

رابطه ویروس Epstein-Barr با بیماری‌های مختلف*

مجله نظام پزشکی

سال هفتم : شماره ۲ ، صفحه ۱۱۳ . ۱۳۵۸

اکبر عطارزاده**

مقدمه :

یکنوع لنفوم درافریقا در مناطقی محدود و مرطوب مخصوصاً در ارگاندا وجود دارد که بیشتر کودکان بآن مبتلا میشوند. این بیماری در سال ۱۹۵۸، توسط Burkitt شناخته شد (۱). منطقه‌ای بودن و ابتلاء بخصوص کودکان باین بیماری نظر محققان را متوجه عفونی بودن آن کرد و چنین اظهار نظر شد که تومور توسط یک نوع ویروس خاص ایجاد میشود (۲).

پس از آن Epstein و Barr ضمن مطالعات نمونه برداری (بیوپسی) بیماران مبتلا به بورکیت لنفوما و با تشریح بعد از مرگ (اتوپسی) آنها با میکروسکپ الکترونیک به وجود ذراتی شبیه ویروس تبخال (هرپس) پی بردند و آنها را ویروس‌های شبه تبخال (Herpes like virus) نامیدند که بعدها نیز بنام خود آنها نامگذاری شد (Epstein - Barr Virus, E.B.V.) (۳).

خواص ویروس :

E.B.V. یکی از ویروس‌های گروه هرپس است که اساساً لنفوسیت‌های B انسان (مشتق از مغز استخوان) را گرفتار میسازد (۴). اکثر سلول‌های B دارای گیرنده‌های اختصاصی برای E.B.V. هستند که این گیرنده‌ها (Receptors) شبیه به گیرنده‌های کمپلمان میباشند (۵).

این ویروس قادر است لنفوسیت‌های طبیعی را که در محیط کشت In - Vitro دوره حیات محدودی دارند بیک‌رده که دوره زندگی ممتد داشته باشد تبدیل نماید (۶) بطوریکه در این سلول‌ها چندین ژنوم ویروس حضور داشته باشد (۷).

همچنین تزریق رده‌های سلولی حامل EBV - DNA به حیوانی که از نظر ایمنی دچار نقص باشد مانند سلول‌های تومور بدخیم، به رشد و تکثیر خود ادامه میدهد. این خصوصیات حکایت از این دارد که این ویروس میتواند تحت شرایط خاصی تومورها باشد (۸).

بطوریکه تزریق این ویروس به مارموزت‌ها و میمون‌های OWL باعث ایجاد لنفوم شده و سلول‌ها لنفومی بوجود می‌آورد که حامل ژنوم ویروس و دارای پادگن (آنتی ژن) اختصاصی هسته (EBNA - Associated Nuclear Antigen, EBNA) میباشد (۹). علاوه بر این ثابت شده که میتوان در شرایط In - vitro سلول‌های نوع B بعضی از میمون‌ها و خون بند ناف نوزاد انسان را بوسیله ویروس EB تغییر شکل داد (۱۰). تاکنون با روش‌های مختلف ایمنو فلورسانس چهار پادگن مختلف این ویروس بشرح زیر مشخص شده است:

- ۱- پادگن اختصاصی هسته (EBNA)
- ۲- پادگن غشاء (Memberan Antigen, MA)
- ۳- پادگن کاپسید ویروس (Viral Capsid Antigen, VCA)
- ۴- پادگن زودرس (Eorly Antigen, EA)

در مورد بیماری‌زایی این ویروس نکات مبهم و پیچیده‌ای وجود دارد که نمیتوان بطور قاطع از آن بعنوان یک عامل سببی نام برد ولی بطور کلی میتوان گفت EBV با یک بیماری خوش خیم و دو بیماری بدخیم رابطه‌ای نزدیک دارد که بطور مختصر این بیماری‌ها مورد بررسی قرار میگیرند.

* این مقاله با نظر آقای دکتر احمد مسعود تدوین شده است .

** سازمان ملی انتقال خون ایران - تهران .

۱- رابطه EBV با منونوکلئوز عفونی

(Infectious mononucleosis, IM)

منونوکلئوز عفونی، بیماری عفونی خوش خیم است که با تب ۴۰ تا ۴۱ درجه سانتیگراد، بزرگ شدن غدد لنفاوی گردن، گلودرد توأم با ترشحات سبز مایل به خاکستری یا سفید، بزرگ شدن طحال و افزایش لنفوسیتها و منوسیتهای خون (۶۰-۵۰٪) که ۱۰٪ آنها شکل غیرطبیعی دارند، همراه است. در کمتر از ۵٪ موارد یرقان و در کمتر از ۱٪ موارد نشانه‌های ذات‌الریه و اختلال‌های سیستم عصبی مشاهده میشود (۱۱).

اگر چه بیماری در عرض چند ماه خودبخود خوب میشود ولی عقیده سرطان شناسان و خون شناسان بر اینست که این بیماری را جزو بیماریهای پرولیفراتیو خوش خیم در مقابل لوسمی‌ها که پرولیفراتیو بدخیم هستند قرار دهند.

تا چندی پیش فقط میدانستند که IM یک بیماری عفونی است و عامل آنرا نمیتوانستند توجیه کنند و بزرگترین مانع در راه مطالعات همه گیری شناسی و دیگر مطالعات پزشکی اولاً شناختن عامل مولد بیماری و ثانیاً عدم وجود یک آزمایش سرمی اختصاصی بود. تا اینکه در سال ۱۹۳۲، برای نخستین بار Bunnell و Paul (۱۲) بوجود پادتن (آنتی بادی) هتروفیل در خون بیماران مبتلا به IM پی بردند و این پادتن اساس تشخیص آزمایشگاهی قرار گرفت و هنوز از این آزمون جهت تشخیص استفاده میشود. ناگفته نماند این آزمون اختصاصی نبوده و عدم وجود پادتن هتروفیل در بعضی از بیماران که نشانه‌های بالینی ویژه IM دارند از اهمیت تشخیص آن می‌کاهد.

در مورد علت بیماری تحقیقات وسیع ویروسی و ایمنی شناسی بعمل آمده که همگی تأیید میکنند که EBV با این بیماری رابطه نزدیک دارد.

Henle و همکارانش (۱۳) در حین مطالعات خود باین نتیجه رسیدند که در خلال بیماری IM عیار Anti EBV افزایش مییابد، علاوه بر این آنها نشان دادند ذرات یا ویروس‌هایی که در کشت‌های سلولی حاصل از بیماران IM بدست میآید با آنچه در نمونه برداری (بیوسی) بیماران مبتلا به بورکیت لنفوما گزارش شده شباهت زیادی دارد. در بیماران مبتلا به منونوکلئوز عفونی، ایمونو-گلوبولین از نوع IgG در مقابل کاپسید ویروس EB وجود میآید که این پادتن قبل از بیماری وجود نداشته و بعد از حمله بیماری بتدریج ظاهر میشود و برای مدتی طولانی و گاهی تا آخر عمر باقی میماند. این پادتن با پادتن هتروفیل پل بونل که از نوع

IgM است کاملاً متفاوت میباشد. مطالعاتیکه در مورد چندین هزار دانشجو در بدو ورود آنها بدانشکده تا ۸ سال انجام شده، همگی نشان داده است کسانی که در بدو ورود بدانشکده دارای پادتن ضد EBV بودند در مقابل بیماری IM مصونیت داشتند در حالیکه تعدادی از افرادی که فاقد این پادتن بودند به IM حاد مبتلا شدند (۱۱).

مطالعات اخیر نشان داده علاوه بر IgG که در مقابل کاپسید ویروس EB تولید میشود در کلیه افرادی که با ویروس EB تماس حاصل می‌نمایند ایمونوگلوبولین از نوع IgM بوجود میآید که با نوع پل بونل متفاوت است و از قرار معلوم همین ایمونوگلوبولین است که باعث مصونیت فرد در مقابل عفونت با EBV میگردد (۱۴).

همه گیری شناسی IM مانند پولیومیلیت است. در کشورهای در حال توسعه و کشورهای گرمسیر در سنینی که نشانه‌های بالینی بیماری جزئی است بچه‌ها را آلوده میسازد و پس از آن این افراد در مقابل EBV و بیماری IM مصونیت می‌یابند، این وضعیت در کشورهای با سطح اجتماعی، اقتصادی و بهداشتی پائین مثل کشورهای آفریقائی و بعضی از کشورهای آسیائی و امریکای جنوبی مشاهده میشود، بنابراین این نکته بخوبی روشن شده است که بیماری IM اولین پاسخ ایمنی بدن در مقابل عفونت با EBV در نوجوانان و بالغین میباشد. در کشورهای توسعه یافته و جوامع مرفه تماس با ویروس در سنین نوجوانی بتأخیر افتاده و در این زمان واکنش سیستم ایمنی در مقابل EBV با تظاهرات بالینی IM ظاهر میشود. سالها فرضیه انتقال دهان به دهان بیماری مورد توجه دانشمندان بود و از این جهت این بیماری را بیماری بوسه

(Kissing Disease) می‌نامیدند تا اینکه مشاهدات اخیر باین فرضیه استحکام بخشید زیرا حضور ویروس در گلوئی بیماران مبتلا به IM و ابقاء آن برای مدتی طولانی بعد از بهبود تعدادی از جوانان را بصورت حاملینی بانسانه‌های بالینی نامشخص در میآورد که آنها باعث انتقال بیماری به افراد دیگر میگرددند. بیماری از راه بزاق و بوسه بوسه‌های نزدیک و صمیمانه از فردی بفر دیگری منتقل میشود و انتقال بیماری در کودکان بیشتر از طریق آلوده شدن اسباب بازی وسایر اشیاء به بزاق افراد آلوده انجام میگردد. حضور ویروس درون لنفوسیتی برای مدتها پس از بیماری خطر بالقوه‌ای است که گیرندگان خون را تهدید میکند زیرا تا کنون بروز بیماری IM در چند مورد از بین دریافت کنندگان خون که فاقد پادتن برای EBV بودند مشاهده شده است (۱۴).

برای درمان IM داروی اختصاصی وجود ندارد ولی چون همراه

۱- ۸۷٪ از بیمارانی که دارای لنفوم فعال بودند عیار Anti VCA آنها بیشتر یا برابر با $\frac{1}{16}$ بود در حالیکه در افراد طبیعی فقط ۴٪ دارای عیار بالا بودند.

۲- سرم ۱۸٪ افراد کنترل با رقت $\frac{1}{16}$ برای Anti ACA منفی بود و در بیماران مشخص شده هیچ عیاری کمتر از $\frac{1}{4}$ وجود نداشت و با عیار $\frac{1}{4}$ فقط ۱٪ واکنش مثبت نشان دادند و بقیه دارای عیار های بالاتر بودند بطوریکه میانگین عیار بیماران هشت برابر میانگین عیار افراد کنترل بود.

۳- از بین افرادی که لنفوم داشتند و بیماری آنها از نظر بافت - آسیب شناسی مثبت گزارش شده بود تعداد کمی دارای عیار Anti EBV بیشتر از $\frac{1}{8}$ بودند که بدین گونه تفسیر شد:

الف- ممکن است بیماران از نظر بافت - آسیب شناسی مشکوک باشند.

ب- ممکن است بیماران دارای تومور وسیع بوده و پادتن توسط سلولهای تومور جذب شده باشد و باین جهت پادتن در خون محیطی آنها مشاهده نمیشود.

باین نحو میتوان گفت با احتمال نزدیک به یقین EBV با بیماری لنفوم بورکیت رابطه ای نزدیک دارد.

موارد بسیار نادری از بیماری لنفوم بورکیت خارج از منطقه بومی وجود دارد که از نظر سرم شناسی مانند لنفوم بورکیت است ولی از نظر حضور ژنوم ویروس در برداشت بیوپسی شباهتی با لنفوم بورکیت افریقائی ندارد از اینرو اینگونه موارد را شبه لنفوم بورکیت (Burkitt like lymphoma) نامیدند ولی اخیراً یک مورد بیماری از آمریکا و یک مورد از اروپا گزارش شده که ژنوم ویروس و پادگن EBNA را در نمونه برداری (بیوپسی) بیماران مشاهده کرده اند (۲۰).

مسئله مهم و پیچیده ای که هنوز مبهم باقی مانده است نقش بیماری زائی ویروس EB و عدم پاسخ ایمنی این بیماران به سلولهای سرطانی است. این عدم توانائی پاسخ ایمنی به چند علت میتواند باشد.

ممکن است سلولها در اثر EBV تغییر شکل یافته ولی تحت مراقبت های ایمنی (Immunosurveillance) قرار گیرند و از طرفی احتمال دارد که این سلولها در اثر مواد سرطانی و یا عوامل ناشناخته دیگری از کنترل مراقبت های ایمنی خارج شده و برشد و تکثیر خود ادامه دهند.

امکان دیگر اینست که سیستم ایمنی سلولی دچار نقص شده و به پادگن تومور پاسخ ندهد (چون EBV در سلولهای لنفاوی رشد میکند و قدرت ایمنی سلولها را از بین میبرد) و یا پادتن زیادی

با بیماری عفونتهای استرپتوکوکی ظاهر میشود، برای جلوگیری از تبهای روماتیسمی و روماتیسم قلبی تجویز پنی سیلین برای مدت ۱۰ روز ضرورت دارد (۱۴).

ایمنی شناسی مونو نوکلئوز عفونی:

نکته مهم در ایمنی شناسی این بیماری تغییرات تعداد سلولهای B و T در حین ابتلاء به بیماری است.

تاکنون گزارش های متفاوت و مغایری در این مورد درج شده است، بطوریکه برخی از آنها حاکی از اینست که در دوره بیماری IM سلولهای افزایش یافته دارای اختصاصات سلولهای نوع T میباشد (۱۵ و ۱۶) در حالیکه عده ای از محققان معتقدند که در خلال بیماری سلولهای B افزایش می یابند (۱۷) همینطور در کشت های سلولهای تغییر شکل یافته بوسیله EBV که دوره طولانی دارند لنفوسیت های فوق از نوع سلولهای B میباشد (۱۸).

تجربیات متعدد نشان داده که در خلال هفته اول بیماری سلولهای نوع B افزایش می یابند سپس رو به کاهش می نهد و به مقدار طبیعی خود میرسند و متعاقب آن در عرض ۱۰ تا ۱۴ روز سلولهای T افزایش می یابند و بحد اکثر مقدار خود میرسند و تا ۵ هفته در حد بالا باقی میمانند. بنابراین مشاهده سلولهای B یا T بستگی کامل به زمان نمونه برداری خون داشته و تقریباً غیر ممکن است که گفته شود تنها سلول T یا سلول B است که بصورت غیر طبیعی افزایش می یابد، بلکه سلولهای غیر عادی (Atypical) شامل هر دو نوع سلول B و T است که سلولهای B توسط ویروس EB عفونی شده و افزایش سلولهای T بعنوان پاسخ ایمنی به پادگن EBV یا پادگن های تغییر شکل یافته موجود روی غشاء سلولهای B می باشد.

۴- رابطه EBV با لنفوم بورکیت (Burkitt Lymphoma, BL): همانطور که در مقدمه گفته شد بیماری لنفوم بورکیت در سال ۱۹۵۸، توسط بورکیت شناخته شد (۱) و پس از آن مطالعات گسترده ای پیرامون این بیماری و رابطه اش با عوامل بیماریزای ویروسی انجام گرفته است.

در سال ۱۹۶۹، Henle و همکارانش (۱۹) مطالعه ای در مورد این بیماری روی افراد افریقائی انجام دادند که فرضیه ویروسی بودن این بیماری محکم تر شد. مطالعه باین ترتیب انجام شد که سرم افرادی که دارای لنفوم بورکیت فعال بودند و سرم گروهی از افراد سالم محلی (افراد فامیل و همسایگان بیماران) و سرم بیماران مبتلا به بیماریهای بدخیم دیگر غیر از لنفوم بورکیت را از نظر Anti EBV باهم مقایسه نموده و نتایج جالبی بشرح زیر بدست آوردند.

که برضد تومور بوجود آمده سلولهای T را متوقف کرده و باعث جلوگیری از فعالیت آنها شده باشد و با سلولهای تومور لنفوم با سایر سلولهای تغییر شکل یافته بوسیله EBV فرق دارند که توسط دستگاه ایمنی شناخته نمیشوند.

اخیراً نیز گزارش شده است که سلولهای ناشی از بیماران لنفومی دارای جابجائی قسمتهائی (ترانس لوکاسیون) از کروموزوم ۱۴-۸ است در حالیکه سلولهای حاصل از ردههای لنفوبلاستوئیدی فاقد چنین نقل و انتقالی هستند و شاید این اختلاف کروموزومی باعث ظهور توسعه و بروز تظاهرات سلولهای سرطان گردد (۲۱-۲۲-۲۳).

اگرچه تا کنون واکنشی برای بیماری لنفوم بورکیت تهیه نشده است ولی نظر باینکه اشخاص بالغ محلی باین بیماری مبتلانی میشوند ولی افراد بالغ غیر بومی که به این مناطق سفر میکنند باین مرض دچار میگرددند، راهنمائی است بر امکان تهیه واکنس یا سرم ضد این بیماری.

۳- رابطه EBV با سرطان حلق و بینی (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC): یکی دیگر از بیماریهای بدخیمی که رابطه آن با EBV مشخص شده NPC میباشد که قسمت خلفی حفره بینی را مبتلا میسازد. با توجه باینکه EBV تمایل به بافت لنفاوی دارد مشکل میتوان قبول کرد که EBV در ایجاد سرطان حلق و بینی که از نوع کارسینوم می باشد، دخالت داشته باشد. ولی مشاهدات و تجربیات در این زمینه ثابت میکنند EBV با NPC رابطه نزدیک داشته و تحت شرایطی که تا کنون شناخته نشده است ایجاد NPC می نماید.

این رابطه برای نخستین بار توسط OLD و همکارانش (۲۴) با بکار بردن آزمون Immunodiffusion با عصاره حاصل از ردههای سلولی تولید کننده ویروس مشخص شد و با مطالعه ای که Henle و همکارانش (۲۵) در این مورد انجام دادند، بر رابطه EBV با این بیماری استحکام بخشیدند. آنها سرم عدهای از بیماران مبتلا به NPC را از شرق آفریقا، هنگ کنگ، هندوستان و فرانسه جمع آوری کرده و سرم عدهای از بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن غیر از NPC را بعنوان مقایسه انتخاب کردند و سرم

افرادى مثل فامیل نزدیک و همسایگان بیماران و دهندگان عمومی خون را بعنوان گروه کنترل انتخاب نمودند و آنها را برای تعیین عیار Anti EBV مورد آزمایش قرار دادند سپس نتایج حاصله را با خصوصیات بالینی و بیماریزائی بیماران مطابقت دادند و نتایجی باین شرح گزارش کرده اند:

۱- ۸۵٪ از ۲۳۵ بیمار مبتلا به NPC از شرق آفریقا که بیماری آنها از نظر بافت و آسیب شناسی صد درصد باثبات رسیده بود دارای عیاری برابر یا بالاتر از $\frac{1}{16}$ Anti VCA بودند.

۲- EBV با سایر سرطانهای سر و گردن غیر از NPC هیچ رابطه ای ندارد بطوریکه فقط ۱۳٪ از بیماران مبتلا به این نوع سرطانها دارای عیار پادتن برای EBV بودند که با وجود آن در مجموع ۶ برابر کمتر از مبتلایان به NPC پادتن داشتند، عین این نتایج در گروه کنترل نیز حاصل شد. بنابراین این مطالعه و مطالعات نظیر آن رابطه EBV را با NPC باثبات میرساند. رابطه EBV با دو بیماری شایع دیگر توسط اینجانب و همکاران در دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه تهران مورد بررسی قرار گرفت (۲۶).

این بیماریها عبارتند از لنفوم مدیترانه ای که در منطقه مدیترانه از جمله ایران و دیگر کشورهای منطقه خاورمیانه شیوع زیاد دارد و دیگری سرطان مری است که بصورت کمر بندی از منطقه خاورمیانه تا چین شایع است و این بیماری در کشورهایی از جمله ایران، افغانستان، اتحاد جماهیر شوروی، چین و مغولستان شیوع زیادی دارد.

مطالعه بدین ترتیب انجام شد که سرم ۵۹ بیمار مبتلا به لنفوم مدیترانه ای و ۱۴۴ بیمار مبتلا به سرطان مری و مقایسه با افراد کنترل سالم جهت تعیین عیار Anti VCA مورد آزمایش قرار گرفت و نتایج حاصله نشان داد که بین لنفوم مدیترانه ای و EBV حداقل در این مطالعه رابطه ای وجود ندارد ولی امکان وجود رابطه ای بین سرطان مری و این ویروس وجود دارد (اطلاعات منتشر نشده است) و برای تایید این موضوع مطالعات بیشتری لازم است تا این رابطه تأیید گردد.

REFERENCES :

- 1- Burkitt, D.: A sarcoma involving the jaws in African children. Brit. J. Surg., 46: 218 - 233, 1959.
- 2- Burkitt, D.: Oncogenic viruses and their tumors. Proc. Roy. Soc. Med. 64: 909 - 910, 1971.
- 3- Epstein, MA, Adv. Cancer Res. 13: 383, 1970.
- 4- Jondal, M, Klein, G.: Surface Markers of human B and T Lymphocytes. 11. Presence of Epstein - Barr virus receptors on B Lymphocytes. J. Exp. Med. 138: 1365 - 1378, 1973.

- 5- Greaves, FM., Brown, G., Rickinson, AB.: Epstein-Barr virus binding sites on lymphocyte subpopulation and the origin of lymphoblasts in culture lymphoid cell lines and in the blood of patients with infectious mononucleosis. *Clin. Immunol. and Immunopathol* 3: 514 - 524, 1975.
- 6- Miller, G.: Human lymphoblastoid cell lines and Epstein-Barr virus: A review of their interrelationships and their relevance to the etiology of leukoproliferative states in man. *Yale. J. Biol. Med.* 43: 358-384, 1971.
- 7- Zur Hausen, H., Schulte - Holthausen, H.: Presence of EB virus nucleic acid homology in a «virus - free» line of Burkitt tumour cells. *Nature* 227: 245 - 248, 1970.
- 8- Adams, RA., Foley, GE., Uzman, BG. et al: Leukemia: Serial transplantation of human leukemic lymphoblasts in the newborn syrian hamster. *Cancer. Res.* 27: 772 - 783, 1967.
- 9- Shope, T., Dechaito, D., Miller, G.: Malignant lymphoma in cottontop marmosets after inoculation with Epstein-Barr virus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 70: 2487 - 2491, 1973.
- 10- Miller, G., Shope, T., Lisco, H. et al: Epstein - Barr virus: Transformation, cytopatic changes, and viral antigens in squirrel monkey and marmoset leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 69: 383 - 387, 1972.
- 11- Evans, E.: New discoveries in infectious mononucleosis. *Modern medicine. J.A.M.A.* 7:18-24, 1974.
- 12- Piessens, WF., Schur, PH., Moloney, WC. et al: Lymphocyte surface immunoglobulins. *New. Engl. J. Med.* 288: 176 - 180, 1973.
- 13- Henle, W., Henle, G.: Epstein - Barr virus and infectious mononucleosis. *New. Engl. J. Med.* 288: 263 - 264, 1973.
- 14- Evans, A: New discoveries in infectious mononucleosis. *Modern medicine. J.A.M.A.* 7:18-24, 1974.
- 15- Sheldon, P J., Papamichail, M., Hemsted, EH., et al: Thymic origin of atypical lymphoid cells in infectious mononucleosis. *Lancet* 1: 1153 - 1155, 1973.
- 16- Virotainen, M., Andersson LC., Lalla, M. et al.: T-lymphocyte proliferation in mononucleosis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 2 : 114-120, 1973.
- 17- Piessens, WF., Schur, PH., Moloney, W.C. et al: Lymphocyte surface immunoglobulins. *New. Engl. J. Med.* 288: 176 - 180, 1973.
- 18- Pattengale, PK., Smith, RW., Gerber, P.: B - cell characteristics of human peripheral and cord blood lymphocytes transformed by Epstein - Barr virus, *J. Nat. Cancer. Inst.* 52: 1080 - 1086, 1974.
- 19- Henle, G., Henle, W., Clifford, P., et al; Antibodies to Epstein - Barr virus in Burkitt lymphoma and control groups. *J. Nat. Cancer. Inst.* 44: 1147 - 1159, 1969.
- 20- Levine, PH: Relationship of Epstein - Barr virus antibodies to disease state in Hodgkin's disease, chronic lymphocytic leukemia and Ametioan Burkitt's lymphoma, *Oncogenesis and Herpesviruses.* Edited by PM Biggs, G. de the, IN Payne Lyon, IARC Scientific Publications, pp 384 - 389, 1972.
- 21- Zeeh, I., Haglund, U., Nilsson, K., et al: Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid cell lines from patients with Burkitt and non - Burkitt lymphomas. *Int J. Cancer* (in press).
- 22- Jarvis, JE., Ball, G., Rickinson, AB. et al: Cytogenetic studies on human lymphoblastoid cell lines from Burkitt's Lymphomas and other sources. *Int. J. Cancer* 14: 716-721, 1974.
- 23- Manolov, G., Manolova, Y: Marker band in one chromosome 14 from Burkitt's Lymphoma *Nature.* 237: 33 - 34, 1972.
- 24- Old, L. J., Boyse, E. A., Oettgen, H. F., de Harven, E., Geering, G., Williamson, B.; and Clifford, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 56: 1699, 1966.
- 25- Henle, W., Henle, G., et al: Antibodies to EBV in NPC, other head and neck neoplasme and control groups *J. Nat. Cancer Inst.* 44: 225 - 231. 1970.
- 26- Attarzadeh, A: Antibody studies to EBV in patients suffering from oesophageal cancer in the north of Iran and Mediteranian lymphoma, thesis in Pathobiology School of Public Health, Tehran University, 1976.