ژنوتیپ های پاپیلوما ویروس انسانی در نمونه های سرطانی دهانه رحم، در استان یزد

سید محمد مهدی محمودی[۱]، رسول همکار*[۲]، محمود اخوان تفتی[۳]، علی اسلامی فر[۴]، لادن ادیبی[۵]، سید علی اصغرصدرآبادی[۶] و رخشنده ناطق[۷]

۱. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم وتحقیقات تهران
۲. PhD ویروس شناسی، استادیار دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. پاتولوژیست، استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
۴. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران
۵. کارشناس ارشد ویروس شناسی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۶. کارشناس، ایستگاه تحقیقات بهداشتی یزد، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۷. متخصص ویروس شناسی، استاد دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی برای مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، بخش ویروس شناسی، گروه پاتوبیولوژی، تلفن: ۸۸۹۶۲۳۴۳، نمابر ۸۸۹۵۰۵۹۵، rhamkar@sina.tums.ac.ir

دریافت مقاله: بهمن هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: خرداد هشتاد و شش

چکیده

سابقه و هدف: *سرطان دهانه رحم بعد از سرطان سینه به عنوان دومین سرطان متداول در بین زنان سراسر جهان محسوب می گردد. ارتباط بین تیپ های خاصی از پاپیلوماویروس های انسانی (HPV) با بدخیمی های دهانه رحم بخوبی نشان داده شده است اما در مورد میزان شیوع عفونت با HPV و توزیع و فراوانی ژنوتیپهای این ویروس در بین زنان ایرانی کارهای اندکی صورت گرفته است. این مطالعه با هدف تعیین ژنوتیپ های پاپیلوما ویروس انسانی در نمونه های سرطانی دهانه رحم در استان یزد انجام گرفت.*

روش کار: *در این مطالعه توصیفی ۴۰ نمونه بافتی دهانه رحم از استان یزد، که درجات مختلفی از نئوپلازی را داشتند، از نظر حضور HPV و تعیین ژنوتیپ های آن مورد بررسی قرار گرفتند.*

یافته ها: *در ۷۵٪ نمونه های مورد مطالعه ژنوم HPV شناسایی گردید که پس از تعیین توالی ژنوتیپ های ۱۶, ۱۸, ۳۳, ۴۵ و۷۳ تشخیص داده شدند. تیپ ۱۶ فراوان ترین ژنوتیپ حاضر در نمونه ها شده بود که در ۷۰٪ نمونه های HPV مثبت مشاهده گردید. بعد از آن به ترتیب ژنوتیپ های ۱۸ (۱۶/۷٪) , ۴۵ (۶/۷٪) , ۳۳ (۳/۳٪) و۷۳ (۳/۳٪) قرار داشتند.*

نتیجه گیری: *آلودگی با پاپیلوماویروس های انسانی در ایران نیز همانند دیگر نقاط جهان می تواند بعنوان مهمترین عامل بروز سرطانهای دهانه رحم در نظر گرفته شود و استفاده از آزمایشهای شناسایی و تعیین ژنوتیپ HPV می تواند در کنار آزمایشهای Pap smear , روش موثری در کنترل و پیشگیری از سرطان دهانه رحم باشد. علاوه براین با تعیین ژنوتیپهای شایع HPV در ایران می توان واکسن مناسبی را جهت کنترل و پیشگیری از این نوع بدخیمی فراهم نمود.*

واژگان کلیدی: ***سرطان دهانه رحم, ژنوتیپ های پاپیلوماویروس های انسانی***

مقدمه

سرطان دهانه رحم بعنوان دومین سرطان شایع در بین زنان محسوب شده که سالیانه بیش از ۴۹۰۰۰۰ مورد از آن در سراسر جهان شناسایی و گزارش می شود (۱ و ۲). تا کنون عوامل متعددی به منظور تعیین میزان تاثیر یا دخالت آنها در پیدایش سرطان دهانه رحم مورد بررسی قرار گرفته اند که مواردی مانند استعمال دخانیات، مصرف داروهای ضد بارداری، حاملگی، نوع تغذیه، بی بندوباری جنسی و بیماریهای منتقله از طریق تماس جنسی بعنوان عوامل افزایش دهنده یا مستعد کننده خطر بروز سرطان دهانه رحم معرفی شده اند (۵ - ۳). عفونت تناسلی با تیپهای خاصی از پاپیلوماویروس های انسانی (HPV) بعنوان مهمترین عوامل تشکیل بدخیمی ونئوپلازی های تناسلی شناخته شده اند به گونه ای که بعضی از تیپهای این ویروس با ۹۰٪ تا ۱۰۰٪ از موارد سرطانهای دهانه رحم در ارتباط می باشند (۳). سرطانهای دهانه رحم در کشورهای در حال توسعه از شیوع بیشتری برخوردار می باشند به گونه ای که طبق آمار حدود ۸۳٪ از موارد ابتلا را شامل می شوند (۲).

پاپیلوماویروس های انسانی بر اساس پتانسیل سرطان زایی به دو دسته پرخطر (High risk) و کم خطر (Low risk) تقسیم می شوند. تیپهای ۱۶, ۱۸, ۳۱, ۳۳, ۳۵, ۳۹ و ۴۵ بیشتر با موارد بدخیم سرطانهای تناسلی در ارتباط بوده وتحت عنوان تیپهای پر خطر معرفی می شوند در حالیکه تیپهای ۴, ۶, ۱۱, ۳۴, ۴۲, ۴۳ و ۴۴ معمولا در ضایعات خوش خیم همچون زگیلهای تناسلی دیده شده و بعنوان پاپیلوماویروس های کم خطر معرفی می شوند(۶) . بنابر این تعیین ژنوتیپ HPV بدلیل آشکار شدن وجود تیپهای پرخطر یا کم خطر در نمونه های بافتی دارای ارزش تشخیصی و درمانی بوده و می تواند در غربالگری وشناسایی بیمارانی که در خطر پیدایش ضایعات بدخیم تناسلی هستند بسیار سودمند باشد (۷). این مطالعه با هدف تعیین ژنوتیپ های پاپیلوما ویروس انسانی در نمونه های سرطانی دهانه رحم در استان یزد انجام گرفت.

روش کار

در این بررسی تعداد ۴۰ نمونه پارافینه بیوپسی دهانه رحم مورد آزمایش قرار گرفتند. این نمونه ها توسط بخش پاتولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد در طول ۹ سال (۱۳۸۴ – ۱۳۷۶) گردآوری شده و بررسی های سیتولوژیک نشان داده بود که درجاتی از نئوپلازی را دارند. نمونه ها مجددا از نظر پاتولوژی مورد بررسی قرار گرفتند و نئوپلاستیک بودن آنها مورد تائید قرار گرفت. میانگین سنی بیمارانی که نمونه ها از آنها گرفته شده بود ۴۷/۲ سال و همگی در محدوده سنی ۲۳ تا ۸۶ سال قرار داشتند.

برای استخراج DNA ابتدا با استفاده از تیغ های یکبار مصرف از هر بلوک پارافینی برش های نازک بافت تهیه و در لوله های اپندورف ۲ میلی لیتری جمع آوری شد. برای پیشگیری از هر گونه آلودگی از وسایل یکبار مصرف برای هر نمونه استفاده گردید و فرآیند در زیر هود بیولوژیک Biosafety class II انجام گرفت(۸). برای حذف پارافین نمونه ها در مجاورت xylene به مدت یک شب در انکوباتور شیکردار و در دمای ۳۷° C قرار داده شدند و سپس یکبار دیگر نیز xylene تازه به آنها اضافه گردید تا اثری از پارافین در نمونه ها باقی نماند (۱ و ۸). سپس طی سه مرحله شستشو با اتانول مطلق ۹۰٪ و ۷۰٪ xylene از نمونه ها حذف گردید.

نمونه ها به مدت چند ساعت در گرمخانه ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شدند تا کاملا خشک شوند. سپس عمل هضم بافت با استفاده از بافر هضم [50mM Tris (PH=8.5), 1mM EDTA, 0.5% Tween 20] دارای آنزیم proteinase K با غلظت µg/ml ۲۰۰ انجام گرفت(۱ و ۸). بعد از آن با استفاده از روش استخراج فنل- کلروفرم فرآیندااستخراج DNA پی گرفته شد. برای رسوب DNA از اتانول مطلق سرد استفاده شد(۱ و ۸). DNA استخراج شده تا انجام PCR در فریزر ۲۰- °C نگهداری شد.

برای کنترل کیفی استخراج DNA و بررسی کیفیت قطعات DNA جدا شده از بافتهای مورد آزمایش از روش PCR و با استفاده از جفت پرایمرهای PCO3: (5'-ACACAACTGTGTTCACTAGC-3') و PCO4:(5'-CAACTTCATCCACGTTCACC-3') ، که قطعه ای به طول bp ۱۱۰ را از ژن β-globin انسانی را تکثیر می نمایند، بهره گرفته شد(۱ و ۸). نمونه هایی که از نظر وجود ژن β -globin مثبت بودند جهت انجام HPV-PCR انتخاب شدند.

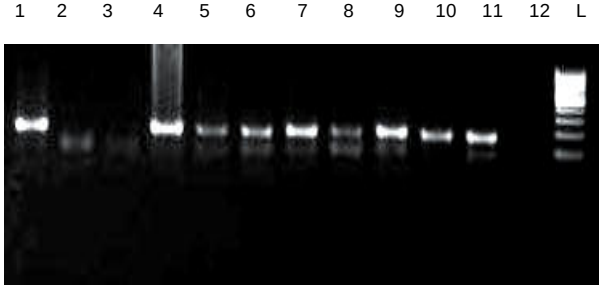
برای انجام PCR جهت تشخیص HPV-DNA از جفت پرایمرهای GP5+ (5'TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC3')و GP6+ (5'GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC3') ، که قطعه ای به طول bp ۱۵۰ از ناحیه L1-ORF ژنوم HPV را تکثیر می نمایند، استفاده گردید. این ناحیه بصورت حفاظت شده در ژنوم ویروسهای HPV یافت شده و می تواند جهت جدا سازی اکثر تیپهای این ویروس به روش PCR بخوبی مورد استفاده قرار گیرد(۱ و ۸).

برای تعیین ژنوتیپ پاپیلوما ویروس ابتدا محصول PCR نمونه های HPV مثبت با استفاده از کیتهای PCR product purification(QIAgene, Germany) تخلیص شدند و سپس در آزمایشگاهViral-STD از مجموعه آزمایشگاه های ملی میکروبیولوژی کانادا با روش Microcapillary Automated Sequencing توالی ژنتیکی آنها مشخص گردید. سکانس حاصل با سکانسهای موجود در Gene-Bank مورد مقایسه قرار گرفتند تا ژنوتیپ آنها مشخص گردد.

یافته ها

اجرای فرآیند PCR در خصوص ژن β- globin نشان داد که تمامی نمونه ها از نظر کیفیت DNA جدا شده در وضعیت مطلوب بوده و جهت اجرای HPV PCR مناسب هستند. از ۴۰ نمونه بافت سرطانی جدا شده از بیماران ۳۰ نمونه (۷۵٪) از نظر وجود HPV DNA مثبت بودند و ۱۰ مورد (۲۵٪) از نمونه ها در آزمایش HPV PCR نتیجه منفی نشان دادند.

میانگین سنی بیماران ۴۷/۲ سال وهمگی در محدوده سنی ۲۳ تا ۸۶ سال قرار داشتند. اکثریت زنان مورد مطالعه (۷۲/۵٪) در محدوده سنی ۶۰- ۳۱ سال قرار داشتند (جدول ۱). بر اساس آزمایش های پاتولوژیک در بین نمونه ها ۳۵ مورد (۸۷/۵٪) دارای Squamous cell carcinoma (SCC)، دو مورد (۵٪) دارای Adenocarcinoma، دو مورد (۵٪) Undifferentiated carcinoma و یک مورد (۲/۵٪) دارای Verrucous carcinoma بودند(جدول ۲). یافته های تعیین توالی ژنتیکی حاکی از حضور ژنوتیپهای ۱۶, ۱۸, ۳۳, ۴۵ و ۷۳ در نمونه های مورد بررسی بود که همگی متعلق به گروه پر خطر (High risk) پاپیلوماویروس ها بوده و معمولا با سرطانهای ناحیه تناسلی در ارتباط هستند. تیپ ۱۶ با فراوانی ۷۰٪ شایعترین ژنوتیپ جداسازی شده تشخیص داده شد و بدنبال آن تیپهای ۱۸ با فراوانی۱۶/۷٪ , تیپ ۴۵ با فراوانی ۶/۷٪ و تیپهای ۳۳و۷۳ هر کدام با فراوانی ۳/۳٪ قرار داشتند (جدول ۳ و نمودار ۱).



تصویر ۱: تصویر الکتروفورز محصولات HPV-PCR (روبرو←)

ستونهای ۱, ۴-۱۰ = نمونه های مثبت ، ستونهای ۳-۲= نمونه های منفی ،
ستون ۱۱= کنترل مثبت ، ستون ۱۲= کنترل منفی
L= DNA molecular wait marker (DNA Ladder)پایین ترین باند ۱۰۰ bp و بالاتر از آن ۲۰۰ bp می باشد.

L= DNA molecular wait marker (DNA Ladder)پایین ترین باند ۱۰۰ bp و بالاتر از آن ۲۰۰ bp می باشد.

جدول۱: توزیع موارد HPV بر حسب سن در نمونه های بیوپسی موارد سرطان دهانه رحم، استان یزد

سن	HPV		جمع
	مثبت	منفی	
۳۰	۳	۱	۴
=<	(۱۰)	(۱۰)	(۱۰۰)
۴۰-	۶	۳	۹
۳۱	(۲۰)	(۳۰)	(۱۰۰)
۵۰-	۱۲	۲	۱۴
۴۱	(۱۲)	(۲۰)	(۱۰۰)
۶۰-	۳	۳	۶
۵۱	(۱۰)	(۳۰)	(۱۰۰)
۷۰-	۵	۰	۵
۶۱	(۱۶/۷)	(۰)	(۱۰۰)
	۱	۱	۲
>۷۰	(۳/۳)	(۱۰)	(۱۰۰)
	۳۰	۱۰	۴۰
جمع	(۱۰۰)	(۱۰۰)	(۱۰۰)

جدول۲: توزیع موارد HPV بر حسب وضعیت پاتولوژیک

وضعیت پاتولوژیک	HPV		جمع
	مثبت	منفی	
SCC	۲۸	۷	۳۵
	(۸۰)	(۲۰)	(۱۰۰)
Adenocarcinoma	۱	۱	۲
	(۵۰)	(۵۰)	(۱۰۰)
Undifferentiated carcinoma	۱	۱	۲
	(۵۰)	(۵۰)	(۱۰۰)
verrucous carcinoma	۰	۱	۱
	(۰)	(۱۰۰)	(۱۰۰)
جمع	۳۰	۱۰	۴۰
	(۷۵)	(۲۵)	(۱۰۰)

جدول ۳ : توزیع ژنوتیپهای پاپیلوما ویروسها در موارد HPV مثبت

وضعیت پاتولوژیک	ژنوتیپهای HPV					جمع
	۱۶	۱۸	۳۳	۴۵	۷۳	
SCC	۲۱	۴	۱	۱	۱	۲۸
	(۷۵)	(۱۴/۲)	(۳/۶)	(۳/۶)	(۳/۶)	(۱۰۰)
Adenocarcinoma	۰	۰	۰	۱	۰	۱
	(۰)	(۰)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)
Undifferentiated carcinoma	۰	۱	۰	۰	۰	۱
	(۰)	(۱۰)	(۰)	(۰)	(۰)	(۱۰۰)
جمع	۲۱	۵	۱	۲	۱	۳۰
	(۷۰)	(۱۶/۷)	(۳/۳)	(۶/۷)	(۳/۳)	(۱۰۰)

بحث

سرطان دهانه رحم شیوع جهانی دارد و شایع ترین نوع سرطان در کشورهای در حال توسعه بشمار می رود. از نظر فراوانی دومین سرطان شایع در بین زنان است و سالانه بیش از ۴۰۰/۰۰۰ مورد از این بدخیمی در جهان گزارش می گردد که تقریبا ۱۲٪ سرطانهای شایع در بین زنان را شامل می شود(۹). پژوهشگران عوامل خطر متعددی را برای سرطان دهانه رحم یادآور می شوند. در یک مطالعه مورد- شاهدی، که در مکزیک انجام شده است، عواملی مانند تعداد دفعات زایمان، سن آغاز فعالیتهای جنسی و مصرف داروهای خوراکی ضد بارداری مورد بررسی واقع شده اند. در زنانی که ۱۲ بار زایمان کرده بودند شیوع این سرطان ۵ برابر بیشتر از زنانی بود که حداکثر سه بار زایمان داشته اند. هم چنین میزان شیوع آن در زنانی که بعد از ۱۹ سالگی فعالیتهای جنسی را آغاز کرده بودند دو برابر کمتر از زنانی بود که در زمان آغاز فعالیت جنسی کمتر از ۱۵ سال داشتند. علاوه بر این نشان داده شد که مصرف داروهای هورمونی ضد بارداری شانس ابتلا به سرطان دهانه رحم را افزایش می دهد(۱۰).

بر اساس مطالعات مورد شاهدی بسیاری که تا کنون انجام گرفته عفونت با HPV بعنوان عامل اصلی توسعه نئوپلازی و بدخیمی در اپی تلیال ناحیه تناسلی شناسایی شده است و بویژه زمانی که عفونت پایدار با تیپهای پرخطر این ویروس صورت گرفته باشد این مسئله بارزتر خواهد بود (۱ و ۳ و ۱۰-۸). تحقیقات دو دهه اخیر ارتباط محکمی را بین سرطان دهانه رحم و برخی تیپهای پاپیلوماویروس های انسانی نشان می دهند. با روشهای مولکولی در بیش از ۹۰درصد موارد سرطان مهاجم دهانه رحم ژنوم HPV مورد شناسایی قرار می گیرد(۱ و۸).

آزمایش Pap smear بدلیل سهولت و ارزانی نسبی بعنوان یک تست رایج جهت غربالگری بیماران در سراسر جهان مورد استفاده قرار می گیرد ولی متاسفانه موارد منفی کاذب در این تست بسیار بالاست (۱, ۸ و ۱۳). عفونتهای HPV معمولا بدون علامت هستند و لذا جهت تشخیص عفونت نیاز به روشهایی جهت بهبود روند غربالگری می باشد(۱۴) . مطالعات اپیدمیولوژیک وکوشش هایی که جهت تولید واکسن صورت می گیرد نیاز به روشهایی قابل اعتماد جهت تشخیص عفونتهای تناسلی HPV و تعیین ژنوتیپ های رایج در عفونت دارند (۱۵). روشهایی همچون PCR که DNA ویروس را ردیابی می نمایند در واقع عامل عفونت را شناسایی می نمایند در حالیکه تستهای سیتولوژی همچون Pap smear ضایعات و عوارض حاصل از عفونت را مشخص می کنند(۱۳). تکنیک PCR بدلیل توانایی در تکثیر DNA ویروس با استفاده از پرایمرهای اختصاصی بعنوان یکی از حساس ترین روش ها جهت شناسائی HPV در بافتهای تناسلی محسوب می گردد و توام شدن آن با روش sequencing بعنوان یک تست تائیدی دقت آنرا نیز تا ۱۰۰٪ افزایش می دهد, لذا بکارگیری آن در کنار روشهای سیتولوژیک می تواند در افزایش قدرت تفکیک و دقت بررسیهای کلینیکی بیماران به نحو چشمگیری موثر واقع گردد(۱ و ۸). هم چنین تعیین ژنوتیپ های شایع ویروس در یک منطقه جغرافیایی می تواند در بررسی های اپیدمیولوژیک و برنامه های توسعه واکسیناسیون بر علیه HPV بسیار حایز اهمیت باشد (۱۵).

یافته های آزمایشگاهی در مورد تشخیص ژنوم HPV در نمونه ها حاکی از آنست که میزان شیوع تیپ های سرطان زای HPV در بیماران مورد مطالعه در این بررسی ۷۵٪ بودکه با نتایج مطالعات در برخی مناطق دیگر ایران همسویی دارد. در پژوهشی که در شمال ایران صورت گرفته است میزان حضور HPV در نمونه های سرطان دهانه رحم ۸۱/۴٪ نشان داده شده است(۱). این بررسی نشان می دهد که فراوانی عفونت با HPV در موارد سرطان های دهانه رحم در ایران نیز قابل توجه بوده و با دیگر مناطق جهان قابل مقایسه است (۲۱-۱۷). تیپ های ۱۶و ۱۸ جزء شایع ترین ژنوتیپ های یافت شده در این بررسی بودند . تیپ ۴۵ از نظر فراوانی در مرتبه سوم بود وتیپ های ۳۳و ۷۳ با میزان فراوانی همسان در رتبه آخر از نظر میزان شیوع عفونت قرار داشتند.

با توجه به اینکه سرطان دهانه رحم معمولا بعد از یک دوره ۱۲-۱۰ ساله پس از عفونت HPV روی می دهد لذا بعنوان عارضه ای که در میانسالی روی می دهد شناخته شده است. یافته ها نشان می دهند که در استان یزد نیز بیشترین میزان شیوع HPV در نمونه های گروه سنی (۵۰- ۳۱ سال) ۶۰٪ می باشد در حالیکه در بسیاری از دیگر کشورها معمولا بیشترین میزان شیوع این ویروس در گروههای سنی پایین تر مشاهده می گردد(۲). این تفاوت با شروع ارتباطات جنسی مربوط است. در ایران معمولا شروع روابط جنسی با ازدواج توام است و معمولا بین ۳۰-۲۰ سال اتفاق می افتد ولی در جوامع غربی معمولا فعالیت های جنسی بعد از بلوغ شروع می گردد. این موضوع می تواند بروز سرطان دهانه رحم را در سنین بالاتر در زنان ایرانی با ویروس HPV در مقایسه با بسیاری از کشورها که سن آلودگی با ویروس HPV معمولا پایین تر و در گروه سنی ۳۹- ۲۱ سال می باشد(۱۳), را توجیه کند

در این بررسی ۱۰ نفر از ۴۰ زن مورد مطالعه که از نظر پاتولوژی بیمار تشخیص داده شده بودند در آزمایش HPV PCR نتایج منفی نشان دادند. چند احتمال در خصوص توجیه این مطلب وجود دارد : یکی اینکه تشکیل ضایعات بدخیم و سرطانی در این افراد بواسطه عامل سرطان زای دیگری غیر از ویروس HPV بوده است. دیگر اینکه بر اساس یک سری از مطالعات علت وقوع نتایج منفی کاذب در آزمایشات PCR بویژه در مواردی که تست های پاتولوژی حکایت از وجود سرطان های بدخیم و مهاجم را دارند می تواند به نحوه جایگزین شدن ژنوم ویروس در کروموزوم سلول میزبان مربوط باشد. بر طبق یکی از فرضیات ژنوم حلقوی ویروس به گونه ای در کروموزوم سلول میزبان جایگزین می شود که ناحیه ژنی را که هدف فرآیند PCR بوده است دستخوش دگرگونی کرده و لذا موجب تغییر در نتایج PCR خواهد شد. اگر چه معمولا ناحیه ژنی E2 از ژنوم ویروس طی روند جایگزینی تخریب می گردد اما در بعضی از موارد ممکن است توالی های اتصال پرایمر PCR در ناحیه ژنی L1 با نواحی تخریب شده ژنوم ویروس مقارن بوده و در نتیجه در ردیابی HPV DNA با روش PCR خللی ایجاد گردد (۱۸, ۲۲ و ۲۳). عامل دیگری که می تواند در منفی کاذب شدن نتایج PCR موثر باشد اشکالاتی است که در فرآیند آماده سازی و استخراج DNA از نمونه های تثبیت شده با فرمالین و پارافینه شده بوجود می آید . گاهی مشاهده شده است که در مطالعاتی که از نمونه های تازه بافتی جهت آزمایش PCR استفاده می گردد معمولا میزان و درصد HPV گزارش شده بالاتر از مواردی است که از نمونه های تثبیت شده با فرمالین استفاده شده است که این مسئله احتمالا بدلیل اختلالاتی است که عمل تثبیت با فرمالین در روند آزمایش PCR ایجاد می کند (۲۴).

در بررسی یافته ها مشاهده می شود که بیشترین میزان HPV در موارد SCC دیده می شود؛ یعنی در ۸۰٪ موارد SCC ژنوم HPV مورد شناسایی واقع گردید, در حالیکه HPV در ۵۰٪ موارد Adenocarcinoma و Undifferentiated carcinoma مشاهده می شود و در عین حال در موارد verrucous carcinoma ژنوم HPV مورد شناسایی واقع نمی شود(جدول ۲). این تفاوت از نظر آماری معنی دار نیست (P=۰/۰۹) و احتمالا این تفاوت ناشی از این واقعیت است که بیشتر نمونه های آزمایش شده از موارد SCC بوده اند. در عین حال در ۷۵٪ مواردHPV مثبت SCC, تیپ HPV16 عامل بدخیمی بود که نشانگر حضور غالب این ژنوتیپ در سرطان دهانه رحم می باشد و این امر با نتایج حاصل از پژوهشهای دیگر نیز مطابقت دارد(۹-۱).

در حال حاضر برای کنترل سرطان دهانه رحم چند نوع واکسن پیشنهاد شده است و برخی از آنها از طرف سازمان بهداشت جهانی مجوز لازم را برای استفاده کسب کرده اند. در کشورهایی مانند آمریکا و کانادا واکسیناسیون برعلیه HPV متداول شده است. ساختار این واکسنها متشکل از پروتئینهای L1 و L2 ویروس است و در ساختن آنها از اپی توپهای مشترک HPV6, 11,16,18 استفاده شده است. باتوجه به اینکه برخی از تیپهای پاپیلوما ویروس ها شیوع منطقه ای خاصی دارند و در سرطان دهانه رحم نیز مورد شناسایی واقع می شوند؛ لذا برخی از محققین بر این باورند که مطالعات اپیدمیولوژیک می تواند کمک موثری در تعیین ساختار مناسب واکسن داشته باشد(۱ و۸). در ایران نیز اینگونه مطالعات در انتخاب و یا طراحی واکسن مناسب بسیار مفید خواهد بود.

تشکر و قدردانی

از انستیتو تحقیقات بهداشتی, دانشگاه علوم پزشکی تهران که پشتیبانی مالی این پروژه را عهده دار بودند، پرسنل ارجمند ایستگاه تحقیقات بهداشتی مرکز یزد، کلیه اساتید و اعضای محترم بخش ویروس شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران که بزرگوارانه شرایط وامکانات لازم جهت انجام این کار پژوهشی را فراهم نمودند صمیمانه تشکر وسپاسگزاری می گردد

REFERENCES

1. R.Hamkar, T. Mokhtari_Azad, et al, 2004: Prevalence of variouse types of HPV among cervical cancer and normal biopsy in north of Iran, Iranian J. of Infectious Diseases and Tropical Medicine, vol. 8 No 22.: 9

2. Parkin, D.M., F.Bray, J.Ferlay, P.Pisani.2006.A cancer journal for clinicians: global cancer statistics. A cancer j.clin, 50:74-108.

3. Berumen, J., R.Ordonez, E.Lazcano.2001.Asian-american variants of human papillomavirus 16 and risk factors for cervical cancer: a case - control study.j.national cancer institute, 93:1325-1330.

4. Jee, S.H., J.E.Lee, S.Kim.2002.GSTP1 polymorphism, cigarette smoking and cervical cancer risk in Korean women.yonsei medical journal, 43:712-716.

5. Svare, E.I., S.K.Kiaer, A.M.Worm.2002.Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic.sex transm infect journal, 78:215-218.

6. Lukaszuk, K., J.Liss, I.Wozniak.2003.Human papillomavirus type 16 status in cervical carcinoma cell DNA assayed by Multiplex PCR.j.clin.microbiol, 41:608-612.

7. Tachezy, R., M.Salakova, E.Hamsikova.2003.Prospective study on cervical neoplasia: presence of HPV DNA in cytological smears precedes the development of cervical neoplasia lesions.sex transm infect journal, 79:191-196.

8. Hamkar, R., T.Mokhtari azad, M.Mahmoodi, R.Nategh.2002.Prevalence of human papillomavirus in Mazandaran province, Islamic republic of Iran. Eastern Mediterranean health journal, 8:208-211.

9. Bosch, F.X., M.M. Manos, et al; Prevalence of HPV DNA in cervical cancer in 22 countries, J. Natl. Cancer Inst. 2000, 87: 796-802

10. Castaneda-Iniguez MS; Toledo-Cisneros R, et al; Risk factors for cervico-uterine cancer in Zacateceas, Salud Publica Mex, 2000, 40: 330-338

11. Sellors, J.W., T.L.Karwalajtys, J.Kaczorowski.2003.Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. Canadian medical association journal, 168:421-425.

12. Speich, N., C.Schmitt, R.Bollmann.2004.Human papillomavirus (HPV) study of 2916 cytological samples by PCR and DNA sequencing: genotype spectrum of patients from the West German area.j.med.microbiol, 53:125-128.

13. Allan, B.R., D.J.Marais, L.Denny.2006.The agreement between cervical abnormalities identified by cytology and detection of high-risk types of human papillomavirus.South Afr.med.journal, 96:1186-1190.

14. Kornegay, J.R., M.Roger, P.O.Davies.2003.International proficiency study of a consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus DNA: evaluation of accuracy and intralaboratory and interlaboratory agreement. J.clin.microbiol, 41:1080-1086.

15. Soper, D.2006.Reducing the health burden of HPV infection through vaccination. Infectious disease journal, 20:1-5.

16. Giuliano, A., M.Papenfuss, M.Abrahamsen.2001.Human papillomavirus infection at the United States – Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention journal, 10:1129-1136.

17. Rintala, M.A.M., S.E.Grenman, M.H.Puranen.2005.Transmission of high – risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland.j.clin.microbiol, 43:376-381.

18. Santos, S.R., L.Zeferino, L.Villa.2003.Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiania, Brazil.mem inst Oswaldo cruz,98:181-184.

19. Cheah, P.L., L.M.Looi, M.H.Sivanesaratnam.2002.Telomerase activation and human papillomavirus infection in invasive uterine cervical carcinoma in a set of Malaysian patients.j.clin.pathol, 55:22-26.

20. Liaw, K.L., A.G.Glass, M.M.Manos.1999.Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions.j.national cancer institute, 91:954-961.

21. Grce, M., K.Husnjak, L.Magdic.1997.Detection and typing of human papillomaviruses by polymerase chain reaction in cervical scrapes of Croatian women with abnormal cytology. European journal of epidemiology, 13:645-651.

22. Gallo, G., m.Bibbo, L.Bagella.2003.Study of viral integration of HPV-16 in young patients with LSIL.j.clin.pathol, 56:532-536.

23. Carbone, M., G.Klein, J.Gruber.2004.Modern criteria to establish human cancer etiology. Cancer research journal, 64:5518-5524.

24. Biedermann,K.,N.Dandachi,M.Trattner.2004.Comparison of Real – time PCR signal- amplified in situ hybridization and conventional PCR for detection and quantification of human papillomavirus in archival cervical cancer tissue.j.clin.microbiol,42:3758-3765.