

# رابطه ویروس Epstein-Barr با بیماری‌های مختلف\*

مجله نظام پزشکی

سال هفتم : شماره ۲ ، صفحه ۱۱۳ - ۱۳۵۸

\*اکبر عطارزاده

مقدمه :

یکد نوع لنفوم در افریقا در مناطقی محدود و مرطوب مخصوصاً در اوگاندا وجود دارد که بیشتر کودکان با آن مبتلا می‌شوند. این بیماری در سال ۱۹۵۸، توسط Burkitt شناخته شد(۱). منطقه‌ای بودن و ابتلاء بخصوص کودکان باین بیماری نظر محققان را متوجه عغونی بودن آن کرد و جنبین اظهار نظر شد که تومور توسط یک نوع ویروس خاص ایجاد می‌شود (۲).

پس از آن Epstein و Barr ضمن مطالعات نمو نه برداری (بیوپسی) بیماران مبتلا به بورکیت لنفوما و یا تشریع بعداز مرگ (اتوپسی) آنها با میکروسکپ الکترونیک به وجود ذراتی شبیه ویروس تبخال (هرپس) پی بردن و آنها را ویروس‌های شبیه 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 لنفوسيتهای B انسان (مشتق از مغز استخوار) 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 لنفوسيتهای طبیعی را که در محیط کشت In - Vitro دوره حیات محدودی دارند بیکرده که دوره زندگی ممتد داشته باشند تبدیل نماید (۶) بطوریکه در این سلولهای چندین ژنوم ویروس حضور داشته باشد (۷).

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

\*\* سازمان ملی انتقال خون ایران - تهران.

همچنین تزریق رده‌های سلولی حامل EBV - DNA به حیوانی که از نقل این دچار نقص باشد مانند سلولهای تومور بدخیم، بهرشد و تکثیر 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 (آتنی ۶) اختصاصی هسته (EB - 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 ایمونو فلورسانس چهار پادگن مختلف این ویروس بشرح زیر مشخص شده است:

- |                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| (EBNA)                      | - پادگن اختصاصی هسته |
| (Memberan Antigen, MA)      | - پادگن غشاء         |
| (Viral Capsid Antigen, VCA) | - پادگن کاپسید ویروس |
| (Early Antigen, EA)         | - پادگن زودرس        |

در مورد بیماری‌ای این ویروس نکات مهم و پیچیده‌ای وجود دارد که نمیتوان بطور قاطع از آن بعنوان یک عامل سببی نام برده ولی بطور کلی میتوان گفت EBV با یک بیماری خوش‌خیم و دو بیماری بدخیم را بعلای فزدیک دارد که بطور مختصر این بیماریها مورد بررسی قرار می‌گیرند.

IgM است کاملاً متفاوت میباشد. مطالعاتی که در مورد چندین هزار دانشجو در بدبو ورود آنها بدانشکده تا ۸ سال انجام شده، همگی نشان داشت کسانی که در بدبو 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 حساس بیتلای شدند (۱۱).

مطالعات اخیر نشان داده علاوه بر IgG که در مقابل کاپسیدوویروس EB تولید میشود در کایه افرادی که با ویروس EB تماس حاصل می نمایند ایمونو گلوبولین از نوع IgM بوجود میآید که با نوع پل نوبل متفاوت است و از قرار معلوم همین ایمونو گلوبولین 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 گرسیز در سنینی که نشانه های بالینی بیماری جزئی است بجهه ای آلوه میسازد و پس از آن این افراد در مقابل EBV و بیماری IM مصونیت می یابند، این وضعیت در کشورهای افریقائی و بعضی از کشورهای آسیائی و امریکای جنوبی مشاهده میشود، بنابراین این نکته بخوبی روش شده است که بیماری IM اولین پاسخ ایمنی بدن در مقابل عفونت با EBV در نوجوانان وبالغین میباشد. در کشورهای توسعه یافته وجود عرق فرم تماش با ویروس در سنین نوجوانی بتاخیر افتاده و در این زمان واکنش سیستم ایمنی در مقابل EBV با تظاهرات بالینی IM ظاهر میشود. سالها قریبیاً تناقل دهن بدهان بیماری موردن توجه دانشمندان بود و از این جهت این بیماری را بیماری بوسه (Kissing Disease) می نامیدند تا اینکه مشاهدات اخیر باین فرضیه استحکام بخشید زیرا حضور ویروس در گلوبولین بیماران مبتلا به IM و ابقاء آن برای مدتی طولانی بعداز بهبود تعدادی از جوانان را بصورت حاملینی با نشانه های بالینی نامشخص در می آورد که آنها باعث انتقال بیماری به افراد دیگر میگردند. بیماری از راه بزرگ و بوسیله بوسه های نزدیک و صمیمانه از فردی بفرد دیگر منتقل میشود و انتقال بیماری در کودکان پیشتر از طریق آلوه شدن اسباب بازی و سایر اشیاء به بزرگ افراد آلوه انجام میگیرد. حضور ویروس درون لنفوسيتی برای مدتی 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

### ۱- رابطه EBV با منوно کلئوز عفونی (Infectious mononucleosis, IM)

منوно کلئوز عفونی، یعنی عفونی خوش خیم است که با تا ۴۰ درجه سانتیگراد، بزرگ شدن عدد لنفاوی گردن، گلودرد توأم با تر شفات سبز مایل به خاکستری یا سفید، بزرگ شدن طحال و افزایش لنفوسيتها و منوسيتها خون (۵۰-۶۰٪) که ۱۰٪ آنها شکل غیرطبیعی دارند، همراه است. در کمتر از ۵٪ موارد برقان و در کمتر از ۱٪ موارد نشانه های ذات الایه و اختلال های سیستم عصبی مشاهده میشود (۱۱).

اگر چه بیماری در عرض چند ماه خود بخود خوب میشود ولی عقیده سرطان شناسان و خون شناسان براینست که این بیماری را جزو بیماریهای پرولیفرا تیو خوش خیم در مقابل لوسی ها که پرولیفرا تیو بد خیم هستند قرار دهد.

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 پژوهشی او لا شناختن عامل مولد بیماری و ثانیاً عدم وجود یک آزمایش سرمی اختصاصی بود. تا اینکه در سال ۱۹۳۲، برای نخستین بار Paul Bunnell (۱۲) بوجود پادتن (آنتی بادی) هتروفیل در خون بیماران مبتلا به IM بی بردند و این پادتن اساس تشخیص آزمایشگاهی قرار گرفت و هنوز از این آزمون جهت تشخیص استفاده میشود. ناگفته نمایند این آزمون اختصاصی نبوده و عدم وجود پادتن هتروفیل در بعضی از بیماران که نشانه های بالینی ویژه IM دارند از اهمیت تشخیص آن می کاهد.

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

Henle و همکارانش (۱۳) در حین مطالعات خود باین نتیجه رسیدند که در خالل بیماری IM عیار Anti EBV افزایش میباشد، علاوه بر این آنها نشان دادند ذرات یا ویروس هایی که در کشت های سلولی حاصل از بیماران IM بدست میآید با آنچه در نمونه برداری (بیوپسی) بیماران مبتلا به بورکیت لنفوماگزارش شده شباهت زیادی دارد. در بیماران مبتلا به منوно کلئوز عفونی، ایمونو گلوبولین از نوع IgG در مقابل کاپسید ویروس EB بوجود می آید که این پادتن قبل از بیماری وجود نداشته و بعداز حمله بیماری بتدربیج ظاهر میشود و برای مدتی طولانی و گاهی تا آخر عمر باقی میماند. این پادتن با پادتن هتروفیل پل بونل که از نوع

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 ۱۴٪ دارای عیار بالا بودند.

۲- سرمه ۱۸٪ افراد کنترل بارقت  $\frac{1}{1}$  برای 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 افرادیکه 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 درخون محیطی آنها مشاهده نمیشود.

با این 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 شباختی بالنفوم 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 کژنوم 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 ذاتی ویروس EB و عدم پاسخ ایمنی این بیماران به سلولهای سرطانی است. این عدم توانایی پاسخ ایمنی به چند علت میتواند باشد.

ممکن است سلولهای اثر EBV تغییر شکل یافته ولى تحت مرآبتهای ایمنی (Immunosurveillance) قرار گیرند و از طرفی احتمال دارد که این سلولهای اثر مواد سرطانزا و یا عوامل ناشناخته دیگری از کنترل مرآبتهای 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 نمهد (چون EBV در سلولهای لنفاوی رشد میکند و قدرت ایمنی سلولها را از بین میرد) و یا پادتن زیادی

با بیماری عفوتهای استرپتوکوکی ظاهر میشود، برای حلول گیری از تبهای روماتیسمی و روماتیسم قلبی تجویز پنی سیلین برای مدت ۱۰ روز ضرورت دارد (۱۶).

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

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

تجربیات متعدد نشان داده که در خلال هفته اول بیماری سلولهای نوع B افزایش می باشد سپس رو به کاهش می نهند و به مقدار طبیعی خود میرسند و متعاقب آن در عرض ۱۰ تا ۱۴ روز سلولهای T افزایش می باند و بعداً کثر 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 غیرممکن است که گفته شود تنها سلول T یا سلول B است که بصورت غیرطبیعی افزایش می یابد، بلکه سلولهای غیرعادی (Atypical) شامل هر دو نوع سلول B و T است که سلولهای B توسط ویروس EBV عفوی 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 بالنفوم 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 گرفته شد. مطالعه باین ترتیب انجام شد که سرم افرادیکه دارای لنفوم بورکیت فعال بودند و سرم گروهی از افراد سالم محلی (افراد فامیل و همسایه کان بیماران) و سرم بیماران مبتلا به بیماریهای بد خیم دیگر غیراز لنفوم بورکیت را از نظر Anti EBV باهم مقایسه نموده و نتایج جالبی بشرح زیر بدست آورده اند.

افرادی مثل فامیل نزدیک و همسایگان بیماران و دهندگان عمومی خون را بعنوان گروه کنترل انتخاب نمودند و آنها را برای تعیین عیار EBV Anti EBV مورد آزمایش قرار دادند سپس تاییج حاصله را با خصوصیات بالینی و بیماری‌زایی بیماران مطابقت دادند و تاییجی باین شرح گزرش کردند:

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

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

این بیماریها عبارتند از لنفوم مدیترانه‌ای 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 تاچین شایع است و این بیماری در کشورهایی از جمله ایران، افغانستان، اتحاد جماهیر شوروی، چین و مغولستان شیوع زیادتری دارد.

مطالعه بدین ترتیب انجام شد که سرم ۵۹ بیمار مبتلا به لنفوم مدیترانه‌ای و ۱۴۴ بیمار مبتلا به سرطان مری مقایسه با افراد کنترل سالم جهت تعیین عیار VCA Anti EBV مورد آزمایش قرار گرفت و تاییج حاصله نشان داد که بین لنفوم 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 تائید گردد.

که بر ضد 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 لنفومنی دارای جا به جایی قسمتهایی (ترانس لوکاسیون) از کروموزوم ۸-۱۶ است در حالیکه سلولهای حاصل از رده‌های لنفو بلاستوئیدی فاقد چنین نقل و انتقالی هستند و شاید این اختلاف کروموزومی باعث ظهور توسعه بروز تقطاهرات سلولهای سرطان گردد (۲۱-۲۲-۲۳). اگرچه تاکنون واکسنی برای بیماری لنفوم بورکیت تهیه نشده است ولی نظر بانکه اشخاص بالغ محلی باین بیماری مبتلانمی‌شوند ولی افراد بالغ غیر بومی که به این مناطق سفر می‌کنند باین مرض دچار می‌گردند، راهنمایی است بر امکان تهیه واکسن یا سرم ضد این بیماری.

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

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

## REFERENCES :

- Burkitt, D.: A sarcoma involving the jaws in African children. Brit. J. Surg., 46: 218 - 233, 1959.
- Burkitt, D.: Oncogenic viruses and their tumors. Proc. Roy. Soc. Med. 64: 909 - 910, 1971.
- Epstein, MA. Adv. Cancer Res. 13: 383, 1970.
- 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.