



Review Article

الفيروسات وعلاقتها بسرطان الثدي

عهد احمد عليوي

وطبان حمود حميد

زياد ذنون الرسام

قسم الفيزياء الطبية / كلية العلوم / جامعة الموصل

p-ISSN: 1608-9391

e-ISSN: 2664-2786

Article information

Received: 13/ 6/ 2023

Revised: 1/ 8/ 2023

Accepted: 6/ 8/ 2023

DOI:

10.33899/rjs.2023.181261

corresponding author:

زياد ذنون الرسام

dr.zeyadalarassam@uomosul.edu.iq

الملخص

يعد سرطان الثدي من الامراض المزمنة متعددة الاسباب، وقد اشارت الأدلة الحديثة الى الدور المحتمل للفيروسات في احداث المرض و ذلك بعد إثبات دور Mouse mammary tumor virus (MMTV) في تكوين الأورام السرطانية في الثدي الفئران، بالإضافة الى وجود مؤشرات لعلاقة محتملة بين Epstein-Barr virus (EBV) ، Human papillomavirus (HPV) ، Bovine leukemia virus (BLV) و حدوث سرطان الثدي لدى البشر، على الرغم من وجود الدليل على أن (HPV) من الممكن أن يتسبب بسرطان عنق الرحم و سرطان الفم و البلعوم كما يعد عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي، الا انه ليس بالدليل الكافي ليعتبر العامل المسبب لسرطان الثدي. كما ان الدليل على أن (MMTV) من الممكن أن يتسبب بسرطان الثدي لا يعد دليلاً قاطعاً وذلك لأن نسبة انتشار (MMTV) بين الإناث الغربيات أعلى مقارنة بنسبة انتشاره لدى النساء الاسيويات، كما ان المسار المقترح لـ (EBV) في التسبب بالسرطان لا يتناسب مع اعتباره العامل الاساسي لسرطان الثدي، كذلك الاحتمال الكبير لانتقال (BLV) من الابقار الى البشر لا يعد الدليل القاطع على احداث سرطان الثدي لدى البشر نظراً للاختلاف بالتوزيع الجغرافي للفيروس. وعلى الرغم من الجهود المبذولة لتوضيح العلاقة بين الفيروسات وسرطان الثدي الا ان جميع الدراسات فشلت في تقديم الأدلة الحاسمة على أن الفيروسات هي المسبب لسرطان الثدي او بعبارة اخرى ان الدور الذي تؤديه هذه الفيروسات ما زال غير واضح، ويبقى التساؤل المطروح هل هذه الفيروسات هي المسبب الرئيسي؟ ام انها اسهمت بشكل او باخر في احداث المرض؟ او ربما تمكنت هذه الفيروسات من غزو النسيج السرطاني بعد حدوث التحول لخلاياه. لذلك قد تسهم التدابير الوقائية المتبعة في السيطرة على العدوى الفيروسية في كبح اعداد الإصابة بسرطان الثدي المبلغ عنها.

الكلمات الدالة: سرطان الثدي، مسببات سرطان الثدي، الاصابات الفيروسية.

المقدمة

يُعد سرطان الثدي Breast Cancer من أكثر أنواع السرطان شيوعاً، ويشكل أكثر من عُشر حالات السرطان المشخصة سنوياً حول العالم، يصيب المرض قرابة امرأة واحدة لكل 12 امرأة خلال حياتهن وترتفع هذه النسبة لتصل الى 1 لكل 8 نساء في بعض المجتمعات (McGuire et al., 2015). لذا يُعد سرطان الثدي من أكثر مسببات الوفيات بين النساء حول العالم مقارنة مع بقية انواع السرطان (Wu and Chu, 2021). اذ بلغ عدد الوفيات المسجلة بهذا المرض قرابة 685000 امرأة خلال عام 2020 (Wilkinson and Gathani, 2022).

تتركز الإصابات و الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي في الدول المنخفضة و المتوسطة الدخل، فضلا عن وجود تفاوت كبير بين الدول في معدل البقاء على قيد الحياة بعد 5 سنوات من الاصابة، اذ يصل معدل البقاء على قيد الحياة في الدول مرتفعة الدخل الى اكثر من 90% ، في حين لا تتعدى هذه النسبة 66% و 40% في كل من الهند و جنوب أفريقيا على التوالي، و قد سجّلت أعلى معدلات للوفيات من جراء هذا المرض في كل من أفريقيا و بوليفيا، وتركز نصف هذه الوفيات بين النساء دون سن الخمسين عام في جنوب الصحراء الكبرى في أفريقيا (DeSantis et al., 2015). على الرغم من هذه الاحصائيات المخيفة الا أن هنالك تقدما كبير قد سجل في مجال علاج سرطان الثدي منذ عام 1980 و إلى يومنا هذا، إذ انخفض معدل الوفيات جراء هذا المرض بنسبة 40% في عام 2020 في البلدان مرتفعة الدخل مقارنة مع ما سجل في ثمانينيات القرن المنصرم و ذلك نتيجة الجمع بين الكشف المبكر للمرض و العلاج الفعال باستخدام مزيج من الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاجات الطبية الاخرى، و ما زال الامل موجودا بتحقيق تحسن مماثل في الدول النامية (Sung et al., 2021; Ntekim et al., 2022).

يتميز مرض سرطان الثدي اسوة ببقية السرطانات بالتطور الصامت و في الغالب يتم الكشف عنه خلال الفحص الروتيني، يحدث سرطان الثدي عندما تبدأ خلايا الثدي بالانتقسام العشوائي الخارج عن السيطرة لتشكل فيما بعد ورماً يمكن تمييزه من خلال الشعور به ككتلة غير مألوفة او يكتشف من خلال التصوير بالأشعة السينية، و يعد الورم ورماً خبيثاً (سرطانياً) إذا كانت خلاياه قادرة على النمو و غزو الأنسجة المحيطة أو لها القدرة على الانتشار إلى مناطق بعيدة داخل الجسم (Salzman et al., 2019; Prusty et al., 2020; Afzal et al., 2022).

يعد تحديد مسببات سرطان الثدي من الامور المهمة والحاسمة لوضع وتطوير استراتيجيات تهدف الى الوقاية من المرض و كذلك البحث عن علاج فعال للحد من تفاقم الاصابات (Xia et al., 2022). منذ ان انطلقت البحوث العلمية للتحري عن مسببات سرطان الثدي البشري قبل أكثر من 100 عام، تركزت بعض الدراسات حول التحري عن الدور المحتمل للفيروسات المكتشفة ضمن الانسجة السرطانية فيما اذا كانت هي المسبب للمرض او انها قد غزت النسيج السرطاني بعد حدوث التحول لخلاياه، و مع ذلك فقد تم تحديد بعض الفيروسات المحتمل احداثها للإصابة في الإنسان و التي تم الكشف عن وجودها في كل من الاورام الحميدة و الاورام الخبيثة في انسجة الثدي، و يبقى التساؤل مطروحا هل كانت هذه الفيروسات هي المسبب الاساسي لسرطان الثدي او ربما تكون مشاركة في احداث المرض. (Afzal et al., 2022, Lawson et al., 2018) من هذه الفيروسات:

- فيروس ورم الثدي في الفأر (Mouse mammary tumor virus (MMTV)

ينتمي فيروس MMTV الى

Order: Ortervirales
Family: Retroviridae
Genus: Betaretrovirus

Species: *Mouse mammary tumor virus* (MMTV) (Lefkowitz et al., 2018)

يعد فيروس ورم ثدي الفأر (MMTV) أحد أبرز المسببات لبعض سرطانات الثدي البشرية منذ أكثر من 50 عاماً، لكونه المسبب لأورام الثدي لدى الفئران الحقلية والمختبرية و قد تم تحديد تسلسل جينات شبيهة بفيروس ورم ثدي الفأر (MMTV) في سرطانات الثدي المشخصة لدى الانسان (Lawson and Glenn, 2022) .

ينتقل فيروس (MMTV) عبر لبن الفأر (انتقال خارجي) او من خلال الخط الجرثومي الفأر line germ (انتقال داخلي)، على الرغم من وجود أدلة تشير الى أن فيروس MMTV-like قد يكون مرتبطاً بسرطان الثدي البشري، إلا أن الوصول الى دليل قاطع مازال بعيد المنال و ذلك لصعوبة الكشف عن المستويات المنخفضة من التسلسلات لفيروس MMTV-like في سرطانات الثدي البشرية فضلاً عن النتائج غير الدقيقة لـ (PCR) اذ قد يعطي نتائج سلبية كاذبة و إيجابية كاذبة و هذا ما يسبب القلق والارتياب، مع ذلك فقد تم تحديد تسلسل جينات الغلاف الفيروسي (env) الشبيه بفيروس ورم ثدي الفأر MMTV-like في عينات سرطان الثدي من خلال عدة دراسة شملت 11 دولة، استخدمت فيها تقنية الـ (PCR) القياسية، اذ تم تحديد تسلسل جينات الفيروس MMTV-like في أورام الثدي (Zammarchi *et al.*, 2006; Mazzanti *et al.*, 2011; Fekete *et al.*, 2023)، كما سجلت و بشكل نادر وجود نفس هذه التسلسلات في عينات الثدي الطبيعية و قد أكد هذا الاكتشاف نتائج الدراسات السابقة التي استخدم فيها الـ (PCR) لإثبات أن تسلسلات الجينات الشبيهة بفيروس ورم ثدي الفأر MMTV-like كانت موجودة في انوية خلايا سرطان الثدي، كما اثبتت هذه الدراسات وجود الجينوم الكامل لفيروس يشبه فيروس ورم ثدي الفأر MMTV-like في 70% من عينات سرطان الثدي البشري، والذي أظهر تشابهاً يصل الى نسبة 91-99% مع MMTV في الفئران (Melana *et al.*, 2007) و قد تبين أن بروتين gp52 MMTV و Wnt1 يتم التعبير عنهما بشكل كبير في بعض أورام الثدي الإيجابية لفيروس MMTV و أن الغالبية العظمى من عينات الشبيهة بـ MMTV لها أوجه تشابه نسيجي مع أورام ثديية موجبة MMTV الفأر (Collaborative Group, 2012)، و يظهر هذا التشابه توافقاً بين هذه النتائج و نموذج الفأر لأورام ثدي الفئران الخارجية المرتبطة بـ MMTV في الفئران البرية و يقترح ان لها دوراً مشابهاً في بعض أورام الثدي البشرية. (Lawson *et al.*, 2018).

طرق انتقال فيروس ورم ثدي الفأر MMTV الى البشر MMTV Transmission

بينت الدراسات وجود MMTV في حليب الأمهات المرضعات الطبيعيات (Johal *et al.*, 2011)، كما ثبت وجود الفيروس في حليب النساء الأكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي بنسبة أكثر بكثير مقارنة مع وجوده في حليب النساء الطبيعيات (Nartey *et al.*, 2014)، كما تم الكشف عن وجود جينات لفيروس ثدي الفأر في لعاب الإنسان، اذ سجل وجود هذه الجينات في لعاب 27% من الأطفال الطبيعيين، 11% من البالغين الطبيعيين و 57% من النساء المصابات بسرطان الثدي (Mazzanti *et al.*, 2015)، وهذا يشير إلى ان اللعاب قد يكون الوسيلة لانتقال العدوى بين البشر، فضلاً عن ذلك فقد تم تشخيص و جود جينات فيروس MMTV في كل من الكلاب و القطط (Hsu *et al.*, 2010)، و ان النساء اللاتي يقتنين الكلاب كن عرضة للإصابة بسرطان الثدي بمقدار الضعف مقارنة مع ما سجل لدى الاخريات، إضافة إلى ذلك فإن الخصائص البيولوجية والنسجية لأورام الثدي في الكلاب تشابه إلى حد كبير سرطان الثدي لدى البشر (Nguyen *et al.*, 2018) و هذه الملاحظات تشير إلى امكانية انتقال فيروس MMTV من الكلاب الى البشر بواسطة لعاب الكلاب.

قدرة فيروس ورم ثدي الفأر على إصابة الخلايا الظهارية للثدي البشري

اظهر فيروس ورم الثدي في الفأر MMTV القدرة على إصابة خلايا الثدي البشرية في المزرعة الخلوية، كما سجلت

حالات من اندماج جينوم الفيروس بشكل عشوائي ضمن جينوم الخلايا المصابة

(Sung *et al.*, 2021, Konstantoulas and Indik, 2015).

عند اندماج جينوم فيروس ورم ثدي الفأر في الجينوم البشري تكون التسلسلات المحيطة هي من أصل بشري وليس من

أصل فأر و هذا يشير الى حدوث عدوى خارجية و ليس من جراء التلوث، إلا أن اندماج جينوم فيروس ورم ثدي الفأر MMTV

ضمن الجينوم البشري هو عملية عشوائية و في مواقع متعددة و بصورة مشابهة لما تمت ملاحظته في الفئران، و في دراسة اجريت على عائلة مكونة من الأب والأم والأبنة يعيشون سوياً وهم مصابون بسرطان الثدي، تبين وجود تطابق في تسلسلات جينات الـ env في عينات سرطانات الثدي المأخوذة من افراد العائلة الثلاثة، كما تطابقت بنسبة 98% مع تسلسل جينات env فيروس ورم ثدي الفأر الموجود في الفئران المختبرية. هذه النتيجة تعد داعمة لانتقال فيروس من خلال العدوى (Etkind et al., 2008).

آليات أحداث الورم من قبل فيروس ورم ثدي الفأر MMTV في سرطان الثدي البشري:

على الرغم من فيروس ورم ثدي الفأر يعد من الفيروسات غير متحولة بشكل كبير مثل فيروسات Retrovirus، إلا أن الأدلة التجريبية اثبتت أن البروتينات التي يعبر عنها جين غلاف فيروس ورم ثدي الفأر قادرة على تحويل الخلايا الظهارية الطبيعية للثدي البشري الى خلية سرطانية، مع ذلك فإن الآليات التي قد يتسبب بها فيروس ورم ثدي الفأر MMTV في احداث السرطان ما زالت غير واضحة، الا ان التجارب اظهرت اندماج الحامض النووي لفيروس ورم ثدي الفأر في الجينوم الخلية الهدف و بالقرب من واحد أو أكثر من الجينات الورمية الأولية مثل Wingless-related integration site و Fibroblast growth factors المرتبطة بتطور الاورام في الثدي الفئران (Lawson et al., 2018).

تسلسل الجينوم الكامل:

على الرغم من تأكيد هوية فيروس ورم ثدي الفأر MMTV في سرطان الثدي البشري من خلال تسلسل الكامل للجينوم. (Tang et al., 2013) إلا أن تحديد تسلسلات فيروس ورم ثدي الفأر MMTV كان فقط في 3 من بين أكثر من 800 عينة من سرطان الثدي و هذا يشير الى ان PCR أكثر حساسية من تسلسل الجينوم الكامل و ان اغلب الجينوم شبه الكامل لفيروس ورم ثدي الفأر MMTV و الذي عزل بنسبة 84-99% من سرطان الثدي البشرية كان متماثلاً مع عينات سرطانات الثدي لدى الفئران MMTV (Vinner et al., 2015).

تنتج خلايا سرطان الثدي جزيئات فيروسية MMTV-like و هي تشبه فيروسات الفأر MMTV بنسبة تصل الى 85-95%، و كان تسلسل الجينات وعدد أزواج القواعد في جينوم MMTV متطابقة تقريباً في كل من سرطانات الثدي لدى البشر والفئران، و هذه الأدلة تدعم تورط فيروس MMTV في احداث سرطان الثدي لدى البشر (Lawson and Glenn, 2022).

فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) Human papillomavirus

ينتمي فيروس HPV الى عائلة: Papillomaviridae التي تتميز بامتلاكها جينوم dsDNA، تم التعرف على فيروس الورم الحليمي البشري HPV عالي الخطورة رسمياً على أنه سبب في جميع سرطانات عنق الرحم تقريباً، و في السنوات الأخيرة ظهرت أدلة تشير إلى أن HPV قد يكون له دور في احداث سرطان الثدي (Shukla et al., 2009). تم تحديد أنواع HPV عالية الخطورة مثل النوع 16، 18 و 33 في مجموعات سكانية مختلفة وعلى نطاق واسع (Sigaroodi et al., 2012; Ren et al., 2019). كما سعت العديد من الدراسات إلى تحديد دور HPV في سرطان الثدي البشري في مجموعات سكانية مختلفة شملت كل من الولايات المتحدة الأمريكية، المملكة المتحدة، النرويج، النمسا، المجر، إيطاليا، إسبانيا، اليونان، الصين، اليابان، كوريا الجنوبية، تايوان، أستراليا، المكسيك، البرازيل، فنزويلا، الهند، إيران، تركيا، العراق، سوريا، الأردن، مصر والمغرب، وقد تبينت نسب انتشار فيروس HPV في سرطان الثدي في الدول التي شملتها الدراسات من نسبة 4.4% في المكسيك إلى 86.2% لدى النساء في الولايات المتحدة (Lawson et al., 2015)، و اظهرت دراسة وجود فيروس HPV عالي الخطورة في الانسجة سرطانية للثدي أكثر من وجوده في الأنسجة الطبيعية للثدي (Chen et al., 2009)، بينما ذكرت دراسة اخرى عدم اكتشاف فيروس HPV في أنسجة الثدي الطبيعية المجاورة لسرطان الثدي و ذكرت دراسة اخرى عزل فيروس HPV من نفس النوع في كل من سرطان الثدي و سرطان عنق الرحم عند نفس النساء المصابات (Lawson et al., 2018).

انتقال الفيروس Human papillomavirus Transmission

تعتبر آليات انتقال HPV في سرطان الثدي ذات أهمية كبيرة حيث يفترض وجود اتصال مباشر بين غشاء الخلية و الفيروس و من الممكن حصول اتصال خلوي مع فيروس HPV التي تتم من خلال تقشر الخلايا أثناء الاتصال الجنسي يليها انتقال الفيروس الى الدم أو الجهاز اللمفاوي (Gupta *et al.*, 2021)، كما لوحظ وجود HPV في خلايا الدم البيضاء للمتبرعين بالدم من الذكور و بنسبة تصل الى 9%، و هذا يشير إلى انتشار فيروس HPV إلى أعضاء متعددة من الجسم (Chen *et al.*, 2009). وقد اثبت مؤخراً انتقال العدوى بفيروس HPV عن طريق اللعاب (Wang *et al.*, 2015)، و هو أيضا طريق محتمل لانتقال الفيروس في حالات سرطان الثدي (D'Souza *et al.*, 2009)، و في دراسة حديثة، تبين وجود فيروس HPV في جميع أفراد الأسرة بما فيهم الاطفال الرضع، و هذا يشير الى امكانية انتقال فيروس HPV بطرق اخرى مختلفة غير الاتصال الجنسي (Budukh *et al.*, 2018).

تم تحديد تسلسل فيروس HPV من نفس النوع (النوع 16) في النساء المصابات بسرطان الثدي و بسرطان عنق الرحم وهذا يشير الى امكانية انتقال فيروس HPV من المنطقة التناسلية للأنثى إلى الثدي من خلال الأنشطة الجنسية أو حتى الاغتسال أو الاستحمام (Lawson *et al.*, 2018).

- فيروس إبشتاين بار (EBV) Epstein -Barr virus
- ينتمي فيروس (EBV) الى:

Order: Herpesvirales

Family: Herpesviridae

Genus: Lymphocryptovirus

Species: Human gammaherpesvirus 4

Human herpesvirus 4 (HHV-4)

و يعرف ايضا باسم

(Davison *et al.*, 2009)

يصيب فيروس EBV جميع البالغين في العالم تقريباً و تستمر الإصابة مدى الحياة، و لفيروس EBV دور في إحداث سرطان الغدد الليمفاوية Burkitt's و Hodgkin lymphoma و سرطان الخلايا الظهارية epithelial cell cancers و سرطان البلعوم الأنفي Nasopharyngeal carcinoma (Wei *et al.*, 1997). و نظراً لأن عدوى فيروس EBV منتشرة في كل مكان تقريباً فمن غير المحتمل أن يعمل فيروس EBV بمفرده على إحداث سرطان الثدي، من ناحية أخرى يبدو إن التأثيرات السرطانية للإصابة EBV خلال مرحلة المراهقة أو البلوغ تكون اكبر للإصابة بسرطان الثدي منه عند العدوى بالفيروس خلال فترة الرضاعة أو في سن الطفولة المبكرة (Yasui *et al.*, 2001) و ربما يتعاون فيروس EBV مع عوامل اخرى مثل الملاريا في حالة سرطان الغدد الليمفاوية Burkitt lymphoma و herbal snuff، او ضمن المجموعات العرقية التي لديها استعداد وراثي للإصابة بسرطان الأنف والبلعوم Nasopharyngeal Carcinoma كما هو الحال في جنوب الصين (Lawson *et al.*, 2001).

من جهة اخرى يتسبب فيروس HPV في احداث سرطانات الأنف والبلعوم وغيرها من سرطانات الرأس والرقبة وهذا قد يوحي

الى وجود صلة بين فيروس HPV وفيروس EBV في احداث سرطان الأنف والبلعوم Nasopharyngeal Carcinoma (Mirzamani *et al.*, 2006). و يعد الدليل الأكثر تحديداً على وجود الارتباط بين فيروس EBV وسرطان الثدي هو اكتشاف جينات فيروس EBV في سرطانات الثدي و هذا الامر قد ورد ذكره في اكثر من 27 دراسة ذكرت فيها العلاقة بين فيروس EBV و سرطان الثدي، اعتمدت فيها تقنية الـ (PCR) في الكشف و تحديد تسلسل جينات EBV، في حين اعتمدت خمس دراسات اخرى على الكيمياء النسيجية المناعية (IHC) Immunohistochemistry و تقنيات التهجين الموضعي *In situ hybridization (ISH)* في التشخيص، بالمقابل لم يتم الكشف عن وجود EBV في أنسجة الثدي للنساء الاصحاء في عينات

مجموعة السيطرة (Hu *et al.*, 2016)، وفي دراسة أخرى تم الكشف عن وجود فيروس EBV في 23% من عينات السرطان وكذلك في 35% من العينات الطبيعية (Kalkan *et al.*, 2005)، بالإضافة إلى وجود IgG المضاد لـ EBV في مصل المرضى المصابين بأمراض المناعة الذاتية (Al-Hamadany and Abdullah, 2013)، لذلك لم تعط أغلب الدراسات إجابات قاطعة حول دور EBV في سرطان الثدي، كذلك لم تقدم الدراسات الجزيئية المعتمدة على تقنية PCR الدليل القاطع على وجود EBV في الخلايا السرطان، مع ذلك فقد تم الكشف عن وجود EBV في حليب النساء المرضعات، وقد يكون انتقال عدوى EBV إلى الخلايا اللبينية سبباً لتحفيز نموها، أو أن تصاب الخلايا الظهارية للثدي الطبيعي بالعدوى عن طريق التماس المباشر مع EBV، إلا أن الآليات المسرطنة لـ EBVs تختلف فيما يتعلق بالخلايا الليمفاوية عنه في الخلايا الظهارية التي تؤدي إلى سرطان الأنف والبلعوم والسرطانات الأخرى (Wei *et al.*, 1997).

- فيروس لوكيميا الأبقار (BLV) *Bovine leukemia virus*

ينتمي فيروس (BLV) إلى:

Class: Revtraviricetes

Order: Ortervirales

Family: Retroviridae

Genus: Deltaretrovirus

Species: *Bovine leukemia virus* (Willems *et al.*, 2000)

يصيب فيروس BLV الماشية في الأمريكيتين، وبعض أجزاء أوروبا وآسيا والشرق الأوسط، يتواجد فيروس BLV في الماشية بشكل رئيسي في الخلايا الليمفاوية والخلايا الظهارية للثدي والتي من الممكن أن تنتشر في الحليب (Hausen zur and de Villiers, 2015).

انطلاقاً من هذا الافتراض بدأ العمل في هذا المجال من قبل Buehring من جامعة كاليفورنيا في بيركلي مفترضة أن الإبقار هي المصدر الرئيسي للحليب الذي يتغذى عليه الإنسان، واقترحت أن فيروس (BLV) الذي يصيب الأبقار قد يكون مرشحاً محتملاً ليسبب سرطان الثدي البشري كونه يصل إلى الإنسان عن طريق الحليب، يعد فيروس (BLV) من الفيروسات المنتشرة بين المواشي وهو أحد الفيروسات مسبب للسرطان وقد ثبت انتقاله من الأبقار إلى العجول عن طريق الحليب وغالباً ما تكون الأبقار المصابة تتمتع بصحة جيدة ولا يتم عزلها عن بقية القطيع، لذا فمن الممكن أن يتسبب استهلاك منتجات الألبان غير المبسترة أو اللحم البقري غير المطبوخ جيداً بوصول هذا الفيروس إلى البشر (Buehring *et al.*, 2007).

يصيب فيروس (BLV) أنواعاً مختلفة من الماشية مثل الأغنام والماعز في الطبيعة، والعديد من الحيوانات المختبرية، وأغلب الثدييات، كما يصيب (BLV) أنواع مختلفة من الخلايا في المزارع الخلوية ومنها الخلايا البشرية وخلايا الثدييات الأخرى، كما يصيب فيروس (BLV) الخلايا الظهارية لأنثى الأبقار في الطبيعة أو في المزارع الخلوية (Buehring *et al.*, 2007)، وهذا يشير إلى أن الفيروس (BLV) من الممكن أن يستهدف العديد من الخلايا وليس فقط خلايا الدم، وقد أثبتت دراسة Buehring أن 39% من البشر في منطقة خليج سان فرانسيسكو يحملون في مصلهم أجساماً مضادة لفيروس (BLV) وهذا مؤشر على تعرضهم لفيروس (BLV) (Buehring *et al.*, 2014). وفي دراسة شملت 213 امرأة تبين خلالها وجود الحامض النووي لفيروس (BLV) في أنسجة الثدي لـ 59% من النساء المصابات بسرطان الثدي وفي أنسجة الثدي لـ 29% من النساء اللواتي تعرضن للإصابة بسرطان الثدي في وقت سابق (Lawson *et al.*, 2018).

العلاقة بين BLVs وسرطان الثدي البشري

يعد فيروس (BLV) احد الفيروسات القادرة على الاندماج في DNA الخلية المضيفة Oncogenic Retrovirus مسببا العدوى مدى الحياة، في عام 2014 استخدمت Buehring وزملاؤها تقنية الـ PCR و الكيمياء المناعية لتحديد دور BLV في سرطانات الثدي لدى النساء في الولايات المتحدة الامريكية (Buehring *et al.*, 2014) و اكتشفوا وجود جينات الـ BLV في 44% من عينات سرطانات الثدي، و منذ ذلك الحين توالت اكتشافات BLV في سرطانات الثدي لدى النساء في كل من الأرجنتين، كولومبيا والبرازيل (Buehring *et al.*, 2017; Schwingel *et al.*, 2019). كما تم الكشف عن وجود BLV في كريات الدم البيضاء في 38% من عينات دم النساء غير المصابات بسرطان الثدي و هذا يمكن أن يشير إلى الية انتقال BLV داخليا (Khalilian *et al.*, 2019; Buehring *et al.*, 2019).

من جهة اخرى لم يتم الكشف عن وجود فيروس BLV في سرطانات الثدي لدى النساء الصينيات و الأوربيات (Zhang *et al.*, 2016)، إلا أن التأكيد على دور فيروس سرطان الدم البقري BLV في سرطان الثدي لدى البشر جاء بناءً على العديد من الدراسات التي أشارت الى اكتشاف وجود BLV لدى المصابات بسرطان ثدي بنسبة 43.4%، مقارنة مع وجوده بنسبة 24% في النساء السليمات و كذلك في المصابات بأورام الثدي الحميدة، و يجب الاخذ بنظر الاعتبار ان الزيادة المسجلة في انتشار سرطان الثدي البشري في جنوب شرق البرازيل يرجع الى العادات و التقاليد السائدة في تلك المجتمعات والمتضمنة تناول الحليب والجبن الخام (غير المبستر)، كما اشارت نتائج احدى الدراسات الحديثة الى وجود فيروس BLV في حليب أكثر من 90% من الأبقار الموجودة في تلك المناطق، فضلاً عن اكتشاف وجود فيروس BLV في 96% من سرطانات الثدي البشرية، مقارنة بوجوده في 59% ضمن مجموعة السيطرة (Delarmelina *et al.*, 2020).

Human cytomegalovirus (HCMV) -

ينتمي فيروس (HCMV) الى:

Class: Herpesvirales

Order: Herpesvirales

Family: Herpesviridae

Genus: Cytomegalovirus

Species: *Human betaherpesvirus 5* (Ryan and Ray, 2004)

يسمى فيروس (HCMV) أيضاً باسم الهريس البشري (HHV-5) *Human herpesvirus 5* هو فيروس dsDNA واسع الانتشار تصل نسبة انتشاره إلى 90% لدى البالغين في جميع أنحاء العالم، للفيروس القدرة على احداث الإصابة والتكاثر في العديد من أنواع الخلايا (Ljungman *et al.*, 2010). بعد حدوث الإصابة الأولية للخلايا بفيروس (HCMV) يتحول الفيروس الى الطور الكامن والذي قد يستعيد نشاطه و يحدث الإصابة الثانوية خاصة لدى المثبتين مناعياً، يتم طرح فيروس (HCMV) من خلال اللعاب والادرار والحليب، لذا تحصل العدوى بهذا الفيروس عن طريق سوائل الجسم كافة وايضا عن طريق عنق الرحم أثناء الولادة، الاتصال الجنسي، عمليات نقل الدم، الادوات الجراحية الملوثة، نقل الأعضاء وكذلك ينتقل من الأم الحامل إلى الجنين عبر المشيمة (Abbas and Zaman, 2019; Richardson *et al.*, 2020)، وقد اشارت الدراسات الى وجود الفيروس في أكثر من 90% من عينات سرطان الثدي المبكرة، كما سجل وجود فيروس (HCMV) في 90% من حليب المرضعات المصابات بالفيروس، بالمقابل اثبتت الدراسات ندرة وجود (HCMV) في خلايا الثدي لدى الأصحاء. (Taher *et al.*, 2014; El Shazly *et al.*, 2018; Richardson *et al.*, 2020).

إن الجزم بدور (HCMV) في احداث السرطان تم تعزيزه و بشكل كبير بسبب وجود الدليل المباشر على حصول تحول

جيني ناجم عن (HCMV) و ان معظم سلالات (HCMV) التي قد تم فحصها لم تكن قادرة على تحويل الخلايا البشرية

الطبيعية في المزرعة الخلوية الى خلايا سرطانية و بينت دراسة Kumar و زملائه ان العدوى التجريبية لمزرعة الخلايا الظهارية للثدي البشري Human Mammary Epithelial Cells (HMECs) بالسلالة DB-HCMV أحداث تحولاً في خلايا HMECs (Kumar *et al.*, 2018).

كما كشفت دراسة اخرى عن وجود البروتين المبكر 1 immediate-early proteins-1 (IE1) لـ HCMV في الخلايا الظهارية للثدي لدى (97%) من المصابات (Harkins *et al.*, 2010). في حين بينت دراسة أخرى وجود كل من البروتينات المبكرة و المتأخرة لفيروس (HCMV) في جميع خلايا عينات سرطان الثدي المنتشر و البالغة 73 عينة، كما تبين وجود الحامض النووي الفيروسي في جميع العينات التي شملتها الدراسة، بالإضافة الى وجود ارتباط معنوي بين مستوى الأجسام المضادة IgG لفيروس CMV والإصابة بسرطان الثدي المبكر، في حين لم يسجل وجود مثل هذا الارتباط بين مستوى الأجسام المضادة IgG لفيروس EBV لدى المصابات بسرطان الثدي (Cox *et al.*, 2010).

– Simian Virus 40 (SV40)

ينتمي الفيروس (SV40) الى:

Order: Sepolyvirales

Family: Polyomaviridae

Genus: Betapolyomavirus

Species: Macaca mulatta polyomavirus 1

Virus: Simian virus 40 (Calvignac-Spencer *et al.*, 2016)

ارتبط اسم هذه العائلة ارتباطاً وثيقاً بالأورام السرطانية لدى البشر JC (JCPyV) و BK (BKPyV) يتسبب هذا الفيروس بإحداث انواع مختلفة من الأورام في الهامستر والقوارض الأخرى من خلال أحداث تحويل في النمط المظهري لأنواع مختلفة من الخلايا بما في ذلك الخلايا البشرية الطبيعية (Rotondo *et al.*, 2019).

ومن الجدير بالذكر ان هذا الفيروس قد تم إعطاؤه بالخطأ إلى ملايين البشر من خلال لقاحات شلل الأطفال الملوثة و التي اعطيت ما بين عام 1955-1963، و منذ ذلك الحين سجل تورط فيروس (SV40) في أحداث أنواع مختلفة من السرطان التي تم إثباتها تجريبياً في المزارع الخلوية والنماذج الحيوانية مثل سرطان الدماغ، الرئة، القولون و في دراسة اجريت على 54 عينة لورم الثدي باستخدام تقنية PCR والتحليلات المناعية الكيميائية، تبين وجود فيروس (SV40) في 10 من العينات التي شملتها الدراسة (Antonsson *et al.*, 2012)، كما اظهرت الدراسات قدرة الفيروس على أحداث تحول في خلايا المزارع النسيجية للخلايا الظهارية للثدي البشري الطبيعي المحفزة بفيروس (SV40) (Wu *et al.*, 2009).

الاستنتاجات

بالرغم من قدرة بعض الفيروسات على أحداث تغييرات جينية في الخلايا المصابة و تحولها الى خلايا سرطانية، هناك انواع اخرى من الفيروسات التي يمكن ان تؤثر عن طريق التحكم في اليات التضاعف الوراثي داخل الخلية. هذا التأثير يمكن ان يسهم، بطريقة ما، في تطوير الإصابة بالسرطان، مع ذلك، يجب أن ندرك أن الإصابة بالفيروس لا تعني بالضرورة الإصابة بالسرطان. هناك اعداد كبيرة من الاشخاص المصابين بفيروسات مرتبطة بالسرطان، مع ذلك، لم تتطور الحالة لديهم لتصبح سرطانية، بالإضافة إلى ذلك، هناك أنواع من السرطان لم يثبت دور الفيروسات في تطورها. لذا فان الفهم الشامل و المعرفة المتعمقة بالعوامل التي تساهم في تقاوم مرض سرطان الثدي امر بالغ الاهمية. كونه يُساعد في فهم طبيعة تلك العلاقة ومدى ارتباطها بالفيروسات المكتشفة.

المصادر

- Abbas, N.A.; Zaman, N.A. (2019). Serological study of human cytomegalovirus in thalassemia patients and blood donors and its relation to IL-6 in Kirkuk City. *Raf. J. Sci.*, **28**(1), 23-28.
- Afzal, S.; Fiaz, K.; Noor, A.; Sindhu, A.S.; Hanif, A.; Bibi, A.; Asad, M.; Nawaz, S.; Zafar, S.; Ayub, S.; Shahid, S.B. (2022). Interrelated oncogenic viruses and breast cancer. *Front. Mol. Biosci.*, March, **9**. Doi: 10.3389/fmolb.2022.781111.
- Al-Hamadany, A.Y.; Abdullah, B.A. (2013). Detection of the predominant strain of epstein-barr virus in systemic autoimmune and thalassemia patients. *Raf. J. Sci.*, **25**(2), 1-9.
- Antonsson, A.; Bialasiewicz, S.; Rockett, R.J.; Jacob, K.; Bennett, I.C.; Sloots, T.P. (2012). Exploring the prevalence of ten polyomaviruses and two herpes viruses in breast cancer. *PLoS One.*, **7**(8), e39842. Doi: 10.1371/journal.pone.0039842. Epub 2012 Aug 15.
- Budukh, A.; Maheshwari, A.; Palayekar, V.; Bagal, S.; Purwar, P.; Deodhar, K.; Dikshit, R.; Badwe, R. (2018). Prevalence and nonsexual transmission of human papilloma virus (HPV) in the adolescence girls from rural area of Maharashtra state, India. *Indian J. Cancer.*, 2018; **55**(4), 336–339. Doi: 10.4103/ijc.IJC_188_18.
- Buehring, G.C.; Shen, H.M.; Jensen, H.M.; Block, G. (2007). Bovine leukemia virus infection is significantly associated with risk of breast cancer. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **48**, 1747.
- Buehring, G.C.; Shen, H.M.; Jensen, H.M.; Choi, K.Y.; Sun, D.; Nuovo, G. (2014). Bovine leukemia virus DNA in human breast tissue. *Emerg. Infect. Dis.*, **20**(5), 772–82. Doi: 10.3201/eid2005.131298.
- Buehring, G.C.; DeLaney, A.; Shen, H. M.; Chu, D.L.; Razavian, N.; Schwartz, D.A.; Demkovich, Z.R.; Bates, M. N. (2019). Bovine leukemia virus discovered in human blood. *BMC Infect. Dis.*, **19**(1), 297. doi: 10.1186/s12879-019-3891-9
- Buehring, G.C.; Shen, H.; Schwartz, D.A.; Lawson, J.S. (2017). Bovine leukemia virus linked to breast cancer in Australian women and identified before breast cancer development. *PLoS One.*; **12**, e0179367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179367>.
- Calvignac-Spencer, S.; Feltkamp, M.C.W.; Daugherty, M.D.; Moens, U.; Ramqvist, T.; Johne, R.; Ehlers, B. (2016). A taxonomy update for the family Polyomaviridae, *Arch. Virol.* **161**, 1739–50. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2794-y>
- Chen, A.C.; Keleher, A.; Kedda, M.A.; Spurdle, A.B.; McMillan, N.A.; Antonsson, A. (2009). Human papillomavirus DNA detected in peripheral blood samples from healthy Australian male blood donors. *J. Med. Virol.*, **81**, 1792–1796. Doi: 10.1002/jmv.21592
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet. Oncol.*, **13**, 1141-1151. Doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
- Cox, B.; Richardson, A.; Graham, P.; Gislefoss, R.E.; Jellum, E.; Rollag, H. (2010). Breast cancer, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus: A nested case–control study. *Br. J. Cancer*, **102**, 1665–1669. Doi: 10.1038/sj.bjc.6605675.
- Davison, A.J.; Eberle, R.; Ehlers, B.; Hayward, G.S.; McGeoch, D.J.; Minson, A.C.; Pellett, P.E.; Roizman, B.; Studdert, M.J.; Thiry, E. (2009). The order Herpesvirales. *Arch. Virol.*, **154**, 171–177. doi: 10.1007/s00705-008-0278-4. Epub 2008 Dec 9.
- Delarmelina, E.; Buzelin, M.A.; Souza, B.S.; Souto, F.M.; Bicalho, J.M.; Câmara, R.J.F.; Resende, C. F.; Bueno, B.N.; Victor, R.M.; Galinari, G.C.F.; Nunes, C.B.; Leite R.C.; Costa, E.A. (2020). High positivity values for bovine leukemia virus in human breast cancer cases from Minas Gerais. *Brazil PLoS One.*, **15**(10), e0239745. Doi: 10.1371/journal.pone.0239745.
- DeSantis, C.E.; Bray, F.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Anderson, B.O.; Jemal, A. (2015). International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **24**(10), 1495-506. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535.

- D'Souza, G.; Agrawal, Y.; Halpern, J.; Bodison, S.; Gillison, M.L. (2009). Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J. Infect. Dis.*, **199**, 1263–1269. Doi: 10.1086/597755
- El Shazly, D.F.; Bahnassey, A.A.; Omar, O.S.; Elsayed, E.T.; Al-Hindawi, A.; El-Desouky, E.; Youssef, H.; Zekri, A.N. (2018). Detection of human cytomegalovirus in malignant and benign breast tumors in Egyptian women. *Clin. Breast Cancer*, **18**, e629–e642. Doi: 10.1016/j.clbc.2017.10.018.
- Etkind, P.R.; Stewart, A.F.; Wiernik, P.H. (2008). Mouse mammary tumor virus (MMTV)-like DNA sequences in the breast tumors of father, mother, and daughter. *Infect Agent Cancer*. **3**, 2. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-3-2>
- Fekete, Z.; Tertan, B.O.; Raduly, L.; Eniu, D.T; Buiga, R.; Galatar, M.; Berindan-Neagoe, L. (2023). Prevalence of MMTV-like sequences in breast cancer samples in Romanian patients-there is a geographic difference compared to the Western world. *Infect. Agents and Cancer*. **18**, (39). <https://doi.org/10.1186/s13027-023-00486-y>
- Gupta, I.; Jabeen, A.; Vranic, S.; Al Moustafa, A.E.; Al-Thawadi, H. (2021). Oncoproteins of high-risk HPV and EBV cooperate to enhance cell motility and invasion of human breast Cancer cells via Erk1/Erk2 and β -catenin signaling pathways. *Front Oncol.*, **11**, 630408. doi: 10.3389/fonc.2021.630408. Doi: 10.3389/fonc.2021.630408.
- Harkins, L.E.; Matlaf, L.A.; Soroceanu, L.; Klemm, K.; Britt, W.J.; Wang, W.; Bland, K.I.; Cobbs, C.S. (2010). Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. *Herpesvirid.*, **1**, 8. Doi: 10.1186/2042-4280-1-8.
- Hausen zur, H.; de Villiers, E.M. (2015). Dairy cattle serum and milk factors contributing to the risk of colon and breast cancers. *Int. J. Cancer.*, **137**, 959–67. Doi: 10.1002/ijc.29466.
- Hsu, W.L.; Lin, H.Y.; Chiou, S.S.; Chang, C.C.; Wang, S.P.; Lin, K.H.; Chulakasian, S.; Wong M. L.; Chang S. C. (2010). Mouse mammary tumor virus-like nucleotide sequences in canine and feline mammary tumors. *J. Clin. Microbiol.*, **48**, 4354–62. Doi: 10.1128/JCM.01157-10
- Johal, H.; Ford, C.; Glenn, W.; Heads, J.; Lawson, J.; Rawlinson, W. (2011). Mouse mammary tumor-like virus sequences in breast milk from healthy lactating women. *Breast Cancer Res. Treat.*, **129**, 149–55. Doi: 10.1007/s10549-011-1421-6.
- Kalkan, A.; Ozdarendeli, A.; Bulut, Y.; Yekeler, H.; Cobanoglu, B.; Doymaz, M.Z. (2005). Investigation of Epstein-Barr virus DNA in formalin-fixed and paraffin- embedded breast cancer tissues. *Med. Princ. Pract.*, **14**, 268–271. Doi: 10.1159/000085748.
- Khalilian, M.; Hosseini, S.M.; Madadgar, O. (2019). Bovine leukemia virus detected in the breast tissue and blood of Iranian women. *Microb. Pathog.*, **135**, 103566. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103566>
- Konstantoulas, C.J.; Indik, S. (2015). C3H strain of mouse mammary tumors virus, like GR strain, infects human mammary epithelial cells, albeit less efficiently than murine mammary epithelial cells. *J. Gen. Virol.*, **96**(Pt 3), 650–62. Doi: 10.1099/jgv.0.000006.
- Kumar, A.; Tripathy, M.K.; Pasquereau, S.; Al Moussawi, F.; Abbas, W.; Coquard, L.; Khan, K.A.; Russo, L.; Algros, M.P.; Valmary-Degano, S.; Adotevi, O.; Morot-Bizot, S.; Herbein, G. (2018). The human cytomegalovirus strain DB activates oncogenic pathways in mammary epithelial cells. *Ebio. Medicine*, **30**, 167–183. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.015>
- Lawson, J.S.; Glenn, W.K. (2022). Mouse mammary tumors virus (MMTV) in human breast cancer-the value of Bradford Hill Criteria. *Viruses*, **30**; **14**(4), 721. Doi: 10.3390/v14040721.
- Lawson, J.S.; Salmons, B.; Glenn, W.K. (2018). 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.* **8**(1). Doi: 10.3389/fonc.2018.00001.
- Lawson, J.S.; Tran, D.; Rawlinson, W.D. (2001). From Bittner to Barr: a viral, diet and hormone breast cancer aetiology hypothesis. *Breast Cancer Research*, **3**(81). Doi: 10.1186/bcr275.

- Lawson, J.S.; Glenn, W.K.; Salyakina, D.; Delprado, W.; Clay, R.; Antonsson, A.; Heng, B.; Miyauchi, S.; Tran, D.D.; Ngan, C.C.; Lutze-Mann, L.; Whitaker, N.J. (2015). Human papilloma viruses and breast Cancer. *Front Oncol.*, 2015; **5**, 277. Doi: 10.3389/fonc.2015.00277.
- Lefkowitz, E.J.; Dempsey, D.M.; Hendrickson, R.C.; Orton, R.J.; Siddell, S.G.; Smith, D.B. (2018). Virus taxonomy: The database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res.*, **46**, 708–717. Doi: 10.1093/nar/gkx932
- Ljungman, P.; Hakki, M.; Boeckh, M. (2010). Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **24**, 319–337. Doi: 10.1016/j.hoc.2010.11.011
- Mazzanti, C.M.; Al Hamad, M.; Fanelli, G.; Scatena, C.; Zammarchi, F.; Zavaglia, K.; Lessi, F.; Pistello, M.; Naccarato, A.N.; Bevilacqua, G. (2011). A mouse mammary tumors virus env-like exogenous sequence is strictly related to progression of human sporadic breast carcinoma. *Am. J. Pathol.*, **179**, 2083-90. Doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.046
- Mazzanti, C.M.; Lessi, F.; Armogida, I.; Zavaglia, K.; Franceschi, S.; Al Hamad, M.; Roncella, M.; Ghilli, M.; Boldrini, A.; Aretini, P.; Fanelli, G.; Marchetti, I.; Scatena, C.; Hochman, J.; Naccarato, A.G.; Bevilacqua, G. (2015). Human saliva as route of inter-human infection for mouse mammary tumor virus. *Oncotarget.*, **6**, 18355–63. Doi: 10.18632/oncotarget.4567
- McGuire, A.; Brown, J.A.; Malone, C.; McLaughlin, R.; Kerin, M.J. (2015). Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers.*, **7**(2), 908–29. Doi: 10.3390/cancers7020815.
- Melana, S.M.; Nepomnaschy, I.; Sakalian, M.; Abbott, A.; Hasa, J.; Holland, J.F.; Pogo, B.G. (2007). Characterization of viral particles isolated from primary cultures of human breast cancer cells. *Cancer Res.*, **67**, 8960–8965. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3892.
- Mirzamani, N.; Salehian, P.; Farhadi, M.; Tehran, E.A. (2006). Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization. *Exp. Mol. Pathol.*, **81**, 231–234. Doi: 10.1016/j.yexmp.2006.04.006.
- Nartey, T.; Moran, H.; Marin, T.; Arcaro, K.F.; Anderton, D.L.; Etkind, P.; Holland, J.F.; Melana, M. S.; Pogo, B. G.T. (2014). Human mammary tumor virus (HMTV) sequences in human milk. *Infect Agent Cancer*, **9**, 20. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-9-20>
- Nguyen, F.; Peña, L.; Ibisch, C.; Loussouarn, D.; Gama, A.; Rieder, N.; Anton Belousov, N.; Campone, M.; Abadie, J. (2018). Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 1: natural history and prognostic factors. *Breast Cancer Res. Treat.*, **167**(3), 635-648. Doi: 10.1007/s10549-017-4548-2.
- Ntekim, A.; Oluwasanu, M.; Odukoya, O. (2022). Breast cancer in adolescents and young adults less than 40 years of age in Nigeria: A Retrospective analysis. *Hindawi International J. Breast Cancer*, **2022**(ID 9943247), 8. doi: 10.1155/2022/9943247.
- Prusty, R.K.; Begum, S.; Patil, A.; Naik, D.D.; Pimple, S.; Mishra, G. (2020). Knowledge of symptoms and risk factors of breast cancer among women: A community-based study in a low socio-economic area of Mumbai, India. *BMC Women's Health.*, **18**(20), 106. Doi: 10.1186/s12905-020-00967-x
- Ren, C.; Zeng, K.; Wu, C.; Mu, L.; Huang, J.; Wang, M. (2019). Human papillomavirus infection increases the risk of breast carcinoma: A large-scale systemic review and meta-analysis of case-control studies. *Gland Surg.*, **8**(5), 486–500. Doi: 10.21037/gs.2019.09.04.
- Richardson, A.K.; Walker, L.C.; Cox, B.; Rollag, H.; Robinson, B.A.; Morrin H.; Pearson, J.F.; Potter, J.D.; Paterson, M.; Surcel, H.M.; Pukkala, E.; Currie, M.J. (2020). Breast cancer and cytomegalovirus. *Clin. and Translat. Oncol.*, June, **22**, 585–602. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02164-1>
- Rotondo, J.C.; Mazzoni, E.; Bononi, I.; Tognon, M.; Martini, F. (2019). Association between simian virus 40 and human tumors front. *Oncol.*, **25**/ July/ 2019. **9**. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00670>

- Ryan, K.J.; Ray, C.G. (2004). "Sherris Medical Microbiology". McGraw Hill. 4th ed. pp. 556, 566–9.
- Salzman, B.; Collins, E.; Hersh, L. (2019). Common breast problems. *Am. Fam. Phys.*, **99**(8), 505-514. PMID: 30990294
- Schwingel, D.; Andreolla, A.P.; Erpen, L.; Frandoloso, R.; Kreutz, L. C. (2019). Bovine leukemia virus DNA associated with breast cancer in women from South Brazil. *Scient. Reports*, February 2019, **9**(1). Doi: 10.1038/s41598-019-39834-7
- Shukla S.; Bharti, A. C.; Mahata, S.; Hussain, S.; Kumar, R.; Hedau, S. ; Bhudev C.D.(2009). Infection of human papillomaviruses in cancers of different human organ sites. *Indian J. Med. Res.*, **130**(3), 222-33. PMID: 19901431
- Sigaroodi, A.; Nadji, S.A.; Naghshvar, F.; Nategh, R.; Emami, H.; Velayati, A.A. (2012). Human papillomavirus is associated with breast cancer in the North Part of Iran. *Scient. World J.*, **2012**, Apr 1.837191. Doi: 10.1100/2012/837191.
- Sung, H .; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J. Clinic.*, **71** (3), 209–249. <https://Doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Taher, C.; Frisk, G.; Fuentes, S.; Religa, P.; Costa, H.; Assinger, A.; Vetvik, K.K.; Bukholm, I.R.; Yaiw, K.C.; Smedby, K.E.; Bäcklund, M.; Söderberg-Naucler, C.; Rahbar, A. (2014). High prevalence of human cytomegalovirus in brain metastases of patients with primary breast and colorectal cancers. *Transl. Oncol.*, **7**, 732–740. Doi: 10.1016/j.tranon.2014.09.008.
- Tang, K.W.; Alaei-Mahabadi, B.; Samuelsson, T.; Lindh, M.; Larsson, E. (2013). The landscape of viral expression and host gene fusion and adaptation in human cancer. *Nat. Commun.*, **4**, 2513. <https://Doi.org/10.1038/ncomms3513>.
- Vinner, L.; Mourier, T.; Friis-Nielsen, J.; Gniadecki, R.; Dybkaer, K.; Rosenberg, J.; Langhoff, J. L.; Santa Cruz, D.F.; Fonager, J.; Izarzugaza, J.M.G.; Gupta, R.; Sicheritz-Ponten, T.; Brunak, S.; Willerslev, E.; Nielsen, L.P.; Anders, J.H. (2015). Investigation of human cancers for retrovirus by low-stringency target enrichment and high-throughput sequencing. *Sci. Rep.*, **5**, 13201. <https://Doi.org/10.1038/srep13201>
- Wang, Y.; Springer, S.; Mulvey C.L.; Silliman, N.; Schaefer. J.; Sausen, M. (2015). Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci. Transl. Med.*, **7**, 293ra 104. Doi: 10.1126/scitranslmed.aaa8507.
- Wei, M.X.; Turenne-Tessier, M.; Decaussin, G.; Benet, G.; Ooka, T. (1997). Establishment of a monkey kidney epithelial cell line with the BARF1 open reading frame from Epstein-Barr virus. *Oncogene*, **14**, 3073-3081. Doi: 10.1038/sj.onc.1201128.
- Wilkinson, L.; Gathani, T. (2022). Understanding breast cancer as a global health concern. *Br. J. Radiol.*, Feb 1; **95**(1130). Doi: 10.1259/bjr.20211033
- Willems, L.; Burny, A.; Collete, D.; Dangoisse, O.; Dequiedt, F.; Gatot, J.S.; Kerkhofs, P.; Lefèbvr, L. ; Merezak, C.; Peremans, T.; Portetelle, D.; Twizere, J. C.; Kettmann, R. (2000). Genetic determinants of bovine leukemia virus pathogenesis. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, **16**, 1787–1795. Doi: 10.1089/08892220050193326.
- Wu, H.J.; Chu, P. Y. (2021). Recent discoveries of macromolecule- and cell-based biomarkers and therapeutic implications in breast cancer. *Ijms.*, **22**(2), 636. <https://Doi.org/10.3390/ijms22020636>
- Wu, M.; Jung, L.; Cooper, A.B.; Fleet, C.; Chen, L.; Breault, L.; Clark, K.; Cai, Z.; Vincent, S.; Bottega, S.; Shen, Q.; Richardson, A.; Bosenburg, M.; Naber, S.P.; DePinho, R.A.; Kuperwasser, C; Robinson, M.O. (2009). Dissecting genetic requirements of human breast tumorigenesis in a tissue transgenic model of human breast cancer in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA 2009, **106**(17), 7022–7027. Doi: 10.1073/pnas.0811785106.

- Xia, C.; Dong, X.; Li, H.; Cao, M.; Sun, D.; He, S.; Yang, F.; Yan, X.; Zhang, S.; Li, N.; Chen, W. (2022). Cancer statistics in China and United States, profiles, trends, and determinants. *Chinese Med. J.*, **135**(5), 584-590. Doi: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- Yasui, Y.; Potter, J.D.; Stanford, J.L.; Rossing, M.A.; Winget, M.D.; Bronner, M.; Daling, J. (2001). Breast cancer risk and "delayed" primary Epstein-Barr virus infection. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **10**, 9–16. PMID: 11205495
- Zammarchi, F.; Pistello, M.; Piersigilli, A.; Murr, R.; Cristofano, C. D.; Naccarato, A.G.; Bevilacqua, G. (2006). MMTV-like sequences in human breast cancer: a fluorescent PCR/laser microdissection approach. *J. Pathol.*, **209**, 436–44. Doi: 10.1002/path.1997.
- Zhang, R.; Jiang, J.; Sun, W.; Zhang, J.; Huang, K.; Gu, X.; Yang, Y.; Xu, X.; Shi, Y.; Wang, C. (2016). Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese patients. *Breast Cancer Res.*, **18**(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0763-8>

A review: Viruses and their Relation with Breast Cancer

Zeyad T. Al-Rassam Watban H. Hameed Ahed A. Aliawi
Department of Medical Physics/ College of Science/ University of Mosul

ABSTRACT

Breast cancer is a complex disease with various contributing factors. Recent research has explored the potential involvement of viruses in their development. While Mouse mammary tumor virus (MMTV) has been shown to induce cancerous tumors in mice, the link between viruses such as Human papillomavirus (HPV), Epstein-Barr virus (EBV), and Bovine leukemia virus (BLV) and breast cancer in humans remains uncertain. Although HPV has been identified as a causative agent for cervical and oropharyngeal cancer and is considered a risk factor for breast cancer, the evidence supporting it as the primary cause is insufficient. The connection between MMTV and breast cancer is inconclusive, as the prevalence of MMTV is higher in Western females compared to Asian women. Similarly, the proposed pathway for EBV in breast cancer development lacks consistency. The possibility of BLV transmission from cows to humans does not provide conclusive evidence of its role in human breast cancer due to variations in geographical distribution. Despite significant efforts to investigate the relationship between viruses and breast cancer, studies have failed to establish definitive evidence of viruses as the sole cause. The precise role of these viruses remains unclear. It is uncertain whether they act as primary causative agents, contribute indirectly to the development of breast cancer, or merely invade cancerous tissue after the cellular transformation has occurred. Consequently, implementing preventive measures to control viral infections may help reduce the reported cases of breast cancer, but further research is necessary to fully comprehend the role of viruses in the disease.

Keywords: breast cancer, breast cancer causes, viral infection.