Original Article

Evaluation of Human Papilloma Virus (HPV) Genotype Diversity in Oral Cancer Lesions of Patients in Imam Khomeini Hospital

Elham Pouide[1], Ehsan Arefian[2*], Ali Asghar Deldar[3], Abbas Akhavan Sepahy[4]

1- M.Sc., Department of Microbiology, Faculty of Science, Olum Tahghyghat University, Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Molecular Virology Lab, Department of Microbiology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Department of Genetic, Faculty of Science, Maleke Ashtar University, Tehran, Iran
4- Professor, Department of Microbiology, College of Biology, Azad University, North of Tehran, Tehran, Iran

**Corresponding Address: Postal Code: 1417614411, Molecular virology lab, Department of Microbiology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Iran*
Email: arefian@ut.ac.ir

Received: 08/Jun/2016, Accepted: 16/Nov/2016

Abstract

Objective: Squamous cell carcinoma comprises approximately 94% of all oral cancers. One reason for this cancer is human papilloma virus (HPV) and its different genotypes. Determining the most common genotypes can assist with control and prevention of squamous cell carcinoma.

Methods: We obtained 70 paraffin blocks from the Oncology Department at Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran. All samples included the histopathological report of dysplastic lesions. Samples were deparaffinated. Four primers were designed for PCR of samples. Positive samples were sequenced.

Results: We have observed that 8 samples were HPV posetive, from which there were 3 HPV6 and 5 HPV16. HPV6 is one source for genital warts that can be spread by skin contact or oral-sexual behavior. There were 3 positive samples found in women, whereas the remainder were from men (2% more in men). People between the ages of 30 to 45 have increased sensitivity for HPV compared to the other group. People up to 60 years of age are also sensitive. All samples have been collected from different cities in Iran, however most of the positive samples were found in Tehran and Islam Shahr.

Conclusion: These data confirmed that HPV infection with high risk types (6, 16) could be one of the risk factors for oral cancer which could be spread by genital warts.

Keywords: Human papilloma virus, HPV6, HPV16, Squamous cell carcinoma, Polymerase chain reaction

Pathobiology Research, Vol. 19 (2016-2017), No.2, Pages: 19-27

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

مقاله اصیل

بررسی تنوع ژنوتیپی ویروس پاپیلومای انسانی در نمونه‌های ضایعات دهانی بیماران مبتلا به سرطان دهان در نمونه‌های آرشیو بیمارستان امام خمینی

الهام پوییده[1]، احسان عارفیان[2*]، علی اصغر دلدار[3]، عباس اخوان سپهی[4]

۱- دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علوم تحقیقات، تهران، ایران
۲- استادیار، آزمایشگاه ویروس شناسی مولکولی،گروه میکروبیولوژی، دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم پایه، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳- استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مالک اشتر، تهران، ایران
۴- استاد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۴۱۷۶۱۴۴۱۸، دانشگاه تهران، پردیس علوم پایه، دانشکده زیست شناسی، بخش ویروس شناسی
Email: arefian@ut.ac.ir

دریافت مقاله: ۹۵/۰۳/۱۹ پذیرش مقاله: ۹۵/۰۸/۲۶

چکیده

هدف: سرطان سلول سنگفرشی حدود ۹۳ درصد از سرطان‌های حفرهٔ دهانی را تشکیل می‌دهد. یکی از عوامل ایجاد کنندهٔ این سرطان، ویروس پاپیلومای انسانی است که تنوع ژنوتیپی گوناگونی دارد. تعیین ژنوتیپ‌های شایع پاپیلوما در ایجاد سرطان دهان می‌تواند در کنترل و جلوگیری از انتقال آن نقش داشته باشد.

مواد و روش‌ها: ۷۰ نمونه بافت پارافینه از بخش سرطان بیمارستان امام خمینی تهران تهیه و پارافین‌زدایی شد، برای شناسایی ژنوتیپ‌های ٦-١٦-١٨-٣٣-٣٤ با کمک نرم افزار AlleleID 7، ۱ آغازگر سنس و ۳ آغازگر آنتی‌سنس منحط (دژنره) طراحی شد. نمونه‌ها PCR شد و سپس محصول واکنش روی ژل آگارز، الکتروفورز شد. توالی نمونه‌های مثبت ویروس پاپیلومای انسانی تعیین و نتایج توالی‌یابی توسط Blast تعین هویت شد.

نتایج: ۸ نمونهٔ ویروس پاپیلومای انسانی مثبت به‌دست آمد که ۳ نمونه ویروس پاپیلومای انسانی تایپ ٦ و ۵ نمونه ویروس پاپیلومای انسانی تایپ ١٦ بودند. ویروس پاپیلومای انسانی تایپ ٦ عامل مولد زگیل تناسلی است که از طریق تماس پوست با پوست یا روابط دهانی تناسلی انتشار می‌یابد. از بین نمونه‌ها، ۳ نمونه مربوط به زنان و ۵ نمونه مربوط به مردان است. بالاترین نمونه‌های مثبت ویروس پاپیلومای انسانی مربوط به شهر تهران و پس از آن اسلامشهر است.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که عفونت تایپ‌های با خطر بالای ویروس پاپیلومای انسانی (تایپ ٦ و ١٦) می‌تواند یکی از عوامل خطرزا برای سرطان دهان باشد که از طریق زگیل‌های تناسلی انتشار می‌یابد.

کلیدواژگان: سرطان سلول سنگفرشی، ویروس پاپیلومای انسانی، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

پژوهش‌های آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۹، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۵، صفحات: ۱۹-۲۷

مقدمه

سرطان دهان از کنترل خارج شدن رشد و تکثیر سلول‌های سنگفرشی دهان است که سرطان سنگفرشی (Squamous Carcinoma) نامیده می‌شود و در ابتدا به‌صورت ضایعات پیش سرطانی مشاهده می‌شود. این بیماری اغلب، لثه، غدد بزاقی، لب، غدد لنفاوی گردن، لوزه‌ها، گونه‌ها، فک و زبان را درگیر کرده و سبب لق شدن دندان‌ها، بدشکلی صورت،

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

گلودردهای مداوم، اختلال در بلع، زخم‌های سفید و دیر خوب شونده در دهان و گوش دردهای طولانی مدت می‌شود [۱-۳].

عوامل متعددی از قبیل مصرف سیگار و الکل، روابط جنسی دهانی-تناسلی، سابقهٔ سرطان، دندان خراب، نور خورشید، رژیم غذایی فاقد میوه و سبزی تازه و سن بالای ۴۰ سال، شانس ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد [٤-٦].

پاپیلومـــا ویـــروس (Papillomavirus) از خـــانوادهٔ ویروس‌های DNAدار دو رشته‌ای، دارای ۱۰۰ ژنوتیپ مختلف است که تمایل بسیاری بـه سـلول‌هـای پوششـی پوسـت و سلول های مخاطی دارد. بنابراین در پوست طبیعی افراد سالم به‌وفور یافت می‌شود و حتی می‌تواند سبب بروز انواع سرطان‌ها از جمله سرطان دهان شود [۷-۱۱].

اگر ضایعات پیش سرطانی در مراحل اولیهٔ عفونت تشخیص داده نشود، از ضایعهٔ خوش‌خیم به بدخیم تبدیل می‌شود [۱، ۱۲]. بنابراین تشخیص به‌موقع عفونت ویروسی می تواند در جلوگیری از پیشرفت ضایعات مؤثر باشد. اگرچه ویروس پاپیلوما ژنوتیپ‌های مختلفی دارد، اما تمام ژنوتیپ‌های آن نمی‌تواند سبب بروز سرطان دهان شود.

اربابی و همکاران با بررسی نمونه‌های بزاق دهان و استفاده از روش RT–PCR، فقط ژنوتیپ‌های ۱٦ و ۱۸ را در ارتباط با سرطان دهان شناسایی کردند [۱۳]. در روش PCR نیز نتیجهٔ مشابه به‌دست آمده و ژنوتیپ های ۱٦ و ۱۸ استخراج شدند [۱٤-۲٦]. در اسپانیا تنها ژنوتیپ ۱٦ را از نمونهٔ بیماران جدا کردند [۱۵-۱۷]. در هند نیز ژنوتیپ ۱۸ از نمونه بیماران به دست آمد [۱۲، ۱۸، ۱۹].

در آرژانتین نیز ژنوتیپ های ٦ و ۱٦ از نمونه‌های بیماران جداسازی گردید [۹، ۲۰-۲۲].

با توجه به اهمیت پاپیلوما ویروس در ایجاد سرطان دهان، این تحقیق بر پایهٔ شناسایی ژنوتیپ‌های شایع این ویروس در ایجاد بیماری در بین مراجعه‌کنندگان به بیمارستان امام خمینی تهران انجام گرفته‌است تا شاید گامی در راستای شناسایی به‌موقع و پیشگیری کننده از سرطان دهان برداشته شود.

مواد و روش‌ها

نمونه‌برداری

در این مطالعهٔ توصیفی-تحلیلی ۷۰ نمونه قالب پارافینی که دارای بافت کافی بود از بین پرونده‌های موجود در بخش سرطان در بیمارستان امام خمینی تهران پس از اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق پزشکی انتخاب شد. این نمونه‌ها از سراسر کشور جمع آوری و به این مرکز انتقال یافته بود که ۳۵ نمونه مربوط به زنان و ۳۵ نمونه مربوط به مردان بود. سن بیماران مراجعه کننده نیز از ۱۵ تا ۷۵ سال بود. اسلایدهای میکروسکوپی بررسی شد و وجود سرطان در بافت‌ها تأیید شد.

استخراج DNA و PCR

نمونه‌ها به‌وسیلهٔ دستگاه میکروتوم به قطر ۰/۹ میلی‌متر برش زده شد و به مدت یک شب در دمای محیط قرار گرفت. سپس بافت‌ها پارافین‌زدایی شد. برای این‌کار از بافر پارافین زدایی (Deparaffinization)، اتانل، بافر لیزکننده و پروتئاز در مراحل مختلفی استفاده شد و سانتریفوژ انجام گرفت. در مرحلهٔ پایانی نمونه‌ها توسط بافر شستشو (Elution Buffer) از ستون جدا شد و محلول محتوی DNA سریعاً به فریزر و دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد انتقال یافت.

برای تعیین مقدار و کیفیت DNA استخراج شده از روش الکتروفورز، استفاده شد. باندهای حاصل از DNA در هر نمونه که دارای کمترین کشیدگی و کاملاً واضح بود، کیفیت مطلوب DNA را نشان داد. به‌منظور انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) روی نمونه‌ها، ابتدا ۵ آغازگر سنس و ۱۳ آغازگر آنتی‌سنس بر اساس پروتین L کپسید ویروس طراحی شد. پس از منحط شدن (دژنره) در نهایت یک آغازگر سنس و سه آغازگر آنتی‌سنس به‌دست آمد. توالی آغازگرهای مورد استفاده در جدول ۱ آمده است.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

جدول ۱ آغازگرهای لازم برای تکثیر و شناسایی نمونه‌های HPV پر خطر

وضعیت	توالی
آغازگر سنس	GCN CAG GGH YWH AAY AAT GG
آغازگر آنتی‌سنس RIP	GCC MAR SGG AAA CTG ATC
آغازگر آنتی‌سنس RS	GCG ACC CAA TGC AAA TTG GT
آغازگر آنتی‌سنس RFG	CGW CCH ARD GGR WAY TGR TC

جدول ۲ مواد تشکیل‌دهنده واکنش PCR و میزان آن‌ها

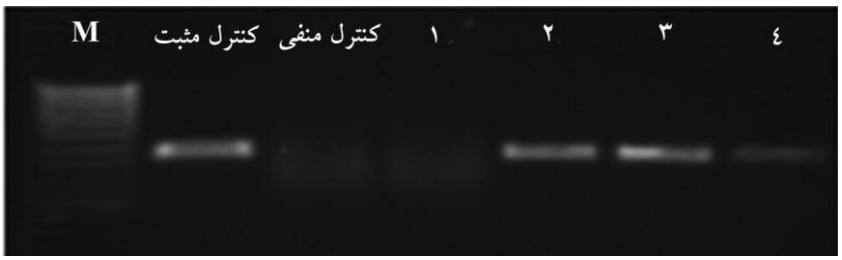
ترکیبات	مقادیر (میلی‌لیتر)
آغازگر سنس	۱
آغازگر آنتی‌سنس	۱
مخلوط اصلی (Master mix)	۱۲/۵
DNA الگو	۱۰۰ نانوگرم
H_2O استریل	تا حجم نهایی ۲۵

سپس مخلوط PCR در حجم ۲۵ میلی‌لیتر بـه شـرح زیـر تهیه شد و درون تیوب‌های ۰/۲ میلی‌لیتری استریل آمـاده شـد (جدول ۲).

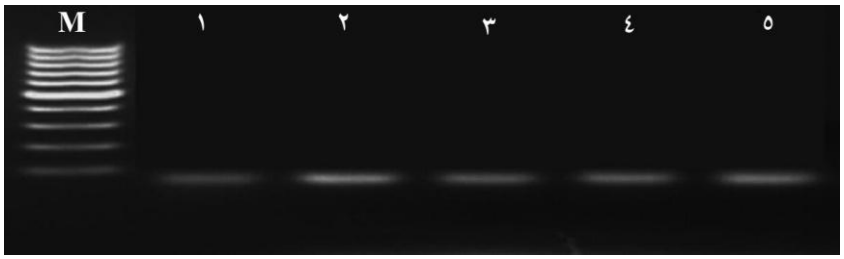
سپس فرآیند PCR شامل مراحل زیر انجام گرفت:

- مرحلهٔ اول شامل ۹٤ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه
- مرحلهٔ دوم شامل ٤۰ چرخهٔ سه مرحله‌ای مشتمل بر:
- ۹٤ درجه سانتی‌گراد به مدت ٤۵ ثانیه
- ۵٤ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ٤۵ ثانیه
- ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه
- مرحلهٔ سوم شامل ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه

بعد از پایان فعالیت دستگاه، فرآورده‌های PCR به دستگاه الکتروفورز انتقال یافت و سرانجام نتایج پس از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید (Ethidium bromide) با استفاده از نورافشان اشعهٔ فرابنفش بررسی شد (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱ تصویر نمونه‌های HPV تیپ ٦؛ نمونه‌های ۲، ۳ و ٤ دارای باند مثبت روی ژل در ناحیهٔ ٤۳۵ جفت باز هستند محصول PCR مرتبط به نمونـه کنتـرل مثبـت و کنترل منفی در شکل مشخص شده است.



شکل ۲ تصویر نمونه‌های HPV تیپ ۱٦؛ نمونه ۱ به‌عنوان کنترل مثبت و نمونه‌های ۲، ۳، ٤ و ۵ دارای باند ٤۹۲ جفت باز روی ژل هستند.

توالی‌یابی و تحلیل نتایج

نتایج نشان داد که از ۷۰ نمونه تحت بررسی، تنها ۸ نمونه مثبت شد. محصول PCR در نمونه‌های مثبت بر حسـب نـوع ژنوتایپ ویروس، بـرای HPV-6 دارای طـولی معـادل ٤۳۵ و برای HPV-16 طولی معادل ٤۹۲ جفت باز داشت. مثبت شدن این نمونه‌ها نشان می‌داد بروز سرطان سر و گردن می‌تواند بـا

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

حضور ویروس پاپیلوما در ارتباط باشد.

با انجام مراحل تعیین توالی ژنی، ژنوتیپ‌های ایجاد کنندهٔ سرطان سر و گردن در بین ژنوتیپ‌های مورد مطالعهٔ ٦-١١-١٦-١٨-٣٣ و ٣٤ بررسی شد. هم‌تراز کردن نمونه‌های مثبت توسط نرم‌افزار MEGA5 انجام شد. تعیین توالی نوکلئوتیدی محصول PCR نیز توسط شرکت ژن فناوران (ایران) انجام گرفت. پس از انجام PCR و توالی‌یابی ژنی، پرونده‌های بیماران بررسی و اطلاعات دموگرافیک مورد نیاز استخراج و با استفاده از نرم‌افزارSPSS تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در مطالعهٔ حاضر که برای بررسی ژنوتیپ‌های شایع پاپیلوما ویروس در ایجاد سرطان دهان روی ٧٠ بیمار انجام گرفت، ٨ نمونه پس از انجام PCR و الکتروفورز مثبت شدند. توالی‌های نوکلئوتیدی نمونه‌های مثبت پس از توالی‌یابی توسط نرم‌افزار $Blast^{+}$ در NCBI بررسی شد. پس از انجام بررسی‌ها نتایج زیر به‌دست آمد:

نمونه‌های مثبت حاوی ژنوتیپ‌های ١٦ و ٦ بود که ٣ نمونه HPV-6 و ٥ نمونه HPV-16 بود. از سه نمونهٔ HPV-6، یک نمونهٔ متعلق به زن و از نمونهٔ HPV-16، دو نمونهٔ مربوط به نمونه‌های جدا شده از زنان بود ولی سایر نمونه‌ها مربوط به مردان بود. تمامی نمونه‌های جدا شده متعلق به تایپ ٦ ویروس HPV با توالی gbKT070129.1 و ویروس‌های تایپ ١٦ با توالی dbjAB1889494.1 بانک ژنی NCBI صد در صد مطابقت توالی داشتند.

بحث

امروزه مطالعه روی سرطان سلول سنگفرشی به‌عنوان شایع‌ترین تومور حفرهٔ دهانی و ارتباط آن با عوامل مختلف، اساس تحقیقات گسترده‌ای در سراسر دنیا است [١، ٦، ١٣، ٢٣، ٢٤]. در این مطالعه تنوع ژنوتیپی گونه‌های پاپیلوما ویروس در ارتباط با سرطان دهان بررسی شد. سپس ارزیابی حضور ویروس پاپیلومای انسانی توسط روش PCR انجام شد تا حضور ویروس در DNA بیماران به‌صورت مثبت یا منفی تعیین شود. مزیت مهم روش PCR نسبت به سایر روش‌ها و دلیل انتخاب آن در این مطالعه، اختصاصی بودن و حساسیت بالای این روش است که با استفاده از DNA به راحتی قابل انجام است [١١، ٢٥، ٢٦].

در سال١٣٨٣ گلزاری و همکارانش در دانشگاه زاهدان ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف پاپیلوما و سرطان سر و گردن را بررسی کردند. آن‌ها قالب‌های پارافینی بافت سرطانی ٥٠ بیمار را تهیه و برای تشخیص ژنوتیپ‌های ١٦-١٨-٣٣-٣١-٦ و ١١ آن‌ها را بررسی کردند. از بین این نمونه‌ها ٧ نمونه HPV مثبت شد که ٤ نمونه ژنو تیپ ١٦ و سه نمونه ژنوتیپ ٣١ بودند. این آمار شباهت زیادی به آمار موجود در کشورهایی مانند آمریکا و ژاپن و کشورهای اروپایی داشت. در حالی‌که به‌دلیل شباهت نژادی بین مردم ایران و شبه قاره هندوستان انتظار می‌رفت شباهت بیشتری بین آمارهای ایران با هندوستان وجود داشته باشد [١]. این در حالی است که در تحقیق اخیر که روی ٧٠ بیمار و برای بررسی همان ژنوتیپ‌ها انجام شد، حضور ژنوتیپ ٣١ گزارش نشد و در عوض ژنوتیپ ٦ یافت شد.

در سال ١٣٨٦ نیک اخلاق و همکارانش در بیمارستان امام خمینی اهواز بر روی ١٧٦ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن تحقیق کردند. آن‌ها ١٧٦ نفر را هم به‌عنوان گروه کنترل انتخاب نمودند. افراد گروه کنترل دارای پاتولوژی خوش‌خیم بودند. پس از انجام PCR تنها ٣ درصد از نمونه‌ها HPV مثبت شد. در سه بیمار ژنوتیپ ١٦ و در دو بیمار ژنوتیپ ١٨ گزارش شد. بررسی‌های بیشتر در اهواز نشان داد که نقش سیگار، ژنتیک و نیز تابش مستقیم نور خورشید همراه با عوامل شغلی در ایجاد این بیماری نقش مؤثرتری دارد و تأثیر عوامل ویروسی ناچیز گزارش شد [١٥]. در حالی‌که در تحقیق کنونی از بین ٧٠ بیمار، تنها ٣ نمونهٔ مثبت، آن هم با ژنوتیپ‌های ٦ و ١٦ گزارش شده است.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

در سال ۱۳۸۸ هراتیان و همکارانشان در انستیتو پاستور تهران روی افراد مبتلا به نقص اتوزومال آنمی فالکونی بررسی هایی را انجام دادند تا حضور ژنوتیپ های ۱۶ و ۳۱ و ۱۸ پاپیلوما را به عنوان بالاترین عوامل خطرزا در بروز سرطان سر و گردن در این بیماران بررسی کنند. از آغازگرهای MY11a و GP5 به‌عنوان آغازگرهای پیشرو و از MY09a و GP6 به‌عنوان آغازگرهای برگشتی استفاده کردند.از سلول‌های حفرهٔ دهانی این افراد نمونه‌برداری شد و PCR انجام گرفت [۱۴]. در بین گروه اول ۱۴ مورد و در گروه دوم ۱۱ مورد HPV مثبت بودند. در خون تمام این افراد آنتی‌بادی بر علیه پاپیلوما ویروس وجود داشت. این نتایج نشان داد افراد مبتلا به نشانگان فالکونی به‌شدت در معرض ابتلا به عفونت‌های ناشی از HPV هستند و در این میان خطر ابتلا به ژنوتیپ های ۱۶ و ۱۸ در این افراد بیشتر است [۱۴]. در تحقیقات هراتیان اشاره‌ای به جنسیت نشده اما نمونه های جمع آوری شده مربوط به سراسر کشور بوده است که از این بابت با تحقیق اخیر متفاوت می‌شود.

در سال ۱۳۹۱ مشهدی عباس و همکارانشان در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطالعه‌ای توصیفی- تحلیلی انجام دادند تا ارتباط بین دو نشانگر P53 و p63 را با ویروس پاپیلومای انسانی در ضایعات دیسپلاستیک حفرهٔ دهان بررسی کنند. آن‌ها ۴۰ نمونه قالب پارافینی تهیه کردند که ۳۰ نمونه هیستوپاتولوژی دیسپلاستیک و ۱۰ نمونه موکوسل بودند. پس از رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمیایی و انجام PCR، داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS تحلیل شد. آن ها از دو آغازگر GP5 و GP6 استفاده کردند. گرچه شدت و درصد بروز این دو عامل در دو گروه بیماران متفاوت بود ولی آن‌ها هیچ ارتباط معنی داری بین این عوامل با پاپیلومای انسانی در حفرهٔ دهانی پیدا نکردند [۲۶]. در حالی‌که در تحقیقات اخیر روی ۷۰ نمونه بیمار بررسی انجام شده است. پس از الکتروفورز نمونه‌ها با کمک نرم‌افزار MEGA5، نمونه‌ها با هم مقایسه شد و از روش تعیین توالی ژنی، ژنوتیپ نمونه‌ها مشخص و حضور ژنوتیپ‌های مختلف بررسی شد.

با توجه به این‌که پاپیلوما ویروس در سطح پوست به مقدار بسیار فراوانی یافت می‌شود، می‌تواند عامل بروز سرطان های بسیاری از جمله سرطان پوست، دهان، ریه، دهانه رحم و ... باشد. بنابراین تحقیقات وسیعی در سراسر دنیا روی آن صورت گرفته است. این تحقیقات بیشترین میزان شیوع بیماری را در کشورهای آفریقایی مثل سودان و گینه نو و پس از آن در آمریکا و هندوستان نشان داد [۶، ۱۰،۲۲-۲۵، ۲۷]. نتایج نشان دهنده آن بود که ژنوتیپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵ در این کشورها بیشتر از بقیهٔ ژنوتیپ‌ها در ایجاد سرطان دهان نقش دارد. اما نتیجهٔ به‌دست آمده در این مطالعه کاملاً مشابه نتایج آنژی‌یرو (Angiero) و همکارانش در آرژانتین است. گرچه آنان از روش RFLP-PCR و آغازگرهای My11 و My09 استفاده کردند ولی توانستند ژنوتیپ‌های ۱۶ و ۶ را در نمونه‌ها بیابند [۱، ۴، ۵، ۷، ۸، ۱۳، ۱۴، ۱۸، ۱۹، ۲۱-۲۳، ۲۵، ۲۸-۳۱، ۳۴]. البته تفاوت‌های به‌دست آمده در نتایج حاصل می‌تواند به تفاوت هایی از جمله تغییر در شرایط جغرافیایی، نوع تغذیه، رعایت بهداشت دهان و دندان، مصرف یا عدم مصرف سیگار، قرار گرفتن در معرض مستقیم تابش خورشید و آلودگی هوا نیز مربوط باشد. در هر حال وجود ژنوتیپ ۶ از ویروس پاپیلوما در نمونه‌های مثبت بیماران اشاره به راه‌های دیگر انتقال ویروس دارد.

با توجه به اطلاعات به‌دست آمده ۱۱/۴ درصد از نمونه‌های بافتی جداسازی شده از بیماران مبتلا به سرطان دهان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران به ویروس پاپیلومای HPV-6 یا HPV-16 آلوده بودند.

تشکر و قدردانی

طرح حاضر به‌عنوان پایان‌نامه کارشناسی ارشد از طرف دانشگاه آزاد اسلامی و دانشگاه تهران مورد حمایت قرار گرفته است. همچنین مجریان لازم می‌دانند از پرسنل و مدیریت آزمایشگاه لیستر کمال تشکر را داشته باشند.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

منابع

[1] Sargolzaei S, Keikhaee M, Moradi A, Ghanbari M, Najmabadi H. Detection of Human Papilloma Virus DNA Genotypes in oral squamous cell carcinoma. J Dent Sch 2005; 23(3): 438-48. (Persian)

[2] Ishibashi M, Kishino M, Sato S, Morii E, Ogawa Y, Aozasa K, Kogo M, Toyosawa S. The prevalence of human papillomavirus in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma in comparison to cervical lesions used as a positive control. Int J Clin Oncol 2011; 16(6): 646-53.

[3] Lill C, Kornek G, Bachtiary B, Selzer E, Schopper C, Mittlboeck M, Burian M, Wrba F, Thurnher D. Survival of patients with HPV-positive oropharyngeal cancer after radiochemotherapy is significantly enhanced. Wien Klin Wochenschr 2011; 123(7-8): 215-21.

[4] Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. Head Neck Oncol 2009; 1: 22.

[5] Heath S, Willis V, Allan K, Purdie K, Harwood C, Shields P, Simcock R, Williams T, Gilbert DC. Clinically significant human papilloma virus in squamous cell carcinoma of the head and neck in UK practice. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012; 24(1): e18-23.

[6] Menedenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: De Vita VT, Lawrence TS, DePinho RA, Weinberg RA, eds. De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th edition, Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; p: 729-80.

[7] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010; 363(1): 24-35.

[8] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011; 29(32): 4294-301.

[9] Jalouli J, Ibrahim SO, Mehrotra R, Jalouli MM, Sapkota D, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of viral (HPV, EBV, HSV) infections in oral submucous fibrosis and oral cancer from India. Acta Otolaryngol 2010; 130(11): 1306-11.

[10] Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23(8): 633-41.

[11] Lee SY, Cho NH, Choi EC, Baek SJ, Kim WS, Shin DH, Kim SH. Relevance of human papilloma virus (HPV) infection to carcinogenesis of oral tongue cancer. Int J Oral Maxillofac Surg 2010; 39(7): 678-83.

[12] Lace MJ, Anson JR, Klussmann JP, Wang DH, Smith EM, Haugen TH, Turek LP. Human

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

papillomavirus type 16 (HPV-16) genomes integrated in head and neck cancers and in HPV-16-immortalized human keratinocyte clones express chimeric virus-cell mRNAs similar to those found in cervical cancers. J Virol 2011; 85(4): 1645-54.

[13] Arbabi-Kalati F, Nosratzehi T, Bameri Z, Rigi FM. Detection of Salivary Human Papilloma Viruses 16 and 18 (HPV) in Smoker Men in an Iranian Population by PCR: A Pilot Study. Int J High Risk Behav Addict 2014; 3(3): e18053. (Persian)

[14] Haratian K, Mohseni Meybodi A., Zarei Moradi SH, Vosough P. Detection of high risk human papillomavirus DNA sequences in head and neck squamous cell carcinoma in Iranian fanconi anemia patients. Cell Journal (Yakhteh) 2010; 12(1): 43-50. (Persian)

[15] Nikakhlagh S, Saki N, Mokvandi M, Jahanshahi J, Emadmostofi N. Detection and Typing of Human papilloma virus DNA by PCR in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in E.N.T. Ward of Ahwaz Imam Hospital. Sci J Hamadan Univ Med Sci 2008; 15(2) :19-22 (Persian)

[16] Pannone G, Rodolico V, Santoro A, Lo Muzio L, Franco R, Botti G, Aquino G, Pedicillo MC, Cagiano S, Campisi G, Rubini C, Papagerakis S, De Rosa G, Tornesello ML, Buonaguro FM, Staibano S, Bufo P. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. Infect Agent Cancer 2012; 7: 4.

[17] Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, Eheman C, Saraiya M, Bandi P, Saslow D, Cronin KA, Watson M, Schiffman M, Henley SJ, Schymura MJ, Anderson RN, Yankey D, Edwards BK. Annual Report to theNation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burdenand trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancersand HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst, 2013.10(5):175–201.

[18] Angiero F, Gatta LB, Seramondi R, Berenzi A, Benetti A, Magistro S, Ordesi P, Grigolato P, Dessy E. Frequency and role of HPV in the progression of epithelial dysplasia to oral cancer. Anticancer Res 2010; 30(9): 3435-40.

[19] Duray A, Descamps G, Arafa M, Decaestecker C, Remmelink M, Sirtaine N, Ernoux-Neufcoeur P, Mutijima E, Somja J, Depuydt CE, Delvenne P, Saussez S. High incidence of high-risk HPV in benign and malignant lesions of the larynx. Int J Oncol 2011; 39(1): 51-9.

[20] Al-Swiahb JN, Huang CC, Fang FM, Chuang HC, Huang HY, Luo SD, Chen CH, Chen CM, Chien CY. Prognostic impact of p16, p53, epidermal growth factor receptor, and human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a betel nut-chewing area. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136(5): 502-8.

[21] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014. Available from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2014/cancer-facts-and-

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]

figures-2014.pdf

[22] Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, Graubard BI, Chaturvedi AK. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. JAMA 2012; 307(7): 693-703.

[23] Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, Sahebali S, Bogers J. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39(11): 2006-11.

[24] St Guily JL, Jacquard AC, Prétet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, Agius G, Birembaut P, Okaïs C, Léocmach Y, Soubeyrand B, Pradat P, Riethmuller D, Mougin C, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. J Clin Virol 2011; 51(2): 100-4.

[25] Hannisdal K, Schjølberg A, De Angelis PM, Boysen M, Clausen OP. Human papillomavirus (HPV)-positive tonsillar carcinomas are frequent and have a favourable prognosis in males in Norway. Acta Otolaryngol 2010; 130(2): 293-9.

[26] Mashhadi Abbass F, Moshref M, Naji SAR, Kharazi Fard MJ, Kargahi N. Evaluation of p53 and p63 expression and their correlation with HPV virus in oral dysplastic lesions. Journal of Isfahan Dental School 2012; 8(1); 56-67. (Persian)

[27] Laantri N, Attaleb M, Kandil M, Naji F, Mouttaki T, Dardari R, Belghmi K, Benchakroun N, El Mzibri M, Khyatti M. Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. Infect Agent Cancer 2011; 6(1): 3.

[28] van Monsjou HS, Balm AJ, van den Brekel MM, Wreesmann VB. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: a unique disease on the rise? Oral Oncol 2010; 46(11): 780-5.

[29] Baumann JL, Cohen S, Evjen AN, Law JH, Vadivelu S, Attia A, Schindler JS, Chung CH, Wirth PS, Meijer CJ, Snijders PJ, Yarbrough WG, Slebos RJ. Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma. Laryngoscope 2009; 119(8): 1531-7.

[30] Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. APMIS 2010; 118(6-7): 422-49.

[31] Esquenazi D, Bussoloti Filho I, Carvalho Mda G, Barros FS. The frequency of human papillomavirus findings in normal oral mucosa of healthy people by PCR. Braz J Otorhinolaryngol 2010; 76(1): 78-84.

[32] Fazeli Z, Abadi A, Fazeli-Bavandpour FS, Kariminejad A. Burden of mortality due to oral cavity cancer in Iran. Medical Sciences 2014; 23(4 and 1): 28-32 (Persian)

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-23]