

## Prevalence of Herpes Virus Type1 in Cancerous and Healthy Breast Tissue Samples in Iran

Shaian Tavakolian, Hossein Goudarzi, Ebrahim Faghihloo\*

Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: January 16, 2022; Accepted: June 01, 2022

### Abstract

**Background and Aim:** Statistics have shown that breast cancer is the second common cancer in most countries of the world. Many factors can have detrimental effects on this disease and herpes simplex virus type 1 is likely to be one of the items related to breast cancer due to the oncogenic proteins of this virus and its ability to stimulate the immune system. In the present article, we evaluated the prevalence of this virus in breast samples of patients in Tehran.

**Methods:** In the current case-control study, 40 breast cancer tissues and 50 healthy adjacent ones were collected from Taleghani and Imam Hossein Hospitals in Tehran, between 2017 and 2021. After DNA extraction, the prevalence of herpes simplex virus type 1 in breast samples was investigated.

**Results:** Our results showed that more than 50% of the cancer samples were in phase III-IV and one of the healthy tissues showed the herpes simplex virus type 1 infections.

**Conclusion:** It seems that herpes simplex virus type1 prevalence in breast cancerous tissues is likely to be lower in comparison with healthy ones; however, this conclusion requires further research, due to the small number of samples in our study.

**Keywords:** Herpes virus type 1; Breast cancer; PCR

**Please cite this article as:** Tavakolian S, Goudarzi H, Ebrahim Faghihloo E. Prevalence of Herpes Virus Type 1 in Cancerous and Healthy Breast Tissue Samples in Iran. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(3):136-144.

\*Corresponding Author: Ebrahim Faghihloo; Email: faghihloo@gmail.com

## بررسی فراوانی ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ در نمونه‌های سرطانی و سالم بافت پستان جمع‌آوری شده از بیمارستان‌های طالقانی و امام حسین (ع) تهران در طی سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰

شایان توکلیان، حسین گودرزی، ابراهیم فقیه لو\*

گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۶

### خلاصه

**سابقه و هدف:** آمارها نشان می‌دهند که سرطان پستان دومین سرطان شایع در اغلب کشورهای جهان است. فاکتورهای بسیاری را می‌توان در بروز این بیماری دخیل دانست و احتمالاً یکی از این فاکتورهای مطرح در ایجاد سرطان پستان، خانواده هرپس ویریده است. هرپس سیمپلکس تیپ ۱ یکی از اعضای این خانواده است که دارای DNA دو رشته‌ای و ساختار بیست وجهی است و با توجه به پروتئین‌های آنکوژن و توانایی تحریک سیستم ایمنی، در این مقاله شیوع این ویروس در نمونه‌های پستان بررسی شد.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی، ۴۰ بافت سرطانی پستان و ۵۰ بافت سالم کناری از بیمارستان طالقانی و امام حسین (ع) تهران، بین سال‌های ۲۰۱۷ و ۲۰۲۱ جمع‌آوری شد. پس از استخراج DNA با استفاده از فنول و کلروفرم و در نهایت تایید نحوه استخراج توسط ژن  $\beta$ -گلوبین، شیوع هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ در نمونه‌های سرطانی پستان و سالم کناری آنها با روش PCR بررسی شد. (در این مطالعه از IBM SPSS نسخه ۲۲ و تست دقیق فیشر برای یافتن ارتباط بین شیوع هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ و سن بیمار استفاده شد.)

**یافته‌ها:** در نمونه‌های ارزیابی شده، بیش از ۵۰ درصد از نمونه‌های سرطانی در فاز III-IV قرار داشتند. همچنین هیچ یک از بافت‌های سرطانی آلودگی به هرپس ویروس تیپ ۱ را نشان ندادند در صورتی که یکی از نمونه‌های سالم دارای ژن هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ بود. (میزان مواجهه بودن با هرپس در دو گروه اختلاف معناداری نداشتند  $p < 0/09$  به علاوه بیشتر از ۶۲ درصد از بافت‌های تومور اندازه‌های بیش از ۲ سانتی‌متر داشتند و این در صورتی است که در حدود ۱۲ درصد از افراد سابقه خانوادگی این بیماری را داشتند.

**نتیجه‌گیری:** شیوع هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ در نمونه‌های سرطانی پستان نسبت به نمونه‌های سالم مشابه کمتر است و این به آن معناست که احتمالاً این ویروس در سرطان پستان نقشی ایفا نمی‌کند هرچند برای مشخص شدن نقش این ویروس با بروز سرطان پستان به مطالعات بیشتری نیاز است.

واژگان کلیدی: هرپس ویروس تیپ ۱؛ بافت پستان؛ PCR

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Tavakolian S, Goudarzi H, Ebrahim Faghihloo E. Prevalence of Herpes Virus Type 1 in Cancerous and Healthy Breast Tissue Samples in Iran. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(3):136-144.

\*نویسنده مسئول مکاتبات: ابراهیم فقیه‌لو؛ آدرس پست الکترونیکی: faghihloo@gmail.com

## مقدمه

دانشمندان در مطالعات گوناگونی به اتیولوژی سرطان پستان پرداخته‌اند. به عنوان مثال احتمال می‌رود فاکتورهای بسیاری با این بیماری در ارتباط باشند که از آن جمله می‌توان به چاقی و رژیم غذایی نامناسب، مصرف الکل و سیگار، استفاده از هورمون‌های استروئیدی و همچنین داشتن سابقه خانوادگی این بیماری اشاره کرد. (۶-۱) علاوه بر فاکتورهای یاد شده، دانشمندان با ارزیابی شیوع و همچنین نقش عوامل مختلف میکروبی در سرطان‌های گوناگون، احتمال ارتباط انواع ویروس و باکتری با بسیاری از سرطان‌ها را مطرح کرده‌اند. برای مثال می‌توان به ارتباط پاپیلوماویروس و سرطان دهانه رحم یا ارتباط اپشتین بار ویروس با سرطان معده اشاره کرد (۷، ۸).

احتمالاً یکی از خانواده‌های ویروسی مهم در ایجاد سرطان پستان، خانواده هرپس ویریده است که شامل اعضای هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲، وایسلا-زوستر، سائتومگالوویروس، اپشتین بار ویروس، هرپس ویروس تیپ ۶، هرپس ویروس تیپ ۷ و هرپس ویروس تیپ ۸ است. این خانواده با اثر بر روی ساختار سلول می‌تواند در ایجاد بیماری‌های مختلف از تبخال و آبله مرغان تا سرطان نقش مهمی داشته باشد. معمولاً انسان‌ها، صرف نظر از طبقه اجتماعی، از بدو تولد به انواع این بیماری‌ها مبتلا می‌شوند اما در اکثر موارد این عوامل کم خطر هستند. در حقیقت این ویروس‌ها در افرادی که از سیستم ایمنی ضعیف رنج می‌برند با ایجاد بیماری‌های شدید در ارتباط هستند. برای مثال بورکیت لیمفوما، سرطان نازوفارنکس، کاپوزی سارکوما و هوجکین به دلیل تغییرات سلولی ناشی از خانواده هرپس ویریده در این افراد بروز می‌کنند. به عبارتی این ویروس‌ها با موتاسیون ژنوم سلول و تغییراتی در میزان بیان ژن‌ها سبب رشد غیر قابل کنترل سلول‌ها می‌شوند و در نتیجه سرطان به وجود می‌آید (۹-۱۱). همچنین نوع ساختار این عوامل عفونی می‌تواند در بروز بیماری مهم باشد. این ویروس‌ها دارای DNA دو رشته‌ای، کپسید پروتئینی و ساختار بیست‌وجهی هستند و این ساختار به ویروس کمک می‌کند تا با فرار از سیستم ایمنی بدن سبب عفونت شوند. به عنوان مثال ICP-47 با دخالت در روند

پاسخگویی MHC-1 در این امر نقش مهمی را ایفا می‌کند و سبب انواع عفونت‌های لایتیک فیروپلاست، سلول‌های اپیتلیال و عفونت‌های نهفته عصبی می‌شود (۱۲) به علاوه این خانواده ویروسی از لحاظ کلینیکی در طبقه‌بندی بال‌تیمور به ۳ شاخه تقسیم می‌شود: ۱) آلفا هرپس ویروس که توانایی تقسیم شدن در سلول‌های عصبی را دارا هستند. از جمله این ویروس‌ها می‌توان به ویروس هرپس سیمپلکس (جنس سیمپلکس ویروس) و ویروس واریسلا زوستر (جنس واریسلو ویروس) اشاره کرد. برای مثال میزان بیان بیش از ۸۴ پروتئین ساختاری و غیرساختاری سلولی در اعصاب بر اثر زیر گروه آلفا این ویروس می‌تواند دستخوش تغییراتی شود. ۲) بتا هرپس ویروس‌ها مانند سیتومگالو ویروس‌ها که می‌توانند در سلول‌های سیستم لنفاوی و غدد بزاقی عفونت ایجاد کنند. ۳) گاما هرپس ویروس‌ها مثل هرپس ویروس‌های انسانی تیپ‌های ۶ و ۷ که با ایجاد عفونت در سلول‌های لنفوبلاست و بروز سرطان شناخته می‌شوند. (۱۵-۱۳) یکی از اعضای مهم این خانواده ویروسی در ارتباط با سرطان پستان، هرپس ویروس‌های سیمپلکس است که متاسفانه بسیار مسری بوده و با تماس از ناحیه آلوده به سایر نقاط پوست توانایی انتقال دارد. این ویروس با سه روش مختلف سبب مشکلاتی در سلول می‌شود. ۱: انهدام مستقیم بافت‌ها که عفونت‌های سلول‌های مخاطی، آنسفالیت هرپس سیمپلکس، پنومونی، التهاب شبکیه و هیپاتیت جزو این دسته هستند (۱۶). ۲: ایجاد بیماری‌های خودایمیون (۱۷). ۳: ایجاد تغییراتی در سلول (تغییرات هیستوپاتولوژیک ویژه شامل بالونی شدن سلول‌های آلوده، تولید اجسام آنکلوژیونی داخل هسته، حرکت کروماتین به حاشیه هسته و تشکیل سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای) که در نهایت سبب ایجاد سرطان می‌شود و در این حالت ویروس در سلول‌ها به صورت نهفته باقی مانده و با فعال کردن بیان تعداد محدودی ژن به زندگی خود در سلول ادامه می‌دهد (۱۸). با توجه به این که هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ دارای تعداد بسیار زیادی آنکوژن هستند، ولی هنوز ارتباط بین سرطان پستان و این ویروس تایید نشده است، ضرورت بررسی شیوع این ویروس در بافت‌های سرطانی و

مقایسه آن با بافت‌های سالم پستان احساس می‌شود. در این مطالعه به شیوع هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ در نمونه‌های سرطانی پستان و بافت مجاور آنها در بیماران دو بیمارستان در تهران پرداخته شده است.

## روش کار

این مطالعه توصیفی توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید شده است (IR.SBMU.MSP.REC.1399.24). در واقع بافت‌های بیوپسی پستان افراد مبتلا به این سرطان در حین عمل جراحی برداشته شد. در حقیقت ۴۰ بافت سرطانی پستان و ۵۰ بافت سالم کناری (با توجه به نظر پزشک از بافت‌هایی که تا حدودی از تومور فاصله داشتند و سالم بودند) از بیمارستان طالقانی و امام حسین (ع) تهران، بین سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ جمع‌آوری شد. (ما در این مقاله از بافت کناری سالم استفاده کردیم زیرا تعداد مطالعاتی که از بافت سالم کناری به عنوان کنترل استفاده کرده‌اند بیشتر بوده است) حداقل سه پاتولوژیست متخصص، میزان سرطانی بودن این بافت‌ها را بررسی کردند که اطلاعات آنها در جدول ۱ نشان داده شده است. این مطالعه بر روی بافت‌های افرادی بررسی شده است که سابقه شیمی درمانی، رادیوتراپی و یا بیماری‌های شدید دیگری نداشتند.

جدول ۱- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب سرطانی و به تفکیک عوامل همراه

افراد بالاتر از ۶۰ سال	9%
مکان تومور	(Left: 45%) - (right: 55%)
سابقه خانوادگی	(Absent: 88.1%) - (Present: 11.9%)
لنف متاستاز	(Negative: 48%) - (positive: 52%)
اندازه تومور	(> 2cm: 62.8%) - (< 2cm: 37.2%)
مرحله بدخیمی تومور	(I-II: 48%) - (III-IV: 52%)
گیرنده‌های استروژنی در تومور	(Negative: 54.3%) - (positive: 45.7%)
گیرنده‌های پروژسترونی در تومور	(Negative: 46.6%) - (positive: 53.4%)

## استخراج DNA

برای تشخیص هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ در نمونه‌های پستان، DNA بافت‌ها تخلیص شد. در این مرحله با هضم تمام بافت‌ها (انکوبه کردن همه آنها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در بافر هضم حاوی پروتئیناز K، به مدت یک شبانه‌روز) و خارج کردن پروتئین‌ها در سه مرحله توسط فنل، فنل-کلروفرم و کلروفرم، DNA استخراج شد. در حقیقت، ۲۰۰ لاندا از بافت هضم شده با ۲۰۰ لاندا فنول مخلوط شد و پس از سانتریفیوژ، ۲۰۰ لاندا از محلول رویی با ۱۰۰ لاندا فنول و ۱۰۰ لاندا کلروفرم ترکیب شد. پس از این مرحله، پروتئین ۲۰۰ لاندا از محلول رویی سانتریفیوژ شده با ۲۰۰ لاندا از کلروفرم به صورت کامل خارج و DNA موجود در میکروتیوپ در ۵۰ لاندا آب مقطر حل می‌شود.

## واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Reaction)

### Polymerase Chain (PCR) برای ژن $\beta$ -گلوبین

وجود ژن  $\beta$ -گلوبین انسانی (با اندازه ۱۰۰ جفت باز) در هر بافت، صحت استخراج DNA را تایید می‌کند زیرا DNA این ژن در بافت‌های انسانی وجود دارد و مثبت شدن آن به منزله درست بودن استخراج DNA است. (هر نمونه منفی از نظر ژن  $\beta$ -گلوبین انسانی دوباره استخراج و بررسی شد). در این مطالعه ۲۵ میکرولیتر محلول شامل ۱۲/۵ میکرولیتر Mix Master شرکت Cinalone، ۱ میکرولیتر پرایمر forward (ATGTTCGTCATGGGTGTGAA) و ۱ میکرولیتر پرایمر reverse (GGTGCTAAGCAGTTGGTGGT) (10 pmol) از شرکت پیشگام، ۱ میکرولیتر DNA و ۸/۵ میکرولیتر آب استریل، با هم ترکیب شدند و همه نمونه‌ها در ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به عنوان دناتوراسیون اول، انکوبه شدند. در پایان برای انجام PCR، این محلول در ۳۰ چرخه ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، ۵۵ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه قرار گرفته شد.

## واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Polymerase Chain Reaction) برای تشخیص هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱

برای تشخیص هرپس ویروس تیپ ۱، ۲۵ میکرولیتر Master Mix از شرکت Cinaclone، ۱۸ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۴ میکرولیتر DNA، ۱/۵ میکرولیتر پرایمر Forward (GACTCTCCCACCGCCATCAG) و ۱/۵ میکرولیتر پرایمر Reverse (TGTCTTCGGGCGACTGGTCT) از شرکت پیشگام ترکیب شدند.

برنامه زمان‌بندی PCR برای تشخیص هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ عبارت بود از: یک مرحله دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، به دنبال آن ۴۰ سیکل در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، ۵۸ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۷ دقیقه. در پایان، ژل الکتروفورز نمونه‌های مثبت را به صورت باند نشان داد (۱۹).

### روش‌های تحلیل آماری

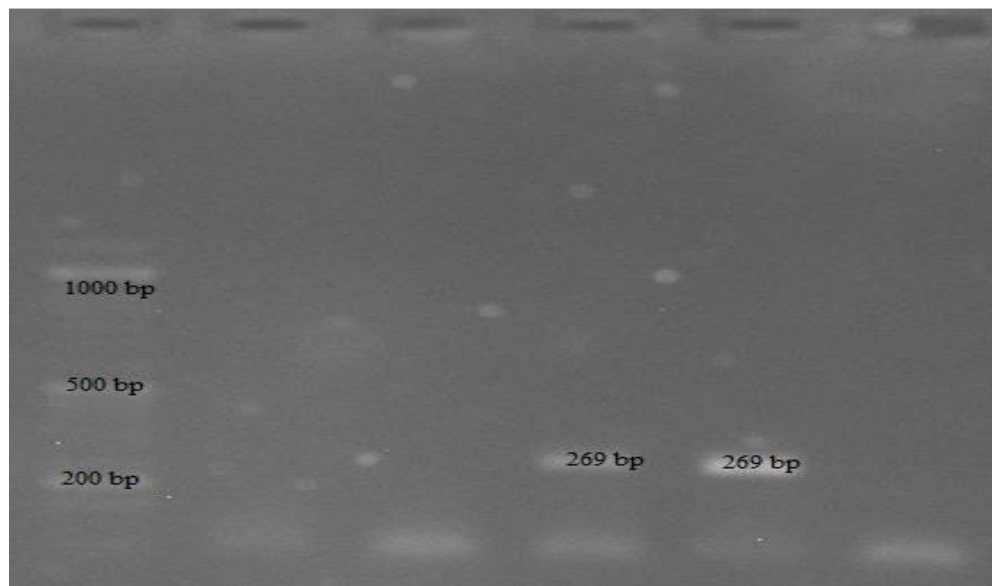
در این مطالعه از IBM SPSS نسخه ۲۲ و تست دقیق فیشر برای یافتن ارتباط بین شیوع هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ و

سن بیمار استفاده شد.

### یافته‌ها

برای بررسی شیوع هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱، ۴۰ بافت سرطانی و ۵۰ بافت سالم در مجاورت بافت‌های سرطانی بیماران (میانگین سنی: ۷۶/۴) از بیمارستان‌های طالقانی و امام حسین (ع) جمع‌آوری شد (در این مطالعه تمامی نمونه‌ها از بیماران زن گرفته شده است) و پس از بررسی‌های انجام شده توسط سه پاتولوژیست مشخص شد که بیش از ۵۰ درصد از نمونه‌های سرطانی در فاز III-IV قرار دارند (جدول ۱). همچنین از ژن  $\beta$ -گلوبین برای تایید روند استخراج کمک گرفته شد و با استفاده از روش مولکولی PCR در یک نمونه از بافت‌های سالم، هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ مثبت ثبت شد و این در حالی است که در هیچ یک از نمونه‌های سرطانی، هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ مثبت اعلام نشد (جدول ۲). (میزان مواجهه بودن با هرپس رد دو گروه اختلاف معناداری نداشتند  $p < 0/9$  در این مطالعه از آب مقطر در نمونه کنترل منفی و از glycoprotein G (gG) با اندازه ۲۶۹ bp به عنوان کنترل مثبت استفاده شد (شکل ۱).

نمونه شماره ۳ نمونه شماره ۲ کنترل مثبت ۱ کنترل منفی لدر



شکل ۱- در این مطالعه از آب مقطر در نمونه کنترل منفی و از glycoprotein G (gG) با اندازه ۲۶۹ bp به عنوان کنترل مثبت استفاده شد.

جدول ۲- توزیع نمونه‌ها بر حسب مواجهه با هرپس به تفکیک گروه‌ها

نمونه های سالم	نمونه های سرطانی	جمع
۱ (%۲)	۰ (%۰)	تعداد نمونه‌های هرپس ویروس مثبت
۴۹ (%۹۸)	۴۰ (%۱۰۰)	تعداد نمونه‌های هرپس ویروس منفی
۵۰ (%۱۰۰)	۴۰ (%۱۰۰)	جمع

## بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در گروه شاهد هیچ موردی با هرپس سیمپلکس تیپ ۱ آلوده نبود، ولی این در حالی است که ۲ درصد از گروه سرطانی ما آلودگی به این ویروس را نشان می‌دادند. ما در این مقاله از بافت کناری سالم استفاده کردیم زیرا تعداد مطالعاتی که از بافت سالم کناری به عنوان کنترل استفاده کرده‌اند بیشتر بوده است که یکی از دلایل آن سهولت نمونه‌گیری نسبت به اخذ نمونه از افراد سالم است چرا که افراد سالم معمولاً اجازه گرفتن نمونه را نمی‌دهند. همچنین همسان‌سازی این روش نسبت به روش جمع‌آوری نمونه از افراد سالم بیشتر رعایت می‌شود. این است که گرفتن این نمونه نسبت به افراد سالم آسان‌تر است. مطالعات گذشته ثابت کرده‌اند که فاکتورهایی نظیر مصرف الکل و سیگار، جنسیت، سابقه خانوادگی، رژیم غذایی نامناسب، استفاده از هورمون‌های استروئیدی و بیماری‌های عفونی توانایی تغییر در بیان ژن‌ها را دارند و به دنبال آن در ایجاد سرطان از جمله سرطان پستان می‌توانند نقش ایفا کنند. برای مثال در سال ۲۰۱۲ بیش از ۱/۷ میلیون نفر از سرطان پستان رنج برده‌اند و همچنین روش‌های تشخیصی نشان داده‌اند که در حدود ۲۳ درصد از سرطان‌ها در زنان ناشی از این نوع سرطان به خصوص است (۲۰). مطالعاتی در کشورهای زیادی انجام شده است تا ارتباط بین هرپس ویروس سیمپلکس و سرطان پستان را پیدا کنند اما هنوز وجود و یا عدم وجود ارتباط بین این ویروس و سرطان پستان اثبات نشده است. در این مطالعه تنها در یک نمونه از بافت‌های سالم، هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ مثبت اعلام شد اما با توجه به کم بودن تعداد نمونه‌ها می‌توان محدودیت این مطالعه را تعداد نمونه دانست.

چندین مطالعه که در گذشته توسط دیگر دانشمندان انجام گرفته است، نشان می‌دهد که نتیجه این تحقیق با نتایج آنها مشابهت دارد زیرا در بسیاری از مطالعات از هرپس ویروس تیپ ۱ نه تنها به عنوان ایجاد کننده سرطان سینه نام برده نشده است، بلکه از این ویروس به عنوان یک عامل درمان کننده نام می‌برند زیرا احتمالاً این عامل عفونی با تقسیم شدن در سلول‌های سرطانی سبب نابودی آنها می‌شود و از رشد سرطان جلوگیری می‌کند (۲۱). برای مثال در مطالعه‌ای که توسط Kuruppu D و همکاران انجام گرفت، پیشنهاد شد که هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ توانایی نابودی سلول‌های سرطانی سینه را داراست و از این ویروس می‌توان به عنوان یک راهکار در درمان بیماران این بیماری استفاده کرد. (۲۲) مطالعات نشان داده است که هرپس ویروس تیپ ۱ موتانت HF10 توانایی بالایی در کاهش سائز تومور در سرطان پستان دارد (۲۳). همچنین وکتور G47Δ (oHSV) احتمالاً توانایی بالایی در نابود کردن سلول‌های سرطانی پستان دارد (حدود ۹۸ درصد) و از این رو به عنوان یک روش درمانی جدید می‌تواند استفاده شود (۲۴) در تحقیقی مشخص شد که هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱۷۱۶۱ با تحریک سلول‌های CD4 و CD8 می‌تواند در کم کردن تعداد سلول‌های سرطانی پستان در موش (4T1 tumors in SCID mice) نقش مهمی را ایفا کند (۲۵) و در مطالعه‌ای دیگر، این موضوع پیشنهاد شد که استفاده از یک وکتور از هرپس ویروس تیپ ۱ به نام G207 می‌تواند سلول‌های متاستاز یافته از سرطان پستان در مغز را درمان کند (۲۶). Xilin Chen و همکاران در سال ۲۰۱۶ موفق شدند سرطان پستان را با استفاده ترکیبی از سلول‌های NK و هرپس ویروس تیپ ۱ درمان کنند (۲۷). همچنین در تایید مطالعات گذشته، Osamu Teshigahara MD نشان داد که هرپس ویروس تیپ ۱ موتانت HF10 در درمان این بیماری مفید است (۲۸). نوع آنکولایتیک هرپس ویروس تیپ ۱ به نام Δγ134.5 می‌تواند با تحریک اینترلوکین ۱۲، به عنوان یک راهکار موفق در درمان این نوع سرطان معرفی شود (۲۹). تحقیقات همچنین نشان می‌دهد که سلول‌های سرطانی پستان در موش با نام ALDHbr توسط



احتمال خطا را زیاد می‌کند. به علاوه در این مقاله از متد PCR استفاده شده است و این در صورتی است که متدهایی دیگر قدرت تشخیص متفاوتی دارند که خود گویای نتایج مختلف است.

### نتیجه‌گیری

شیوع هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ در نمونه‌های سرطانی پستان نسبت به نمونه‌های سالم مشابه کمتر است و این به آن معناست که احتمالاً این ویروس در سرطان پستان نقشی ایفا نمی‌کند هرچند برای مشخص شدن نقش این ویروس با بروز سرطان پستان به مطالعات بیشتری نیاز است.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با شماره گرنت ۲۰۷۸۹ در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسیده است.

### ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر دارای کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC.1399.24 از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

### تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

این ویروس از بین می‌روند. در حقیقت این روش با تحریک سلول‌های CD8 در درمان سرطان پستان می‌تواند مفید باشد (۳۰). در مقاله‌ای گزارش شده است که ژن DF3 می‌تواند در تنظیم بیان تیمیدین کیناز در هرپس ویروس سیمپلکس موثر باشد که خود سبب افزایش حساسیت سلول‌های سرطان پستان به گانسیکلوویر می‌شود (۳۱). همچنین احتمالاً ICP0-Null هرپس ویروس سیمپلکس تیپ ۱ می‌تواند در تحریک ترشح اینترفرون مفید واقع شود و سبب افزایش قدرت سیستم ایمنی در برابر سرطان پستان شود (۳۲).

این مطالعات نشان می‌دهد که هرپس ویروس تیپ ۱ می‌تواند در کاهش سبب بافت سرطانی پستان با تحریک سیستم ایمنی یا با نابود کردن سلول‌های این سرطان موثر باشد اما در بعضی از مقالات خلاف این حالت گزارش شده است زیرا بعضی از محققان معتقد هستند که این ویروس خود سبب افزایش پیشرفت سرطان پستان می‌شود هرچند تعداد این مقالات اندک است. مثلاً در مقاله‌ای که شیوع این ویروس در بیش از ۳۱/۸ درصد سلول‌های سرطانی (۷ نمونه از ۲۲ بافت) گزارش شده است، احتمال آنکوژن بودن این ویروس مطرح بوده است (۳۳) در مطالعه‌ای دیگر همچنین به نقش موثر این ویروس در ایجاد تومورهای خوش‌خیم اشاره شده است هرچند که از ارتباط این عامل ویروسی با سرطان بدخیم حرفی به میان نیامده است (۳۴). در مقاله‌ای که توسط گلرخ و همکاران نوشته شده است به اثر هرپس ویروس تیپ ۱ و پاپیلوماویروس تیپ ۶ بر پیشرفت سرطان پستان تاکید شده است. (۳۵) فاطمه کاوه و همکاران در سال ۲۰۱۸ از ۶۰ نمونه خون گرفته شده از بیماران مبتلا به سرطان پستان، به ترتیب در ۶ و ۳ مورد هرپس ویروس تیپ ۱ و ۲ را پیدا کردند (۱۹). تعداد این مقالات اندک است و به نظر می‌رسد تعداد و نوع نمونه از جمله بافت، خون و مایعات دیگر بدن و همچنین نوع متد به کار رفته در مطالعات در نتیجه به دست آمده می‌تواند موثر باشد. مثلاً استفاده بافت پارافینه احتمال کانتامینیشن را افزایش می‌دهد زیرا با توجه به گران بودن تیغ برای برش بافت پارافینه در بسیاری از موارد از یک تیغ برای برش تعداد زیادی نمونه استفاده می‌شود که این امر

## References

- DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb; 66(1): 31-42.
- Baade P. Geographical Variation in Breast Cancer Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 May 12; 14(5):523.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan 31; 149(3): 569-75.
- Brouckaert O, Rudolph A, Laenen A, Keeman R, Bolla MK, Wang Q, et al. Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: a multi-center case-only study. *Breast Cancer Res*. 2017 Nov 7; 19(1):119
- Tyrer J, S W Duffy, J Cuzick. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in medicine*. 2004; 23(7): 1111-1130.
- Nooshinfar E, Safaroghli-Azar A, Bashash D, Akbari ME. Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer. *Breast Cancer*. 2017 Jan; 24(1):42-51.
- Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett*. 2014 Apr 10; 345(2):196-202.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Oct 17; 325(16):1127-31.
- Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001 May 12; 357(9267):1513-8.
- Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov; 57(5):737-63.
- Whitley RJ. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Continuum*. 2015 Dec; 21(6):1704-13.
- Masnikosa R, Milutinović MM, Crnolatac I, Tot A, Veličković S, Bojić-Trbojević Ž, et al. Anti-adhesive action of novel ruthenium(II) chlorophenyl terpyridine complexes with a high affinity for double-stranded DNA: in vitro and in silico. *J Inorg Biochem*. 2020 Jul; 208:111090.
- Bošτίková V, Salavec M, Smetana J, Sleha R, Coufalová M, Spliňo M, et al. Infekce vyvolané lidskými alfa herpetickými viry [Infections caused by human alpha herpes viruses]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014 Sep; 63(3):206-13.
- Golais F, Mrázová V. Human alpha and beta herpesviruses and cancer: passengers or foes? *Folia Microbiol*. 2020 Jun; 65(3):439-449.
- Wasmuth S, Bauer D, Steuhl KP, Heiligenhaus A. Topical antisense-oligonucleotides targeting IFN-gamma mRNA improve incidence and severity of herpetic stromal keratitis by cytokine specific and sequence unspecific effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Mar; 246(3):443-51.
- Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci*. 2016 Oct; 107(10):1373-1379.
- Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(5):174.
- Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study. *N Engl J Med*. 1982 Aug 12; 307(7):393-7.
- Kaveh F, Amini K, Sadeh M. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) in the Women with Breast Cancer by Multiplex-PCR method. *The Iranian Journal of Obstetrics Gynecology and Infertility*. 2018; 21(3): 39-44.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15; 127(12):2893-917.
- Wang JN, Xu LH, Zeng WG, Hu P, Rabkin SD, Liu RR. Treatment of human thyroid carcinoma cells with the g47delta oncolytic herpes simplex virus. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(3):1241-5.
- Kuruppu D, Tanabe KK. HSV-1 as a novel therapy for breast cancer meningeal metastases. *Cancer Gene Ther*. 2015 Oct; 22(10):506-8.
- Teshigahara O, Goshima F, Takao K, Kohno S, Kimata H, Nakao A, et al. Oncolytic viral therapy for breast cancer with herpes simplex virus type 1 mutant HF 10. *J Surg Oncol*. 2004 Jan; 85(1):42-7.



24. Zeng W, Hu P, Wu J, Wang J, Li J, Lei L, et al. The oncolytic herpes simplex virus vector G47Δ effectively targets breast cancer stem cells. *Oncol Rep.* 2013 Mar; 29(3):1108-14.
25. Thomas DL, Fraser NW. HSV-1 therapy of primary tumors reduces the number of metastases in an immune-competent model of metastatic breast cancer. *Mol Ther.* 2003 Oct; 8(4):543-51.
26. Toda M, Rabkin SD, Martuza RL. Treatment of human breast cancer in a brain metastatic model by G207, a replication-competent multmutated herpes simplex virus 1. *Hum Gene Ther.* 1998 Oct 10; 9(15):2177-85.
27. Chen X, Han J, Chu J, Zhang L, Zhang J, Chen C, et al. A combinational therapy of EGFR-CAR NK cells and oncolytic herpes simplex virus 1 for breast cancer brain metastases. *Oncotarget* 2016; 7(19):27764-77.
28. Teshigahara O, Goshima F, Takao K, Kohno S, Kimata H, Nakao A, et al. Oncolytic viral therapy for breast cancer with herpes simplex virus type 1 mutant HF 10. *J Surg Oncol.* 2004 Jan; 85(1):42-7.
29. Cody JJ, Scaturro P, Cantor AB, Yancey Gillespie G, Parker JN, Markert JM. Preclinical evaluation of oncolytic  $\delta\gamma(1)34.5$  herpes simplex virus expressing interleukin-12 for therapy of breast cancer brain metastases. *Int J Breast Cancer.* 2012; 2012:628697.
30. Zhuang X, Zhang W, Chen Y, Han X, Li J, Zhang Y, et al. Doxorubicin-enriched, ALDH(br) mouse breast cancer stem cells are treatable to oncolytic herpes simplex virus type 1. *BMC Cancer.* 2012 Nov 23; 12:549.
31. Manome Y, Abe M, Hagen MF, Fine HA, Kufe DW. Enhancer sequences of the DF3 gene regulate expression of the herpes simplex virus thymidine kinase gene and confer sensitivity of human breast cancer cells to ganciclovir. *Cancer Res.* 1994 Oct 15; 54(20):5408-13.
32. Hummel JL, Safroneeva E, Mossman KL. The role of ICP0-Null HSV-1 and interferon signaling defects in the effective treatment of breast adenocarcinoma. *Mol Ther.* 2005 Dec; 12(6):1101-10.
33. Khashman BM. Detection of herpes simplex virus-1 antigen in tissues of breast cancer. *Diyala Journal of Medicine.* 2013; 4(1):87-93.
34. Tsai JH, Tsai CH, Cheng MH, Lin SJ, Xu FL, Yang CC. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues. *J Med Virol.* 2005 Feb; 75(2):276-81.
35. Golrokh Mofrad M, Sadigh ZA, Ainechi S, Faghiloo E. Detection of human papillomavirus genotypes, herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus in breast cancer patients. *Virology.* 2021 Jan 22; 18(1):25.