ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۳ مثبت و بقیه منفی)، چاهک ۱۵ : نمونه کنترل مثبت (DNA تخلیص شده ویروس)

بحث

احتمال این‌که ویروس‌ها بتوانند در اتیولوژی سرطان پستان نقش داشته باشند اولین بار به‌وسیله

۱. X2 = ۲۵/۱۵ در سطح ۰/۰۱ بزرگتر از مقدار بحرانی با درجه آزادی ۱ بود

Bittner و همکاران (۱۹۳۶) مطرح شد(۱۹). آن‌ها در شیر موش فاکتور ناشناخته‌ای را یافتند که می‌توانست سرطان پستان را در بزرگسالی به‌وجود آورد. این فاکتور ناشناخته بعدها تومور ویروس پستان موش (Mouse mammary tumor virus) نام گرفت(۱۷). نقش ویروس‌ها در سرطان پستان از زمان شناسایی این ویروس مطرح شد ولی توالی ژنوم ویروس‌هایی که در انسان‌ها یافت شدند، نشان نمی‌داد که بتوانند مستقیماً در سرطان‌زایی نقش داشته باشند(۱۲). در تحقیقی که توسط Speck و همکاران (۲۰۰۳) انجام شد بر روی ۲۲ رده سلولی به‌دست آمده از سرطان پستان وجود EBV با روش PCR مورد بررسی قرار گرفت ولی در هیچ‌کدام از نمونه‌ها DNA ویروسی پیدا نشد(۲۰). آن‌ها دلیل منفی بودن نتایج خود را این‌گونه توجیه کردند که ویروس می‌تواند در انکوژنیستیه شرکت کند سپس آن‌جا را ترک نماید یعنی با مکانیسم Hit and Run عمل نماید. مشاهده EBV به شکل اپی‌زوم پایدار و کاهش ویروس در رده‌های سلولی تغییر شکل یافته بدون آن‌که فنوتیپ تغییر شکل یافتگی آنها کاهش یابد، نشان دهنده این است که نقش EBV را در بسیاری از تومورهای ویروس منفی، نمی‌توان نادیده گرفت(۲۰،۲۱).

در بررسی Sherman و همکاران ۱ مورد از ۱۱۵ مورد بررسی شده از سرطان پستان برای EBV مثبت شد. این یافته با نتایجی که تا ۴۸ درصد مثبت گزارش شده بود، مغایرت داشت. آن‌ها دو دلیل برای بالا بودن نتایج مثبت سایرین مطرح کردندکه یکی آلودگی پنهان لنفوسیت‌ها به EBV بود زیراکه PCR نمی‌تواند بین سلول‌های نئوپلاستیک و لنفوسیت‌های آلوده تمایز قائل شود و دیگری استفاده از چرخه‌های بالای تکثیر تا حد ۸۰ چرخه بود که سبب به‌وجود آمدن نتایج مثبت بیشتری می‌شود(۲۲). در مجموع شواهد خاصی از ارتباط بین EBV و سرطان پستان با شناسایی ژن‌های EBV در سرطان‌های پستان به‌دست آمده است. حدود ۲۷ مطالعه بر روی EBV و سرطان پستان انجام شده که ۲۲ مورد بر اساس آنالیز PCR بوده است. سکانس‌های EBV در ۱۸ مورد از این مطالعات شناخته شده است. ۵ مورد از این مطالعات بر اساس ایمنوهیستوشیمی IHC و تکنیک‌های In situ هیبریداسیون ISH بوده که EBV در هیچ‌کدام از این مطالعات شناسایی نشده است. فقط در سه مطالعه از بافت‌های نرمال پستان زنان به‌عنوان کنترل استفاده شده، EBV در دو مورد از این مطالعات شناسایی نشد و در یک مورد از آن‌ها ۲۳ درصد در نمونه‌های سرطانی و ۳۵ درصد نمونه‌های کنترلی تشخیص داده شده است. از آن‌جا که ارزیابی ویروس با تکنیک‌هایی که بر پایه شناسایی پروتئین‌های ویروسی است، به دو دلیل لود پایین ویروس و این‌که EBV در حالت نهفته حداقل بیان پروتئینی را دارد، مشکل می‌باشد(۱۷) بنابراین ما از روش PCR استفاده کردیم. نتایج به‌دست آمده از این تحقیق، مشابه نتایج به‌دست آمده توسط محققین دیگر نظیر Mazouni و همکاران (۲۰۱۱) که (۳۳/۲ درصد موارد مثبت شناسایی کردند) (۲۳) Perkins و همکاران (۲۰۰۶) (۴۶ درصد مثبت گزارش کردند(۲۴)، Bonnet و همکاران (۱۹۹۹) (در ۵۱ درصد از تومورها مثبت شناسایی شده) بوده و حتی در گزارش دیگری که توسط Arbach و همکاران (۲۰۰۶) ارائه شده، تعداد کپی‌های ژنوم EBV در نمونه‌های سرطان پستان محاسبه شده است(۱۶،۱۵). یافته‌های ما نشان می‌دهد که احتمالاً اپشتن بار ویروس را می‌توان به‌عنوان یکی از عوامل آلودگی موجود در بافت‌های پستان در نظر گرفت. بررسی‌های بیشتر اپیدمیولوژیکی، بیولوژیکی و مولکولی لازم است تا مکانیسم دخالت این ویروس در فرایند سرطان‌زایی روشن شود. با توجه به افزایش تعداد بیماری‌های مرتبط با عفونت EBV، تولید واکسن بر علیه این ویروس اهمیت زیادی پیدا می‌کند تا از این طریق از بیماری‌ها یا بدخیمی‌های مرتبط با این ویروس پیشگیری کرد.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن و حمایت‌های ریاست محترم آن واحد جناب آقای دکتر حیدری انجام گرفت. ضمناً از معاونت محترم پژوهشی بیمارستان‌های امام خمینی(ره)، بوعلی و سیزده آبان تهران که در تهیه نمونه‌های آزمایشگاهی کمال همکاری را داشتند و کلیه کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Godazandeh GHA, Khani H, Khalilian AR, Âtarod Z, Firozjaee MA, Partovi A, et al. Knowledge and practice of above 15 years old females towards breast cancer prevention in Sari township, 2004. J Mazandaran Univ Med Sci 2006; 16(52): 64-76.
2. Heravi Karimovi M, Pourdehqan M, Jadid Milani M, Foroutan SK, Aieen F. Study of the effects of group counseling on quality of sexual life of patients with breast cancer under chemotherapy at Imam Khomeini Hospital. J Mazandaran Univ Med Sci 2006, 16(54): 43-51.
3. Sariego J. Breast cancer in the young patient. Am Surg 2010; 76(12): 1397-1400.
4. Steiner E, Klubert D. Assessing Breast Cancer Risk in Women. Am Fam Physician 2008; 78(12): 1361-1366.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002; 360(9328): 187-95.
6. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med 2006; 354(3): 270-282.
7. Santoro E, DeSoto M, Hong Lee J. Hormone Therapy and Menopause. National Research Center for Women & Families. 2009; Available from: http://www.center4research.org. Accessed September 29, 2012.
8. Venturi S. Is there a role for iodine in breast diseases? Breast 2001; 10(5): 379-382.
9. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005; 10(2): 189-196.
10. Stoddard FR 2nd, Brooks AD, Eskin BA, Johannes GJ. Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line: evidence for an anti-estrogen effect of iodine. Int J Med Sci 2008; 5(4): 189-196.
11. Labrecque LG, Barnes DM, Fentiman IS, Griffin BE. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. Cancer Res 1995; 55(1): 39-45.
12. Glaser SL, Hsu JL, Gulley ML. Epstein-Barr virus and breast cancer: state of the evidence for viral carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(5): 688-697.
13. Mazouni C, Fina F, Romain S, Ouafik L, Bonnier P, Brandone JM, et al. Epstein-Barr virus as a marker of biological aggressiveness in breast cancer. Br J Cancer 2011; 104(2): 332-337.
14. Lin JC. Antiviral Therapy for Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. Tzu Chi Med J 2005; 17: 1-10.
15. Arbach H, Viglasky V, Lefeu F, Guinebretière JM, Ramirez V, Bride N, et al. Epstein-Barr virus (EBV) genome and expression in breast cancer tissue: effect of EBV infection of breast cancer cells on resistance to paclitaxel (Taxol). J Virol 2006; 80(2): 845-853.
16. Bonnet M, Guinebretiere JM, Kremmer E, Grunewald V, Benhamou E, Contesso G, et al. Detection of Epstein-Barr virus in

invasive breast cancers. J Natl Cancer Inst 1999; 91(16): 1376-1381.
17. Lawson JS, Heng B. Viruses and Breast Cancer. Cancers 2010; 2(2): 752-772.
18. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. Clin Cancer Res 2004; 10(3): 803-821.
19. Bittner JJ. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. Science 1936; 84: 162.
20. Speck P, Callen DF, Longnecker R. Absence of the Epstein-Barr virus genome in breast cancer-derived cell lines. J Natl Cancer Inst 2003; 95(16): 1253-1255.
21. Ambinder RF. Gammaherpesviruses and "Hit- and-Run" oncogenesis. Am J Pathol 2000; 156(1): 1-3.
22. McCall SA, Lichy JH, Bijwaard KE, Aguilera NS, Chu WS, Taubenberger JK. Epstein-Barr virus detection in ductal carcinoma of the breast. J Natl Cancer Inst 2001; 93(2): 148-150.
23. Mazouni C, Fina F, Romain S, Ouafik L, Bonnier P, Brandone JM, et al. Epstein-Barr virus as a marker of biological aggressiveness in breast cancer. Br J Cancer 2011; 104(2): 332-337.
24. Perkins RS, Sahm K, Marando C, Dickson-Witmer D, Pahnke GR, Mitchell M, et al. Analysis of Epstein-Barr virus reservoirs in paired blood andbreast cancer primary biopsy specimens by real time PCR. Breast Cancer Res 2006; 8(6): 1-8.