

ایمنی در جذام، در رابطه با تیقر پادتن آنتی ژن کاپسیدی ویروس اپشتین بار

علیرضا روانبخش ^{*} ناهید صبوری ^{*} دکتر رخشندۀ ناطق ^{**}

مقدمه :

میشوند (۱۶). که از جمله این پادگن ها - Viral Capsid Antigen=VCA میباشد که اولین پادگن شناخته شده این ویروس است و در تمام لاینهای سلولی - که ویریون کامل ویروس EB راستر میکند وجود دارد . پادتن در مقابل پادگن های گوناگون این ویروس ، در سرم افرادی که قبل از آنده شده اند ، دیده میشود ولی در سرم بیماران مونونوکلوز عفونی و در سرم بیمارانی که به تومورهای نسبت داده شده اند ویروس مبتلا هستند با تیترهای بالائی وجود دارند (۸) . وبطور کلی چون اختلال در این میکرو ایونی باعث فعال شدن ویروس های کوتایل با یجاد حالت اختفاء (Latency) دارند شده و بر جب بالارفتن تیتر پادتن در مقابل آنها میگردد (۳۳) در موارد کلینیکی مانند هوجکین و لوسومی لنفاویک مزمن (۱۲) و لوپوس اریتماتوزیس سیستمیک (۷) - که معمولاً بیماری همراه با اختلال در سیستم ایمنی سلولی میباشد - پادتن بر علیه ویروس در آنها نیز بالا میروند .

بیماری جذام از نظر پاتولوژیک و ایمونولوژیک به دو نوع اصلی لپروماتوز و توبرکولوئید تقسیم میشود (۲۸-۲۹) که اختلاف عمده آنها در فقدان واکنش ایمنی سلولی در نوع لپروماتوز نسبت به لپرومین میباشد . نوع توبرکولوئید و دیگران از جذام این اختلال را نشان نمی‌دهند . در جذام نوع لپروماتوز * (IL, BL) ضعف واکنش ایمنی سلولی نسبت به لپرومین بطور اختصاصی ویا نسبت به طیف گسترده‌ای از پادگن‌ها همیشه مورد سؤال و بحث بوده است که آیا میتواند عاملی در جهت تغییر تیتر نسبت به پادگن‌ها - بجز لپرومین گردد؟ در رابطه با چنین مسائله‌ای ، در این مطالعه ، بالاندازه‌گیری تیتر پادتن آنتیزن VCA ویروس اپشتین بار چگونگی فعالیت این ویروس را در بیماران مبتلا به جذام نوع لپروماتوز و سایر

ویروس اپشتین بار یکی از ویروس‌های گروه هرپس است که نخستین بار توسط Epstein با استفاده از میکروسکپ الکتروسیک در لاینهای سلولی لنفوبلاستوئید مدام ، که از لنفوم بورکیت افریقای جنوبي بدست آمده بود شناخته شد (۶) . این ویروس ، همچنین در لاینهای سلولی لنفوبلاستوئیدی گرفته شده از کارسینوم نازوفارینکس یا لوکوستیها با ترشحات بزاق بیماران مبتلا به مونونوکلوز عفونی دیده میشود (۸-۱۹) . عفونت با این ویروس در کودکان جوامعی که از نظر اقتصادی - بهداشتی در سطح پائینی هستند بسرعت گسترش یافته و اغلب این اطفال پیش از دوران مدرسه به عفونتهای دچار میگردند که نشانگان بالینی ندارد ، ولی در گروههای که در شرایط مساعد اقتصادی - اجتماعی قرار دارند عفونت در سنین بالاتر ظهور کرده که گاهی با تظاهرات بالینی مانند مونونوکلوز عفونی همراه است . این ویروس پس از عفونت اولیه در سلول‌های لنفاوی بدن بصورت مخفی باقی میماند (۱۹) . مکانیسم پیدایش حالت اختفاء ویروس اپشتین بلر را بینظور توجه میکند که همیشه تعادلی بین از دیالنفوستیهای نوع B آنده به این ویروس و انهدام تدریجی این سلولها توسط سلولهای T سیتو توکسیک وجود دارد (۲۷) . اخیراً مشاهده شده است که اختلال ژنتیک واکنشهای سلولهای T به این ویروس باعث تکثیر نامحدود سلولهای TB آنده باشند و ویروس شده و در نتیجه موجب مرگ یا لنفوم میگردد (۲۳) . در ضمن ویروس EB را عامل اتیولوژیک لنفوم بورکیت و کارسینوم نازوفارینکس شناخته اند (۲۱) .

پادگن‌های گوناگون ویروس اپشتین بار در سلول آنده به این ویروس ایجاد شده با روشن ایمونوفلورسانس مشخص

* بخش پاتوبیولژی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران

** دانشیار بخش ویروس شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران

انواع جذام و افراد سالم بررسی و مقایسه نموده ایم.

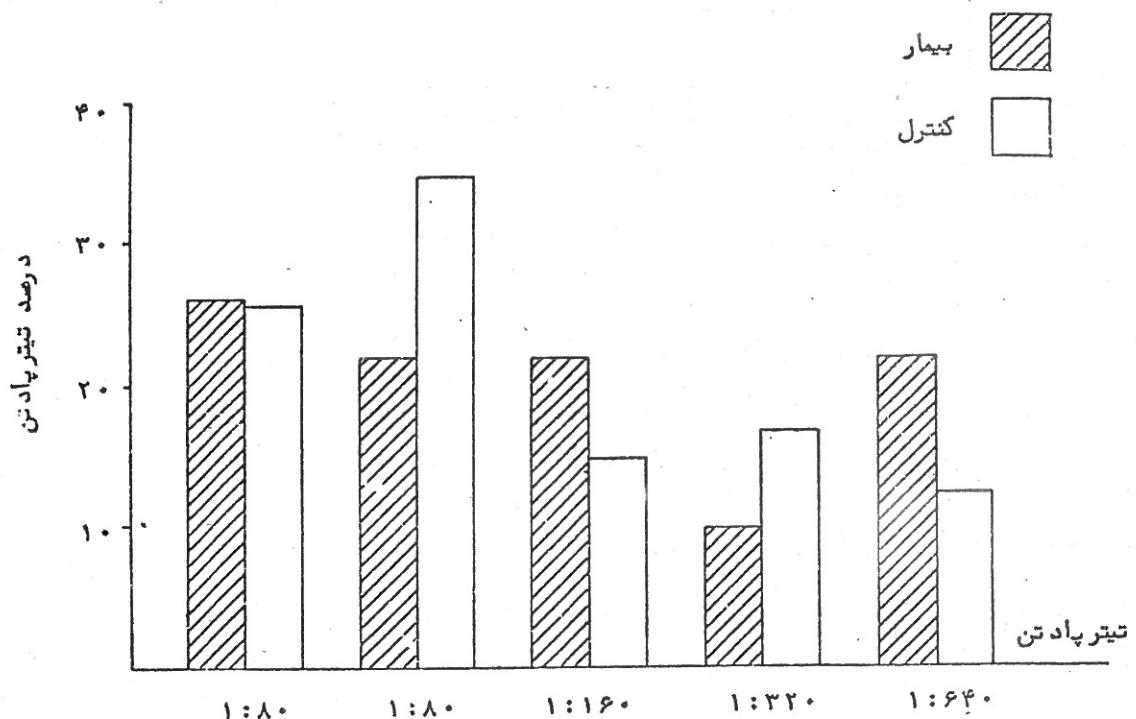
نمونه گیری و روش کار :

نمونه های سرم : تعداد ۱۵ نمونه سرم، از بیماران جذامخانه باباگانی تبریز که در سنین ۵ تا ۱۶ سالگی بوده اند تهیه گردید. از این تعداد ۲۳ نمونه به افراد جذامی ۵ تا ۱۹ سال تعلق داشت، از ۱۱۵ نمونه بیمار ۹۷ مورد آن متعلق به افراد مبتلا به جذام نوع لپروماتوز BL, LL و بقیه متعلق به اسیر انواع جذام میباشد (TT, BT, BB, 1). برای گروه کنترل جمعاً از ۹۹ نمونه سرم استفاده شده که از این نمونه ها تعداد ۵۵ مورد از افراد سالم کوچکتر از ۲۰ سال منطقه باباگانی، که با بیماران در تماس بوده اند، تهیه شده و ۱۴۴ نمونه متعلق با افراد سالم مساوی یا بالاتر از ۲۰ سال میباشد. نمونه های خون حداکثر پس از ۲۴ ساعت از نمونه برداری به آزمایشگاه رسیده سرم آنها جدا شده و نا موقع آزمایش در ۲۰ - درجه سانتیگراد نگهداری شده است.

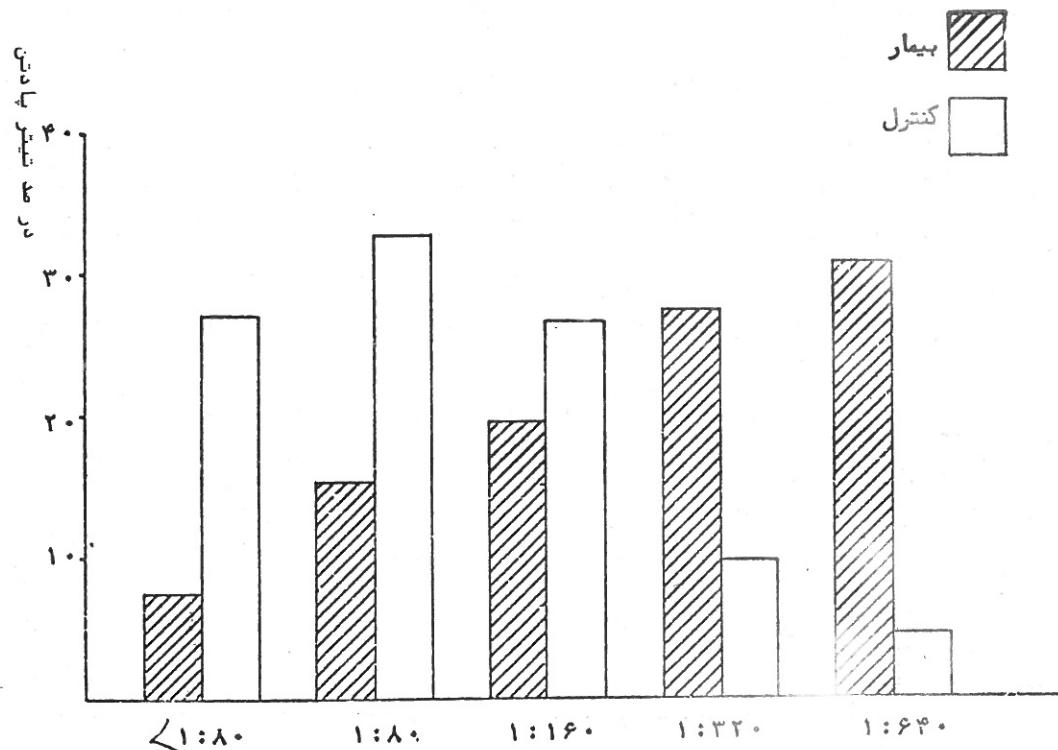
روش کار : برای مشخص کردن تیتر پادتن برضد پادگن کاپسیدی (VCA) و بیروس اپشتین بار آزمون ایمونوفلورسانس غیر مستقیم (Henle and Henle ۱۱) بکار برده شده است. برای انجام این کار سولهای لنفوبلاست HIRK آلوده به بیروس MOLT₄ که پادگن کاپسیدی ایجاد میکند و سلول لاین لاین بعنوان لاین لنفوبلاست سالم مصرف شده است (هر دو لاین از مرکز پژوهش های بین المللی سرطان، لیون فرانسه، گرفته شده اند) (RPMI ۲۰ حاوی RPMI ۲۰). این سولهای در محیط کشت درصد سرم گوساله جنینی کشت داده شده اند و کشت ۲۲ ساعته آنها پس از سه بار شستشو با بافر PBS (Ph = ۷/۲) با غلظت سلولی 5×10^7 در میلی لیتر، بصورت نقطه هایی به قطر سه میلی لیتر روی لام گذاشته شده و در استن ۲۰ - درجه بمدت ده دقیقه ثابت شدند. لامهای ثابت شده تا موقع مصرف در ۲۰ - درجه نگهداری شدند. برای تیتر از سرمها رقتیابی از ۱:۸۰ تا ۱:۱۶۰ از آنها تهیه گردید و از

خلاصه نتایج در نمودارهای شماره ۱ و ۲ و تابلوهای شماره او ۲ منعکس گردیده است. نمودار شماره ۱، درصد تیتر پادتن و بیروس اپشتین بار را در بیمارانی که در گروه سنی کمتر از ۲۰ سال قرار دارند، در مقایسه با کنترل های همان گروه سنی، و نمودار شماره ۲ تیتر پادتن در بیماران جذامی بزرگتر یا مساوی ۲۰ سال و افراد سالم همان گروه سنی را نشان میدهد. بطوريکه در نمودار شماره ۱ مشاهده میشود در حد افرادی که تیتر بالاتر یا مساوی ۶۴۰؛ ۱ دارند در جذامیان تقریباً دو برابر کنترل های (۲۲ درصد در مقابل ۱۲ درصد) میباشد ($P < 0.01$). بهمین ترتیب در افراد مساوی ۲۰ سال یا بزرگتر مشاهده میگردد که در جذامیان، نسبت افرادی که تیتر $320: 1$ یا $640: 1$ و یا بالاتر دارند (۲۷ درصد و ۳۰ درصد) نسبت به افراد کنترل افزایش قابل ملاحظه ای (۷/۹ درصد و ۴/۲ درصد) یافته ماست (نمودار شماره ۲). بطوريکه در کل بیماران مشاهده میشود

* تقسیم بندی جذام از روی نشانگان بالینی و هیستولوژیک و ایمونولوژیک بر اساس فرم Ridely Jopling (۲۸-۲۹).	توبرکولوئید قطبی
Polar Tuberculoid	: TT
Borderline Tuberculoid	: BT
Borderline	: BB
Borderline Lepromatous	: BL
Subpolar Lepromatous	: ELS
Polar Lepromatous	: LL (LLP)
Indeterminate	: I
	لپروماتوز میانه
	لپروماتوز تحت قطبی
	لپروماتوز قطبی
	نامشخص



نمودار شماره (۱) : تیتر پادتن VCA و بروس EB در گروه سنی کوچکتر از ۲۵ سال، در مقایسه با کنترل‌های منطقه‌ای همان گروه سنی. دهکده باباگی تبریز (۱۳۵۸).



نمودار شماره (۲) : تیتر پادتن VCA و بروس EB در جذامیان بزرگتر یا مساوی ۲۵ سال منطقه باباگی، در مقایسه با کنترل‌های غیر منطقه‌ای همان گروه سنی (منطقه گرگان سال ۱۳۵۸).

≥ 640	۳۲۰	۱۶۰	۸۰	≤ 80	تیتر
۲۴	۲۶	۲۳	۱۹	۱۳	تعداد
۲۹/۶	۲۲/۶	۲۰	۱۶/۵	۱۱/۳	درصد

(تابلوی شماره ۱) : میزان تیتر پادتن VCA ویروس EB

در جذامیان دهکده باباگی تبریز (سال ۱۳۵۸) .

نوع بیماری	تیتر	≤ 80	۸۰	۱۶۰	۳۲۰	≥ 640	جمع
BL, LL	تعداد	۱۱	۱۵	۲۰	۲۶	۲۵	۹۷
درصد	درصد	۱۱/۳	۱۵/۵	۲۰/۶	۲۶/۸	۲۵/۸	—
"سایر بیماران" (BB, I, BT, TT)	تعداد	۲	۴	۳	—	۹	۱۸
درصد	درصد	۱۱/۱	۲۲/۴	۱۶/۷	—	۵۰	—

تابلوی شماره (۲) : مقایسه تیتر پادتن VCA ویروس EB در جذامیان BL و LL با سایر انواع جذام

از محققین عقیده دارند که در سیستم ایمنی سلولی اغلب بیماران مبتلا به جذام نوع لپروماتوز (BL, BT) اختلال وسیعی وجود دارد ، هر چند که در گسترش و مکانیسم این اختلال هم رای نیستند (۳۴-۳۶) : بعضی اختلال در ایمنی سلولی را بعلت ابتلاء به جذام میدانند (۳۶) و عده محدودی بر این باورند که اختلال در ایمنی سلولی عامل مستعدکننده ای برای جذام میباشد . Convitt و همکارانش (۵)

در مطالعه بیماران مبتلا به جذام نوع لپروماتوز ، به این نتیجه رسیدند که وقتی مدت زمان کوتاهی از بیماری آنان میگذرد میزان ایمنی سلولی آنها در برابر سایر پادگانها ، بجز لپرومین ، کمودی نشان نمیدهد . در این زمینه مطالعه Rea و همکارانش (۲۶) روی ۴۳ بیمار لپروماتوزی نشان داده که در چنین بیمارانی ناهنجاری عمومی در ایمنی سلولی نه عامل مستعد کننده و نه اجبارا همراهی کننده است و فقط در بعضی موارد میتواند از عوارض ثانیوی بحسب بیاید .

وقتی ایمنی سلولی دچار اختلال میگردد دفاع در مقابل عفونتها ، بویژه میکروارگانیسم هایی که موجب آلدگی داخل سلولی میشوند ، پائین میروند و در نتیجه باعث افزایش تکثیر و تیتر پادتن بر علیه پادگان های مربوطه میگردد . Jöhanssen و همکارانش با مطالعه روی گونه های مختلف بیماری هوجکین .

که بیشتر از ۵۰ درصد دارای تیتر مساوی یا بالاتر از ۳۲۰ میباشد (تابلوی شماره ۱) .

تیتر پادتن در بیماران نوع لپروماتوز (LL, BL) افرایشی سبیت به سایر بیماران جذامی (I, II, BT, BB) نشان نمیدهد و حتی در صد بالائی از بیماران مبتلا به سایر انواع جذام تیتر مساوی یا بالاتر از ۶۴۰ : ۱ داشتند (تابلوی شماره ۲) .

بحث :

در مورد بیماران جذامی و این موضوع کما یا اختلال در ایمنی سلولی در بیماران مبتلا به جذام نوع لپروماتوز فقط در مورد پادگان های مربوط به میکوباتری جذام میباشد یا اینکه اختلال بطور وسيعتری وجود دارد ، همه پژوهندگان هم عقیده نیستند (۹) . مطالعه در مورد پاسخهای ایمنی سلولی در انواع گوناگون جذام نسبت به پادگان های متفرقه طی سالهای اخیر مورد توجه بوده و پژوهش های متعدد از جمله واکنش به تزریق یا مالیدن پادگان هادر پوست ، قابلیت پذیرش پیوند ، واکنش لنفوسيتها و ماکروفاژها ، و شمارش و تعیین نوع لنفوسيتها T انجام گرفته است (۳۶ - ۲۰ - ۱۰ - ۹) . عده های

سلولی موارد ابتلاء به سارکوم در حدود ۳۵ بار بیشتر از افراد سالم بوده است (۸) . و در سندرم AIDS نیز بعلت گرفتاری سلولهای نوع T ابتلاء به سرطانها و عفونت با هرپس ویریده ها با میزان بالائی گزارش شده است (۳۵) .

در مطالعه ما لپروماتوز ها نسبت به غیر لپروماتوز ها تیتر بالاتر EB را نشان نداده اند ، ولی ، رویه بیماران جذامی نسبت به کنترلها تیتر بالاتر پادتن داشته اند (نمودار - شماره ۱۶) . بطور یکم در حدود ۵۵ درصد از لپروماتوز ها وغیر لپروماتوز ها دارای تیتر مساوی با بالاتراز ۳۲ هستند : ۱: بوده اند با در نظر گرفتن این موضوع که در بیماران غیر لپروماتوز اختلالی در اینمی سلولی ذر مورد لپرومین و آنتیزن های دیگر نیز مشاهده نمی شود . دلیل اختلاف تیتر پادتن VCA در کل بیماران جذامی و افراد سالم را باید در تغییرات مکانیسم های تنظیمي سیستم اینمی و شاید نقش با سیل جذام بعنوان Adjuvant گه باعث هیپر راکتیویتی می سیستم هومورال گردیده ، جستجو کرد .

Almeida و همکارانش در بررسی با واکسن تیفوئید تیتر آگلوتینین را در بیماران جذامی نسبت به افراد سالم بالاتر نشان نداده اند (۱) . و همینطور افزایش گامالکوبولینها (۹-۲۴) و اوتوفیتی ها ، از جمله پادتن های آنتی نوکلئار ، در جذامیان نسبت به کنترلها گزارش شده است . جالب است که در مطالعه Kelett و همکارانش (۱۵) رابطه ای بین افزایش پادتن EB و پادتن های آنتی نوکلئار در بیماران سرطانی متفرقه مشاهده می شود و به اعتقاد آنان یک اختلال ایمونولوژیک غیر اختصاصی باعث افزایش همزمان پادتن EB و پادتن های آنتی نوکلئار شده است .

خلاصه :

ویروس اپشتین بار (B) عامل بیماری مونونوکلائز عفونی و به احتمال زیاد لنفوم بورکیت و سرطان نازوفارنکس از فامیل هر پس ویریده ها میباشد که خاصیت اختفاء دارد . این ویروس پس از عفونت اولیه در سلولهای لنفاوی باقی میماند و اختلال در سیستم اینمی سلولی باعث فعالیت مجدد و تکثیر آن و افزایش تیتر پادتن در مقابل آنتیزن های این ویروس میگردد . درنتیجه متیر بالای پادتن بر ضد آنتیزن های گوناگون این ویروس ، در بیماری هایی که اختلال اینمی سلولی به مراء دارند ، دیده می شود .

نشان دادند که هر چه بیماری با اختلال در سیستم اینمی سلولی بیشتر همراه باشد تیتر پادتن در مقابل ویروس اپشتین بار بیشتر خواهد بود (۱۳) . پاسخ اینمی در بیماران جذامی به آلدگیهای ویروسی و میزان دفاع در مقابل آنها میتواند یکی از شاخص های اینمی سلولی این بیماران باشد . در این زمینه مطالعات جالب و محدودی انجام گرفته است : از جمله Saha و همکارانش (۳۵) در مطالعه بیماران لپروماتوزی و توبرکولوئیدی با واکسن یادآور آبله نشان دادند که در صد بالاتری از بیماران (در درجه اول لپروماتوز و بعد توبرکولوئید) نسبت به افراد گروه سالم و اکتشاف نوع Major داشته اند . در مورد میزان آلدگی با ویروس هپاتیت B اولین بار Blumberg و همکارانش (۴-۳) افزایش شیوع آنتیزن HB_S را در بیماران جذامی در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند . بعقیده آنان افرادی که از نظر پادگن HB_S مثبت هستند دارای سطح اینمی پائینی می باشند که در نتیجه به جذام و هپاتیت نوع B حساسیت نشان میدهند . گزارش های دیگر نیز در صد آنتیزنی بالاتر را ، بویژه در لپروماتوز ها تأیید کرد (۲) ، ولی ، مطالعات دیگری وجود دارد که در آنها اختلافی از نظر پادگن HB_S بین لپروماتوز و غیر لپروماتوز و گروه کنترل مشاهده نشده است (۱۴-۳۱-۳۲) . میزان آنتیزنی در سرم افراد جذامی و کنترل منطقه بابا باغی ، که در آزمایشگاه ما با روش کانتر الکتروفوروز انجام گرفت ، یکسان و در حدود ۲ درصد بود .

در مورد ویروس اپشتین بار مطالعاتی توسط Papageorgiou و همکارانش در جذام لپروماتوز و جذام توبرکولوئید انجام گرفته (۲۵-۲۶) و در این مطالعه در افراد مبتلا به جذام لپروماتوز ، تیتر پادتن VCA و ویروس EB نسبت به گروه توبرکولوئید بالاتر گزارش شده است . در حالیکه ، در بررسی منطقه بابا باغی گروه لپروماتوز نسبت به گروه غیر لپروماتوز تیتر بالاتری را نشان نمیدهند (تابلوی شماره ۲۵) . بنظر نماید که در این بیماران اختلافی در جواب ایمونولوژیک نسبت به ویروس که باعث تکثیر بیشتر آن در گروه لپروماتوز نسبت به غیر لپروماتوز گردد وجود داشته باشد . باید یاد آور شد که در مورد ویروس سیتومگالو ، که نیز مانند ویروس اپشتین بار جزو هر پس ویریده ها و با خاصیت فرصت طلبی میباشد ، تیتر بالاتری از پادتن این ویروس در بیماران نوع لپروماتوز نسبت به توبرکولوئید دیده نشده (۲۵) و تمايل بیشتر لپروماتوز ها به سرطانها نیز گزارش نشده است (۲۶) . در حالیکه در بیماران مبتلا به اختلال اینمی

بررسی نشان میدهد که بطور کلی تیتر پادتن در بیماران نسبت به کنترل بالاتر میباشد . بیشترین درصد بیماران دارای تیتر ۱۶۰ : ۱ و ۳۲۵ : ۱ بوده اند و درصد بالائی تیتر ۴۵ : ۱ داشته اند (تابلوی شماره ۱) ، در حالیکه ، بیشترین درصد افراد کنترل سالم دارای تیتر ۱:۸۰ و کمتر از ۱:۸۰ بوده اند (نمودار ۱ و ۲) . مقایسه تیتر پادتن در بیماران لپروماتوز (LL, BL, BB) و غیر لپروماتوز (TT, BT) نشان میدهد که لپروماتوزها تیترهای بالاتری نسبت به سایر انواع جذام ندارند (تابلوی شماره ۲) .

نتایج این بررسی افزایشی از نظر تیتر پادتن ویروس اپشتین بار در بیماران لپروماتوز - در مقایسه با سایر اپشتین بار که شود آنرا به اختلافی از نظر واکنش ایمنی در مقابل ویروس EB بین بیماران لپروماتوز و غیر لپروماتوز نسبت داد - نشان نمیدهد . در اینجا عوامل احتمالی ، که در مقایسه با افراد سالم شده ، منجر به ایجاد تیتر بالاتر پادتن ویروس EB در تمام انواع جذام گردیده ، مورد بحث قرار گرفته است .

بیماری جذام از نظر پاتولوژیک و ایمونولوژیک به دونوع اصلی لپروماتوز و توبرکولوئید تقسیم میشود که اختلاف عمده آنها در فقدان واکنش ایمنی سلولی در نوع لپروماتوز نسبت به لپرومین میباشد ؛ نوع توبرکولوئید و دیگر انواع جذام این اختلال را نشان نمیدهد . در نوع لپرماتوز ، فقدان واکنش ایمنی سلولی در مقابل لپرومین بطور اختصاصی و یا در مورد طیف وسیعتری از پادگن ها همیشه مورد سؤوال و بحث بوده است . در صورت ضعف ایمنی نسبت به طیف گسترده ای از پادگن ها باید در این بیماران عفونتها فرست طلب - از جمله ویروس اپشتین بار - زمینه مساعدی برای تکثیر پیدا کند که باعث افزایش تیتر پادتن نسبت به پادگن های گوناگون از جمله آنتیزن کاپسیدی (VCA) این ویروس گردد . به منظور بررسی این موضوع تیتر پادتن آنتیزن کاپسیدی ویروس اپشتین بار با روش ایمونوفلورسانس غیر مستقیم در سرم بیماران جذام لپرماتوزی و دیگران از انواع جذام منطقه باباغی تبریز باهم و گروه کنترل سالم مورد مقایسه قرار گرفت . رویهم ۱۱۵ نمونه سرم از بیماران مبتلا به جذام و ۱۹۹ نمونه از افراد سالم از نظر تیتر پادتن VCA بررسی شدند . نتایج

REFERENCES

- 1 - Almeida, J.O., Brand, H. and Delima, E.G., Int.J.Lep. 32:292, 1964.
- 2 - Ananthakrishnan, R.A., Arndt-Hanser and Walter, H., Humangenetik 16:235, 1972.
- 3 - Blumberg, B.S., Melartin, L., Lechat, M. and Guinto, R., Lancet ii: 173, 1967.
- 4 - Blumberg, B.S., Melartin, L., Guinto, R. and Lechat, M., J.Chron. Dis. 23:507, 1970.
- 5 - Convit, J., Pinardi M.E. and Rojas, F.A., Int.J.Lep. 39:556, 191.
- 6 - Epstein, M.A., Achong, B.G. and Barr, Y.M., Lancet 1:702, 1964.
- 7 - Evans, A.S., Rothfield, N.F. and Niederman, J.C. Lancet 23:167, 1971.
- 8 - Evans, A.S., Yale J.Biol. and Med. 47:113 1974.

از همکاران سازمان مبارزه با جذام که قسمتی از بودجه این طرح را تامین نموده است و از همکاری آقایان دکتر فرج مدبرو دکتر سعید صادقی که در زمینه ایمونولوژیک و تشخیص بالینی و پاتولوژیک بیماران کمکهای شایانی نمودند و نیز خانم آمنه بی نیاز که در انجام آزمونها ما را یاری دادند و همینطور از کلیه همکاران آسایشگاه با با غی تبریز که در انجام این پژوهش مارا یاری داده اند بی نهایت سپاسگزاریم .

- 9 - Godal, T., Prog. Allergy 25:211, 1978.
- 10- Han, S.H., Weiser, R.S. and Kau, S.T., Int. J. Lepr. 39:1.
- 11- Henle, G. and Henle, W., J. Bacteriol. 91:1248, 1966.
- 12- Hesse, J., Andersen, P.H., Levine, P., Ebbesen, P., Halberg, P. and Reisher, J. l. Int. J. Cancer 11:273, 1973.
- 13- Johansson, B. Klein, G. Henle, W. and Henle, G. Int. J. Cancer 6:450, 1970.
- 14- Kelkar, S.S., Niphadkar, K.B., Khare, P.M. and Junnarkar R.V. Bull. Org. Mond. Sante 48:555, 1973.
- 15- Kellett, N., McCormick, K.J. and Trentin, J.J., Infect. Immunity 13:1382, 1976.
- 16- Klein, G., Oncogenesis and Herpesviruses, IARC Scientific publications, Lyon, 2:293, 1975.
- 17- Lim, S.D. and Fusaro, R.M., Int. J. Lepr. 36:144, 1968.
- 18- Lim, S.D., Kiszkiss, D.F., Jacobson, R.R., Choi, Y.S. and Good, R.A., Infect. Immunity 9:394, 1974.
- 19- Miller, G., Niederman, G. and Andrews, L., New Engl. J. Med. 288:229, 1973.
- 20- Mshana, R.N., Haregewoin, A., Harboe, M. and Belehu, A., Int. J. Lepr. 50:3, 1982.
- 21- Nonoyama, M., Huang, C.H., Pagano, J.S., Klein, G. and Singh, S., Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 70:3265, 1973.
- 22- Purtillo, B.T. and Pang, C., Cancer 34:1259, 1975.
- 23- Purtillo, D.T., Sakamoto, K., Barnabei, V., Seeley, J., Bechtold, T., Rogers, G., Yetz, J. and Harada, S. Am. J. Med. 73:49, 1982.
- 24- Papageorgiou, P.S., Sorokin, C., Kouzoutzakoglou, K. and Glade, P.R.N., Nature, 231:47, 1971.
- 25- Papageorgiou, P.S., Sorokin, C., Kouzoutzakoglou, K., Bonoforte, R.J., Workman, P.L. and Glade, P.R.N., Infect. Immunity 7:620, 1973.
- 26- Rea, T.H., Quismorio, F.P., Harding, B., Nies, K.M., Di Saia, P.J., Levan, N.E. and Friou, G.J., Arch. Dermatol. 112:791, 1976.
- 27- Rickinson, A.B., Moss, D.J., Wallace, L.E., Rowe, M., Misko, I.S., Epstein, M.A. and Pope, J.H., Cancer Res. 41:4216, 1981.
- 28- Ridley, D.S. and Jopling, W.H., Int. J. Lepr. 34:255, 1966.
- 29- Ridley, D.S., Bull. Wld. Hlth. Org. 51:451, 1974.
- 30- Saha, K., Mittal, M.M. and Ray, S.N., Infect. Immunity 8:301, 1973.

- 31- Sher, R. Mackay, M.E., Macnab, G.M., Kok, S.H. and Koornhof, H.J. Infect. Immunity 17:1 1977.
- 32- Shwe, I. and Zuckerman, A.J., J.Clin. Pathol. 25:401, 1972.
- 33- Strauch, B., Andrews, L. Siegel, N. and Miller, G, Lancet 1:234, 1974.
- 34- Turk, J.L. and Waters, H.L.F. Clin. Exp. Immunol. 8:363, 1971.
- 35- WHO Chronicle, 37:(N03) 97, 1983.
- 36- Yahr, M.G. intern. J. Dermatol. 21:423, 1982.