ORIGINAL ARTICLE

Analysis of Ovarian Epithelial Tumors for Presence of Human Papillomavirus

Seyedeh Maryam Seyed Ali Roteh[1],
Zahra Tahmasebi Fard[2],
Afshin Abdirad[3],
Zahra Moeini[1]

[1] Young Researchers Club, Roudehen Islamic Azad University, Roudehen, Iran
[2] Department of Biology, Roudehen Islamic Azad University, Roudehen, Iran
[3] Department of Pathology, Tehran University, Tehran, Iran

(Received January 7, 2012 ; Accepted March 3, 2012)

Abstract

Background and purpose: Ovarian tumor is a common neoplasm of the female genital tract and one of the most lethal gynecologic malignancies. The etiology of ovarian cancer remains unclear. Oncogenic viruses can contribute in different stages of the carcinogenic process. Papilloma viruses are Oncogenic viruses that could induce proliferation of epithelial cells.

Materials and methods: In this study samples were 50 Paraffin-embedded blocks of ovarian carcinoma tissue and 58 normal Paraffin-embedded blocks (without malignancy) as control group. After DNA extraction, all samples were analyzed to detect beta-globin gene and suitable samples were screened for presence of L1 HPV-Common. The data was analyzed using one-way ANOVA in SPSS 15.

Results: All positive samples for beta-globin gene were amplified by HPV-common primers. Among the samples seven of 44 (15.90%) ovarian carcinoma and five of 50 (10%) normal ovarian tissue were found positive for the common marker of HPV. Overall, 12 of 94 samples were positive (12.76%). The correlation between HPV infection and ovarian cancer was not statistically significant (p= 0.397).

Conclusion: No significant correlation was found between HPV infection and ovarian cancer. Therefore, the results of this study do not confirm the role of HPV in ovarian cancer.

Key words: Ovarian cancer, human Papillomavirus, Polymerase chain reaction

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(87): 22-28 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۸۷ فروردین سال ۱۳۹۱ (۲۸-۲۲)

ارتباط ویروس پاپیلوماهای انسانی با تومورهای اپی‌تلیال تخمدان

سیده مریم سید علی روته[۱]
زهرا طهماسبی فرد[۲]
افشین عبدی راد[۳]
زهرا معینی[۱]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان تخمدان یکی از نئوپلاسم‌های شایع دستگاه تناسلی در زنان و یکی از مهم‌ترین بدخیمی‌های منجر به مرگ در بین سرطان های دستگاه تناسلی می‌باشد. عوامل ایجادکننده سرطان تخمدان ناشناخته است. ویروس‌های انکوژنیک می‌توانند در مراحل مختلف فرآیند سرطان‌زایی شرکت کنند. پاپیلوما ویروس‌ها، از ویروس‌های انکوژنیک می‌باشد که تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال را القاء می‌کند. لذا این مطالعه با هدف تعیین ارتباط ویروس پاپیلومای انسانی با تومورهای اپلی تلیال تخمدان انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد- شاهدی ۵۰ بلوک پارافینی از بافت سرطان تخمدان و ۵۸ بلوک پارافینی بافت کاملاً طبیعی تخمدان (بدون ضایعه بدخیم) به‌عنوان کنترل انتخاب شدند. پس از استخراج DNA، همه نمونه‌ها برای حضور ژن بتاگلوبین بررسی شدند و نمونه‌های مناسب برای حضور ژن HPV-Common L1 ارزیابی شدند. داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و نرم افزار آماری SPSS.15 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: همه نمونه‌ها که با ژن بتاگلوبین مثبت بودند با پرایمرهای HPV-Common تکثیر شدند. ۷ مورد از ۴۴ (۱۵/۹ درصد) نمونه سرطان تخمدان و ۵ مورد از ۵۰ (۱۰ درصد) نمونه بافت طبیعی تخمدان با مارکر عمومی HPV مثبت شدند. در مجموع ۱۲ نمونه از ۹۴ (۱۲/۷ درصد) نمونه مورد بررسی مثبت شدند. از لحاظ آماری بین عفونت HPV و سرطان تخمدان (p=۰/۳۹۷) ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد.

استنتاج: هیچ ارتباط معنی‌داری بین عفونت HPV و سرطان تخمدان یافت نشد که نقش HPV در سرطان تخمدان را تأیید نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی: سرطان تخمدان، پاپیلوما ویروس انسانی، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

مقدمه

سرطان اپی‌تلیال تخمدان چهار یا پنجمین عامل مرگ و میر زنان در دنیا به حساب می‌آید. فقدان آزمون‌های غربالگری برای تشخیص اولیه بیماری، پیشرفت سریع بیماری و مقاومت به شیمی درمانی سبب کاهش بقای بیماران می‌شود. علی‌رغم پیشرفت‌های بالینی، هنوز منشاء سلولی و مکانیسم‌های مولکولی شروع کننده و پیشرفت‌دهنده سرطان اپی تلیال تخمدان ناشناخته باقی مانده است(۱).

پاپیلوماویروس‌ها، اولین ویروس‌های یافت شده برای انتقال سرطان هستند که اولین بار از دستگاه تناسلی

مولف 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. باشگاه پژوهشگران جوان، ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد روهن
۲. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد روهن
۳. گروه آسیب شناسی، دانشگاه تهران
تاریخ دریافت : ۹۰/۱۰/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۰/۱۱/۸ تاریخ تصویب : ۹۰/۱۲/۱۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

آلوده خرگوش جدا شدند. همچنین تخمین زده می‌شود که عفونت‌های ویروسی در ۱۵ تا ۲۰ درصد از همه سرطان‌های انسانی حضور دارند. این عوامل اجباری درون سلولی، پروتئین‌های خاصی را کد می‌کنند که می‌توانند مسیرهای پیام رسانی سلولی نظیر کنترل تکثیر، تمایز، مرگ سلولیرا تحت تأثیر قرار دهند(۳،۲).

الگوی سرطان‌زایی به واسطه پاپیلوماویروس‌های انسانی از مطالعات انجام شده بر روی HPV و سرطان رحم پدید آمده است. زیرا ژنوم‌های ویروسی در همه موارد سرطان رحم و در بیشتر ضایعات اولیه رحمی مانند بدخیمی درون اپی‌تلیال رحمی شناسایی شده‌اند(۴). ژنوم‌های HPV نظیر انواع ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳ و۴۵ توانایی بالا در تغییر شکل دادن سلول‌های انسان دارند(۵). به همین دلیل آن‌ها به نام انواع با خطر بالا در نظر گرفته می‌شوند. آن‌ها دو انکوپروتئین E6 و E7 را تولید می‌کنند که به ترتیب برای غیرفعال کردن دو پروتئین سلولی مهارکننده تومور به نام P53 و Rb ضروری هستند. بنابراین اختلال در چرخه سلولی و ایجاد ژنوم ناپایدار در افراد آلوده منتهی به گسترش سرطان می‌شود(۶). این ویروس‌ها، DNA ویروس‌های کوچکی هستند که تمایل به گونه‌ها و بافت‌های خاصی دارند و تفاوت چشم‌گیری در توانایی تغییر شکل‌دهندگی سلول دارند. گرچه بیش از ۲۰۰ نوع متفاوت از آن‌ها شناخته شده است(۷). ولی برخی از انواع HPV، در تغییر شکل دادن سلول سنگ‌فرشی نظیر سرطان رحم و حفره دهان شرکت دارند. HPV-16 و HPV-18 با ضایعات بدخیمی و پیش بدخیمی مرتبط هستند(۲، ۸) درحالی‌که HPV-6 و HPV-11 از لحاظ ساختاری مشابه HPV-16 و HPV-18 هستند و مرتبط با رشد خوش خیم بافت نظیر زگیل‌ها می‌باشند(۸).

مطالعات انجام شده برای شناسایی این ویروس در اپی‌تلیال تخمدان، نتایج ضد و نقیضی را به‌دنبال دارد(۹، ۱۰) در مطالعات انجام شده توسط Leake و Anttila و همکارانشان عدم حضور ویروس گزارش شده(۱۱، ۱۲) و در مطالعات دیگر که توسط Kaufman و همکارانش صورت گرفت در ۱۰ مورد از ۱۲ نمونه بدخیم تخمدان، این ویروس‌شناسایی شد(۱۳) و در تحقیق IP و همکارانش، ۱۰ درصد نمونه‌های سرطانی از نظر این ویروس مثبت بودند(۱۴) همچنین، در بررسی Manditsas و همکارانش بر روی یک بیمار دارای سرطان رحم و تخمدان، HPV-16 علاوه برضایعات رحمی در هر دو تخمدان شناسایی شد(۱۵). در این مطالعه با روش PCR و با کمک آغازگرهای اختصاصی ویروس، وجود DNA پاپیلوماویروس انسانی در بافت‌های طبیعی و بدخیم اپی‌تلیال تخمدان، مورد ارزیابی قرار گرفت تا در صورت یافتن رابطه بین آن‌ها، بتوان از آن برای تشخیص و درمان بیماری استفاده نمود.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت مورد- شاهدی انجام شد. در مطالعه حاضر از بخش سرطان بیمارستان امام خمینی، ۵۰ بلوک پارافینی با تشخیص سرطان تخمدان و ۵۸ بلوک پارافینی مربوط به بافت کاملاً طبیعی تخمدان (مربوط به سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۸۹)، پس از بررسی لام‌های آزمایشگاهی آن‌ها توسط پاتولوژیست محترم، انتخاب و جمع‌آوری شدند.

تهیه برش و استخراج DNA:

با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌های بسیار نازک ۱۰ میکرونی به تعداد ۴ عدد از بلوک‌های پارافینی تهیه شد و در میکروتیوپ‌های ۱/۵ میلی‌لیتری اپندورف فاقد DNase/RNase ریخته شد. برای هر نمونه از دستکش یک‌بار مصرف، تیغ و اپلیکاتور نو استفاده گردید. پس از دپارافینه کردن با Xylene و اتانول مطلق، بافت‌ها با 200 mg/ml پروتئیناز K کاملاً هضم شدند و در انتها برای غیرفعال کردن پروتئیناز K نیز از گرما استفاده شد. سپس با روش استخراج فنل- کلروفرم(۱۶) DNA نمونه‌ها استخراج گردید. حجم نمونه‌های استخراج شده تا ۵۰ میکرولیتر متغیر بود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

ارزیابی خلوص و کیفیت DNA استخراج شده:

در این مرحله مقدار و خلوص DNA استخراج شده با استفاده از فتونانومتر (IMPLEN GmbH, Germany) تعیین شد. نسبت جذب نوری[1] در 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 میکرولیتر از هر نمونه بر روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد برده شد تا آلودگی‌های احتمالی مشاهده شود.

طراحی آغازگرها:

در این مطالعه هدف تکثیر ژن‌های بتاگلوبین و بخش L1 از ویروس‌های عمومی پاپیلومای انسانی[2] بود. به این منظور توالی ژن‌ها از سایت NCBI (۱۷) گرفته شد و با نرم‌افزار (Applied Biosystems, 3/0 Version Primer Express) پرایمرهای اختصاصی طراحی شد. سپس برای اطمینان از صحت توالی‌های انتخاب شده و عدم اتصال پرایمرها به توالی‌های غیر اختصاصی ژنوم، BLAST (۱۸) انجام شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای استفاده شده در این تحقیق

Primer		Sequence 5′→3′	Description	PCR Product
B-globin	Forward	5’ GCT CGG TGC CTT TAG TGA TGG 3’		250bp
	Reverse	5’ CGA TCC TGA GAC TTC CAC ACT G 3’		
HPV-Common	Forward	5’ CgTCCMARRggAWACTgATC 3’	g=G/C R=A/C W=A/T M=A/T	450bp
	Reverse	5’ gCMCAggWCATAAYAATgg 3’	g=G/C M=A/C W=A/T Y=C/T	

انجام واکنش PCR:

برای هر نمونه، در یک میکروتیوب ۰/۲ میلی‌لیتری حاوی Master mix لیوفیلیزه (شرکت تکاپوزیست)، ۰/۵ میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای رفت و برگشت و یک µg از DNA استخراج شده ریخته شد. سپس با آب مقطر حجم نهایی واکنش به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد و پس از اطمینان از محکم بسته شدن درب تیوب‌ها، آن‌ها در دستگاه ترموسایکلر قرار گرفتند.

چرخه های تکثیر با پرایمرهای عمومی HPV شامل یک چرخه، مرحله تخریب اولیه با دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای سه دقیقه، تا جدا شدن کامل DNA هدف بود در ادامه ۴۵ سیکل وجود داشت که شامل تخریب دو زنجیره در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، چسبیدن پرایمرها در دمای ۶۳ درجه سانتی‌گراد برای ۴۰ ثانیه و طویل شدن در ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۴۰ ثانیه بود و در انتها نمونه‌ها مجدداً در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۵ دقیقه باقی می‌مانند تا اطمینان حاصل شود که کاملاً محصول طویل شده است.

الکتروفورز در ژل آگارز (Agarose Gel Electrophoresis)

پس از تهیه ژل آگارز ۱/۵ درصد (مخلوط پودر آگارز با بافر TBE (Tris-Borate-EDTA) به آن رنگ اتیدیوم بروماید (Ethidium Bromide) افزوده شد. سپس ۲ میکرولیتر از محصولات PCR در درون چاهک‌ها بارگذاری و الکتروفورز شدند.

نتایج به‌دست آمده با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۵ و با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بررسی شد.

یافته ها

افراد انتخاب شده به‌عنوان شاهد میانگین سنی ۱۱/۳ ± ۴۶/۸ سال و افراد بیمار میانگین ۱۳ ± ۵۰/۲ سال داشتند (جدول شماره ۲).

پس از استخراج DNA، تمامی نمونه‌ها با پرایمرهای ژن بتاگلوبین PCR شدند. نتایج نشان می‌داد که از ۵۰ نمونه حاوی بافت سرطان تخمدان ۴۴ نمونه و از

1. Optical Density: OD
2. HPV-Common

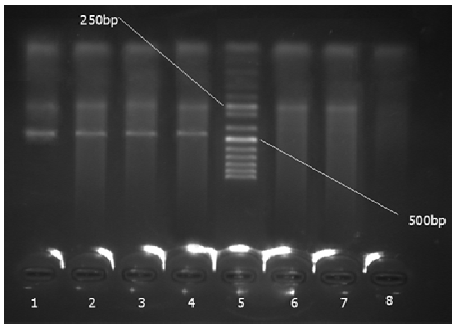
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

۵۸ نمونه بافت طبیعی تخمدان ۵۰ نمونه از لحاظ کیفی جهت تست PCR مناسب بودند. در صورتی که حجم DNA استخراج شده مربوط به نمونه‌ای کمتر از ۱۰ میکرولیتر بود، آن کنار گذاشته شد. نمونه‌های مناسب با پرایمرهای عمومی HPV (که مختص ژن L1 بود) تکثیر شدند. نتایج بیانگر این بود که از۴۴ نمونه بافت سرطان تخمدان ۷ مورد (۱۵/۹ درصد) و از ۵۰ نمونه بافت طبیعی تخمدان ۵ مورد (۱۰ درصد) مثبت شدند. در مجموع از ۹۴ نمونه مورد بررسی ۱۲ مورد (۱۲/۷ درصد) مثبت مشاهده شد و باند ۴۵۰ bp حاصل تکثیر HPV-Common بر روی ژل ظاهر گردید. در تصویر شماره ۱ قطعات تکثیر شده‌ء ژن بتاگلوبین به طول ۲۵۰ جفت باز و HPV-Common به‌طول ۴۵۰ جفت باز نشان داده شده است.

از لحاظ آماری رابطه معنی‌داری بین عفونت HPV و سرطان تخمدان (p= ۰/۳۹۷) وجود نداشت.

جدول شماره ۲: تعداد نمونه‌های قرار گرفته در گروه‌های سنی مختلف

گروه سنی (سال) / تشخیص	۲۰-۳۰	۳۱-۴۰	۴۱-۵۰	۵۱-۶۰	۶۱-۷۰	۷۱-۸۰
تعداد نمونه های سرطانی	۱	۱۱	۲۰	۱۴	۳	۱
تعداد نمونه های غیر سرطانی	-	۱۵	۲۴	۱۵	۴	-



تصویر شماره ۱: نشان‌دهنده تکثیر ژن بتاگلوبین (۲۵۰bp) و DNA HPV (۴۵۰bp) در تعدادی از نمونه‌های سرطانی و شاهد در کنار کنترل مثبت و منفی: چاهک شماره ۱ : کنترل مثبت، چاهک ۲ : نمونه شاهد مثبت، چاهک ۳ و۴ : نمونه سرطانی مثبت، چاهک ۵ : سایز مارکر، چاهک ۶ : نمونه شاهد منفی و چاهک ۷: نمونه سرطانی منفی و چاهک ۸ : کنترل منفی

بحث

سرطان تخمدان یکی از عوامل منتهی به مرگ و میر در میان سرطان‌های دستگاه تناسلی است. از آن‌جا که بیماری و درمان آن اثرات قابل‌توجه‌ای بر کیفیت زندگی بیماران دارد بنابراین شناسایی عوامل دخیل در بیماری از اهمیت خاصی برخوردار است(۱۹). علت این سرطان هنوز به خوبی شناخته نشده است اما عواملی وجود دارند که احتمال بروز آن را افزایش داده و باعث مرگ و میر زیادی می‌شوند. از دلایل آن، مبهم و غیرمشخص بودن علایم سرطان تخمدان، سرایت سلول سرطانی بر روی رحم، مثانه، روده و دیواره روده و تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته می‌باشد(۲۰). سرطان تخمدان در مراحل اولیه خود هیچ علامتی ندارد و حتی وقتی که توده سرطانی خیلی بزرگ شود، به جز احساس چاقی شکمی و پری آن و گاهی سوءهاضمه، تهوع و بی‌اشتهایی و تنگی‌نفس خفیف، شکم درد، مشکلات ادراری، خونریزی‌های غیرعادی واژینال علایم مهم دیگری وجود ندارد و بعد از گسترش وسیع آن به سختی درمان می‌شود(۲۱). از آن‌جاکه تقریباً ۱۰ تا ۱۵ درصد از تومورهای اپی‌تلیال تخمدان در درجه تومورهای بالقوه با بدخیمی پایین دسته‌بندی می‌شوند و منتهی به تغییر تخمدان در مدت زمان طولانی می‌گردند، بنابراین تشخیص اولیه، شناسایی علایم و نشانه‌ها در کنترل کردن بیماری می‌تواند بسیار مهم باشد(۲۲).

یکی از ابزارهای مهم بررسی در تحقیقات سرطان، کشت سلول‌های طبیعی اپی‌تلیال انسان است که از آن‌ها برای مطالعات مقایسه‌ای تغییرات بیان ژن‌ها و کنترل تقسیم سلولی مرتبط با تغییر شکل‌های بدخیم استفاده می‌شود(۲۳). تحقیقات زیادی که بر روی سلول‌های کشت شده تخمدان به‌عنوان مدلی برای مطالعه پیشرفت تومور اپی تلیالی تخمدان انجام گرفته شد، نشان می‌دهد که سلول‌های سطحی اپی‌تلیوم تخمدان[1] انسان مدت زمان بسیار محدودی در محیط کشت رشد می‌کنند اما با تلقیح E6/E7 ویروس HPV-16 و T آنتی ژن SV40

1. Ovarian Surface Epithelium (OSE)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

این سلول‌ها نامیرا می‌شوند(۲۶-۲۴). انکوژن‌های ویروسی ژنتیک این رده‌های سلولی را ناپایدار می‌کنند. اما هنوز نقش این ویروس‌ها در گسترش تومورهای اپی‌تلیال تخمدان روشن نشده است(۲۷).

اولین گزارش عفونت HPV در سرطان تخمدان از مطالعات Kaufman و همکارانش با استفاده از روش هیبریداسیون درجا به‌دست آمد که حضور HPV-6 DNA را در ۱۰ مورد از ۱۲ بیمار با بدخیمی پیشرفته اپی‌تلیال تخمدان نشان داده بودند(۲۸). پس از آن lahl و همکارانش DNA HPV را در سرطان‌های تخمدان با استفاده از تکنیک‌های حساس نظیر PCR و ساترن بلات گزارش کردند(۹). اما تحقیقات دیگری نیز وجود دارد که با وجود استفاده از تکنیک‌های حساس، DNA این ویروس شناسایی نشده است(۲۹).

از سویی دیگر مطالعاتی نشان دادند که سلول‌های اسپرم توانایی جذب DNA پاپیلوماویروس را دارند و DNA ویروسی را به سلول‌های بالایی ناحیه تناسلی منتقل می‌کنند(۳۰). همچنین شیوع بالای DNA HPV درون اسپرم گزارش شد و تصور بر این است که برخی اسپرم‌ها، پاپیلوماویروس‌ها را به سطح اپی‌تلیوم تخمدان می‌رسانند و در آن‌جا درون کیسه‌هایی به‌دام افتاده و موجب پدیدار شدن سرطان تخمدان می‌شوند(۳۱).

با توجه به نتایج حاصل از کشت سلول‌های اپی‌تلیال تخمدان، بررسی حضور ویروس در نمونه‌های سرطانی و تحقیقات انجام شده در زمینه نحوه رسانده شدن ویروس به تخمدان، به نظر می‌رسد که آلودگی با این ویروس شرط لازم ولی نه کافی برای ایجاد تغییرات بدخیمی باشد. زیرا این ویروس با تداخل در چرخه سلولی و تحریک چند فرآیند مولکولی، منجر به تغییر شکل بدخیمی سلول آلوده شده می‌شود. در مطالعه حاضر ۱۵/۹ درصد از نمونه‌های سرطانی و ۱۰ درصد از بافت‌های طبیعی تخمدان حاوی DNA HPV بود ولی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار مشخصی بین HPV و نمونه‌های شاهد و سرطانی مشاهده نشد($p= ۰/۳۹۷$). نتایج ما مشابه سایر گزارشات ارائه شده توسط Kuscus (۳۲)، Wu (۳۳) و Quirk (۳۴) بود که از لحاظ آماری رابطه معنی‌داری بین ویروس و سرطان تخمدان پیدا نکردند. ولی محققینی نظیر Kaufman (۱۳) و IP (۱۴) و نقش احتمالی ویروس در ایجاد تغییرات نئوپلاستیک در سطح اپی تلیوم تخمدان را گزارش نمودند. دلایل متعددی برای این نتایج متغیر وجود دارد که از جمله آن‌ها، تنوع ژنتیکی میزبان و ویروس، تفاوت در روش‌های تشخیصی به‌کار رفته، استفاده از بلوک‌های پارافینه (به‌خاطر قطعه قطعه شدن DNA در هنگام استخراج)، دخول ژنوم ویروسی به درون ژنوم میزبان که در این صورت تنها ژن‌های E6 و E7 باقی می‌مانند (این موضوع در سرطان رحم مشاهده شده است) و همچنین از دست رفتن یا بیان نشدن ژن L1 که در بیشتر تحقیقات از آن استفاده می‌شود از موارد مهمی هستند که می‌توان به آن‌ها اشاره کرد(۳۳).

انجام مطالعات بیشتر اپیدمیولوژیکی، بیولوژیکی و مولکولی مورد نیاز است تا در صورت اثبات نقش مستقیم ویروس در ایجاد بدخیمی، بتوان با استفاده از داروهای ضد ویروسی مناسب در برنامه بهداشتی جوامع در خطر از شیوع این نوع سرطان جلوگیری 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 گرفته است. در ضمن از معاونت محترم پژوهشی بیمارستان امام خمینی که در تهیه نمونه‌های آزمایشگاهی کمال همکاری داشتند و کلیه کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Sasaki R, Narisawa-Saito M, Yugawa T, Fujita M, Tashiro H, Katabuchi H, et al. Oncogenic transformation of human ovarian surface epithelial cells with defined cellular

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

oncogenes. Carcinogenesis 2009; 30(3): 423-431.
2. McLaughlin-Drubin ME, Munger K.Viruses associated with human cancer. Biochim Biophys Acta 2008; 1782(3): 127-150.
3. Rous P, Beard JW. The progression to carcinoma of virus-incuced rabbit papillomas (Shope). J Exp Med 1935; 62(4): 523-548.
4. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16, 18 vaccination. J Natl Cancer Inst 2008; 100(5): 308-320.
5. Salem A. Dismissing links between HPV and aggressive tongue cancer in young patients. Ann Oncol 2010; 21(1): 13-17.
6. Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; (31): 57-65.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324(1): 17-27.
8. Rorke EA. Antisense human papillomavirus (HPV) E6/E7 expression, reduced stability of epidermal growth factor, and diminished growth of HPV-positive tumor cells. J Natl Cancer Inst 1997; 89(17): 1243-1246.
9. Chen TR, Chan PJ, Seraj IM, King A. Absence of human papillomavirus E6-E7 transforming genes from HPV 16 and 18 in malignant ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1999; 72(2): 180-182.
10. Lai CH, Wang CY, Lin CY, Pao CC. Detection of human papillomavirus RNA in ovarian and endometrial carcinomas by reverse transcription/polymerase chain reaction. Gynecol Obstet Invest 1994; 38(4): 276-280.
11. Leake JF, Woodruff JD, Searle C, Daniel R, Shah KV, Currie JL. Human papillomavirus and epithelial ovarian neoplasia. Gynecol Oncol 1989; 34(3): 268-273.
12. Anttila M, Syrjänen S, Ji H, Saarikoski S, Syrjänen K. Failure to demonstrate human papillomavirus DNA in epithelial ovarian cancer by general primer PCR. Gynecol Oncol 1999; 72(3): 337-341.
13. Kaufman RH, Bornstein J, Gordon AN, Adam E, Kaplan AL, Adler-Storthz K. Detection of human papillomavirus DNA in advanced epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1987; 27(3): 340-349.
14. Ip SM, Wong LC, Xu CM, Cheung AN, Tsang PC, Ngan HY. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract. Gynecol Oncol 2002; 87(1): 104-111.
15. Manolitsas TP, Lanham SA, Hitchcock A, Watson RH. Synchronous ovarian and cervical squamous intraepithelial neoplasia: an analysis of HPV status. Gynecol Oncol 1998; 70(3): 428-431.
16. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
17. Stewart AC, Eriksson AM, Manos MM, Munoz N, Bosch FX, Peto J, e al. Intratype variation in 12 human papillomavirus types: a worldwide perspective. J Virol 1996; 70(5): 3127-3136.
18. Efstratiadis A, Posakony JW, Maniatis T, Lawn RM, O'Connell C, Spritz RA, et al. The structure and evolution of the human beta-globin gene family. Cell 1980; 21(3): 653-668.
19. Montazeri A, McEwen J, Gillis CR. Quality of life in patients with ovarian cancer: current

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

state of research. Support Care Cancer 1996; 4(3): 169-179.

20. Nguyen HN, Averette HE, Janicek M. Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. Cancer 1994; 74(2): 545-555.
21. Ghayouri Azar E, Behtash N, Fakhr Jahani F. Symptoms of ovarian cancer in young patients: a case control study in Iran, 1998-2005. J Med Counc I.R. Iran 2006; 24(3): 250-256.
22. Ghaem Maghami F, Modares Gilani M. A case-control study of risk factors for epithelial ovarian cancer. Tehran Univ Med J 2001; 59(4): 57-62.
23. Wan TS, Chan LC, Ngan HY, Tsao SW. t(High) frequency of telomeric associations in human ovarian surface epithelial cells transformed by human papilloma viral oncogenes. Cancer Genet Cytogenet 1997; 95(2): 166-172.
24. Maines-Bandiera SL, Kruk PA, Auersperg N. Simian virus 40-transformed human ovarian surface epithelial cells escape normal growth controls but retain morphogenetic responses to extracellular matrix. Am J Obstet Gynecol 1992; 167(3): 729-735.
25. Nitta M, Katabuchi H, Ohtake H, Tashiro H, Yamaizumi M, Okamura H. Characterization and tumorigenicity of human ovarian surface epithelial cells immortalized by SV40 large T antigen. Gynecol Oncol 2001; 81(1): 10-17.
26. Tsao SW, Mok SC, Fey EG, Fletcher JA, Wan TS, Chew EC, et al. Characterization of human ovarian surface epithelial cells immortalized by human papilloma viral oncogenes (HPV-E6E7 ORFs). Exp Cell Res 1995; 218(2): 499-507.
27. Maeda T, Tashiro H, Katabuchi H, Begum M, Ohtake H, Kiyono T, Okamura H. Establishment of an immortalised human ovarian surface epithelial cell line without chromosomal instability. Br J Cancer 2005; 93(1): 116-123.
28. Kaufman RH, Bornstein J, Gordon AN, Adam E, Kaplan AL, Adler-Storthz K. Detection of human papillomavirus DNA in advanced epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1987; 27(3): 340-349.
29. Idahl A, Lundin E, Elgh F, Jurstrand M, Møller JK, Marklund I, et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, human papillomavirus, and polyomavirus are not detectable in human tissue with epithelial ovarian cancer, borderline tumor, or benign conditions. Am J Obstet Gynecol 2010; 202(1): 71.e1-6.
30. Chan PJ, Seraj IM, Kalugdan TH, King A. Evidence for ease of transmission of human papillomavirus DNA from sperm to cells of the uterus and embryo. J Assist Reprod Genet 1996; 13(6): 516-519.
31. Chan PJ, Su BC, Kalugdan T, Seraj IM, Tredway DR, King A. Human papillomavirus gene sequences in washed human sperm deoxyribonucleic acid. Fertil Steril 1994; 61(5): 982-985.
32. Kuscu E, Ozdemir BH, Erkanli S, Haberal A. HPV and p53 expression in epithelial ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 2005; 26(6): 642-645.
33. Wu QJ, Guo M, Lu ZM, Li T, Qiao HZ, Ke Y. Detection of human papillomavirus-16 in ovarian malignancy. Br J Cancer 2003; 89(4): 672-675.
34. Quirk JT, Kupinski JM, DiCioccio RA. Analysis of ovarian tumors for the presence of human papillomavirus DNA. J Obstet Gynaecol Res 2006; 32(2): 202-205.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]