رابطه ویروس Epstein - Barr
با بیماریهای مختلف*

مجله نظام پزشکی
سال هفتم : شماره ۲ ، صفحه ۱۱۳ . ۱۳۵۸

اکبر عطارزاده **

مقدمه :

یکنوع لنفوم درافریقا درمناطقی محدود و مرطوب مخصوصاً در اوگاندا وجود داردکه بیشتر کودکان بآن مبتلا میشوند. این بیماری درسال ۱۹۵۸، توسط Burkitt شناختهشد(۱). منطقهای بودن وابتلاء بخصوص کودکان باین بیماری نظرمحققان رامتوجه عفونی بودن آن کرد وچنین اظهار نظر شدکه تومود توسط یك نوع ویروس خاص ایجاد میشود (۲).

پس از آن Epstein و Barr ضمن مطالعات نمونه برداری (بیوپسی) بیماران مبتلا به بورکیت لنفوما ویا تشریح بعداز مرگ (اتوپسی) آنها با میکروسکپ الکترونیك 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 ازویروسهای گروههرپس است که اساساً لنفوسیتهای B انسان (مشتق ازمغز استخوان) راگرفتار 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 بیك رده که دوره زندگی ممتد داشته باشند تبدیل نماید(۶) بطوریکه دراین سلولهاچندین ژنوم ویروس حضور داشته باشد (۷).

همچنین تزریق ردههای سلولی حامل EBV - DNA بهحیوانی که از نظر ایمنی دچارنقص باشد مانند سلولهای تومور بدخیم ، بهرشد وتکثیر خود ادامه میدهد. این خصوصیات حکایت از این دارد که این ویروس میتواند تحت شرایط خاصی تومورزا 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 (EB - Associated Nuclear Antigen, EBNA) میباشد(۹).

علاوه براین ثابت شدهکه میتوان درشرایط In - vitro سلولهای نوع B بعضی از میمونها و خون بند ناف نوزاد انسانرا بوسیله ویروس EB تغییر شکل داد (۱۰). تاکنون با روشهایمختلف ایمونو 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)

درمورد بیماریزائی این ویروس نکات مبهم و پیچیدهای وجود دارد که نمیتوان بطورقاطع از آن بعنوان یك عامل سببی نام برد ولی بطورکلی میتوان گفت EBV با یك بیماری خوشخیم و دو بیماری بدخیمرابطهای نزدیك دارد که بطورمختصر این بیماریها مورد بررسی قرار میگیرند.

---

* این مقاله بانظرآقای دکتراحمد مسعود تدوین شده است .

** سازمان ملی انتقال خون ایران ـ تهران .

۱- رابطه EBV با منونوکلئوز عفونی
(Infectious mononucleosis, IM)

مونونوکلئوز عفونی ، بیماری عفونی خوش خیم است که با تب ۴۰ تا ۴۱ درجه سانتیگراد ، بزرگ شدن غدد لنفاوی گردن ، گلودرد توأم باترشحات سبزمایل بهخاکستری یاسفید ، بزرگ شدن طحال و افزایش لنفوسیتها و منوسیتهای خون (۶۰-۵۰٪) که ۱۰٪ آنها شکل غیرطبیعی دارند، همراه است. درکمتر از ۵٪ موارد یرقان و در کمتر از ۱٪ موارد نشانههای ذات الریه و اختلال های سیستم عصبی مشاهده میشود (۱۱).

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

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

درمورد علت بیماری تحقیقات وسیع ویروسی و ایمنی شناسی بعمل آمده که همگی تائید مینمایند که EBV بااین بیماری رابطه نزدیك دارد.

Henle و همکارانش (۱۳) در حین مطالعات خود باین نتیجه رسیدند که درخلال بیماری IM عیار Anti EBV افزایش مییابد، علاوه براین آنها نشان دادند ذرات یا ویروسهائیکه درکشتهای سلولی حاصل ازبیماران IM بدست میآید باآنچه درنمونه برداری (بیوپسی) 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 بوجود میآید که این پادتن قبلاز بیماری وجود نداشته و بعداز حمله بیماری بتدریج ظاهرمیشود وبرای مدتی طولانی وگاهی تاآخر عمر باقیمیماند. این پادتن باپادتن هتروفیل پل بونل که ازنوع IgM است کاملا متفاوت میباشد. مطالعاتیکه درمورد چندین هزار دانشجو دربدو ورودآنها بدانشکده تا ۸ سال انجام شده ، همگی نشان داده است کسانیکه دربدو ورود بدانشکده دارای پادتن ضد EBV بودند در مقابل بیماری IM مصونیت داشتند در حالیکه تعدادی از افرادیکه فاقد این پادتن بودند به IM حاد مبتلا شدند (۱۱).

مطالعات اخیر نشان داده علاوه بر IgG که درمقابل کاپسید ویروس EB تولید میشود درکلیه افرادیکه با ویروس EB تماس حاصل مینماید ایمونوگلوبولین از نوع IgM بوجود میآید که با نوع پل نوبل متفاوت است وازقرار معلوم همین ایمونوگلوبولین است که باعث مصونیت فرد درمقابل عفونت با EBV میگردد(۱۴).

همه گیری شناسی IM مانند پولیومیلیت است . در کشورهای در حال توسعه وکشورهای گرمسیر در سنینی که نشانههای بالینی بیماری جزئی است بچهها را آلوده میسازد و پس از آن این افراد درمقابل EBV و بیماری IM مصونیت مییابند ، این وضعیت در کشورهائی با سطح اجتماعی ، اقتصادی و بهداشتی پائین مثل کشورهای افریقائی وبعضی 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 وبالغین میباشد. درکشورهای توسعه یافته وجوامع مرفه تماس با ویروس درسنین نوجوانی بتأخیر افتاده و در این زمان واکنش سیستم ایمنی درمقابل EBV با تظاهرات بالینی IM ظاهرمیشود. سالها فرضیه انتقال دهان بهدهان بیماری موردتوجه 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 درگلوی بیماران مبتلا به IM و ابقاء آن برای مدتی طولانی بعداز بهبود تعدادی از جوانان را بصورت حاملینی با نشانههای بالینی نامشخص درمیآورد که آنها باعث انتقال بیماری بهافراد دیگر میگردند. بیماری از راه بزاق وبوسیله بوسههای نزدیك وصمیمانه ازفردی بفرد دیگر منتقل میشود و انتقال بیماری در کودکان بیشتر از طریق آلوده شدن اسباب بازی وسایر اشیاء به بزاق افراد آلوده انجام میگیرد. حضور ویروس درون لنفوسیتی برای مدتها پس از بیماری خطر بالقوه ای است که گیرندگان خون را تهدید میکند زیرا تاکنون 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

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

ایمنی شناسی مونونوکلئوز عفونی:

نکته مهم در ایمنی‌شناسی این بیماری تغییرات تعداد سلولهای B و T درحین ابتلاء به بیماری است.

تاکنون گزارش‌های متفاوت ومغایری دراین‌مورد درج شده‌است، بطوریکه برخی از آنها حاکی از اینست که در دوره بیماری IM سلولهای افزایش یافته دارای اختصاصات سلولهای نوع T میباشد (۱۵ و ۱۶) درحالیکه عده‌ای از محققان معتقدند که در خلال بیماری سلولهای B افزایش می‌یابند (۱۷) همینطور در کشت‌های سلولهای تغییرشکل‌یافته بوسیله EBV که دوره‌طولانی دارند لنفوسیتهای فوق از نوع سلولهای B میباشند (۱۸).

تجربیات متعدد نشان داده‌که درخلال هفته اول بیماری‌سلولهای نوع B افزایش می‌یابندسپس روبکاهش می‌نهند و به مقدارطبیعی خود میرسند و متعاقب آن در عرض ۱۰ تا ۱۴ روز سلولهای T افزایش می‌یابند و بحداکثر مقدار خود میرسند و تا ۵ هفته در حد بالا باقی‌میمانند. بنابراین مشاهده سلولهای B یا T بستگی کامل به زمان نمونه‌برداری خون داشته وتقریباً غیرممکن است که گفته شود تنهاسلول T یا سلول B است که بصورت غیرطبیعی افزایش می‌یابد ، بلکه‌سلولهای غیرعادی (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 به‌پادگن EBV یا پادگن‌های تغییرشکل‌یافته موجود روی غشاء سلولهای B می‌باشد.

۲ـ رابطه EBV بالنفوم‌بورکیت (Burkitt Lymphoma, BL):

همانطورکه در مقدمه گفته شد بیماری لنفوم بورکیت در سال ۱۹۵۸ ، توسط بورکیت شناخته شد(۱) و پس‌از آن مطالعات گسترده‌ای پیرامون این‌بیماری ورابطه‌اش با عوامل بیماریزای ویروسی انجام‌گرفته است.

در سال ۱۹۶۹، Henle و همکارانش (۱۹) مطالعه‌ای درمورد این بیماری روی افراد افریقائی انجام دادندکه فرضیه‌ویروسی بودن این‌بیماری محکم‌تر شد. مطالعه باین ترتیب انجام شدکه سرم افرادیکه 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 غیراز لنفوم بورکیت‌را از نظر Anti EBV باهم مقایسه نموده ونتایج‌جالبی بشرح‌زیر بدست آوردند.

۱ـ۸۷٪ از بیمارانیکه دارای‌لنفوم فعال‌بودند عیار Anti VCA آنها بیشتر یا برابر با $\frac{۱}{۱۶۰}$ بود درحالیکه در افراد طبیعی‌فقط ۱۴٪ دارای عیار بالا بودند.

۲ـ سرم۱۸٪ افرادکنترل بارقت $\frac{۱}{۱۰}$ برای Anti ACA منفی بود و در بیماران مشخص شده هیچ عیاری کمتراز $\frac{۱}{۲۰}$ وجودنداشت و با عیار $\frac{۱}{۴۰}$ فقط ۱٪ واکنش مثبت نشان دادند و بقیه دارای عیار های بالاتر بودند بطوریکه میانگین عیار بیماران هشت برابر میانگین عیار افرادکنترل بود.

۳ـ ازبین افرادیکه لنفوم داشتند و بیماری آنها ازنظر بافت ـ آسیب‌شناسی مثبت گزارش شده بود تعدادکمی دارای عیار Anti EBV بیشتراز $\frac{۱}{۸۰}$ بودندکه بدین‌گونه تفسیر شد:

الف ـ ممکن‌است بیماران‌ازنظر بافت‌ـ آسیب‌شناسی‌مشکوک‌باشند.

ب ـ ممکن‌است بیماران دارای تومور وسیع بوده و پادتن‌توسط سلولهای‌تومور جذب شده‌باشد وباین‌جهت پادتن درخون‌محیطی آنها مشاهده نمیشود.

باین‌نحو میتوان گفت با احتمال نزدیك به‌یقین EBV با بیماری لنفوم بورکیت رابطه‌ای نزدیك دارد.

موارد بسیارنادری ازبیماری لنفوم بورکیت خارج ازمنطقه‌بومی وجود داردکه ازنظر سرم‌شناسی مانند لنفوم بورکیت است ولی از نظر حضور ژنوم ویروس دربرداشت بیوپسی شباهتی بالنفوم بورکیت افریقائی ندارد از اینرو اینگونه موارد را شبه لنفوم بورکیت (Burkitt like lymphoma) نامیدند ولی‌اخیراً یك مورد بیماری ازآمریکا و یك‌مورد از اروپا گزارش شده که‌ژنوم ویروس و پادگن EBNA رادرنمونه‌برداری(بیوپسی) بیماران مشاهده کرده‌اند (۲۰).

مسئله مهم و پیچیده‌ای که هنوز مبهم باقی مانده است نقش‌بیماری 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 مراقبت‌های ایمنی (Immunosurveillance) قرارگیرند و از طرفی احتمال داردکه این سلولها در اثر مواد سرطانزا و یا عوامل ناشناخته دیگری ازکنترل مراقبت‌های ایمنی خارج شده و برشد و تکثیر خود ادامه دهند.

امکان دیگر اینست‌که سیستم ایمنی سلولی دچار نقص شده و به پادگن تومور پاسخ ندهد (چون EBV درسلولهای لنفاوی رشد میکند و قدرت ایمنی سلولها را ازبین میبرد) و یا پادتن زیادی

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

اخیراً نیز گزارش شده‌است که سلولهای ناشی از بیماران لنفومی دارای جابجائی قسمتهائی (ترانس‌لوکاسیون) از کروموزوم ۱۴ـ۸ است درحالیکه سلولهای حاصل از رده‌های لنفوبلاستوئیدی فاقد چنین نقل و انتقالی هستند و شاید این اختلاف کروموزومی باعث ظهورتوسعه و بروزتظاهرات سلولهای سرطان گردد(۲۱ـ۲۲ـ۲۳).

اگرچه تاکنون واکسنی برای بیماری لنفوم بورکیت تهیه نشده است ولی نظر باینکه اشخاص بالغ محلی باین بیماری مبتلا نمیشوند ولی افرادبالغ غیربومی که به‌این مناطق سفر میکنند باین‌مرض دچار میگردند، راهنمائی‌است بر امکان تهیه واکسن یا سرم ضد این بیماری.

۳- رابطه EBV با سرطان حلق و بینی (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC) : یکی‌دیگر ازبیماریهای بدخیمی که‌رابطه آن با EBV مشخص شده NPC میباشد که‌قسمت خلفی حفره‌بینی را مبتلا میسازد. باتوجه باینکه EBV تمایل به‌بافت لنفاوی‌دارد مشکل میتوان قبول کرد که EBV در ایجاد سرطان حلق و بینی که ازنوع کارسینوم می‌باشد، دخالت داشته‌باشد . ولی مشاهدات وتجربیات دراین زمینه ثابت‌میکند EBV با NPC رابطه‌نزدیک داشته وتحت شرایطی که تاکنون شناخته نشده‌است ایجاد NPC می‌نماید .

این رابطه برای نخستین‌بار توسط OLD و همکارانش (۲۴) با بکاربردن‌آزمون Immunodiffusion باعصاره‌حاصل از رده‌های سلولی تولیدکننده ویروس مشخص شد و با مطالعه‌ایکه Henle و همکارانش(۲۵) دراین‌مورد انجام‌دادند ، برابطه EBV بااین بیماری استحکام بخشیدند . آنها سرم عده‌ای از بیماران مبتلا به NPC را از شرق افریقا ، هنگ‌کنگ ، هندوستان و فرانسه جمع آوری کرده و سرم عده‌ای از بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن غیراز NPC را بعنوان مقایسه انتخاب‌کردند و سرم افرادی مثل‌فامیل نزدیك وهمسایگان بیماران و دهندگان‌عمومی خون را بعنوان گروه‌کنترل انتخاب نمودند وآنهارا برای تعیین عیار Anti EBV موردآزمایش قرار دادند سپس نتایج حاصله را با خصوصیات بالینی و بیماریزائی بیماران مطابقت دادند و نتایجی باین شرح گزارش کرده‌اند:

۱ـ ۸۵٪ از ۲۳۵ بیمار مبتلا به NPC ازشرق افریقا که‌بیماری آنها از نظر بافت و آسیب‌شناسی صد درصد باثبات رسیده بود دارای عیاری برابر یا بالاتر از $\frac{۱}{۱۶۰}$ Anti VCA بودند .

۲ـ EBV باسایرسرطانهای سروگردن غیراز NPC هیچ‌رابطه‌ای ندارد بطوریکه فقط ۱۳٪ از بیماران مبتلا به‌این نوع سرطانها دارای عیار پادتن برای EBV بودندکه با وجود آن درمجموع ۶ برابر کمتراز مبتلایان به NPC پادتن‌داشتند ، عین این‌نتایج درگروه‌کنترل نیز حاصل‌شد. بنابراین این مطالعه و مطالعات نظیر آن‌رابطه EBV را با NPC باثبات میرساند. رابطه EBV با دو بیماری شایع دیگر توسط اینجانب و همکاران در دانشکده بهداشت وانستیتوتحقیقات بهداشتی دانشگاه تهران موردبررسی قرارگرفت (۲۶).

این بیماریها عبارتنداز لنفوم مدیترانه‌ای‌که در منطقه مدیترانه از جمله ایران و دیگر کشورهای منطقه خاورمیانه شیوع زیاد دارد و دیگری سرطان مری است‌که بصورت کمربندی از منطقه خاورمیانه تاچین شایع است واین بیماری درکشورهائی ازجمله ایران ، افغانستان ، اتحاد جماهیر شوروی ، چین و مغولستان شیوع زیادتری دارد.

مطالعه بدین ترتیب انجام شدکه سرم ۵۹ بیمار مبتلا به لنفوم مدیترانه‌ای و ۱۴۴ بیمارمبتلا به‌سرطان مری ومقایسه با افراد کنترل سالم جهت تعیین عیار Anti VCA مورد آزمایش قرار گرفت ونتایج‌حاصله نشان‌دادکه بین‌لنفوم مدیترانه‌ای و EBV حداقل در این مطالعه رابطه‌ای وجود ندارد ولی امکان وجود رابطه‌ای بین سرطان مری و این ویروس وجود دارد (اطلاعات منتشر نشده است) و برای تایید این موضوع مطالعات بیشتری لازم است است تا این رابطه تائیدگردد.

REFERENCES :

1- Burkitt, D.: A sarcoma involving the iaws 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 characteristices 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., Wlliamson, 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.