Journal of Zabol Medical School

Vol 6; No. 4; Winter 2024: 149-55

Original Article

10.18502/jzms.v6i4.15485

Crossref

Molecular Identification of the *Gag* and *Tax* Gene of Bovine Leukemia Virus (BLV) in Women with Breast Cancer

Hassan Vahidi Emami[1], Arash Ghalyanchi Langeroudi[2], Seyed Masoud Hosseini[3], Hamideh Najafi[4], Zahra Ziafati Kafi[5], Soroush Sarmadi[1]

Received: 27.09.2023
Accepted: 16.11.2023
Published: 05.01.2024

Abstract

Background: Breast cancer is one of the most common cancers in the world particularly among Iranian women. Although the mortality rate decreased in developed countries, there were increased changes in breast cancer incidences. The study aimed at evaluating the correlation between BLV infection and breast cancer in Iran.

Methods: In the cross-sectional study, a total of 85 breast cancer tissue samples and adjacent tumor samples (normal tissue) were collected during the year 2022 from women referred to general hospitals in Qom Province, Iran. The nested PCR technique was performed to determine the presence of tax and gag genes of BLV in the collected samples. To confirm the presence of the tax gene of BLV, PCR products of some BLV-positive samples were subjected to direct sequencing.

Results: Based on nested PCR technique, tax and gag genes of BLV were detected in 12.9% (11.85) and 3.4% (3.85) of breast cancer tissue samples, respectively. Also, the tax gene was present in 4.7% of the control samples, but the presence of the gag gene was not observed. Most malignant samples of BLV were III grade. The constructed phylogenetic trees for the tax gene of BLV showed most BLV isolates had similar sequences to Iranian isolates.

Conclusion: The results of the study by using nested PCR technique, demonstrate a possible relationship between human breast cancer and bovine leukemia virus infection in women of Iran. BLV is one of the main risk factors for breast cancer.

Keywords: Bovine leukemia virus (BLV); Human breast cancer; Nested PCR technique

Citation: Vahidi Emami H, Ghalyanchi Langeroudi A, Hosseini SM, Najafi H, Ziafati Kafi Z, Sarmadi S. **Molecular Identification of the *Gag* and *Tax* Gene of Bovine Leukemia Virus (BLV) in Women with Breast Cancer.** J Zabol Med Sch 2024; 6(4): 149-55.

1- PhD Candidate, Department of Microbiology and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
2- Professor, Department of Microbiology and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
3- Professor, Department of Microbiology and Microbial Biotechnology, School of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
4- Assistant Professor, Department of Microbiology and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
5- PhD, Department of Microbiology and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
Corresponding Author: Arash Ghalyanchi Langeroudi, **Email:** ghalyana@ut.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی زابل
دوره ٦، شماره ٤؛ زمستان ١٤٠٢: ١٥٥-١٤٩

مقاله پژوهشی

10.18502/jzms.v6i4.15485

Crossref

شناسایی مولکولی ژن *gag* و *tax* ویروس لوکمیای گاو در زنان مبتلا به سرطان سینه

حسن وحیدی امامی[1]، آرش قلیانچی لنگرودی[2]، سید مسعود حسینی[3]، حمیده نجفی[4]، زهرا ضیافتی کافی[5]، سروش سرمدی[1]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۷/۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۸/۲۵
تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۱۰/۱۵

چکیده

مقدمه: سرطان سینه یکی از رایج‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان به ویژه زنان ایرانی است. اگرچه میزان مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته کاهش یافته است اما تغییرات افزایش یافته‌ای در شیوع سرطان سینه وجود دارد. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی رابطه‌ی بین عفونت ویروس‌های BLV (Bovine leukemia virus) و سرطان سینه در ایران بود.

شیوه ی مطالعه: در مطالعه‌ی مقطعی، در مجموع ۸۵ نمونه بافت سرطانی سینه و بافت مجاور بافت سرطانی (بافت نرمال) طی سال ۱۴۰۱ از زنان مراجعه‌کننده به بخش سرطان در استان قم جمع‌آوری شد. روش Nested PCR به منظور تعیین حضور ژن‌های *tax* و *gag* ویروس BLV در نمونه‌های جمع‌آوری شده، انجام شد. به منظور تأیید حضور ژن *tax* ویروس BLV، محصولات PCR برخی از نمونه‌های آلوده به ویروس BLV تعیین توالی شدند.

یافته‌ها: بر اساس روش *Nested PCR*، ژن‌های *tax* و *gag* ویروس BLV به ترتیب در ۱۲/۹ درصد (۱۱ نمونه) و ۳/۴ درصد (۳ نمونه) از ۸۵ نمونه‌ی بافت سرطانی سینه شناسایی گشتند. همچنین ژن *tax* ویروس در ۴/۷ درصد نمونه‌های کنترل وجود داشت اما حضور ژن gag مشاهده نشد. اکثر نمونه های بدخیم آلوده به ویروس BLV در مرحله‌ی III بودند. نتایج درخت فیلوژنی برای ژن tax ویروس BLV نشان داد که اکثر جدایه‌های ویروس BLV دارای توالی‌های مشابه با جدایه‌های ایرانی داشتند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر با استفاده از روش Nested PCR احتمال رابطه‌ای بین سرطان سینه در انسان و عفونت ویروس لوکمیای گاوی را در ایران اثبات نمود.

کلمات کلیدی: ویروس لوکمیای گاوی (BLV)؛ سرطان سینه انسان؛ روش Nested PCR

ارجاع: وحیدی امامی حسن، قلیانچی لنگرودی آرش، حسینی سید مسعود، نجفی حمیده، ضیافتی کافی زهرا، سرمدی سروش. **شناسایی مولکولی ژن *gag* و *tax* ویروس لوکمیای گاو در زنان مبتلا به سرطان سینه.** مجله دانشکده پزشکی زابل ۱۴۰۲؛ ۶(۴):۱۵۵-۱۴۹

مقدمه

سرطان، نتیجه‌ی خروج سلول‌ها از مسیرهای درست تنظیمی، تکثیری و تمایزی است. خودکارآمدی در سیگنال‌های رشد، غیرحساس شدن به سیگنال‌های مهارکننده‌ی رشد، اجتناب از مرگ سلولی برنامه ریزی شده، پتانسیل نامحدود تکثیر، حفظ رگ زایی، تهاجم بافتی و متاستاز منجر به بدخیم شدن سرطان می‌شوند (۱).

سرطان سینه یک بیماری چند مرحله‌ای می‌باشد. میزان مرگ و میر سرطان سینه در زنان ایرانی ۴/۳۳ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد که نسبت به انواع دیگر سرطان بیشتر است. عوامل مهم و تعیین‌کننده‌ی سرطان سینه شامل سن، سابقه‌ی سرطان سینه در فرد، سابقه‌ی خانوادگی مثبت و تغییرات ژنتیکی خاص می‌باشد. سابقه‌ی قاعدگی و بارداری، هورمون‌ها نظیر استروژن، نژاد، نداشتن تحرک بدنی، نوشیدن الکل و تراکم سینه از عوامل تأثیرگذار هستند (۲). همچنین، فاکتورهای

۱- دانشجو، گروه میکروبیولوژی و ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲- استاد، گروه میکروبیولوژی و ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳- استاد، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استادیار، گروه میکروبیولوژی و ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۵- دکترای تخصصی ویروس شناسی، گروه میکروبیولوژی و ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
نویسنده مسؤول: آرش قلیانچی لنگرودی
Email: ghalyana@ut.ac.ir

محیطی که فاکتورهای خارجی نامیده می‌شوند، شامل عوامل فیزیکی یا تشعشعات (مثل اشعه‌ی UV و X)، عوامل شیمیایی (مثل موتاژن‌ها و کارسینوژن‌ها) و عوامل عفونی (مثل باکتری‌ها و ویروس‌ها) دخیل می‌باشند (۳).

ویروس ها در حال حاضر به عنوان فاکتورهای علت شناسانه سرطان انسانی پذیرفته شده‌اند. تخمین زده می‌شود که ۱۵ درصد از تومورهای انسانی در سراسر جهان توسط ویروس‌ها ایجاد می‌شود (۴).

ویروس‌های انکوژنیک ازجمله ویروس‌های هپاتیت B و(Hepatitis B and C viruses C)، ویروس اپشتاین بار (Epstein-barr virus) EBV، ویروس لوکمیای انسانی نوع ۱ و ۲ (Human T-cell leukemia virus type 1 and 2)، هرپس ویروس انسانی ۸ (Human herpes virus 8) و پاپیلوماویروس (Human papillomavirus) HPV در انواع سرطان‌ها دخیل می‌باشند (۲، ۵). اخیراً برخی مطالعات اپیدمیولوژیک گزارش نمودند که ویروس لوکمیای گاوی (Bovine leukemia virus) *BLV* در انسان بیماری‌زا است که ارتباط خویشاوندی با ویروس HTLV-1 دارد (۶، ۷).

یکی از مهم‌ترین بیماری‌های تهدیدکننده‌ی دامپروری های صنعتی در کل دنیا، لکوز انزئوتیک گاوی (Enzootic Bovine Leukosis) می‌باشد. که عامل لنفوسیتوز پایدار و لنفوسارکوما در نژادهای مختلف گاو است. لکوز آنزئوتیک گاوی، گستردگی فراوانی در بین گاوها در نقاط مختلف دنیا داشته و امروزه به عنوان مشکل سیستم گاوداری های صنعتی در جهان، محسوب می‌شود. با توجه به اینکه هر مقدار صنعتی شدن سیستم پرورش و نیز تعداد گاوها در هر گاوداری افزایش یابد، سبب افزایش شیوع لکوز گاوی می‌گردد، لذا در ایران نیز با توجه به پیشرفت روزافزون دامداری های صنعتی توجه و اهمیت لکوز روز به روز نمایان‌تر می‌شود (۸).

لکوز گاوی اولین بار توسط Leisering در سال ۱۸۷۱ به صورت ندول های زردرنگ در طحال بزرگ شده در گاو توصیف شد، اما در اوایل قرن ۲۰ در چند کشور اروپایی از جمله دانمارک و آلمان مورد توجه قرار گرفت. با این حال، علت ویروسی بیماری در سال ۱۹۶۹ توسط Janice شرح داده شد (۹، ۱۰). پاستوریزاسیون شیر و پختن گوشت، سبب از بین رفتن ویروس می شود اما استفاده‌ی اکثر افراد از شیر گاو منجر به بررسی این ویروس شده است. که آیا ویروس BLV می تواند عامل آغازی سرطان سینه باشد. با توجه به فراوانی آن در گوشت و لبنیات گاو، انتقال از گاو به انسان محتمل می باشد. البته انتقال از انسان به انسان نیز محتمل است. در مطالعات گذشته نشان داده شد که ژنوم و پروتئین ویروس در برخی انسان‌ها حضور دارد و به طور اولیه در اپی‌تلیوم سینه قرار می‌گیرد (۴، ۸).

همه‌ی رتروویروس‌ها در چرخه‌ی زندگی خود دارای ویژگی غیرمعمول رونویسی معکوس هستند. بلافاصله پس از عفونت، ژنوم RNA ویروسی توسط یک آنزیم مرتبط با ویریون، ترانس کریپتاز معکوس، به یک کپی DNA دو رشته‌ای رونویسی می‌شود که سپس با کمک آنزیم اینتگراز ویروسی در DNA کروموزومی سلول ادغام می‌شود. مکان‌های احتمالی زیادی برای ادغام پرووویروسی در ژنوم سلولی وجود دارد. این عفونت رتروویروسی یک سلول دائمی است، زیرا پرووویروس‌ها تقریباً هرگز از کروموزوم از بین نمی‌روند (۴).

پروتئین TAX ویروس BLV دارای چندین اثر بیولوژیکی در محیط‌های مختلف سلولی است و تأثیر معنی داری بر عملکردهای سلولی به اندازه‌ی رونویسی، انتقال سیگنال، رشد سلول، پاسخ به استرس و پاسخ ایمنی دارد (۱۱).

از آن‌جا که سیر بالینی سرطان اولیه‌ی سینه در هر بیمار متفاوت از سایر مبتلایان است، تعیین سرنوشت نهایی هر بیمار مشخص نیست و شناخت عواملی که بتوانند به طور مستقیم یا غیرمستقیم، سرنوشت نهایی بیماران را پیش‌بینی کنند، در تصمیم‌گیری بالینی و انتخاب درمان، مفید می‌باشد. مطالعات دو دهه‌ی اخیر نشان دادند که مکانیسم‌های مختلفی در شروع و پیشرفت سرطان سینه در سطح بافتی نقش دارند. مطالعه‌ی حاضر با هدف ردیابی پرووویروس BLV در نمونه‌های بافت سینه در افراد دارای سرطان سینه با استفاده از روش Nested-PCR (بررسی وجود ژن *tax* و *gag* ویروس) انجام شد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه‌ی مقطعی، در مجموع ۸۵ نمونه بافت سرطانی سینه طی سال‌های ۱۴۰۰-۱۴۰۱ از زنان مراجعه کننده به بخش ویژه سرطان بیمارستان های عمومی در استان قم جمع‌آوری شد. نمونه‌های بافت سینه فیکس شده در فرمالین بوده و از زنان ۳۳-۷۱ سال تحت جراحی برای ماستکتومی بدست آمد. از بافت مجاور بافت سرطانی به عنوان کنترل نمونه گرفته شد.

جدول ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده

ژن	توالی پرایمر	اندازه‌ی محصول
tax	Outer primer Forward: 5'-GTTGTTGGTTGGGGGCCC-3' Reverse: 3'-GCGGGAGAGCCATTCATTTTC-5'	bp۳۰۱
	Inner primer Forward: 5'-TCGACACCACGCTCACCTG-3' Reverse: 3'-TGCGTTACTAAGTTGTTCCAGGG-5'	
gag	Outer primer Forward: 5'-AATTCCCCCTCCTATAACCCC-3' Reverse: 3'-TTTGATTTGAGGGTTGGACAGTC-5'	bp۳۹۶
	Inner primer Forward: 5'-ACCGGGTTCGCAAGTATGG-3' Reverse: 3'-CCGTCGGGAAGGTTGTCAG-5'	
GAPDH	Forward: 5´- TCACCTGGACAACCTCAAG -3´ Reverse: 5´- CAAAGAGGCATGATACATTG -3´	bp۶۹۷

جهت آماده‌سازی نمونه‌های بافت فرمالینه قبل از استخراج ژنوم، طبق پروتکل کیت فاورپرپ (*FavorPrep*^{TM}، ساخت تایلند)، ۲۵ میلی‌گرم نمونه در تیوب‌های ۲ میلی‌لیتر قرار داده شد و ۱ میلی‌لیتر بافر PBS به هر تیوپ اضافه گشت که فرمالین از نمونه‌ها حذف شود.

سپس نمونه ها توسط pestle یکبار مصرف و استریل تحت نیتروژن مایع خرد شد.

واکنش PCR: پرایمرهای مورد استفاده جهت شناسایی ویروس BLV بر اساس ژن های tax و gag با استفاده از نرم‌افزار CLC Sequence Viewer 6 طراحی شدند و بررسی آن ها به لحاظ ترمودینامیکی به کمک نرم‌افزار Gene runner انجام گردید (جدول ۱). برای اطمینان از صحت توالی‌های انتخاب شده و عدم اتصال پرایمرها به توالی های غیر اختصاصی ژنوم،BLAST انجام شد. سپس این توالی‌ها توسط شرکت پیشگام سنتز شدند.

تمام مراحل واکنش PCR در زیر هود بیولوژیک کلاس II انجام شد. کیت فاورپرپ (FavorPrepTM، ساخت تایلند) به منظور استخراج ژنوم مورد استفاده قرار گرفت.

جهت تأیید استخراج DNA از نمونه‌های انسانی از تکثیر ژن *GAPDH* انسانی به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. برای اطمینان از آلوده نبودن مخلوط واکنش تکثیری، از سرم خون گاو فاقد ویروس BLV به عنوان کنترل منفی استفاده گردید. نمونه‌ی کنترل مثبت برای ویروس BLV سرم خونی گاو آلوده بود که از دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه تهران تهیه شد. برنامه‌ی دمایی در واکنش *Nested-PCR* و PCR در (جدول ۲) نشان داده شده است. در نهایت، محصول PCR روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز و پس از رنگ‌آمیزی با Safe Stain، در دستگاه ژل داک بررسی گردید.

آنالیز سکانس: تعدادی از نمونه های مثبت BLV بدست آمده به طور تصادفی انتخاب شده و به شرکت سیناکلون (ایران) به منظور تعیین توالی فرستاده شدند و سپس با کمک نرم‌افزار MEGA-X version 10 درختچه فیلوژنی رسم شد.

اطلاعات بدست آمده توسط نرم‌افزارهای SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون t آنالیز شد. اختلاف کمتر از ۰/۰۵ > p value معنی‌دار قلمداد شد.

جدول ۲: برنامه‌ی دمایی در واکنش Nested-PCR و PCR

ژن	-	دناتوراسیون اولیه	دناتوراسیون ثانویه	دمای اتصال	گسترش	گسترش نهایی
tax	First round	94°C 5min 1x	94°C 1min 34x	58°C 30s 34x	72°C 30s 34x	72°C 5min 1x
	Second round	94°C 5min 1x	94°C 1min 34x	61°C 30s 34x	72°C 45s 34x	72°C 5min 1x
gag	First round	95°C 5min 1x	94°C 30s 34x	58°C 30s 34x	72°C 30s 34x	72°C 5min 1x
	Second round	94°C 5min 1x	94°C 1min 34x	60°C 30s 34x	72°C 45s 34x	72°C 5min 1x
GAPDH	-	94°C 8min 1x	94°C 1min 35x	64°C 1min 35x	72°C 1min 35x	72°C 7min 1x

جدول ۳: توزیع ویروس ویروس لوکمیای گاو در نمونه‌های بافت سرطانی سینه

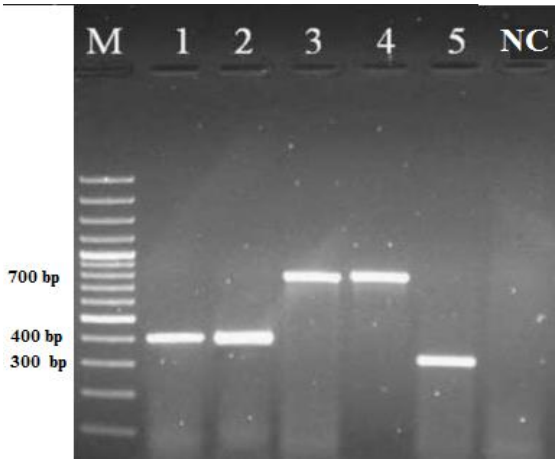
	تعداد (درصد) tax^+	تعداد (درصد) gag^+
کل نمونه‌های سرطانی آلوده به ویروس	۱۱ (۱۲/۹)	۳ (۳/۴)
بافت درجه‌ی هیستولوژی I	۰	۰
بافت درجه‌ی هیستولوژی II	۴ (۳۶/۳)	۰
بافت درجه‌ی هیستولوژی III	۶ (۵۴/۵)	۲ (۶۶/۶)
بافت TNBC	۱ (۹/۱)	۱ (۳۳/۳)

یافته‌ها

مشخصات نمونه های جمع آوری شده: از بین ۸۵ نمونه بافت سینه مشکوک به سرطان سینه جمع‌آوری شده از زنان تحت جراحی از لحاظ پاتولوژی ۷۸ نمونه کارسینوما تهاجمی داکتال، ۶ نمونه کارسینوما لوبولار و ۱ نمونه آدنوکارسینوما بودند. اکثر نمونه‌های آلوده به ویروس BLV از لحاظ هیستولوژی در مرحله‌ی III بودند.

نتایج Nested-PCR و PCR: ویروس BLV براساس ژن‌های *tax* و *gag* به ترتیب در ۱۲/۹ و ۳/۴ درصد (p value < ۰/۰۵) نمونه‌های بافت سرطان سینه شناسایی شد (جدول ۳). همچنین ژن *tax* ویروس در ۴/۷ درصد نمونه‌های کنترل وجود داشت اما حضور ژن *gag* مشاهده نشد.

نتایج تکثیر ژن‌های *tax* و *gag* ویروس BLV به ترتیب در شکل ۱ نشان داده شده است. درخت فیلوژنی مربوط به آن با کمک نرم‌افزار MEGA-X version 10 ترسیم شد. جدایه‌های ۱، ۲ و ۳ با استان‌های مشهد، اردبیل و قم هم خوشه قرار گرفتند. جدایه‌ی ۴ با کشور آمریکا هم خوشه شد. جدایه‌های ۵ و ۶ به ترتیب با استان‌های تهران و شهرکرد هم خوشه شدند (شکل ۲).



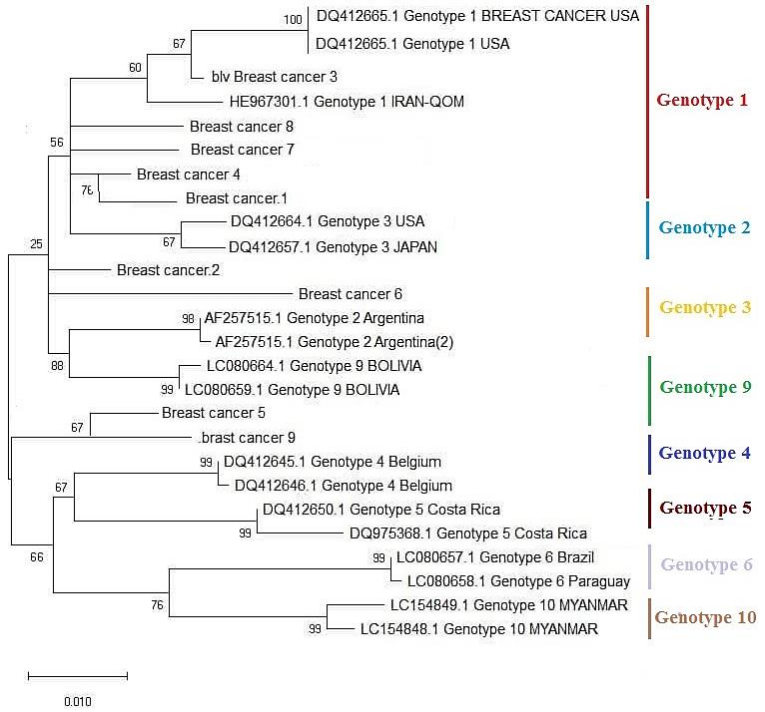
شکل ۱: تکثیر ژن‌های ***tax*** و ***gag*** در برخی از نمونه‌ها.
M: DNA Ladder (100 bp)، ستون ۱ و ۲ ژن *gag* (396 bp)، ستون ۳ و ۴: کنترل GAPDH (700 bp)، ستون ۵: نمونه مثبت ژن *tax* (301 bp)، NC: کنترل منفی

بر اساس مطالعه‌ی پرسش‌نامه، اکثر افراد آلوده به ویروس BLV در مناطق روستایی و یا از لحاظ بهداشتی ضعیف استان قم زندگی می‌کردند. مصرف شیر و محصولات لبنی خام و غیرپاستوریزه به دلیل ارزان تر بودن نسبت به شیر و محصولات لبنی پاستوریزه رایج‌تر می‌باشد. بنابراین این مسأله، انتقال عفونت BLV را از گاو به انسان تسهیل می‌کند. همچنین قابل ملاحظه است که DNA ویروس BLV حتی بعد از شیمی درمانی در برخی از نمونه‌های بافت سرطانی سینه شناسایی شد.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان سینه یکی از شایع‌ترین انواع سرطان است که هر ساله باعث مرگ و میر فراوانی در بین زنان و مردان می‌شود و با وجود پیشرفت‌های بسیاری که در مورد تشخیص زود هنگام و درمان مناسب این بیماری صورت گرفته است، کماکان سردسته علل مرگ به علت سرطان در بین زنان است (۱۲). بر اساس پژوهش‌های انجام شده در سال های اخیر، سرطان سینه فراوان ترین نوع سرطان در میان زنان ایران (سومین سرطان شایع) به شمار می‌آید (۱۳). برخلاف کشورهای غربی به نظر می‌رسد، سن شایع آن بین ۳۵-۴۴ سالگی باشد. این بدخیمی، ۳۳ درصد سرطان های زنان را تشکیل داده و مسئول ۱۹ درصد از مرگ‌های وابسته به سرطان است (۱۴).

بسیاری از مطالعات، رابطه‌ای احتمالی بین وجود عفونت ویروسی و پاتوژنز سرطان سینه را نشان داده اند که از جمله‌ی این ویروس‌ها، می‌توان به ویروس BLV اشاره نمود. مطالعات متعددی از قسمت‌های مختلف دنیا حاکی از وجود ژنوم این ویروس‌ها در بافت سرطانی سینه است. تاکنون یک گزارش از ارتباط ویروس BLV و سرطان سینه در ایران توسط خلیلیان و همکاران منتشر شده است (۸). لذا در این مطالعه به بررسی ارتباط بین پرووویروس BLV در نمونه‌های بافت سینه در افراد دارای سرطان با استفاده از روش *PCR-Nested* (بررسی وجود ژن *tax* و *gag* در BLV) پرداخته شد.



شکل ۲: درخت فیلوژنی ترسیم شده با استفاده از ترادف ژن tax ویروس BLV به دست آمده از Genbank

تکنیک *Nested-PCR* دارای حساسیت و ویژگی بالاتری نسبت به تست های سرولوژی است، زیرا این توانایی را دارد که تعداد بار ویروسی کم را شناسایی کند. در واقع، این روش حضور ویروس BLV را در سلول‌های اپی‌تلیال بافت سینه انسان تأیید نمود.

شیوع ویروس BLV در بین کشورهای جهان متفاوت است. برخی ازکشورها از جمله دانمارک، فنلاند، سوئیس، استونی، اسپانیا، هلند و لهستان عاری از ویروس است (۱۵-۱۷). اما شیوع آن در برخی از کشورها مثل ایتالیا، پرتغال، بلاروس، برزیل، کانادا، کلمبیا، مصر، چین، ژاپن، تایوان، ترکیه و ایران مشاهده شده است. در آمریکا ۸۳/۹ درصد شیر گاو، ۳۹ درصد گوشت گاو و ۹۴/۲ درصد گله‌ی گاوها آلوده به این ویروس می‌باشد (۱۸، ۱۹). طبق گزارشات در ایران، ۲۲/۱- ۳۴/۷ درصد شیر گاو BLV مثبت است (۲۰). مکانیسم دقیق انتقال ویروس BLV از گاو به انسان ناشناخته است اما اثبات شده که ویروس از طریق مصرف شیر خام و گوشت نپخته از گاو به انسان منتقل می‌شود (۲۱).

Zhang و همکاران، ۹۱ نمونه بافت سرطانی و ۱۶۰ نمونه خون افراد دارای سرطان سینه را بررسی نمودند. آن‌ها گزارش کردند که ارتباطی بین ویروس BLV و سرطان سینه وجود ندارد (۲۲). اما مطالعه‌ی حاضر همانند تحقیقات گذشته از جمله مطالعه‌ی Buehrng و همکاران (۲۱) و Khalilian و همکاران (۸)، یک رابطه‌ی بین ویروس BLV و سرطان سینه را اثبات نمود.

فراوانی ویروس BLV بر اساس ژن *tax* در زنان دارای سرطان سینه به ترتیب ۵۹ درصد (۱۱۴ نمونه)، ۳۴ درصد (۲۱۳ نمونه) و ۳۰ درصد (۲۰۰ نمونه) در کالیفرنیا، تگزاز و ایران بود (۲، ۸)، در حالی که در مطالعه‌ی حاضر ۱۲/۹ درصد (۱۱ نمونه مثبت از ۸۵ نمونه) گزارش شد. ویروس BLV بر اساس ژن *gag* در مطالعه انجام شده در کلمبیا و ایران به ترتیب در ۴۰/۵ درصد (۱۰۶ نمونه) و ۸ درصد (۲۰۰ نمونه) نمونه‌های بافت سرطان سینه شناسایی شد (۸، ۲۳). در صورتی که در این مطالعه ۳/۴ درصد (۳ نمونه مثبت از ۸۵ نمونه) نمونه‌ها آلوده به ویروس BLV بودند. ژن *gag* نسبت به ژن *tax* فراوانی کمتری دارد، به این دلیل که آن احتمالاً حذف شده است اما ژن tax بسیار حفظ شده می‌باشد.

در مطالعات مختلف، نقش ویروس BLV در بافت سرطانی سینه مورد بحث و تناقض است. به نظر می رسد که علت اصلی این تناقضات، محدودیت و تفاوت تکنیک های تشخیصی، تعداد نمونه‌ها و توزیع متفاوت اپیدمیولوژیکی ویروس در مناطق مختلف مورد مطالعه باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر با استفاده از تکنیک nested-PCR یک رابطه ۱۶/۳ درصد بین سرطان سینه انسان و ویروس لوکمیای گاوی در زنان ایرانی بیان می‌کند.

ویروس BLV یکی از فاکتورهای خطر برای سرطان سینه محسوب می‌شود که از گاو به انسان منتقل می گردد. بنابراین استفاده از این روش در کنار درمان سرطان توصیه می‌شود. در واقع، در صورت وجود آلودگی به ویروس از داروهای ضدویروسی همزمان با درمان سرطان استفاده شود تا از عود مجدد سرطان جلوگیری گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه‌ی کسانی که در جمع‌آوری نمونه و آسیب‌شناسی حمایت نمودند، به ویژه آقای دکتر بزم و آقای بنازادگان از بیمارستان ولی‌عصر (عج) استان قم و سرکار خانم دکتر محدثه خلیلیان کمال تشکر دارند.

References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5): 646-74.
2. Buehring GC, Shen HM, Jensen HM, Jin DL, Hudes M, Block G. Exposure to bovine leukemia virus is associated with breast cancer: a case-control study. PloS One 2015; 10(9): e0134304.
3. Fakhraei F, Haghshenas MR. Human papillomaviruses and cancer [in Persian]. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 22(98): 340-60.
4. Lawson JS, Salmons B, Glenn WK. Oncogenic viruses and breast cancer: mouse mammary tumor virus (MMTV), bovine leukemia virus (BLV), human papilloma virus (HPV), and Epstein-barr virus (EBV). Front Oncol 2018; 8: 1.
5. Khalilian M, Hosseini SM, Emami HV, Madadgar O. High Frequency of HPV Genotypes 16 and 18 Found in Breast Cancer Patients: Evidence for a More Comprehensive HPV Vaccination Program in Iran. JABS 2023; 13(2): 158-66.
6. Buehring GC, Philpott SM, Choi KY. Humans have antibodies reactive with Bovine leukemia virus. AIDS Res Hum Retroviruses 2003; 19(12): 1105-13.
7. Lee J, Kim Y, Kang CS, Cho DH, Shin DH, Yum YN, et al. Investigation of the bovine leukemia virus proviral DNA in human leukemias and lung cancers in Korea. J Korean Med Sci 2005; 20(4): 603-6.
8. Khalilian M, Hosseini SM, Madadgar O. Bovine leukemia virus detected in the breast tissue and blood of Iranian women. Microb Pathog 2019; 135: 103566.
9. Miller JM, Miller LD, Olson C, Gillette KG. Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma. J Natl Cancer Inst 1969; 43(6): 1297-305.
10. Maclachlan NJ, Dubovi EJ. Fenner's veterinary virology. 5th ed. Massachusetts, US: Academic Press; 2016. p. 260-300.
11. Arainga M, Takeda E, Aida Y. Identification of bovine leukemia virus tax function associated with host cell transcription, signaling, stress response and immune response pathway by microarray-based gene expression analysis. BMC Genomics 2012; 13: 121.
12. Howell A, Sims AH, Ong KR, Harvie MN, Evans DGR, Clarke RB. Mechanisms of disease: prediction and prevention of breast cancer--cellular and molecular interactions. Nat Clin Pract Oncol 2005; 2(12): 635-46.
13. Ahangar-Oskouee M, Shahmahmoodi S, Jalilvand S, Mahmoodi M, Ziaee AA, Esmaeili H-A, et al. No detection of'high-risk'human papillomaviruses in a group of Iranian women with breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(9): 4061-5.
14. Salehpour M, Meibodi NT, Teimourpour R, Ghorani-Azam A, Sepahi S, Rostami S, et al. Frequency of Human Papillomavirus Genotypes 6, 11, 16, 18 And 31 in Paraffin-Embedded Tissue Samples of Invasive Breast Carcinoma, North-East of Iran. Iran J Pathol 2015; 10(3): 192-8.
15. Gottschau A, Willeberg P, Franti CE, Flensburg JC. The effect of a control program for enzootic bovine leukosis: Changes in herd prevalence in Denmark, 1969-1978. Am J Epidemiol 1990; 131(2): 356-64.
16. More S, Bøtner A, Butterworth A, Calistri P, Depner K, Edwards S, et al. Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): paratuberculosis. EFSA J 2017; 15(7): e04960.
17. Nuotio L, Rusanen H, Sihvonen L, Neuvonen E. Eradication of enzootic bovine leukosis from Finland. Prev Vet Med 2003; 59(1-2): 43-9.
18. Polat M, Takeshima SN, Aida Y. Epidemiology and genetic diversity of bovine leukemia virus. Virol J 2017; 14(1): 209.
19. LaDronka RM, Ainsworth S, Wilkins MJ, Norby B, Byrem TM, Bartlett PC. Prevalence of bovine leukemia virus antibodies in US dairy cattle. Vet Med Int 2018; 2018: 5831278.
20. Kazemimanesh M, Madadgar O, Mahzoonieh M, Zahraei ST, Steinbach F. A Serological Study on Bovine Leukemia Virus Infection in Ten Provinces of Iran between 2010 and 2012. Iran J Virol 2012; 6(3): 1-7.
21. Buehrng GC, Shen H, Schwartz DA, Lawson JS. Bovine leukemia virus linked to breast cancer in Ausitralian women and identified before breast cancer development. PloS One 2017; 12(6): e0179367.
22. Zhang R, Jiang J, Sun W, Zhang J, Huang K, Gu X, et al. Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese patients. Breast Cancer Res 2016; 18(1): 101.
23. Giovanna M, Ulloa JC, Uribe AM, Gutierrez MF. Bovine leukemia virus gene segment detected in human breast tisuse. Open journal of medical microbiology 2013; 3(1): 84-90.