

Investigation of Serum Levels of Epstein-Barr virus VCA-IgG Antibodies in Gastric Cancer Patients in Ardabil, North West Iran, during 2023-2024: A Brief Report

Faraz Malek Bagali^{1, 2},
Hamidreza Hanifezadeh³,
Peyman Azghani¹,
Firuz Amani⁴,
Chiman Karami¹

¹ Department of Microbiology, Parasitology, and Immunology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

² Students Research Committee, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

³ Medical students in Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

⁴ Department of Community Medicine School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

(Received May 13, 2025; Accepted October 19, 2025)

Abstract

Background and purpose: Gastric cancer (GC) is one of the most common cancers worldwide. Many environmental factors have been identified as potential risk factors for gastric cancer. However, *Epstein-Barr virus (EBV)* has been suggested to indirectly contribute to GC pathogenesis. Due to limited information about the etiologic role of *EBV* in gastric cancer, in this cross-sectional study, the serum levels of IgG antibodies against the viral capsid antigen (VCA-IgG) of EBV in GC patients in Ardabil city were measured.

Materials and methods: This cross-sectional study included a total of 184 participants, 92 gastric cancer patients, and 92 healthy individuals as the control group. Demographic and pathological data were recorded, and Serum samples were collected to measure the VCA IgG antibody levels.

Results: Among the 184 participants, 92 had gastric cancer, and 92 had chronic gastritis as the control group. In total, 108 (7.58%) were male and 76 (3.41%) were female. In terms of blood group, the most common type was A (44%) and the least common was B (6.7%) in both the patient and control groups. Serum VCA-IgG testing showed that among gastric cancer patients, 37 patients were positive and 55 patients were negative, while in the control group, 41 patients were positive and 51 patients were negative ($p=0.02$). *Helicobacter pylori* testing showed that 105 participants were positive and 79 were negative, and there was no significant association between age, gender, and *H. pylori* infection and VCA-IgG antibody serostatus ($p>0.05$). A significant association was observed between blood group and VCA-IgG seropositivity ($p=0.02$).

Conclusion: Considering that the level of VCA-IgG is present in both control and patient groups, it indicates that these individuals had previous contact with *EBV*, but for further evaluation of the association between the virus and gastric cancer, additional studies with large-scale samples are required.

Keywords: Gastric Cancer (GC), *Epstein-Barr Virus (EBV)*, Viral Capsid Antigen (VCA), gastritis, Ardabil

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (250): 185-191 (Persian).

Corresponding Author: Chiman Karami - School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
(E-mail: C.karami@arums.ac.ir)

بررسی سطح سرمی آنتی بادی VCA-IgG ویروس/پشتین بار در بیماران مبتلا به سرطان معده در شهر اردبیل، شمال غرب ایران در طی سال‌های ۱۴۰۳-۱۴۰۲

فراز ملک بقالی^{۱،۲}
حمیدرضا حنیفه زاده^۳
پیمان آرغانی^۱
فیروز امانی^۴
چیمین کرمی^۱

چکیده

سابقه و هدف: سرطان معده (GC) به عنوان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جهان شناخته می‌شود. عوامل محیطی زیادی می‌توانند از عوامل خطر احتمالی برای سرطان معده باشند. در حالی که ویروس/پشتین بار (EBV) به طور غیر مستقیم باعث ایجاد سرطان معده می‌شود. با توجه به کمبود اطلاعات در مورد نقش اتیولوژیک EBV در سرطان معده، این مطالعه با هدف بررسی سطح سرمی آنتی‌بادی‌های IgG آنتی‌ژن کپسید ویروسی EBV (VCA-IgG) در بیماران مبتلا به سرطان معده در شهر اردبیل، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی، شامل ۱۸۴ شرکت‌کننده، ۹۲ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۹۲ فرد سالم به عنوان گروه کنترل بود. اطلاعات دموگرافیک-پاتولوژیک ثبت شد و نمونه‌های سرم برای اندازه‌گیری IgG Ab ضد VCA جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: از ۱۸۴ شرکت‌کننده، ۹۲ نفر مبتلا به سرطان معده و ۹۲ نفر مبتلا به گاستریت ساده (گروه کنترل) بودند. در مجموع، ۱۰۸ نفر (۵۸/۷ درصد) مرد و ۷۶ نفر (۴۱/۳ درصد) زن بودند. از نظر گروه خونی، شایع‌ترین گروه خونی A (۴۴ درصد) و کم‌ترین گروه خونی B (۶/۷ درصد) در هر دو گروه بیمار و کنترل بود. آزمایش سرمی VCA-IgG نشان داد که در بیماران مبتلا به سرطان معده، ۳۷ نفر مثبت و ۵۵ نفر منفی بودند، در حالی که در گروه کنترل ۴۱ نفر مثبت و ۵۱ نفر منفی بودند ($P=0/02$). آزمایش هلیکوباکتر پیلوری نشان داد که ۱۰۵ نفر از مجموع شرکت‌کنندگان مثبت و ۷۹ نفر منفی بودند و بین سن، جنس و عفونت هلیکوباکتر پیلوری با وضعیت آنتی‌بادی VCA-IgG ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$). تنها بین گروه خونی و وضعیت VCA-IgG ارتباط معنی‌دار یافت شد ($P=0/02$).

استنتاج: با توجه به این که سطح VCA-IgG در هر دو گروه کنترل و بیمار وجود داشت، نشان می‌دهد که افراد در گذشته با EBV در تماس بوده‌اند، اما برای ارزیابی بیش‌تر و ارتباط این ویروس و سرطان معده، مطالعات بیش‌تر با نمونه‌گیری در مقیاس بزرگ مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: سرطان معده،/پشتین بار ویروس، آنتی‌ژن کپسید ویروسی (VCA)، گاستریت، اردبیل

E-mail: C.karami@arums.ac.ir

مؤلف مسئول: چیمین کرمی- اردبیل- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۱. گروه میکروبیولوژی، انگل شناسی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴. گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۲/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۳/۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۴/۲۷

مقدمه

سرطان معده به عنوان یکی از سرطان‌های شایع و از عوامل مهم مرگ و میر در جهان شناخته می‌شود (۱). علل اصلی سرطان معده ناشناخته است، اما بسیاری از عوامل محیطی مانند سن، جنس، گروه خونی، وراثت، رژیم غذایی ناسالم و منطقه جغرافیایی از عوامل خطر احتمالی سرطان معده هستند. /پشتین بار ویروس (EBV) که به طور رسمی به نام ویروس گاما هرپس انسانی ۴ می‌باشد، یک ویروس DNA دار دو رشته‌ای سرطان‌زا بوده که می‌تواند باعث انواعی از سرطان‌ها و بدخیمی‌ها شود. میزان عفونت مرتبط با EBV در زنان بیش‌تر از مردان است. این ویروس می‌تواند به صورت غیر مستقیم با سرطان حلق، مری و معده در ارتباط باشد. عفونت از طریق بزاق و ترشحات تناسلی انتقال می‌یابد (۲). EBV، سلول‌های B سیستم ایمنی و سلول‌های اپیتلیال را آلوده می‌کند، هنگامی که عفونت لیتیک اولیه اتفاق می‌افتد، نهفتگی این ویروس در سلول‌های B خاطره فرد تا پایان عمر باقی می‌ماند. نتیجه آن افزایش ریسک فاکتورهای سرطان‌های اپیتلیال و بافت لنفاوی و سرطان‌های معده، ریه و رحم می‌باشد. شیوع بسیار بالای عفونت در کودکان و نوجوانانی مشاهده می‌شود که در خانواده‌های پرجمعیت با درآمد خانوار کم‌تر و سطح تحصیلات پایین‌تر زندگی می‌کنند (۳). سرطان معده مرتبط با /پشتین بار ویروس، که تقریباً ۱۰ درصد از تمام موارد سرطان معده را شامل می‌شود در بسیاری از افراد به صورت نهفته وجود دارد، RNA های کوچک کدگذاری شده که EBERS نامیده می‌شوند به وفور در سلول‌های اپیتلیال معده آلوده به EBV به شکل نهفته بیان می‌شوند که می‌تواند یکی از دلایل فراوانی ویروس EBV در افراد مبتلا به سرطان معده باشد. با توجه به این که سرطان معده یکی از بیماری‌های شایع در ایران و جهان است و اطلاعات کافی در مورد ارتباط EBV و سرطان معده در شهر اردبیل وجود ندارد، این مطالعه مقطعی با هدف بررسی سطوح سرمی

آنتی‌بادی‌های VCA-IgG در بیماران مبتلا به سرطان معده و افراد سالم در شهر اردبیل انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی، به عنوان پایان‌نامه دانشجویی با کد اخذ IR.ARUMS.MEDICINE.REC.1401.125 در طی سال‌های ۱۴۰۲-۱۴۰۳ به انجام رسید. در این مطالعه ۱۸۴ نفر که ۹۲ نفر از آن‌ها دارای سرطان معده و ۹۲ نفر مبتلا به گاستریت ساده که به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شده بودند، شرکت کردند. بیماران مبتلا به سرطان معده با تشخیص قطعی بر اساس آندوسکوپی و نمونه برداری بافتی و همچنین بیماران مبتلا به گاستریت یا زخم معده به عنوان گروه کنترل، که تشخیص‌شان توسط آندوسکوپی تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند. تمامی شرکت‌کنندگان از لحاظ سنی بالای ۱۸ سال بودند و با آگاهی کامل رضایت خود را برای شرکت در مطالعه و ارائه نمونه سرم اعلام کردند. به منظور اطمینان از کیفیت داده‌ها و قابلیت مقایسه میان گروه‌ها، بیماران با سابقه مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی یا شیمی‌درمانی، مبتلایان به سایر بیماری‌های مزمن و سیستمیک شدید، کسانی که رضایت آگاهانه ارائه نکرده بودند و نمونه‌های سرم با کیفیت نامناسب یا ناکافی، از مطالعه خارج شدند. این اقدامات کمک کرد تا داده‌های قابل اعتماد و شفاف برای بررسی سطح آنتی‌بادی VCA-IgG ویروس EBV در بیماران سرطان معده و گروه کنترل جمع‌آوری شود. نمونه‌های خون افراد مورد مطالعه از بیمارستان امام خمینی شهر اردبیل و داخل ویال‌های مخصوص جمع‌آوری شد و تا روز آزمایش در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پرونده بیماران از نظر مشخصات دموگرافیک و پاتولوژیک ثبت و نمونه‌های سالمی که به عنوان گروه شاهد استفاده می‌شد، از بیماران مبتلا به التهاب معده و زخم معده که به

بیمارستان امام خمینی شهر اردبیل مراجعه کرده بودند، جمع آوری شد. پس از این که تعداد نمونه‌ها به حد نصاب رسید آن‌ها را به لوله‌های آزمایش شیشه‌ای درب‌دار منتقل شد و در دمای محیط آزمایشگاه قرار داده و فرصت داده شد تا کاملاً لخته شوند. نمونه‌های خون پس از لخته شدن در ۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و سپس سرم آن‌ها با استفاده از سمپلر جدا و به میکروتیوب‌های استریل ۱/۵ میکرولیتر منتقل شد. نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد تا زمان آزمایش نگهداری شدند. پس از جداسازی سرم نمونه‌ها، آن‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای محیط آزمایشگاه (۲۲-۲۳ درجه سانتی گراد) قرار داده شدند تا کاملاً به حالت مایع درآید.

تست الایزا

کیت مورد استفاده در این مطالعه شامل (EPSTEIN-BARR VCA ELISA IgG) متعلق به شرکت Vircell اسپانیا بود. ابتدا ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه‌های رقیق شده به پلیت‌های ۹۶ چاهکی که با آنتی ژن EBV-VCA کوت شده بودند اضافه شد، به دنبال آن نمونه کنترل مثبت، شاهد، کنترل منفی و بقیه نمونه‌ها به ترتیب به چاهک‌ها اضافه شدند. پلیت‌ها به مدت ۲ دقیقه روی شیکر قرار داده شد و سپس با استفاده از فویل آلومینیومی کاملاً پوشانده شده و به مدت ۴۵ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شدند. پس از انکوباسیون مایع داخل چاهک‌ها را تخلیه کرده و چاهک‌ها را با استفاده از محلول PBS پنج بار شست و شو داده شدند. سپس به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر محلول کونژوگه خالص به سرعت اضافه شد. سپس پلیت‌ها با فویل آلومینیومی پوشانده و به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شد. پس از انکوباسیون مایع داخل چاهک‌ها تخلیه شد. چاهک‌ها پنج بار توسط آب مقطر استریل شست و شو داده شدند. سپس ۱۰۰ میکرولیتر محلول سوبسترا به چاهک‌ها اضافه شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه در دمای

آزمایشگاه قرار داده شدند. در نهایت پنج میکرولیتر محلول متوقف کننده به چاهک‌ها اضافه شد. سپس پلیت‌ها را در دستگاه خوانشگر الایزا قرار داده و طول موج مورد نظر برای الایزا ریدر ۲۸۰ نانومتر تنظیم شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ صورت گرفت. متغیرهای کمی با میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی با فراوانی و درصد گزارش شدند. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون آماری کای دو استفاده شد. همچنین برای مقایسه متغیرهای کمی مطالعه بر اساس متغیرهای جمعیت شناختی، از آزمون‌های t مستقل و تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. برای بررسی رابطه بین متغیرهای کمی از آزمون همبستگی پیرسون و آزمون ناپارامتریک استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌های آماری ۰/۰۵ تعیین شد.

یافته‌ها و بحث

در این مطالعه، از میان شرکت کنندگان، ۹۲ نفر دارای سرطان معده و ۹۲ نفر دارای گاستریت بودند. ۱۰۸ نفر مرد و ۷۶ نفر زن بودند. جدول شماره ۱، فراوانی متغیرهای به‌دست آمده را نشان می‌دهد، بر همین اساس به طور کلی از نظر گروه خونی، ۸۱ نفر گروه خونی A، ۱۴ نفر گروه خونی B، ۶۲ نفر گروه خونی AB و ۲۷ نفر گروه خونی O داشتند. نتایج آزمایش VCA-IgG نشان داد که به طور کلی ۷۸ نفر از نظر VCA-IgG مثبت بودند و نتایج آزمایش *H-pylori* نشان داد که ۱۰۵ نفر در هر دو گروه کنترل و بیمار مثبت بودند. بر اساس تجزیه و تحلیل‌های آماری، بین هیچ یک از متغیرهای سن، جنس، عفونت با هلیکوباکتریلوری و آنتی‌بادی مثبت VCA-IgG رابطه معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$). اما با توجه به آزمون کای دو، بین گروه خونی و مثبت یا منفی بودن آنتی‌بادی رابطه معنی‌داری وجود داشت. از بین بیماران دارای سرطان معده ۳۷ نفر دارای آنتی‌بادی VCA-IgG

مثبت بودند و ۵۵ نفر دارای آنتی‌بادی VCA-IgG منفی بودند. از بین گروه کنترل (افراد دارای گاستریت ساده)، ۴۱ نفر دارای آنتی‌بادی VCA-IgG و ۵۱ نفر دارای آنتی‌بادی VCA-IgG منفی بودند ($P = 0/02$).

جدول شماره ۱: توزیع ویژگی‌های دموگرافیک و متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سرطان معده (مورد) و گاستریت ساده (شاهد)

متغیر	سرطان معده (مورد) (n=92) تعداد (درصد)	گاستریت ساده (شاهد) (n=92) تعداد (درصد)	مجموع (n=184) تعداد (درصد)	p مقدار
جنس				>0/05
مرد	۶۶/۳۶۱	۵۱/۱۴۷	۵۸/۷۱۰۸	
زن	۳۳/۷۳۹	۴۸/۹۴۵	۴۱/۳۷۶	
گروه خونی				0/02
A	۵۶/۵۵۲	۳۱/۵۲۹	۴۴/۰۸۱	
B	۱۰/۹۱۰	۴/۳۴	۷/۶۱۴	
AB	۲۸/۳۲۶	۳۹/۱۳۶	۳۳/۷۶۲	
O	۱۹/۶۱۸	۹/۸۸	۱۴/۷۲۷	
VCA-IgG				0/02
مثبت	۴۰/۲۳۷	۴۴/۶۴۱	۴۲/۴۷۸	
منفی	۵۹/۸۵۵	۵۵/۴۵۱	۵۷/۶۱۰۶	
هلیکوباکتر پیلوری				>0/05
مثبت	۵۰/۰۴۶	۶۴/۱۵۹	۵۷/۱۱۰۵	
منفی	۵۰/۰۴۶	۳۵/۹۳۳	۴۲/۹۷۹	

توسط توکلی و همکاران صورت گرفت نشان داد که احتمال ابتلا به سرطان معده در افرادی که دارای عفونت با/پشتین‌بار ویروس هستند تا ۱۸ برابر بیش‌تر است، همچنین این مطالعه نشان داد که عفونت با/پشتین‌بار ویروس در مردان بیش‌تر از زنان بوده ولی زنان بیش‌تر از مردان مستعد سرطان معده ناشی از/پشتین‌بار ویروس هستند (۶). همسو با مطالعه حاضر در مطالعه مورد-شاهدی انجام شده توسط Zhiwei Wang و همکاران که به بررسی ارتباط گروه خونی A، B و O و سرطان معده پرداختند، نشان دادند که سرطان معده به طور معنی‌داری در افراد دارای گروه خونی A بیش‌تر بود (۷). در این راستا در مطالعه انجام شده توسط Gustaf Edgren و همکاران که به بررسی ارتباط بین گروه خونی A، B و O با سرطان معده و زخم معده به مدت ۳۵ سال پرداختند، نشان دادند که افراد دارای گروه خونی A بیش‌تر از سایر گروه‌های خونی به سرطان معده دچار می‌شوند و زخم معده در افراد دارای گروه خونی O به مقدار قابل توجهی بیش‌تر است (۸). همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه انجام شده توسط Hirabayashi و همکاران بر روی تومورهای جدا شده از آدنوکارسینومای معده، کارسینوم استامپ (Stump carcinoma) و سایر تومورهای معده نشان دادند که ۷/۵ درصد از این تومورها آلوده به ویروس/پشتین‌بار هستند که این آمار ارتباط معنی‌داری بین عفونت با/پشتین‌بار ویروس و تومورهای معده ارائه نمی‌کند (۹). در مطالعه انجام شده توسط Salvatore Corallo و همکاران بر روی موتاسیون‌های سلول‌های سرطانی معده نشان دادند که ویروس/پشتین‌بار باعث ایجاد موتاسیون‌های PIK3CA و ARID1A در سلول‌های سرطانی معده می‌شود، به همین دلیل این ویروس را به عنوان ریسک فاکتوری برای سرطان معده معرفی کردند (۱۰). در مطالعه انجام شده توسط Madiha Naseem و همکاران که به بررسی هایپر‌موتاسیون سلول‌های کارسینوم معده پرداختند، بر خلاف مطالعه حاضر نشان دادند که

براساس یافته‌های این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین آنتی‌بادی VCA-IgG و GC مشاهده نشد. مطالعات زیادی مبنی بر رابطه بین وجود آنتی‌بادی‌ها بر علیه پروتئین‌های EBV و خطر سرطان معده انجام گرفته است. همسو با مطالعه حاضر در مطالعه انجام شده توسط Lusheng Song و همکاران که به ارتباط بین پروتئین EBV-NAPPA/پشتین‌بار ویروس و ریسک سرطان معده پرداختند، نشان دادند که ارتباطی با افزایش این پروتئین با ریسک سرطان معده وجود ندارد ولی ارتباط معنی‌داری بین این پروتئین و سایر بدخیمی‌ها مانند لنفوم بورکیت وجود دارد (۴). بر خلاف مطالعه حاضر در مطالعه انجام شده توسط Yun Du و همکاران که به رابطه بین آنتی‌بادی EBNA1-IgA و VCA-IgA/پشتین‌بار ویروس و خطر سرطان معده پرداخته بودند، نشان دادند افزایش آنتی‌بادی‌های EBNA1-IgA و VCA-IgA/پشتین‌بار ویروس با سرطان معده دارای رابطه مستقیم می‌باشد (۵). در این راستا مطالعه‌ای که

مثال، برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که افزایش آنتی‌بادی‌های خاص ویروس مانند EBNA1-IgA و VCA-IgA می‌تواند با خطر بالاتر سرطان معده همراه باشد، در حالی که برخی دیگر ارتباط مشخصی را گزارش نکرده‌اند. همچنین، بعضی مطالعات بر احتمال نقش غیر مستقیم ویروس از طریق ایجاد موتاسیون‌های ژنی یا دخالت در مسیرهای سرطان‌زایی تأکید کرده‌اند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که اگر چه شواهدی محدود درباره ارتباط EBV با سرطان معده وجود دارد، این ارتباط هنوز به طور کامل روشن نشده و نیازمند مطالعات بیش‌تر با طراحی‌های قوی‌تر و نمونه‌های بزرگ‌تر است.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از کلیه کارکنان بیمارستان امام خمینی (ره) که در جمع‌آوری نمونه‌ها تلاش کردند تشکر و قدردانی می‌کنند. این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام شد.

عفونت به ویروس/پشتین بار عامل ۱۰ درصد از هایپرموتاسیون‌های سلول کارسینوم معده است (۱۱). در مطالعه انجام شده توسط Camargo و همکاران که به اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها علیه پروتئین EBNA در بیماران دارای سرطان معده پرداختند، نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین آنتی‌بادی‌های علیه پروتئین EBNA و آدنوکارسینومای معده وجود دارد (۱۲). در مطالعه‌ای که توسط Aya shinozaki و همکاران بر روی آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های نهفته EBNA، EBNA-1، BARTs، LMP-2A، BART/پشتین بار ویروس در افراد دارای سرطان معده و جهش ژن‌های *JAK2* و *ARID1A*، *PIK3CA* نشان دادند که سلول‌های دارای آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های نهفته/پشتین بار ویروس دارای هایپرموتاسیون در ژن‌های *PIK3CA*، *ARID1A* و *JAK2* می‌باشند که دلیلی بر آنکوژن بودن این ویروس در سلول‌های معده است (۱۳). همان گونه که در برخی مطالعات گزارش شده است، شواهد موجود درباره نقش مستقیم آنتی‌بادی‌های/پشتین بار ویروس در بروز سرطان معده یکدست و قطعی نیستند. به عنوان

References

1. Khosravi M, Jasemi SK, Hayati P, Javar HA, Izadi S, Izadi Z. Transformative artificial intelligence in gastric cancer: Advancements in diagnostic techniques. *Comput Biol Med* 2024; 183: 109261. PMID: 39488054.
2. Zebardast A, Tehrani SS, Latifi T, Sadeghi F. Critical review of Epstein-Barr virus microRNAs relation with EBV-associated gastric cancer. *J Cell Physiol* 2021; 236(9): 6136-6153. PMID: 33507558.
3. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol* 2020; 92(12): 3709-3716. PMID: 32558948.
4. Song L, Song M, Camargo MC, Van Duine J, Williams S, Chung Y, et al. Identification of anti-Epstein-Barr virus (EBV) antibody signature in EBV-associated gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2021; 24(4): 858-867. PMID: 33661412.
5. Du Y, Yu X, Chang ET, Yin L, Lian S, Wu B, et al. EBV antibody and gastric cancer risk: a population-based nested case-control study in southern China. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 521. PMID: 37291490.
6. Tavakoli A, Monavari SH, Solaymani Mohammadi F, Kiani SJ, Armat S, Farahmand M. Association between

- Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 493. PMID: 32487043.
7. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2012; 13(10): 13308-13321. PMID: 23202954.
 8. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172(11): 1280-1285. PMID: 20937632.
 9. Hirabayashi M, Georges D, Clifford GM, de Martel C. Estimating the Global Burden of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(4): 922-930. PMID: 35963539.
 10. Corallo S, Lasagna A, Filippi B, Alaimo D, Tortorella A, Serra F, et al. Unlocking the Potential: Epstein-Barr Virus (EBV) in Gastric Cancer and Future Treatment Prospects, a Literature Review. *Pathogens* 2024; 13(9): 728. PMID: 39338919.
 11. Naseem M, Barzi A, Brezden-Masley C, Puccini A, Berger MD, Tokunaga R, et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2018; 66: 15-22. PMID: 29631196.
 12. Camargo MC, Kim K-M, Matsuo K, Torres J, Liao LM, Morgan D, et al. Circulating antibodies against Epstein-Barr virus (EBV) and p53 in EBV-positive and-negative gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(2): 414-419. PMID: 31719065.
 13. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol* 2015; 46(4): 1421-1434. PMID: 25633561.