ORIGINAL ARTICLE

Iranian Quarterly Journal of Breast Disease 2018; 11(2):16.

The Study of Relationship Between Epstein - Barr virus and Breast Cancer in Isfahan Province

Salahshournia Z: Department of Biology, Faculty of Science, Lorestan University, Khoramabad, Iran
Hejazi H: Department of Biology, Faculty of Science, Lorestan University, Khoramabad, Iran
Hadi F: Department of Biology, Faculty of Science, Lorestan University, Khoramabad, Iran
Saeedi Z: Department of Biology, Faculty of Science, Lorestan University, Khoramabad, Iran

Corresponding Author: Seyed Hesamaldin Hejazi, hejazi.h@lu.ac.ir

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]

[DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

Abstract

Introduction: Breast cancer is one of the most common malignancies in women. Although the etiology of breast carcinoma is not completely understood, exposure to Epstein-Barr virus (EBV) is suggested as a risk factor for breast cancer. Studies have reported since 1995 that EBV is involved in the development of breast cancer. The aim of this study was to assess the presence of EBV in patients with breast cancer in Isfahan province.

Methods: This study was performed using 40 paraffin-embedded tumor tissues and 40 tumor-free breast tissues from women with breast cancer in Isfahan province. After extraction of the DNA using salting-out method and the amplification of housekeeping gene beta- actin, all samples were examined for EBV DNA using PCR (polymerase chain reaction) method. Data were analyzed with chi-square test using SPSS 16software.

Results: EBV was detected by PCR in 20 out of 40 (50%) cases of breast cancer samples and 5 out of 40 (12.5%) control samples. The chi-square statistics for the analysis of EBV infection in tumor and normal samples was 0.000 indicating a significant relationship between breast cancer and EBV infection in Isfahan province.

Conclusion: The presence of EBV gene in a significant subset of women with breast cancer in Isfahan province shows EBVcan be one of the reasons for breast cancer, but more studies are needed to demonstrate the relationship between the virus and breast cancer.

Keywords: Breast Cancer, Epstein- Barr virus, PCR, Isfahan province

مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال یازدهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۷؛ (۲۴-۱۷)

تاریخ ارسال: ۹۷/۰۳/۲۳ | تاریخ پذیرش: ۹۷/۵/۲۱

بررسی ارتباط بین ویروس اپشتین- بار و سرطان پستان در استان اصفهان

زهرا سلحشورنیا: گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

سیدحسام‌الدین حجازی*: گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

فرانک هادی: گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

زهرا سعیدی: گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]

[DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

چکیده

مقدمه: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین تومورهای سرطانی در زنان است. علت سرطان پستان به طور کامل شناخته نشده است اما قرار گرفتن در معرض ویروس اپشتین- بار به عنوان یک عامل خطر برای این سرطان پیشنهاد شده است. مطالعات زیادی از سال ۱۹۹۵ گزارش داده‌اند که EBV می‌تواند در ایجاد سرطان نقش داشته باشد. در این مطالعه رابطه بین EBV و سرطان پستان با روش توصیفی تحلیلی در استان اصفهان مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: ۴۰ بلوک پارافینه از بافت سرطان پستان و ۴۰ بلوک پارافینه از بافت سالم پستان به عنوان شاهد از زنان استان اصفهان جمع‌آوری شدند. پس از استخراج DNA به روش نمکی جهت بررسی کیفیت DNA استخراج شده با استفاده از دستگاه نانو دراپ و انجام PCR نمونه‌ها برای حضور ژن بتا اکتین کیفیت DNA تایید گردید و سپس نمونه‌های مناسب برای وجود DNA-EBV با روش PCR مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها با آزمون مجذور کای و نرم‌افزار SPSS.16 آنالیز شدند.

یافته‌ها: ۲۰ مورد از نمونه‌های سرطان پستان (۵۰٪) و ۵ مورد از گروه شاهد (۱۲/۵٪) برای DNA-EBV مثبت گزارش شدند. از لحاظ آماری آزمون مجذور کای برای ویروس EBV در نمونه‌های سرطانی و شاهد عدد ۰/۰۰۰ را نشان داد که رابطه معنی‌دار بین ویروس اپشتین- بار و سرطان پستان را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: حضور ژن EBV در یک زیر مجموعه قابل توجه از زنان مبتلا به سرطان پستان در استان اصفهان نشان می‌دهد که ویروس اپشتین- بار می‌تواند یکی از دلایل ایجاد سرطان پستان باشد، اما قطعا برای اثبات آن و بررسی مکانیسم مولکولی این ارتباط مطالعات بیشتری لازم است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، ویروس اپشتین- بار، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز، استان اصفهان

* نشانی نویسنده مسئول: خرم‌آباد، دانشکده علوم، دانشگاه لرستان، سیدحسام‌الدین حجازی.

نشانی الکترونیک: hejazi.h@lu.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان یک مشکل عمده بهداشت عمومی در سراسر جهان و دومین علت مرگ و میر در ایالات متحده آمریکا است. بیشتر آمار مرگ و میر به واسطه سرطان در هر دو جنس زنان و مردان مربوط به سرطان ریه است و بعد از آن سرطان پستان در زنان می‌باشد (۱۴٪) (۱). سرطان پستان یکی از شایع‌ترین تومورهای سرطانی در زنان است (۲). اگرچه شیوع سرطان پستان در زنان آسیایی نسبت به زنان کشورهای غربی کمتر است اما روند شیوع آن رو به افزایش است. همچنین سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان ایرانی است (۳). علت سرطان پستان به طور کامل شناخته نشده است، با این حال اعتقاد بر این است که زمینه ژنتیکی و اثرات هورمونی نقش مهمی در پیشرفت آن بازی می‌کند (۵،۴). بر اساس اعلام آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان ۲۰-۱۸٪ از سرطان‌ها به عفونت مرتبط است (۶). از دیگر عوامل خطر برای ابتلا به سرطان پستان می‌توان به قومیت، تراکم بافت پستان، سبک زندگی، عدم باروری (۷)، یائسگی دیررس و قاعدگی زودرس اشاره کرد (۸). در نهایت قرار گرفتن در معرض یک ویروس رایج مانند ویروس اپشتین-بار (EBV)، ویروس تومور پستان موش (MMTV) و ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) به عنوان عامل خطر برای سرطان پستان نیز پیشنهاد شده است (۹). در سال ۱۹۶۴ ویروس اپشتین-بار به عنوان یک عامل اتیولوژیکی در انسان کشف شد (لنفوم بورکیت) (۱۰). مطالعات از سال ۱۹۹۵ گزارش داده‌اند که EBV در ایجاد سرطان پستان نقش دارد (۱۱). ویروس اپشتین-بار یک ویروس DNAدار از خانواده هرپس ویروس‌ها است (۱۲). ژنوم این ویروس ۱۸۴kb می‌باشد و تقریبا دارای ۱۰۰ ژن کدکننده است (۱۳) و باعث ایجاد مونونوکلئوز عفونی در انسان‌ها می‌شود (۱۲). EBV حدود ۹۰٪ از جمعیت جهان را آلوده می‌کند و معمولا حامل یک عفونت طولانی مدت و بدون علامت است (۱۴). این ویروس یک عامل لنفوتروپیک B است و با سرطان‌های مربوط به لنفوسیت B در ارتباط است (۴). EBV با بدخیمی‌های خاصی مانند لنفوم بورکیت، لنفوم هوچکین و کارسینوم نازوفارنکس نیز گزارش شده است (۱۵, ۱۶). EBV تعداد۶۰-۲ لنفوسیت در هر میلیون لنفوسیت موجود در خون را آلوده می‌کند و منجر به عفونت‌های پنهان می‌شود (۵). در صورت کنترل ویروس به واسطه پاسخ ایمنی میزبان، عفونت نهفته ویروس در سلول‌های B باقی می‌ماند و افراد سالم ژنوم ویروسی را در سلول‌های B خود حمل می‌کند (۱۳). عفونت نهفته عمدتا از طریق بزاق انتقال پیدا می‌کند و احتمالا از طریق جنسی نیز قابل انتقال است (۱۰). به نظر می‌رسد که بیشتر عفونت EBV در طی دوران نوزادی یا اوایل کودکی اتفاق می‌افتد (۱۷). نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که می‌توان بین سرطان پستان و آلودگی ویروسی ارتباط منطقی برقرار کرد که از مهم‌ترین آنها می‌توان به حضور EBV در بافت پستان و توانایی انتقال به شیر بعضی زنان، تحریک رشد سلول‌های شیر مادر با ترانسفکشن DNA ویروس EBV، وجود لنفوم‌های مرتبط با EBV در پستان و همچنین مشاهده EBV در تومورهای خوش‌خیم پستان در زنانی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب شده است و نیز در مواردی در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های اپیتلیال پستان می‌توانند با تماس مستقیم با سلول‌های لنفوبلاستوئید EBV همراه باشند (۱۳). این احتمال که سرطان پستان مجرایی و لوبولار مهاجم ممکن است با EBV ارتباط داشته باشد، توسط Labreque و همکاران مطرح شد و موجب شد مطالعات بیشتری در این زمینه صورت بگیرد (۱۸). در مطالعات مختلف روش‌های متنوعی برای شناسایی EBV مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بحث‌برانگیز بوده است. استفاده از روش PCR برای شناسایی DNA ویروس تا ۵۰٪ در نمونه‌های پستان مثبت گزارش شده است. اما مطالعات با استفاده از روش‌های ایمونوهیستوشیمی یا هیبریداسیون در محل، حضور ویروس تنها در یک درصد از این موارد را تایید کرده است (۱۸). PCR و Real time PCR به عنوان حساس‌ترین روش برای تشخیص EBV مطرح شده‌اند و به طور مکرر و بارها از این روش‌ها استفاده شده است (۱۹). در این مطالعه، ما شناسایی ویروس را در نمونه‌های سرطان پستان و نمونه‌های سالم بافت پستان را به روش PCR انجام دادیم تا بتوانیم تشخیص دهیم که آیا ویروس در ایجاد سرطان پستان بیماران ایرانی نقش دارد یا خیر تا در صورت مثبت بودن نتایج از آن بتوان در پیشگیری و درمان نیز استفاده کرد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]
[DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

مواد و روش‌ها

تهیه نمونه و استخراج DNA: ۴۰ نمونه بلوک پارافینه سرطان پستان و ۴۰ نمونه بلوک پارافینه بافت سالم پستان به عنوان شاهد از بیمارستان‌ها و آزمایشگاه‌های پاتولوژی استان اصفهان جمع‌آوری شد. بلوک‌های انتخاب شده مربوط به سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۵ هجری شمسی بودند. طیف سنی افراد سرطانی از ۳۱ تا ۹۰ سال بود که به سه گروه (۵۰-۳۱، ۷۰-۵۱ و ۹۰-۷۱سال) تقسیم‌بندی شدند که بیشترین تعداد افراد سرطانی مربوط به سنین ۷۰-۵۱ سال بودند و سعی گردید در انتخاب افراد نرمال به این توزیع سنی توجه گردد و نمونه‌های کنترل با دقت بیشتری انتخاب شوند. با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌های نازک به ضخامت ۶ میکرونی به تعداد ۶ تا ۱۰ عدد از بلوک‌های پارافینی تهیه و در میکروتیوب‌های ۱/۵ میلی‌لیتری فاقد DNase/RNase ریخته شد. بعد از دپارافینه کردن نمونه‌ها با گزیلن (MERK/آلمان) و اتانول مطلق، DNA ژنومیک با استفاده از روش نمکی (salting out) استخراج گردید. روش استخراج به این ترتیب بود که به هر کدام از نمونه‌ها ۵۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده و ۲۰ تا ۴۰ میکرولیتر پروتئیناز k اضافه گردید، سپس نمونه‌ها ورتکس و اسپین شدند و در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد حمام آب به صورت یک شبانه‌روز قرار داده شدند (اگر بعد از ۲۴ ساعت بافت کاملا هضم نشده بود، دوباره پروتئیناز k اضافه و یک شبانه‌روز دیگر در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند). سپس به هر کدام از نمونه‌ها ۲۰۰ میکرولیتر NaCl پنج مولار اضافه و بعد از سانتریفوژ در دور ۱۴ هزار rpm به مدت ۵ دقیقه، محلول رویی به لوله جدید منتقل شد. رسوب حاوی پروتئین و نمک دور ریخته شد. به محلول رویی انتقال یافته به ویال دیگر، هم‌حجم آن ایزوپروپانول سرد اضافه و با سروته کردن، کاملا مخلوط شدند. برای افزایش راندمان کار، میکروتیوب‌ها به مدت یک ساعت در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. سپس ۲۰ دقیقه با دور ۱۴ هزار rpm سانتریفوژ شده و محلول رویی دور ریخته شد. رسوب را با اتانول ۷۰٪ شتشو داده و سپس در دور ۱۴ هزار rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ گردید. این مرحله دو بار تکرار شد تا DNA به طور کامل شستشو داده شود. در آخر بعد از خشک شدن کامل رسوب در دمای اتاق، در مقدار مناسب آب حل شد (برای حل DNA در آب، ۳۰ دقیقه DNAهای استخراج شده در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد حمام آب قرار داده شدند). نمونه‌ها تا زمان انجام PCR در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شوند.

ارزیابی خلوص و کیفیت DNA استخراج شده: غلظت و خلوص DNA استخراج شده با استفاده از دستگاه نانودراپ تعیین شد. نسبت جذب نوری (Optical Density) طول موج‌های ۲۶۰ نانومتر به ۲۸۰ نانومتر سنجیده شد و نمونه‌هایی که این نسبت را در حدود ۱/۷ تا ۲ نشان دادند برای انجام PCR بکار رفتند. نمونه‌های مناسب برای انجام PCR از روی تکثیر ژن بتا اکتین با آغازگر اختصاصی آن ژن تعیین شدند (جدول ۱). برای انجام واکنش، مخلوط ۲۵ میکرولیتری برای هر نمونه طبق دستور کار ارایه شده برای مسترمیکس PCR توسط شرکت سیناژن تهیه شد. ابتدا در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه گرم شدند و سپس برای ۳۰ چرخه تحت فرآیند PCR شامل واسرشت‌سازی در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه، اتصال آغازگرها در دمای ۶۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵۰ ثانیه و طویل شدن در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه قرار گرفتند. در انتها در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه باقی ماندند تا اطمینان حاصل شود که محصول به طور کامل تکثیر شده است. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شدند تا باند ۱۶۱ جفت بازی مشاهده شود.

انجام واکنش PCR برای بررسی حضور ویروس اپشتین-بار

هر کدام از نمونه‌ها که برای ژن بتا اکتین مثبت بودند، برای شناسایی و تشخیص ویروس EBV، مجدد PCR شدند. در این مرحله چون باید ویروس احتمالی در نمونه‌ها تکثیر شود به همین علت نیاز به آغازگر ویروس اپشتین- بار است. توالی این آغازگر در جدول ۲ نشان داده شده است.

برای PCR نمونه‌ها در یک میکروتیوب ۰/۲ میلی‌لیتری، ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس PCR (شرکت Ampliqon)، ۰/۵ میکرولیتر از هر یک از آغازگرهای رفت و برگشت، ۲۰ نانوگرم از DNA الگو ریخته شد سپس با آب دیونیزه حجم نهایی واکنش به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]
DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

جدول ۱: توالی آغازگرهای ژن بتا اکتین و مشخصات آن

آغازگر	توالی (′۳ →′۵)	اندازه	دمای اتصال	درصد GC	اندازه محصول PCR (bp)
رفت (Act F)	AGACGCAGG ATGGCATGGG	۱۹	۶۲/۴۱	۶۳/۱۶	۱۶۱
برگشت (Act R)	GAGACCTTCAA CACCCCAGCC	۲۱	۶۲/۹۳	۶۱/۹۰	۱۶۱

جدول ۲: توالی آغازگرهای ژن ویروس اپشتین- بار

آغازگر	توالی (′۳ →′۵)	اندازه	دمای اتصال	درصد GC	اندازه محصول PCR (bp)
رفت(EBV F)	TCTTGATAGGGA TCCGCTAGGATA	۲۴	۵۹/۷۷	۴۵/۸۳	۴۹۷
برگشت(EBV R)	ACCGTGGTTCTG GACTATCTGGAT	۲۴	۶۲/۹۶	۵۰/۰۰	۴۹۷

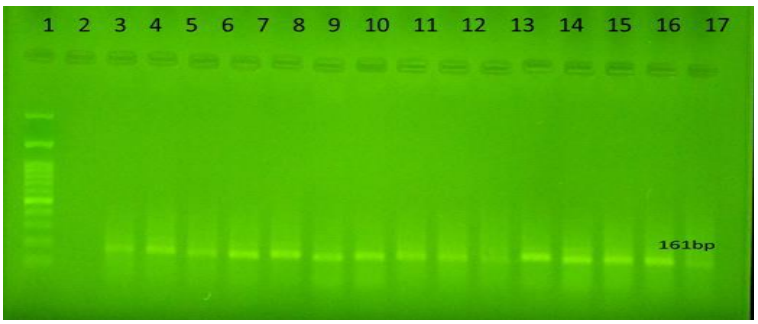
برنامه دمایی برای PCR ژن EBV شامل مرحله آغاز در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، و ۴۰ چرخه شامل مرحله واسرشت‌سازی دو زنجیره DNA در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ۵۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و طویل شدن در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و در انتها مجددا در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ دقیقه باقی ماندند تا اطمینان حاصل شود که محصول به طور کامل طویل شده است. جهت تایید محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز شدند تا باند ۴۹۷ جفت بازی مشاهده شد. در تمامی مراحل برای تشخیص آلودگی‌های احتمالی از کنترل مثبت (DNA ژنوم ویروس) و کنترل منفی (آب) استفاده شد.

آنالیز آماری: برای آنالیز آماری، داده‌ها بر طبق آزمون مجذور کای و نرم‌افزار SPSS 16 و شدت همبستگی با آزمون کرامر مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

استخراج DNA و بررسی کیفیت آن: پس از استخراج DNA از بافت‌های سرطانی و غیرسرطانی کیفیت آن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد تمامی نمونه‌ها جذب نوری و غلظت قابل قبولی با دستگاه نانو دراپ داشتند. و جذب نوری ۲۶۰/۲۸۰ در این نمونه‌ها بین۱/۸ تا ۲ مشاهده گردید.

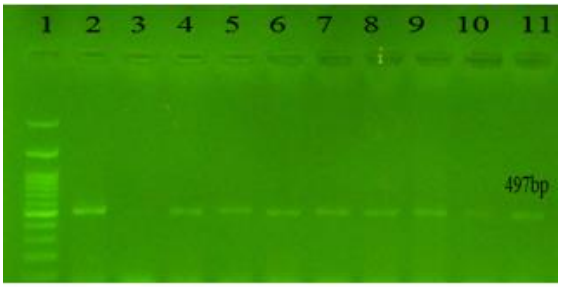
در ادامه با DNA های مذکور توسط آغازگرهای اختصاصی ژن خانه دار بتا اکتین واکنش PCR انجام شد. همه نمونه‌ها از لحاظ کیفی مناسب و باند مورد نظر ۱۶۱ را تکثیر نمودند (شکل ۱).



شکل ۱: الگوی الکتروفورز محصول PCR ژن بتا اکتین در نمونه‌های سرطانی و شاهد. چاهک ۱: نشان‌گر وزن مولکولی 100bp، چاهک ۲: کنترل منفی (آب)، چاهک ۳ تا ۱۲: نمونه‌های سرطانی، چاهک ۱۳ تا ۱۷: نمونه‌های شاهد

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]
[DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

انجام واکنش PCR برای بررسی حضور ویروس اپشتین-بار: نتایج حاصل از PCR با DNA ژنومیک مربوط به نمونه‌های سرطانی و شاهد با کمک آغازگرهای اختصاصی ویروس EBV نشان داد که از ۴۰ نمونه بافت سرطان پستان، ۲۰ مورد (۵۰٪) و از ۴۰ نمونه بافت سالم، ۵ مورد (۱۲/۵٪) مثبت بودند (شکل ۲).



شکل ۲: نتایج PCR برخی نمونه‌های بافت سرطانی با استفاده از آغازگر اختصاصی ژن ویروس اپشتین-بار. چاهک ۱: نشان‌گر وزن مولکولی 100bp (فرمنتاز)، چاهک ۲: کنترل مثبت (ویروس)، چاهک ۳: کنترل منفی (آب)، چاهک ۴ تا ۱۱: نمونه‌های سرطانی که دارای ویروس EBV بودند.

آنالیز آماری: برای آنالیز آماری، داده‌ها بر طبق آزمون مجذور کای نرم‌افزار SPSS 16 مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مجذور کای با توجه به اینکه سطح معناداری (sig) کمتر از ۰/۰۰۵ است اختلاف دو گروه معنادار است و مقدار ضریب همبستگی با آزمون کرامر ۰/۴۰۵ به دست آمد و مقدار معیار تصمیم کوچک‌تر از ۰/۰۵ شد، لذا فرضیه صفر رد می‌شود، یعنی بین سرطان پستان و ویروس اپشتین- بار رابطه معنی‌داری وجود دارد.

بحث

علی‌رغم پیشرفت‌های علمی اخیر، سرطان همچنان دومین علت مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شود. در حال حاضر یک سوم از کل سرطان‌های زنان را سرطان پستان تشکیل می‌دهد. همچنین پس از سرطان ریه، سرطان پستان علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان محسوب می‌شود و عامل ۱۹٪ از مرگ و میرهای وابسته به سرطان در زنان می‌باشد (۲۸). سرطان پستان یک بیماری چند عاملی دارای پتانسیل کشندگی است که علاوه بر ژنتیک، عوامل محیطی زیادی در آن نقش دارند با توجه به اینکه عوامل ژنتیکی وریسک فاکتورهای رایج تنها درصد کمی از مبتلایان را به خود اختصاص داده‌اند لزوم پرداختن به عوامل خطرهای دیگر اجتناب ناپذیر می‌نماید (۱۴). یکی از عوامل خطری که در کنار سایر عوامل برای این سرطان در نظر گرفته می‌شود می‌توان به ویروس‌های القا کننده سرطان اشاره کرد. این‌ها ویروس‌هایی هستند که قابلیت تغییر شکل سلول را داشته و در نتیجه منجر به تکثیر خارج از کنترل سلول‌های مورد نظر می‌شوند. این تکثیر زیاد، باعث ایجاد تومور یا سرطان می‌شود. این احتمال که ویروس‌ها ممکن است نقشی در ایجاد سرطان پستان داشته باشند، در سال ۱۹۳۴ توسط جان بیتنر و همکارانش آغاز شد. آن‌ها مشاهده کردند که در شیر موش یک فاکتور ناشناخته‌ای وجود دارد که در نوزادانی که رشد می‌کنند و بزرگ می‌شوند، سبب تومور پستان می‌شود، این فاکتور ناشناخته بعدها به عنوان ویروس تومور پستان موش (MMTV) شناسایی شد (۱۷). در سال ۱۹۹۵ برای اولین بار حضور DNA ویروس EBV در سرطان پستان توسط Labreque و همکارانشان گزارش گردید (۲۰). سپس چندین سال بعد در سال ۱۹۹۹ Bonnet و همکاران اعلام کردند که ویروس اپشتین-بار می‌تواند به عنوان یک کوفاکتور در پیشرفت بدخیمی‌های مختلف مانند چندین نوع از سرطان‌ها نقش داشته باشد. در این مطالعه حضور EBV در سرطان پستان با روش PCR مورد بررسی قرار گرفت و نشان دادند که ژن EBV در ۵۱٪ از تومورها وجود دارد در حالی که در ۹۰٪ از افراد سالم ویروس شناسایی نشد و همچنین با آنالیز ساترن بلات حضور ژنوم EBV در تومورهای پستان را تایید کردند (۲۱). در سال ۲۰۰۹ با تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمی و بررسی سطح آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی ژن هسته‌ای ویروس اپشتین- بار (EBNA-1) که توسط Deepti Joshi و همکاران بر روی زنان روستایی هندی مبتلا به سرطان پستان صورت گرفت نشان دادند که از ۵۸ مورد نمونه بیماران مبتلا به سرطان پستان بدخیم و ۶۳ مورد مربوط به سرطان پستان خوش‌خیم به عنوان گروه کنترل، سطح آنتی‌بادی در نمونه‌های بیمار بدخیم در مقایسه با گروه شاهد خیلی بیشتر بود. و این بیماران نیز پاسخ ایمونولوژیک شدیدتری نسبت به EBNA-1 نشان دادند (۲۲). در سال ۲۰۱۱ Mazouni و همکاران با استفاده از RT-PCR فراوانی عفونت EBV را در ۱۹۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان بررسی کردند. EBV DNA در ۶۵ مورد (۳۳/۲٪) حضور داشت. بر طبق نتایج این آزمایش بیماران که حضور

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]
DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

ویروس اپشتین-بار در آن‌ها مثبت بود، نمونه تومورهای آن‌ها فنوتیپ تهاجمی‌تری داشتند که در مطالعات قبلی هم به آن اشاره شده بود و نکته جالب‌تر اینکه بیشتر این بیماران گیرنده استروژن منفی بودند و بیان بالای فعالیت تیمیدین کیناز در نمونه‌های آلوده به EBV بالاتر بود (۲۳). در سال ۲۰۱۲ مطالعه‌ای که به وسیله تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمی، هیبریداسیون درجا و PCR روی ۴۰ خانم مصری و ۵۰ خانم عراقی مبتلا به سرطان پستان (دو ملیت متفاوت) توسط Zerki و همکارانش صورت گرفت نشان دادندکه ویروس EBV در ۴۵٪ از زنان مصری و ۲۸٪ از زنان عراقی وجود دارد و تنها ۰/۲٪ از گروه کنترل حاوی ویروس EBV بودند. در نتیجه بیان کردند که ارتباط معنی‌داری بین حضور EBV و سرطان پستان وجود دارد (۲۴). در مطالعه‌ای که در کره توسط Jong-Myon Bae و همکاران در سال ۲۰۱۶ صورت گرفت، در مجموع ۲۰ مطالعه موردی- شاهدی انتخاب شد و تعداد افراد در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱۹۴۷ و ۱۰۱۰ نفر بودند. یافته‌های این متاآنالیز نشان داد که عفونت EBV می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد (۲۵). در برخی مطالعات هم ممکن است نتوان ارتباط معنی‌داری بین سرطان پستان و EBV استنباط کرد مانند مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ توسط Herrmmann و Niedobitek انجام دادند (۲۶). و یا مطالعه‌ای که ترابی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۴ انجام دادند گرچه حضور این ویروس در نمونه‌های سرطانی بیشتر بود (۲۷).

همان‌طور که اشاره گردید در طول دهه گذشته، ارتباط EBV با سرطان پستان با وجود حضور مستمر مواد ژنتیکی EBV در ۵۱٪ از تومورهای سرطان پستان، دایما مورد بحث بوده است. این اختلافات ناشی از شکست برخی از محققان برای شناسایی EBV در سرطان است (۱۶). همچنین، این اختلاف نظر ممکن است ناشی از تفاوت در روش‌های مورد استفاده برای تشخیص ویروس و تفاوت در تجزیه و تحلیل پروتئین‌های حاصل از EBV یا اسیدنوکلئیک باشد (۲۰).

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، نتایج ما حضور ژن EBV در یک زیر مجموعه قابل توجه از سرطان پستان زنان استان اصفهان را نشان داد. که در راستای مطالعاتی است که ارتباط بین آلودگی ویروسی و سرطان پستان را تقویت می‌کند بنابراین ممکن است EBV نقشی در پیشرفت و توسعه سرطان پستان داشته باشد. با توجه به روش‌های جدید در درمان بدخیمی‌های مرتبط با EBV، امید است که درصد قابل توجهی از تهاجم سرطان پستان را با داروهای ضد ویروسی درمان کنند. یافته‌های ما نشان می‌دهد که ویروس اپشتین-بار می‌تواند یکی از دلایل ایجاد سرطان پستان باشد. بر اساس پژوهشی که انجام دادیم از تعداد ۴۰ نمونه سرطانی که اکثر موارد مربوط به سرطان مجرایی بودند، ۲۰ مورد از نظر تشخیص EBV مثبت بودند (۵۰٪) این در صورتی است که از ۴۰ نمونه سالم فقط پنج مورد مثبت گزارش شد. این یافته‌ها نشان‌دهنده این است که احتمال دارد ویروس EBV در سرطان‌زایی نقش داشته باشد. اما قطعا مطالعات بیشتری لازم است تا مکانیسم آن در فرآیند بیماری‌زایی مشخص شود. و یا ممکن است این‌گونه به‌نظر برسد که ویروس‌ها می‌توانند در پیشرفت تومورها نقش داشته و یا اینکه در مواردی از سرطان پستان که گیرنده استروژن منفی هستند عاملی برای این تومور باشند و از طرفی افراد با ملیت‌های متفاوت آمارهای مختلفی را نشان می‌دهد که زمینه ژنتیکی افراد در مواجهه با این ویروس نیز می‌تواند از عوامل تاثیرگذار در نظرگرفته شود بنابراین پیشنهاد می‌گردد که حضور ویروس در مراحل مختلف بیماری‌زایی و در انواع خاصی از تومورهای پستان و در ملیت‌های مختلف با زمینه‌های ژنتیکی متفاوت بررسی‌های بیشتری صورت گیرد.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2016; 66(1):7-30.
2. Wu Y, Sun W, Feng J. Antiangiogenic therapy in the management of breast cancer. Asia Pac J Clin Oncol 2013; 9(2):110-6.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]
[DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

3. Otaghvar HA, Hosseini M, Tizmaghz A, Shabestanipour G, Noori H. A review on metastatic breast cancer in Iran. Asian Pac J Trop Biomed 2015; 5(6):429-33.

4. Hippocrate A, Oussaief L, Joab I. Possible role of EBV in breast cancer and other unusually EBV-associated cancers. Cancer Lett 2011; 305(2):144-9.

5. Chu PG, Chang KL, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. No significant association of Epstein-Barr virus infection with invasive breast carcinoma. AmJPathol [Internet]. 2001;159:571–8.

6. Alibek K, Kakpenova A, Mussabekova A, Sypabekova M, Karatayeva N. Role of viruses in the development of breast cancer. Infect Agent Cancer 2013; 8(1):32.

7. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Reviews Epidemiology of breast cancer 1865; 44(0):133-40.

8. Bonnet M, Guinebretiere JJ-M, Kremmer E, Grunewald V, Benhamou E, Contesso G, et al. Detection of Epstein-Barr Virus in Invasive Breast Cancers. JNCI J Natl Cancer Inst 1999; 91(16):1376-81.

9. Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J, et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. Med Oncol 2012; 29(1):48-55.

10. Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? Scrutinizing the molecular evidence. Breast Cancer Res Treat. 2012;135(1):1–15.

11. Marrão G, Habib M, Paiva A, Bicout D, Fallecker C, Franco S, et al. Epstein-Barr virus infection and clinical outcome in breast cancer patients correlate with immune cell TNF-α/IFN-γ response. BMC Cancer 2014; 14(1):665.

12. Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, Zucoloto S. Does the correlation between EBNA-1 and p63 expression in breast carcinomas provide a clue to tumorigenesis in Epstein-Barr virus-related breast malignancies? Brazilian J Med Biol Res 2004; 37(1):89-95.

13. Glaser SL, Hsu JL, Gulley ML. Epstein-Barr virus and breast cancer: state of the evidence for viral carcinogenesis. Cancer Epidemiol Prev Biomarkers 2004; 13(5): 688-97.

14. Fawzy S, Sallam M, Mohammad Awad N. Detection of Epstein-Barr virus in breast carcinoma in Egyptian women. Clin Biochem 2008; 41(7-8):486-92.

15. Arbach H, Viglasky V, Lefeu F, Guinebretière J-M, 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):845-53.

16. Murray PG. Epstein–Barr virus in breast cancer: artefact or aetiological agent? J Pathol 2006; 209(4):427-9.

17. Lawson JS, Heng B. Viruses and breast cancer. Cancers (Basel) 2010; 2(2):752-72.

18. Herrmann K, Niedobitek G. Epstein–Barr virus-associated carcinomas: facts and fiction. J Pathol 2003; 199(2):140-5.

19. Fadavi P, Rostamian M, Arashkia A, Shafaghi B, Niknam HM. Epstein-barr virus may not be associated with breast cancer in Iranian patients. Oncol Discov 2013; 1(1):3.

20. 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.

21. Bonnet M, Guinebretiere J-M, 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):1376-81.

22. Joshi D, Quadri M, Gangane N, Joshi R, Gangane N. Association of Epstein Barr virus infection (EBV) with breast cancer in rural Indian women. PLoS One 2009; 4(12):e8180.

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.

24. Zekri A-RN, Bahnassy AA, Mohamed WS, El-Kassem FA, El-Khalidi SJ, Hafez MM, et al. Epstein-Barr virus and breast cancer: epidemiological and molecular

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]
DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]

study on Egyptian and Iraqi women. J Egypt Natl Canc Inst 2012; 24(3):123-31.

25. Bae J, Kim EH. Epstein-Barr Virus Infection and Risk of Breast Cancer : An Adaptive Meta-Analysis for Case- Control Studies 2016; 11(3) .

26. Herrmann K, Niedobitek G. Epstein–Barr virus-associated carcinomas: facts and fiction. J Pathol 2003; 199(2):140-5.

27. Torabizadeh Z, Nadji A, Naghshvar F, Nosrati A, Parsa M. Association between Epstein-Barr Virus (EBV) and Breast Cancer. Res Mol Med 2014; 2(4):24-9.

28. Hejazi S.H, Ahangari G, Pornour M, Deezagi A, Evaluation of gene expression changes of serotonin receptors, 5-HT3AR and 5-HT2AR as main stress factors in breast cancer patients Asian Pac J Cancer Prev 2013; 15(10): 4455-8.

29.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1397.11.2.4.2]
[DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.11.2.16]