

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-22-34>

Вирус Эпштейна–Барр и механизмы молекулярного канцерогенеза

А.Д. Молчанов^{1,2}, А.С. Васильева¹, К.В. Смирнова¹, М.В. Немцова²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2**Контакты:** Артем Дмитриевич Молчанов m.artem.aug@gmail.com

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) широко распространен среди населения планеты и обуславливает возникновение многих злокачественных новообразований человека. Механизм ВЭБ-ассоциированного канцерогенеза заключается в способности вирусных белков и микроРНК вызывать генетические и эпигенетические изменения, которые могут прямо или косвенно стимулировать клеточный рост, ингибируя апоптоз или защищая опухолевые клетки от влияния, оказываемого на них микроокружением и иммунным ответом хозяина, приводить к развитию таких злокачественных новообразований, как лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, рак носоглотки, желудка и др.

В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы канцерогенеза, ассоциированного с ВЭБ, способствующие выживанию этого вируса в клетках хозяина и регулирующие онкобелки. Проанализированы результаты более 500 исследований, проведенных преимущественно в последние 10 лет, из баз данных PubMed, Google Scholar, ResearchGate, Web of Science, РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) и CyberLeninka.

Анализ научной литературы показал, что ВЭБ обладает большим арсеналом механизмов для уклонения от иммунного надзора, что обеспечивает его пожизненную персистенцию в организме человека. Ключевую роль в этом играет экспрессия латентных белков (в частности, EBNA1, LMP1 и LMP2A), которые модулируют сигнальные пути клеток хозяина, подавляют апоптоз и изменяют иммунный ответ. Также установлено, что тип латентности, поддерживаемый в инфицированных клетках, влияет на вероятность злокачественной трансформации. Например, латентность II типа характерна для большинства эпителиальных опухолей, тогда как латентность III типа ассоциирована с лимфомами. Переход из латентной в литическую фазу сопровождается экспрессией белков, способствующих онкогенезу. Особое внимание в литературе уделяется роли онкопротееинов LMP1 и LMP2A, которые активируют PI3K/AKT и JAK/STAT пути, нарушая регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза. ВЭБ-индуцированные опухоли часто характеризуются эпигенетическими изменениями, поддерживающими вирусную персистенцию и рост опухолевых клеток.

Таким образом, ВЭБ способен оказывать мультифакторное влияние на клетку-хозяина, что делает его важным объектом изучения в онковирусологии. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований для уточнения молекулярных механизмов канцерогенеза и разработки таргетных терапевтических подходов к лечению ВЭБ-ассоциированных опухолей.

Ключевые слова: ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр злокачественная опухоль, LMP1, вирус Эпштейна–Барр, патогенез вируса Эпштейна–Барр

Для цитирования: Молчанов А.Д., Васильева А.С., Смирнова К.В., Немцова М.В. Вирус Эпштейна–Барр и механизмы молекулярного канцерогенеза. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(2):22–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-22-34>

Epstein–Barr virus and mechanisms of molecular carcinogenesis

A.D. Molchanov^{1,2}, A.S. Vasilyeva¹, K.V. Smirnova¹, M.V. Nemtsova²¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia**Contacts:** Artem Dmitrievich Molchanov m.artem.aug@gmail.com

Epstein–Barr virus (EBV) is widespread among the human population and underlies development of numerous malignant neoplasms. The mechanism of EBV-associated carcinogenesis is based on the ability of viral proteins and microRNAs to cause genetic and epigenetic changes which can directly or indirectly stimulate cell growth, inhibit apoptosis, and protect

tumor cells from the effects of their microenvironment and the host's immune response. EBV can lead to development of such malignant neoplasms as Burkitt lymphoma, Hodgkin lymphoma, nasopharyngeal, gastric cancer, etc. The review discusses molecular mechanisms of EBV-associated carcinogenesis promoting the virus's survival in the host's cells, and regulating oncoproteins.

The results of more than 500 studies from the PubMed, Google Scholar, ResearchGate, Web of Science, RSCI (Russian Science Citation Index) and CyberLeninka databases performed primarily in the last 10 years were analyzed.

Literature analysis has shown that EBV has a wide variety of mechanisms to avoid immune surveillance which ensures its lifelong persistence in the human body. Expression of latent proteins (in particular, EBNA1, LMP1, and LMP2A) which modulate the host's signaling pathways, suppress apoptosis, and alter the immune response, plays the key role in its survival. Additionally, it was established that the type of latency maintained in the infected cells affects the probability of malignant transformation. For example, type II latency is characteristic of the majority of epithelial tumors, while type III is associated with lymphomas. Transition from latent to lytic phase is accompanied by expression of proteins promoting carcinogenesis. In the literature, special attention is paid to the roles of LMP1 and LMP2A oncoproteins which activate PI3K/AKT and JAK/STAT pathways disturbing regulation of cell proliferation and apoptosis. EBV-induced tumors are often characterized by epigenetic changes supporting persistence of the virus and tumor cell growth.

Therefore, EBV is capable of exerting multifactorial effects on the host cell which makes it an important subject of cancer virology. This confirms the necessity of further studies for refinement of molecular mechanisms of carcinogenesis and development of targeted therapeutic approaches to treatment of EBV-associated tumors.

Keywords: Epstein–Barr virus-associated malignant tumor, LMP1, Epstein–Barr virus, Epstein–Barr virus pathogenesis

For citation: Molchanov A.D., Vasilyeva A.S., Smirnova K.V., Nemtsova M.V. Epstein–Barr virus and mechanisms of molecular carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(2):22–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-2-22-34>

ВВЕДЕНИЕ

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus*, виду Human herpesvirus 4 (HHV-4), является одним из наиболее распространенных в человеческой популяции вирусов, ассоциированных с различными доброкачественными, предраковыми, а также злокачественными новообразованиями (ЗНО). Доля взрослого населения, инфицированного ВЭБ, достигает 95 %. Инфицированность ВЭБ увеличивается с возрастом: в 1–5 лет она составляет 69,9 %, в 20–25 лет – до 96 % [1]. Первичное инфицирование чаще всего происходит в детском возрасте и обычно протекает бессимптомно, однако в подростковом возрасте в 35–50 % случаев оно может привести к возникновению инфекционного мононуклеоза.

Злокачественные новообразования, связанные с ВЭБ, делятся на опухоли лимфоидного и эпителиального происхождения [2]. Помимо лимфомы Беркитта, к ВЭБ-ассоциированным опухолям лимфоидного происхождения относят лимфому Ходжкина, диффузную крупноклеточную В-клеточную, экстра-нодальную Т/НК-клеточную лимфомы, а также более редко встречающуюся плазмобластическую первично выпотную лимфому [3]. ВЭБ-ассоциированными ЗНО эпителиального происхождения являются рак желудка (РЖ) и рак носоглотки (РНГ) [4]. Кроме того, согласно результатам недавно проведенных систематического обзора и метаанализа, между инфекцией ВЭБ и риском развития рака молочной железы также существует ассоциация [5]. С ВЭБ связывают и развитие ряда других опухолей эпителиального происхождения, к которым относятся лимфоэпителиальная карцинома

слюнных желез, лимфоэпителиомоподобная карцинома легкого, почечно-клеточная карцинома, рак щитовидной железы, шейки матки, мочевого пузыря и лейомиомы/лейомиосаркомы у больных с ослабленным иммунитетом (рис. 1) [6]. Важно отметить, что прямое инфицирование ВЭБ нормальных эпителиальных клеток не приводит к их злокачественной трансформации, что указывает на сложный механизм канцерогенеза при этих типах рака [7].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. в мире зарегистрированы 120 434 случая РНГ и 73 428 случаев смерти от этой патологии [8]. В географических регионах с высокой заболеваемостью РНГ, таких как южные провинции Китая, страны Юго-Восточной Азии и Северной Африки, с ВЭБ связано более 95 % случаев РНГ. Однако в регионах с низким уровнем заболеваемости ВЭБ-ассоциированный РНГ регистрируют значительно реже (75 % случаев). Это обусловлено тем, что в данных регионах неороговевающий недифференцированный РНГ, ассоциированный с ВЭБ, встречается реже [9]. В последние годы заболеваемость РНГ в Австралии и США растет из-за высокой иммиграции населения в эти страны из Азии, что подчеркивает важность исследования новообразований, связанных с ВЭБ [10].

Еще одной социально значимой злокачественной нозологией, ассоциированной с ВЭБ, является РЖ. В 2022 г. в мире выявлены 968 784 новых случая РЖ и 660 175 смертей, связанных с ним [11]. Несмотря на общее снижение заболеваемости и смертности от РЖ в экономически развитых странах, данная патология по-прежнему занимает 5-е место по этим показателям среди онкологических заболеваний [12]. Частота

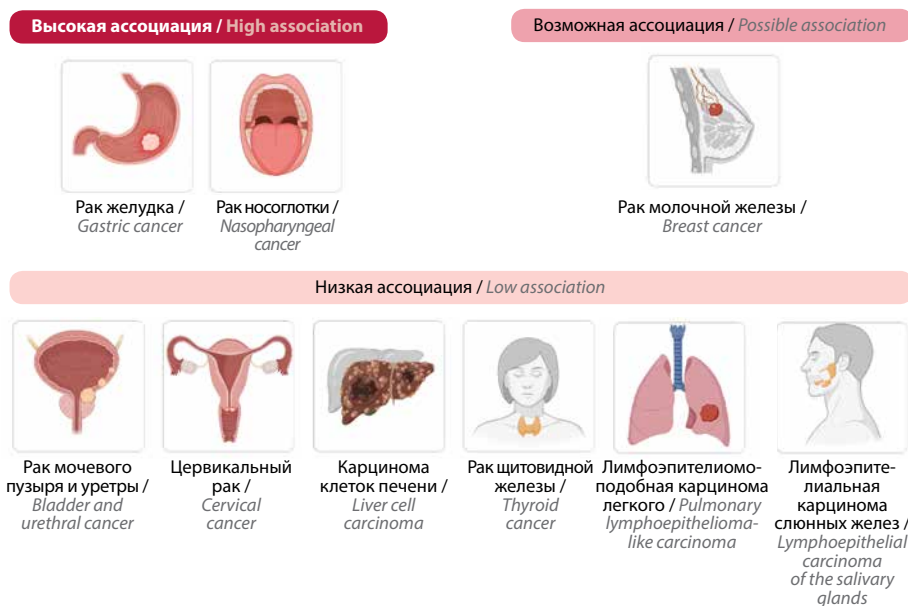


Рис. 1. Злокачественные новообразования разной степени ассоциации с вирусом Эпштейна–Барр

Fig. 1. Malignant neoplasms of varying degrees of association with Epstein–Barr virus

ВЭБ-ассоциированного РЖ в Северной и Южной Америке составляет 11,49 (8,46–15,43) %, в других странах — 8,7 (7,73–9,92) % [13]. Результаты анализа данных 4599 больных РЖ из Азии, Европы и Латинской Америки показали, что ВЭБ-положительный РЖ характеризуется лучшим прогнозом по сравнению с ВЭБ-отрицательным РЖ: средняя выживаемость составляет 8,5 и 5,3 года соответственно [14]. Это указывает на наличие причинно-следственной связи между ВЭБ и РЖ и свидетельствует о различных механизмах канцерогенеза и клинических исходах при этих типах РЖ.

Исследования последних лет показали, что опухолевые клетки, инфицированные ВЭБ, могут постоянно выделять экзосомы, содержащие вирусные белки или нуклеиновые кислоты. Экзосомы, являясь важным компонентом микроокружения опухоли, представляют собой векторы, с помощью которых опухолевые клетки могут стать источником онкогенов, воздействующих на клетки-мишени [15]. Стало известно, что экзосомы, выделяемые из ВЭБ-ассоциированных опухолей, оказывают на неинфицированные клетки не только опухолестимулирующее действие передаваемыми через хромосомы вирусными белками и нуклеиновыми кислотами, но и иммуносупрессивный эффект [16]. Более того, они способны проникать в циркулирующие жидкости и распространяться по всему организму. Технология разделения экзосом по функциональным свойствам постепенно развивается, и они стали использоваться в молекулярно-таргетной терапии в качестве новых носителей для доставки лекарств в опухоли [17]. Ожидается также, что экзосомы станут новым биомаркером или терапевтической мишенью при новообразованиях, ассоциированных с ВЭБ.

Несмотря на широкое распространение ВЭБ и его связь с развитием различных опухолей, универсальных и специфических методов противовирусной терапии пока не существует, а вакцины еще находятся в стадии разработки. Поэтому для эффективной борьбы с этими опухолями необходимо всесторонне изучать механизмы канцерогенеза, ассоциированного с ВЭБ.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР

Вирион ВЭБ состоит из липопротеиновых капсул и икосаэдрического нуклеокапсида, включающего 162 капсомера. Его диаметр составляет около 150–170 нм. Вирусный геном включает двухцепочечную ДНК длиной около 170 т.п.н., которая кодирует 85 генов [18]. Геном ВЭБ также содержит серию терминальных прямых повторов размером 0,5 т.п.н. на его обоих концах и внутренние повторяющиеся последовательности. Они служат для разделения генома на короткие и длинные уникальные домены последовательностей, которые обладают большей кодирующей способностью [19]. Уникальная длинная область генома ВЭБ содержит многочисленные открытые рамки считывания (ORF), кодирующие различные вирусные белки (рис. 2). Эта область обеспечивает способность ВЭБ реплицироваться и экспрессировать свои гены как в латентной, так и в литической фазах, а также кодирует белки, необходимые для репликации вирусной ДНК и производства структурных белков вируса, включая ферменты, участвующие в синтезе и обработке ДНК, такие как ДНК-полимераза и геликаза. Уникальная короткая область генома ВЭБ окружена внутренними повторяющимися последовательностями,

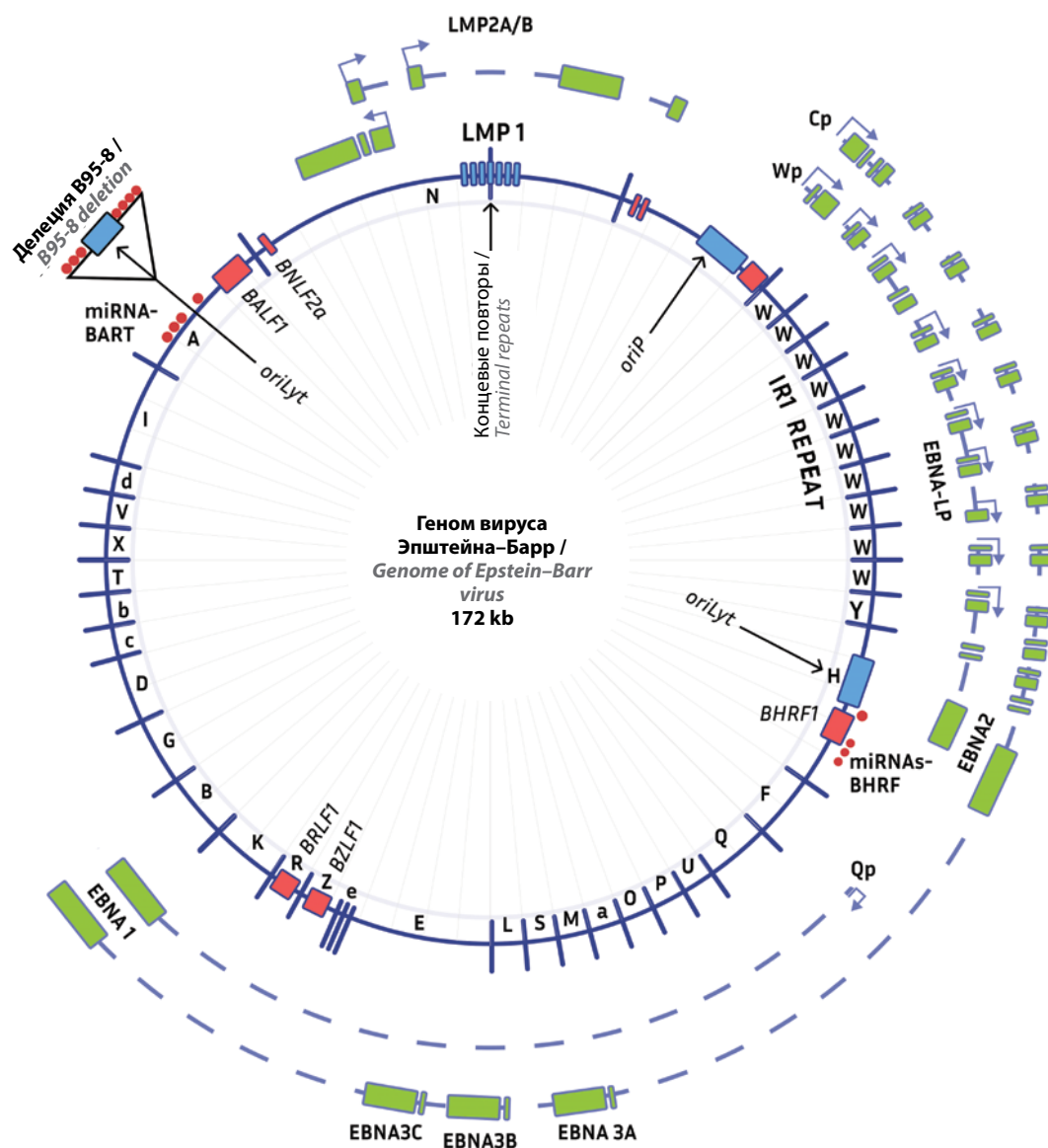


Рис. 2. Геномная организация вируса Эпштейна–Барр [20]

Fig. 2. Genomic organization of the Epstein–Barr virus [20]

которые играют роль в регуляции экспрессии генов и стабильности генома. Эта область включает гены, участвующие в регуляции вирусной транскрипции и уклонения от иммунного ответа.

Жизненный цикл ВЭБ условно разделяют на 3 стадии: этап заражения, латентный период и литический цикл, который может быть представлен стадиями реактивации и репликации.

Этап заражения начинается с попадания ВЭБ в организм, чаще всего через слюну или загрязненные слюной предметы. Вирус проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта, включая миндалины и слюнные железы, и инициирует литическую фазу инфекции, в которой происходит его репликация [20]. Этому процессу способствует связывание

гликопротеина вирусной оболочки gp350/220 с рецептором CR2/CD21 эпителиальных клеток [21].

На стадии реактивации вирус из латентного состояния вступает в литический цикл, который инициируется экспрессией так называемых ранних генов *BZLF1* и *BRLF1*, кодирующих белки, необходимые для репликации вируса [22]. Ген *BZLF1* кодирует белок ZEBRA (Zta), который взаимодействует с ферментами, модифицирующими гистоны для изменения структуры хроматина. Также ZEBRA влияет на экспрессию вирусных генов и способствует делению клеток, что необходимо для репликации вируса [23, 24]. Ген *BRLF1* кодирует белок Rta (replication transactivator), активирующий гены, участвующие в репликации ДНК и сборке вирусных частиц, а также подавляет иммун-

ный ответ [25]. Еще одним ранним геном, экспрессируемым во время литического цикла, является *BNLF2a*, продукт которого позволяет вирусу проникать в ядро, где происходит большая часть его репликации. Этот ген взаимодействует с ферментами, модифицирующими гистоны, потенциально изменяя структуру или доступность хроматина [26]. Экспрессируемый в начале литического цикла ген *BCRF1* является гомологом человеческого интерлейкина 10 и отвечает за уклонение вируса от иммунного ответа [26].

Переход от латентной фазы к литической может произойти под воздействием различных факторов, таких как подавление иммунитета, воспаление или гормональные нарушения. Во время литической фазы происходит репликация вирусной ДНК, последняя упаковывается в вирусные белки внутри клетки-хозяина. Сформированные вирусные частицы затем лизируют клетку-хозяина с высвобождением новых вирусных частиц, способных инфицировать и другие клетки-мишени [27].

Таким образом, жизненный цикл ВЭБ представляет собой сложный, многостадийный процесс, включающий взаимодействие с иммунной системой хозяина. Это позволяет вирусу сохраняться в организме на протяжении всей жизни хозяина с периодами латентности и потенциальной реактивации.

ЛАТЕНТНЫЕ МЕМБРАННЫЕ БЕЛКИ

В латентной фазе геном ВЭБ сохраняется в виде эписомы в ядре клетки-хозяина, где он экспрессирует ряд латентных белков, включая ядерные (EBNA) и латентные мембранные (LMP) белки. Латентные белки играют ключевую роль в сохранении (персистенции) вируса в организме хозяина в активном состоянии, обеспечивая его онкогенный потенциал [27].

EBNA. В состав EBNA входят 6 ядерных белков: EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C и EBNA-LP. EBNA1 — это ДНК-связывающий фосфопротеин, необходимый для репликации и поддержания генома ВЭБ в эписомальном состоянии в латентно инфицированных клетках [28].

EBNA1 — белок, присутствующий во ЗНО, связанных с ВЭБ. Он играет решающую роль в поддержании вируса в латентной фазе, регулирует синтез генома ВЭБ и транскрипцию вирусных генов. EBNA1 — единственный белок ВЭБ, необходимый для репликации и разделения вирусной эписомы во время латентной инфекции (рис. 3). Он связывается с источником репликации (oriP), направляя клеточный ДНК-полимеразный аппарат для репликации вирусной эписомы, сохраняя вирусный геном в делящихся клетках вирусносителя [29].

EBNA2 — транскрипционный коактиватор, координирующий экспрессию вирусных генов во время латентности III типа, а также трансактивирующий многие клеточные гены. При этом он играет большую роль в immortalization клеток [30]. EBNA2 в первую

очередь служит для повышения регуляции экспрессии вирусных и клеточных генов. Среди них CD23 (поверхностный маркер активированных В-клеток), *c-Myc* (клеточный протоонкоген) и вирусный промотор EBNA-C [31].

EBNA-LP, также известный как EBNA5, является одним из первых вирусных белков, продуцируемых во время заражения В-клеток ВЭБ [32]. Он взаимодействует с EBNA2, чтобы перевести покоящиеся В-лимфоциты в фазу клеточного цикла G1 [33] путем образования молекулярного комплекса с белками-супрессорами ретинобластомы и p53 [34].

EBNA3A, EBNA3B и EBNA3C являются регуляторами транскрипции генов клеток-хозяев [35]. EBNA3A и EBNA3C необходимы для immortalization клеток. EBNA3C функционирует как онкопротеин, который направляет прогрессию клеточного цикла через точку рестрикции фазы G1 [36]. Также он увеличивает экспрессию LMP1 [26, 37].

LMP. Двумя ключевыми латентными мембранными белками являются LMP1 и LMP2. Образованный путем спонтанной кластеризации в мембране трансмембранный белок LMP1 конститутивно имитирует активный рецептор фактора некроза опухоли (TNF), обеспечивая выживание и пролиферацию инфицированной клетки. LMP2A действует как функциональный гомолог В-клеточного рецептора (BCR), защищая В-клетки с пониженной экспрессией BCR от апоптоза и обеспечивая персистенцию вируса [26].

LMP1 на протяжении всего жизненного цикла вируса играет ключевую роль в патогенезе ВЭБ-ассоциированного канцерогенеза, нарушая, перепрограммируя и регулируя широкий спектр клеточных механизмов и функций организма-хозяина [38].

На основании полиморфизма гена *LMP-1* выделены 7 штаммов ВЭБ: Alaskan (AL), China1, China2, China3, B95.8, Mediterranean (Med +/-) и North Carolina (NC) [39].

Сигнальная область LMP1 содержит 3 сайта (3 карбокситерминальные активирующие области): STAR1 (194–232 а.о.), STAR2 (351–386 а.о.) и STAR3 (275–330 а.о.), которые напрямую взаимодействуют с некоторыми клеточными факторами и активируют сигнальные пути транскрипционного ядерного фактора κ B (NF- κ B), N-терминальной киназы c-Jun (JNK), p38 MAPK, JAK/STAT и PI3K/Akt, которые участвуют в регуляции клеточного цикла [40].

Карбокситерминальная область LMP1 содержит домены, связанные с рецептором TNF (TRAF), которые активируют сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции (STAT), янус-киназы (JAK) и пути NF- κ B для выживания и роста клеток [41].

Показано, что 5 онкопротеинов ВЭБ и ряд вирусных микроРНК необходимы для превращения первичных В-клеток в непрерывно пролиферирующие лимфобластоидные клеточные линии [42]. Из этих белков только LMP1 трансформирует фибробласты грызунов

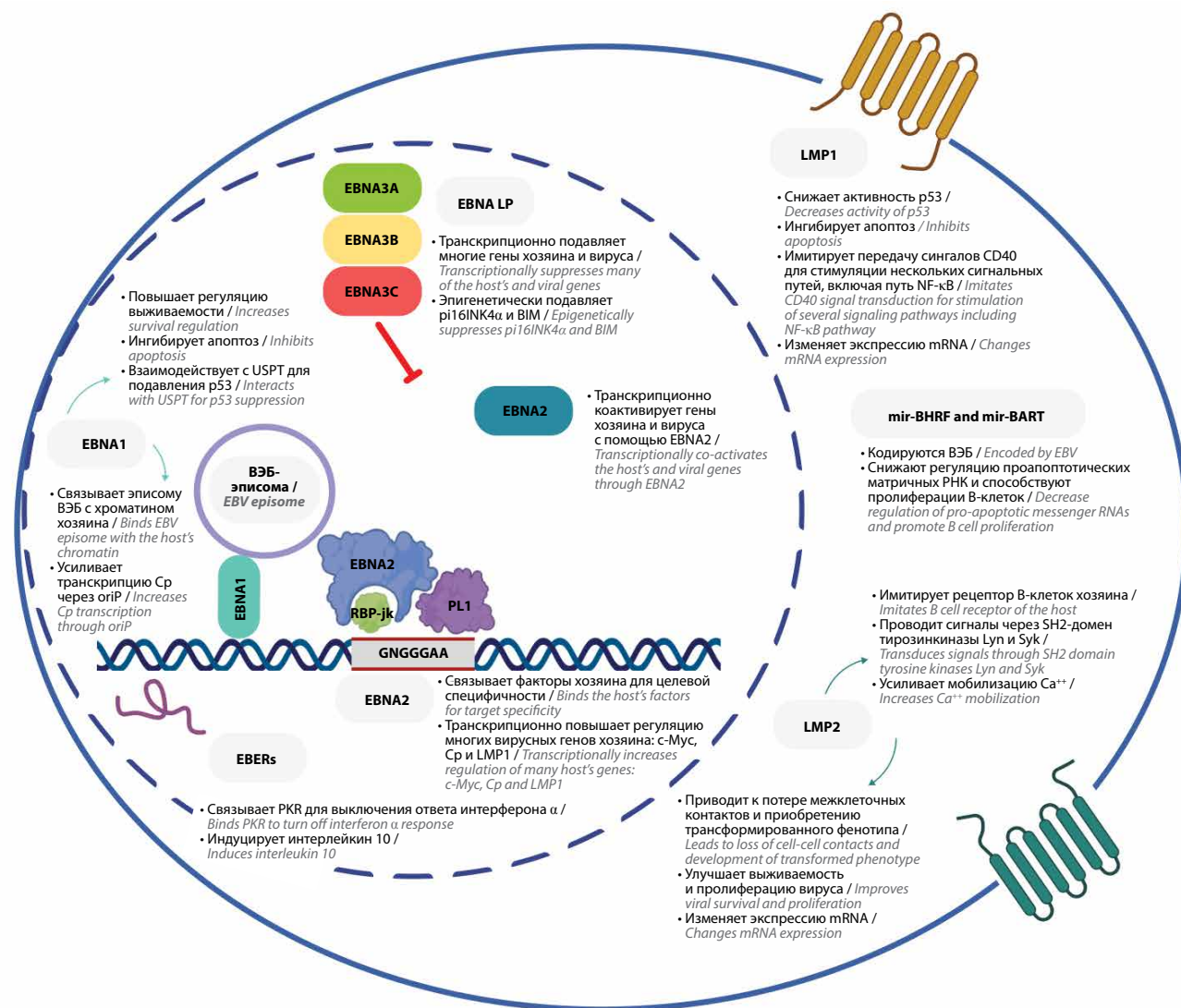


Рис. 3. Функции латентных белков в патогенезе вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). PKR – протеинкиназа R; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор κB [20]

Fig. 3. Functions of latent proteins in the pathogenesis of Epstein–Barr virus (EBV). PKR – protein kinase R; NF- κ B – nuclear factor κ B

и вызывает у мышей В-клеточное лимфопролиферативное заболевание [43]. LMP1 активно экспрессируется при лимфомах, связанных с иммуносупрессией, включая посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания и лимфому Ходжкина [40].

Обнаружено, что LMP1 усиливает образование микроядер в эпителиальных клетках человека RHEK-1 и LMP135 в присутствии или в отсутствие блеомицина — агента, повреждающего ДНК. Микроядра — ядра небольшого размера, возникающие из ацентрических хроматид или фрагментов хромосом. Образование микроядер связано с хромосомными перестройками и широко используется для измерения повреждений хромосом. Экспрессия LMP1 усиливает как спонтанное, так и индуцированное блеомицином образование микроядер, вызванное повреждением ДНК [44].

Ген *LMP2* кодирует 2 белка: LMP2A и LMP2B. Они являются интегральными мембранными белками,

которые различаются по NH₂-терминальным доменам. LMP2A несет дополнительный, состоящий из 118 аминокислотных остатков домен, закодированный в экзоне 1, тогда как экзон 1 LMP2B является некодирующим. NH₂-терминальный домен LMP2A представляет собой цитоплазматический домен и содержит иммунорецепторный мотив активации на основе тирозина [45].

LMP2 является одним из немногих вирусных белков, экспрессируемых в эпителиальных клетках желудка, инфицированных ВЭБ. Он усиливает экспрессию ДНК-(цитозин-5)-метилтрансферазы-1 (DNMT1) – ключевой метилтрансферазы, подавляя ферменты транслокации 10–11 (Ten-Eleven Translocation/TET) TET1 и TET2, которые являются важными деметилирующими ферментами [46, 47]. ДНК-метилтрансферазы ответственны за добавление метильной группы к 5'-углеродному положению цитозина с образованием 5-метилцитозина (5-mC), что приводит к подавлению транскрипции [48]. Затем

ферменты TET преобразуют 5-метилцитозин в метки 5'-гидроксиметилирования, которые могут запускать дальнейшее гидроксирование или обеспечивать активное деметилирование с помощью механизма репарации ДНК, что приводит к активации транскрипции. На клеточных линиях РЖ, инфицированных ВЭБ, *in vitro* показано, что подавление TET2 с помощью shRNA (small hairpin RNA) увеличивает общее количество чувствительных к метилированию генов, тем самым способствуя метилированию *de novo* [46].

Кроме того, LMP2 способствует выживанию клеток за счет повышения экспрессии сурвивина и активации сигнального пути NF-κB, а также активации канонической передачи сигналов Wnt через β-катенин [49].

EBER1 и EBER2. EBER1 и EBER2 представляют собой неполиаденированные, неэкспированные, некодирующие РНК, состоящие из 167 и 172 нуклеотидов соответственно. Они в изобилии экспрессируются почти во всех инфицированных ВЭБ клетках. EBER1 и EBER2 в дополнение к 2 LMP экспрессируются во всех типах латентности [50]. EBERs вовлечены в индукцию аутокринных факторов роста и поддержание злокачественного фенотипа клеток лимфомы Беркитта, что подтверждает потенциальную роль этих РНК в онкогенезе.

ВИРУСНЫЕ микроРНК

МикроРНК представляют собой одноцепочечные РНК размером 19–25 нуклеотидов, полученные из транскриптов, имеющих структуры «стебель — петля» [51]. Они выполняют разнообразные функции, включая регуляцию клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза. МикроРНК могут также функционировать как супрессоры опухолей или онкогены [52]. МикроРНК, кодируемые ВЭБ, являются ключевыми элементами в установлении латентной фазы и уклонении от иммунного ответа. В ответ на иммунную реакцию организма микроРНК ВЭБ могут ингибировать экспрессию, презентацию вирусных антигенов и иммунную активность, помогать клеткам-хозяевам избегать иммунной реакции и обеспечивать условия для дальнейшего иммортализованного онкогенеза клеток-хозяев [53]. Обнаружено, что ВЭБ-miR-BART6-5p ингибирует экспрессию EBNA2, а ВЭБ-miR-BHRF1 коактивированного антигена EBNA2 — экспрессию EBNA-LP. Это предполагает, что EBNA и EBNA-LP могут регулироваться микроРНК ВЭБ для избегания иммунного ответа и поддержания латентного периода ВЭБ [53].

Показано, что при РЖ микроРНК ВЭБ играют большую роль в возникновении и прогрессировании заболевания. При РЖ уровни miR-BART6-5p и miR-BHRF1 повышаются, что коррелирует с худшими показателями выживаемости. Эти микроРНК подавляют экспрессию вирусных антигенов и ингибируют иммунный ответ, способствуя развитию и прогрессированию РЖ [54].

ТИПЫ ЛАТЕНТНОСТИ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР

В латентном периоде ВЭБ находится в В-клетках памяти иммунной системы. Существует несколько типов латентности, которые различаются характером экспрессии вирусных генов и классифицируются на основе экспрессии белков EBNA и LMP. Эти формы экспрессии генов эпигенетически стабильны, т. е. сохраняются в течение нескольких клеточных делений и, как правило, соответствуют отдельным первичным транскриптам, которые иницируются разными вирусными промоторами. При латентности I типа EBNA1 транскрибируется, начиная с Qp в BamHI/Q-области генома ВЭБ, в то время как при латентности III типа полицистронная матричная РНК белков EBNA транскрибируется, начиная с Cp, расположенного в BamHI-C-области генома ВЭБ [55]. При латентности III типа вирус экспрессирует 6 ядерных антигенов ВЭБ — EBNA: EBNA-LP, -1, -2, -3a, -3b и -3c, а также 3 латентных мембранных белка — LMP1, LMP2A и 2B. Латентность II типа характеризуется экспрессией EBNA1, LMP1 и LMP2A, I типа — экспрессией только EBNA1. Существует также латентность 0-го типа, при которой экспрессия вирусных белков может отсутствовать или экспрессируется только LMP2A [29] (рис. 4). Эти типы связаны с различными формами ЗНО (рис. 5). Латентность I типа связана с лимфомой Беркитта, а при лимфомах Ходжкина и Т-клеточных лимфомах обычно наблюдается латентность II типа, при котором экспрессируются EBNA1 и 3 латентных мембранных белка (LMP1, 2A и 2B) [56]. Хотя большинство ВЭБ-положительных лимфом Беркитта имеют латентность I типа, некоторые линии клеток опухоли во время культивирования *in vitro* демонстрируют латентность III типа, например клетки Раджи [38]. Инфекция ВЭБ не вызывает клональную экспансию в первичных эпителиальных клетках, все эпителиальные новообразования, ассоциированные с ВЭБ (кроме РЖ, для которого характерен смешанный тип латентности), демонстрируют экспрессию вирусных белков, характерных для латентности II типа [16, 57] (см. рис. 4).

Вирус Эпштейна–Барр может устанавливать тип латентности в инфицированных клетках посредством нескольких паттернов, каждый из которых характеризуется экспрессией уникального набора вирусных белков. При РЖ наиболее распространена латентность I типа, при которой экспрессируется только ограниченный набор вирусных генов. Сюда входят *EBNA1*, *EBER*, *BART* (двунаправленные алгоритмические повторяющиеся транскрипты) и иногда *LMP2A*. Экспрессия этих генов может привести к различным клеточным изменениям, таким как иммортализация инфицированных клеток, уклонение от апоптоза и модуляция клеточных сигнальных путей, что способствует развитию онкогенеза [13].

Виды латентности / Types of latency				
Латентность 0 / Latency 0	Латентность I / Latency I	Латентность IIa / Latency IIa	Латентность IIb / Latency IIb	Латентность III / Latency III
EBERs	EBERs	EBERs	EBERs	EBERs
	BARTs	BARTs	BARTs	BARTs
	EBNA	EBNA1	EBNA-LP	EBNA-LP
		LMP1	EBNA3	EBNA3
		LMP2	EBNA2	EBNA2
			EBNA1	EBNA1
				LMP1
				LMP2
Ассоциированные злокачественные новообразования / Associated malignant neoplasms				
ВЭБ ⁺ -РЖ, лимфома Беркитта / EBV ⁺ -GC, Burkitt lymphoma		ВЭБ ⁺ -РЖ, ВЭБ ⁺ -РН, диффузная В-крупноклеточная лимфома, классическая и узловая лимфомы Ходжкина / EBV ⁺ -GC, EBV ⁺ -NC, diffuse large B cell lymphoma, classical and nodular Hodgkin lymphoma		Диффузная В-крупноклеточная лимфома / Diffuse large B cell lymphoma

Рис. 4. Латентные программы с характерной экспрессией вирусных генов и ассоциированными с ними злокачественными новообразованиями. ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; РЖ – рак желудка; РН – рак носоглотки

Fig. 4. Latent programs with characteristic expression of viral genes and associated malignant neoplasms. EBV – Epstein–Barr virus; GC – gastric cancer; NC – nasopharyngeal cancer

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/АКТ, NF-κB и STAT играют ключевую роль в обеспечении способностей вируса переходить в латентное состояние, уклоняться от иммунного ответа и таким образом стимулировать канцерогенез. Сигнальный путь МАРК принимает участие в таких клеточных процессах, как пролиферация, дифференцировка и апоптоз [58]. Регуляция данного пути осуществляется с помощью LMP1 (см. рис. 5), который стимулирует сигнальный путь ERK-МАРК в эпителиальных клетках посредством каскада Raf-МЕК-ERK-МАРК, независимо от Ras, что приводит к трансформации и выживанию инфицированных клеток. Ингибирование пути p38 МАРК, вызывающего апоптоз и предотвращающего реактивацию ВЭБ в клетках лимфомы Беркитта, необходимо для поддержания жизнеспособности клеток во время реактивации вируса [59].

Путь NF-κB регулирует иммунный ответ, воспаление, рост и выживание клеток с помощью активации LMP1, который является мощным активатором как канонических, так и неканонических путей NF-κB. Конститутивная активация NF-κB ВЭБ приводит к онкогенезу, благодаря стимуляции экспрессии антиапоптотических генов и факторов, которые способствуют уклонению от иммунного ответа и пролиферации клеток [60]. Это особенно важно для ассоциированных с ВЭБ ЗНО, в которых активация NF-κB приводит к повышенной экспрессии генов, подавляющих апоптоз и способствующих ангиогенезу и метастазированию [61]. Путь NF-κB взаимодействует с другими сиг-

нальными путями, такими как PI3K/АКТ и JAK/STAT, что вызывает трансформацию клеток хозяина и способствует поддержанию латентного состояния.

Путь PI3K/АКТ – еще один ключевой сигнальный каскад, используемый ВЭБ для стимулирования онкогенеза и воздействия на клеточные процессы. LMP1 и LMP2A являются активаторами сигнального пути PI3K/АКТ, ведущего к увеличению выживаемости и пролиферации инфицированных клеток, что достигается за счет повышения уровня антиапоптотических белков и регуляторов клеточного цикла [62]. Также LMP1 и LMP2A стимулируют ангиогенез посредством сигнального каскада PI3K/АКТ/фактор, индуцируемый гипоксией 1α (HIF-1α)/CCL5, который имеет решающее значение для роста и метастазирования опухоли [63].

Путь передачи сигналов и активации транскрипции STAT играет большую роль в трансляции информации от внеклеточных сигналов к ядру клетки, что приводит к изменениям в экспрессии генов. LMP1 может активировать сигнальный путь JAK/STAT, способствуя экспрессии белков выживания, таких как лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), Bcl-xL и COX-2, которые участвуют в уклонении от иммунного ответа и антиапоптотических процессах. Эпигенетические изменения сигнального пути STAT приводят к аномальной активации и развитию онкогенеза [64].

Все вышеупомянутые сигнальные пути взаимосвязаны и работают сообща, содействуя онкогенезу, путем сохранения вируса и уклонения от иммунного ответа. При этом LMP1 и LMP2A играют ключевую

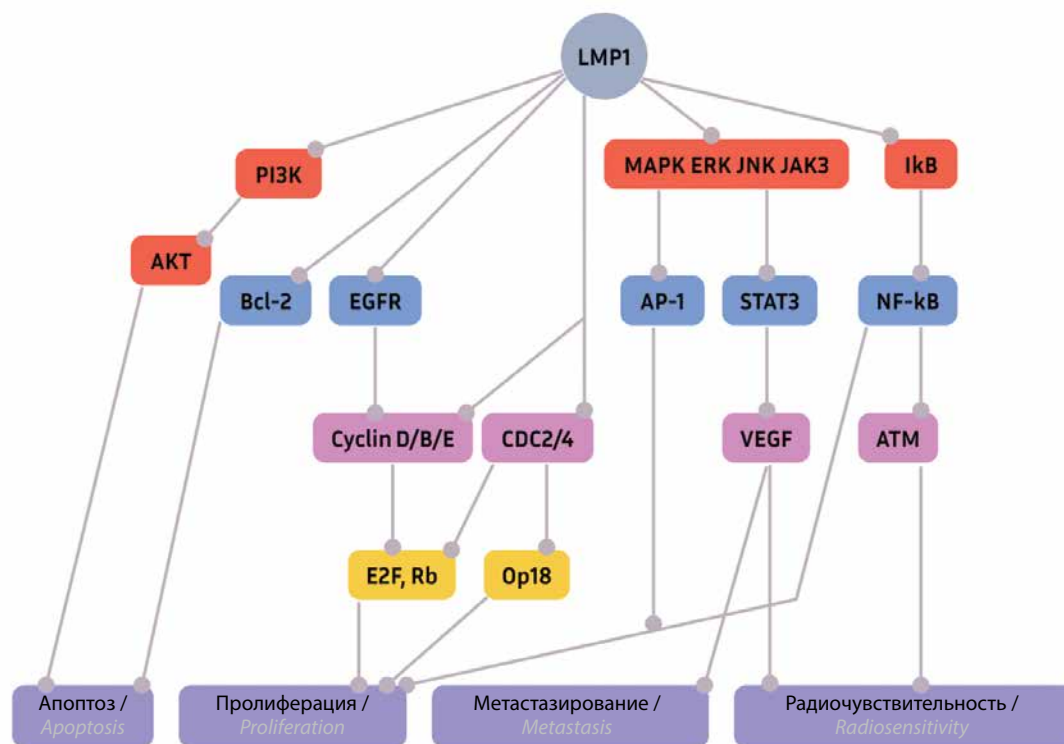


Рис. 5. Молекулярные взаимодействия и сигнальные пути LMP1 в канцерогенезе
Fig. 5. Molecular interactions and signaling pathways of LMP1 in carcinogenesis

роль в активации данных путей, обеспечивающих усиление выживаемости, пролиферации и трансформации клеток.

Для эффективного роста опухолей необходимо достаточное кровоснабжение, за что отвечает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — сигнальный белок, который играет ключевую роль как в васкулогенезе, так и в ангиогенезе. В первую очередь этот фактор известен своей способностью повышать проницаемость сосудов и стимулировать рост эндотелиальных клеток [65]. Функционирование VEGF осуществляется посредством взаимодействия с рецепторами эндотелиальных клеток, что способствует их пролиферации и миграции. ВЭБ значительно повышает экспрессию VEGF в клетках хозяина, стимулируя ангиогенез опухоли несколькими способами. В частности, LMP1 активирует различные сигнальные пути, в том числе NF-κB и AP-1, которые усиливают транскрипцию VEGF [66]. LMP1 и LMP2A активируют сигнальный каскад PI3K/AKT/мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к стабилизации и активации HIF-1α, напрямую регулирующего экспрессию VEGF. ВЭБ может влиять на экспрессию HIFs, которые являются важнейшими регуляторами VEGF в условиях низкого содержания кислорода. Взаимодействие между белками ВЭБ и HIFs способствует ангиогенезу, опосредованному VEGF [66].

Переключение латентного и литического состояний имеет важное значение для патогенеза ВЭБ. Этот

процесс регулируется несколькими промоторами вирусного генома, в частности промоторами W, C и Q. Промоторы W (Wp) и C (Cp) играют большую роль в установлении и поддержании латентности. Промотор W является одним из первых промоторов, активируемых во время инфицирования ВЭБ. Он регулирует экспрессию белков EBNA2, необходимых для трансформации клеток в пролиферирующие лимфоциты, что ведет к закреплению вируса в иммунной системе хозяина. По мере развития инфекции осуществляется переход от Wp к Cp [67]. Промотор C является основным фактором, регулирующим экспрессию белка EBNA при латентности III типа, которая связана с пролиферацией инфицированных клеток и характерна для людей с ослабленным иммунитетом. Промотор Q (Qp) активируется при латентности I типа, стимулирует экспрессию EBNA1, способствует ускользанию от иммунного ответа, позволяя вирусу сохраняться в В-клетках памяти и формируя долговременную латентную инфекцию [68]. Активность промоторов контролируется эпигенетическими механизмами, включая метилирование ДНК и модификацию гистонов. При латентности I типа промоторы Cp и Wp гиперметилированы и неактивны, в то время как Qp остается неметилированным и активным. Пространственная организация генома ВЭБ играет большую роль в выборе промотора. Эхансер OriP образует петли с Qp или Cp, опосредованные фактором связывания CCCTC (CTCF), влияя на тип латентности [69].

Хотя промоторы в первую очередь связаны с латентной фазой, их регуляция также ассоциирована с переходом от латентного состояния к литическому. Переход, включающий изменение использования промоторов, необходим для репликации вируса и производства новых вирионов, что может привести к распространению вируса и потенциально вызвать проявления болезни.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Метилирование ДНК является одним из основных эпигенетических механизмов в канцерогенезе ВЭБ. Доказано, что самый высокий уровень гиперметилирования клеточной ДНК наблюдается при карциноме желудка, ассоциированной с ВЭБ, а также при ВЭБ-положительных лимфоме Беркитта и РНГ, но в меньшей степени [47]. Сразу после заражения клеток происходит кратковременная низкоуровневая экспрессия вирусных генов из неметилированного генома ВЭБ. Однако вирусный геном быстро подвергается метилированию ДНК в CpG-мотивах и переходит в одну из нескольких форм латентности с ограниченной экспрессией вирусных генов [70]. В течение латентной фазы около 90 % генов ВЭБ не экспрессируются ни в одном из типов лимфом и карцином, ассоциированных с ВЭБ. Это относится и к генам, отвечающим за экспрессию белков, которые вызывают наибольший иммунный ответ Т-клеток (семейство EBNA 2 и 3) [71]. Кроме того, гены литического цикла (особенно *BZLF1*, *BRLF1*, *BMRF1* и *BMLF1*), обладающие высокой иммунной активностью, также неактивны [72]. Геном ВЭБ содержит множество вызывающих иммунный ответ генов, которые часто подавляются гиперметилированием ДНК. Примером наиболее важных гиперметилированных промоторов генов являются промоторы, участвующие в регуляции клеточного цикла (p14ARF, p15, p16INK4A и p73), репарации ДНК (hMLH1, MGMT и GSTP1), клеточной адгезии и метастазировании (CDH1, TIMP1 и TIMP3), апоптозе (DAPK и bcl-2) и передаче сигналов (APC, PTEN и RASSF1A) [72]. Установлено *de novo*, что метилирование клеточной ДНК происходит в течение нескольких дней после заражения ВЭБ при участии генов *LMP1* и *LMP2A*. *LMP1* активирует экспрессию метилтрансфераз, способствуя как инициации, так и поддержанию изменений в процессе метилирования ДНК [73]. *LMP2A* вызывает усиление экспрессии метилтрансферазы и снижение экспрессии гена *TET*, что приводит к увеличению метилирования ДНК при онкопатологиях, ассоциированных с ВЭБ [71].

Еще одним эпигенетическим процессом является модификация гистонов, представляющая собой посттрансляционное изменение их хвостов, которое в основном происходит по остаткам лизина и аргинина. Высокий уровень триметилирования H3K4 (H3K4me3) или ацетилирования H3K27 (H3K27ac) в промоторах необходим для нормального развития и дифференци-

ровки тканей, в то время как мутации этих модуляторов и aberrации модификаций гистонов связаны с развитием ЗНО [74]. Модификации гистонов включают метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоилирование. Модификации гистонов регулируют доступность ДНК-метилтрансферазы, белков комплекса PcG и факторов транскрипции, а также служат связующим звеном между метилированием ДНК и активностью промотора CpG [75]. Ацетилирование гистонов приводит к дестабилизации хроматина, что делает открытой структуру промотора, благодаря чему он становится доступным для основных факторов транскрипции. Уровни ацетилирования гистонов в латентной фазе низкие и повышаются при реактивации. Подавление экспрессии промотора *BZLF1* в латентно инфицированных клетках зависит исключительно от уровня ацетилирования гистонов, поскольку ингибиторы гистондеацетилазы (бутират натрия или трихостатин А) могут ингибировать это подавление [76].

Еще одним ключевым для понимания патогенеза ВЭБ эпигенетическим процессом является ремоделирование хроматина. Этот процесс необходим для осуществления различных клеточных функций, включая экспрессию генов, репликацию ДНК и репарацию. ВЭБ использует механизмы ремоделирования хроматина для установления и поддержания типа латентности в клетках-хозяевах. Во время латентности вирусный геном поддерживается в репрессированном состоянии, при этом большинство литических генов ингибируются посредством метилирования ДНК и модификации гистонов [77]. Ремоделирование хроматина играет большую роль в регуляции экспрессии как латентных, так и литических генов ВЭБ. Репрессор транскрипции CTCF и когезин (факторы организации хроматина) участвуют в формировании хроматиновых петель, которые регулируют экспрессию и латентность вирусных генов. Участки связывания CTCF в геноме ВЭБ предотвращают распространение репрессивных хроматиновых меток и поддерживают экспрессию основных вирусных генов [78]. Белок EBNA2 облегчает активацию вирусных промоторов, влияя на переключение между латентностью и литической репликацией [77]. Ремоделирование хроматина играет также ключевую роль в переходе из латентной в литическую фазу. Вирусный белок *BZLF1* взаимодействует с такими комплексами ремоделирования хроматина, как INO80. *BZLF1* связывается с неактивным (молчащим) хроматином, привлекая INO80, который способствует удалению нуклеосом. Этот процесс устанавливает транскрипционно активное состояние хроматина, которое необходимо для экспрессии ранних литических генов и последующей репликации вируса [79]. ВЭБ не только ремоделирует свой хроматин, но и влияет на структуру хроматина хозяина, что приводит к ингибированию генов-супрессоров опухолей [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная система играет большую роль в контроле репликации вируса, но ВЭБ имеет ряд механизмов, позволяющих ему избегать иммунного ответа, и сохраняется в организме носителя в течение всей жизни. Патогенный механизм, лежащий в основе ВЭБ, сложен и может затрагивать различные системы, проявляясь в виде нетипичных клинических симптомов и признаков и приводя к возникновению различных доброкачественных или злокачественных опухолей. В клетках хозяина, помимо контроля транскрипции, посттранскрипционные модификации, передача сигналов и эпигенетическая регуляция в совокупности могут определять, останется ли ВЭБ в латентной фазе или перейдет в литическую. Кроме того, регуляция латентно-литического переключения в жизненном

цикле этого вируса частично зависит от генных продуктов, кодируемых им. Важно отметить, что экспрессия литических белков, которые приводят к онкогенезу, определяет патогенетическую роль инфекции при ЗНО человека.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования как *in vivo*, так и *in vitro* для детального изучения молекулярных механизмов патогенеза ВЭБ, его влияния на развитие ЗНО, определения точных механизмов ВЭБ-индуцированного канцерогенеза и изучения злокачественных опухолей, ассоциированных с ВЭБ. Также важно выяснить роль онкопротеинов в нарушении регуляции ингибиторов апоптоза, иммунного ответа и клеточной пролиферации, что будет способствовать разработке таргетной стратегии лечения ВЭБ-ассоциированных ЗНО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuri A., Jacobs B.M., Jacobs B.M. et al. Epidemiology of Epstein–Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health* 2020;20:1–9. DOI: 10.1186/S12889-020-09049-X/TABLES/3
2. Ok C.Y., Li L., Young K.H. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Exp Mol Med* 2015;47(1):e132. DOI: 10.1038/emmm.2014.82
3. Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I. Epstein–Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372(1732):20160271. DOI: 10.1098/RSTB.2016.0271
4. Lung R.W.M., Tong J.H.M., To K.F. Emerging roles of small Epstein–Barr virus derived non-coding RNAs in epithelial malignancy. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):17378–409. DOI: 10.3390/IJMS140917378
5. Farahmand M., Monavari S.H., Shoja Z. et al. Epstein–Barr virus and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2019;15(24):2873–85. DOI: 10.2217/FON-2019-0232
6. Shimakage M., Kawahara K., Harada S. et al. Expression of Epstein–Barr virus in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2007;18(1):41–6. DOI: 10.3892/OR.18.1.41
7. Young L.S., Yap L.F., Murray P.G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* 2016;16(12):789–802. DOI: 10.1038/nrc.2016.92
8. Stomach. Cancer today. Globocan 2022. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/ /factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf>
9. Peterson B.R., Nelson B.L. Nonkeratinizing undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol* 2013;7(1):73–5. DOI: 10.1007/S12105-012-0401-4
10. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/CAAC.20107
11. Nasopharynx. Cancer today. Globocan 2022. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/4-nasopharynx-fact-sheet.pdf>
12. Catalano V., Labianca R., Beretta G.D. et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(2):127–64. DOI: 10.1016/J.CRITREVONC.2009.01.004
13. Tavakoli A., Monavari S.H., Solaymani Mohammadi F. et al. Association between Epstein–Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):493. DOI: 10.1186/S12885-020-07013-X
14. Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M. et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein–Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014;63(2):236–43. DOI: 10.1136/GUTJNL-2013-304531
15. Higuchi H., Yamakawa N., Imadome K.I. et al. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma. *Blood* 2018;131(23):2552–67. DOI: 10.1182/BLOOD-2017-07-794529
16. Lo A.K.F., Dawson C.W., Lung H.L. et al. The role of EBV-encoded LMP1 in the NPC tumor microenvironment: from function to therapy. *Front Oncol* 2021;11:640207. DOI: 10.3389/FONC.2021.640207/BIBTEX
17. Chen W., Xie Y., Wang T. et al. New insights into Epstein–Barr virus-associated tumors: exosomes (review). *Oncol Rep* 2022;47(1):13. DOI: 10.3892/or.2021.8224
18. Machón C., Fàbrega-Ferrer M., Zhou D. et al. Atomic structure of the Epstein–Barr virus portal. *Nat Commun* 2019;10(1):1–7. DOI: 10.1038/s41467-019-11706-8
19. Price A.M., Luftig M.A. Dynamic Epstein–Barr virus gene expression on the path to B-cell transformation. *Adv Virus Res* 2014;88:279–313. DOI: 10.1016/B978-0-12-800098-4.00006-4
20. Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H. et al. Epstein–Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update. *Front Oncol* 2018;8:211. DOI: 10.3389/FONC.2018.00211
21. Zhang A., Liu Q., Zhao H. et al. Phenotypic characterization of nanshi oral liquid alters metabolic signatures during disease prevention. *Sci Rep* 2016;6:1–10. DOI: 10.1038/srep19333
22. Liang C.L., Chen J.L., Hsu Y.P.P. et al. Epstein–Barr virus BZLF1 gene is activated by transforming growth factor-beta through cooperativity of Smads and c-Jun/c-Fos proteins. *J Biol Chem* 2002;277(26):23345–57. DOI: 10.1074/JBC.M107420200
23. Zhao M., Nanbo A., Becnel D. et al. Ubiquitin modification of the Epstein–Barr virus immediate early transactivator Zta. *J Virol* 2020;94(22):e01298–20. DOI: 10.1128/JVI.01298-20
24. Soldan S.S., Lieberman P.M. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol* 2022;21(1):51–64. DOI: 10.1038/s41579-022-00770-5
25. Long X., Yang Z., Li Y. et al. BRLF1-dependent viral and cellular transcriptomes and transcriptional regulation during EBV primary infection in B lymphoma cells. *Genomics* 2021;113(4):2591–604. DOI: 10.1016/J.YGENO.2021.05.039

26. Huang W., Bai L., Tang H. Epstein–Barr virus infection: the micro and macro worlds. *Virol J* 2023;20(1):1–13. DOI: 10.1186/S12985-023-02187-9/TABLES/1
27. Murata T., Sugimoto A., Inagaki T. et al. Molecular basis of Epstein–Barr virus latency establishment and lytic reactivation. *Viruses* 2021;13(12):2344. DOI: 10.3390/V13122344
28. Middleton T., Sugden B. Retention of plasmid DNA in mammalian cells is enhanced by binding of the Epstein–Barr virus replication protein EBNA1. *J Virol* 1994;68(6):4067–71. DOI: 10.1128/JVI.68.6.4067-4071.1994
29. Morales-Sanchez A., Fuentes-Panana E.M. Epstein–Barr virus-associated gastric cancer and potential mechanisms of oncogenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2017;17(6):534–54. DOI: 10.2174/1568009616666160926124923
30. Ling P.D., Rawlins D.R., Hayward S.D. The Epstein–Barr virus immortalizing protein EBNA-2 is targeted to DNA by a cellular enhancer-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(20):9237–41. DOI: 10.1073/PNAS.90.20.9237
31. Kaiser C., Laux G., Eick D. et al. The proto-oncogene c-myc is a direct target gene of Epstein–Barr virus nuclear antigen 2. *J Virol* 1999;73(5):4481–4. DOI: 10.1128/JVI.73.5.4481-4484.1999
32. Wensing B., Farrell P.J. Regulation of cell growth and death by Epstein–Barr virus. *Microbes Infect* 2000;2(1):77–84. DOI: 10.1016/S1286-4579(00)00282-3
33. Sinclair A.J., Palmero I., Peters G. et al. EBNA-2 and EBNA-LP cooperate to cause G0 to G1 transition during immortalization of resting human B lymphocytes by Epstein–Barr virus. *EMBO J* 1994;13(14):3321–8. DOI: 10.1002/J.1460-2075.1994.TB06634.X
34. Szekely L., Selivanova G., Magnusson K.P. et al. EBNA-5, an Epstein–Barr virus-encoded nuclear antigen, binds to the retinoblastoma and p53 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(12):5455–9. DOI: 10.1073/PNAS.90.12.5455
35. Styles C.T., Paschos K., White R.E. et al. The cooperative functions of the EBNA3 proteins are central to EBV persistence and latency. *Pathogens* 2018;7(1):31. DOI: 10.3390/PATHOGENS7010031
36. Parker G.A., Touitou R., Allday M.J. Epstein–Barr virus EBNA3C can disrupt multiple cell cycle checkpoints and induce nuclear division divorced from cytokinesis. *Oncogene* 2000;19(5):700–9. DOI: 10.1038/sj.onc.1203327
37. Allday M.J., Farrell P.J. Epstein–Barr virus nuclear antigen EBNA3C/6 expression maintains the level of latent membrane protein 1 in G1-arrested cells. *J Virol* 1994;68(6):3491–8. DOI: 10.1128/JVI.68.6.3491-3498.1994
38. Wang L., Ning S. New look of EBV LMP1 signaling landscape. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5451. DOI: 10.3390/CANCERS13215451
39. Wang H.Y., Sun L., Li P. et al. Sequence variations of Epstein–Barr virus-encoded small noncoding RNA and latent membrane protein 1 in hematologic tumors in Northern China. *Intervirology* 2021;64(2):69–80. DOI: 10.1159/000510398
40. Wang L.W., Jiang S., Gewurz B.E. Epstein–Barr virus LMP1-mediated Oncogenicity. *J Virol* 2017;91(21):e01718–16. DOI: 10.1128/JVI.01718-16
41. Wang A., Zhang W., Jin M. et al. Differential expression of EBV proteins LMP1 and BHFR1 in EBV-associated gastric and nasopharyngeal cancer tissues. *Mol Med Rep* 2016;13(5):4151–8. DOI: 10.3892/MMR.2016.5087
42. Chen J., Zhang X., Jardtetzky T.S. et al. The Epstein–Barr virus (EBV) glycoprotein B cytoplasmic C-terminal tail domain regulates the energy requirement for EBV-induced membrane fusion. *J Virol* 2014;88(20):11686–95. DOI: 10.1128/JVI.01349-14
43. Zhang B., Kracker S., Yasuda T. et al. Immune surveillance and therapy of lymphomas driven by Epstein–Barr virus protein LMP1 in a mouse model. *Cell* 2012;148(4):739–51. DOI: 10.1016/J.CELL.2011.12.031
44. Liu M.T., Chen Y.R., Chen S.C. et al. Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 induces micronucleus formation, represses DNA repair and enhances sensitivity to DNA-damaging agents in human epithelial cells. *Oncogene* 2004;23(14):2531–9. DOI: 10.1038/sj.onc.1207375
45. Cen O., Longnecker R. Latent membrane protein 2 (LMP2). *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;391:151–80. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_5
46. Namba-Fukuyo H., Funata S., Matsusaka K. et al. TET2 functions as a resistance factor against DNA methylation acquisition during Epstein–Barr virus infection. *Oncotarget* 2016;7(49):81512–26. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.13130
47. Stanland L.J., Luftig M.A. The role of EBV-induced hypermethylation in gastric cancer tumorigenesis. *Viruses* 2020;12(11):1222. DOI: 10.3390/V12111222
48. Kohli R.M., Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature* 2013;502(7472):472–9. DOI: 10.1038/NATURE12750
49. Portis T., Longnecker R. Epstein–Barr virus (EBV) LMP2A mediates B-lymphocyte survival through constitutive activation of the Ras/PI3K/Akt pathway. *Oncogene* 2004;23(53):8619–28. DOI: 10.1038/SJ.ONC.1207905
50. Dümpelmann E., Mittendorf H., Benecke B.J. Efficient transcription of the EBER2 gene depends on the structural integrity of the RNA. *RNA* 2003;9(4):432–42. DOI: 10.1261/RNA.2176603
51. Kim D.N., Chae H.-S., Oh S.T. et al. Expression of viral microRNAs in Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma. *J Virol* 2007;81(2):1033–6. DOI: 10.1128/JVI.02271-06
52. Esquela-Kerschner A., Slack F.J. Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):259–69. DOI: 10.1038/NRC1840
53. Li W., He C., Wu J. et al. Epstein Barr virus encodes miRNAs to assist host immune escape. *J Cancer* 2020;11(8):2091–100. DOI: 10.7150/JCA.42498
54. Zebardast A., Tehrani S.S., Latifi T. et al. Critical review of Epstein–Barr virus microRNAs relation with EBV-associated gastric cancer. *J Cell Physiol* 2021;236(9):6136–53. DOI: 10.1002/JCP.30297
55. Tempera I., Klichinsky M., Lieberman P.M. EBV latency types adopt alternative chromatin conformations. *PLoS Pathog* 2011;7(7):e1002180. DOI: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1002180
56. Frappier L. Epstein–Barr virus: current questions and challenges. *Tumour Virus Res* 2021;12:200218. DOI: 10.1016/J.TVR.2021.200218
57. Yin H., Qu J., Peng Q. et al. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Med Microbiol Immunol* 2019;208(5):573–83. DOI: 10.1007/S00430-018-0570-1
58. Luo Y., Liu Y., Wang C. et al. Signaling pathways of EBV-induced oncogenesis. *Cancer Cell Int* 2021;21(1):1–11. DOI: 10.1186/S12935-021-01793-3/FIGURES/6
59. Moon S.H., Park N.S., Noh M.H. et al. Olaparib-induced apoptosis through EBNA1-ATR-p38 MAPK signaling pathway in Epstein–Barr virus-positive gastric cancer cells. *Anticancer Res* 2022;42(1):555–63. DOI: 10.21873/ANTICANRES.15513
60. Hoeger B., Serwas N.K., Boztug K. Human NF-κB1 haploinsufficiency and Epstein–Barr virus-induced disease-molecular mechanisms and consequences. *Front Immunol* 2018;8:325993. DOI: 10.3389/FIMMU.2017.01978/BIBTEX
61. Zhang Y., Liu W., Zhang W. et al. Constitutive activation of the canonical NF-κB signaling pathway in EBV-associated gastric carcinoma. *Virology* 2019;532:1–10. DOI: 10.1016/J.VIROL.2019.03.019
62. Chen J. Roles of the PI3K/Akt pathway in Epstein–Barr virus-induced cancers and therapeutic implications. *World J Virol* 2012;1(6):154–61. DOI: 10.5501/wjv.v1.i6.154
63. Li H., Zhu J., He M. et al. Marek's disease virus activates the PI3K/Akt pathway through interaction of its protein Meq with the P85 subunit of PI3K to promote viral replication. *Front Microbiol* 2018;9:2547. DOI: 10.3389/FMICB.2018.02547/BIBTEX

64. El-Sharkawy A., Al Zaidan L., Malki A. Epstein–Barr virus-associated malignancies: roles of viral oncoproteins in carcinogenesis. *Front Oncol* 2018;8:380969. DOI: 10.3389/FONC.2018.00265/BIBTEX
65. Li D.K., Chen X.R., Wang L.N. et al. Epstein–Barr virus induces lymphangiogenesis and lymph node metastasis via upregulation of VEGF-C in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer Res* 2022;20(1):161–75. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0164
66. Ghose S., Roy S., Ghosh V. et al. The plasma EBV DNA load with IL-6 and VEGF levels as predictive and prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma. *Virology J* 2024;21(1):1–10. DOI: 10.1186/S12985-024-02473-0/FIGURES/4
67. Yang H.J., Huang T.J., Yang C.F. et al. Comprehensive profiling of Epstein–Barr virus-encoded miRNA species associated with specific latency types in tumor cells. *Virol J* 2013;10:1–13. DOI: 10.1186/1743-422X-10-314/TABLES/2
68. Ho J.W.Y., Li L., Wong K.Y. et al. Comprehensive profiling of EBV gene expression and promoter methylation reveals latency II viral infection and sporadic abortive lytic activation in peripheral T-cell lymphomas. *Viruses* 2023;15(2):423. DOI: 10.3390/V15020423
69. Yoshioka M., Kikuta H., Ishiguro N. et al. Latency pattern of Epstein–Barr virus and methylation status in Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Med Virol* 2003;70(3):410–9. DOI: 10.1002/JMV.10411
70. Bergbauer M., Kalla M., Schmeink A. et al. CpG-methylation regulates a class of Epstein–Barr virus promoters. *PLoS Pathog* 2010;6(9):e1001114. DOI: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1001114
71. Sinclair A.J. Could changing the DNA methylation landscape promote the destruction of Epstein–Barr virus-associated cancers? *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:695093. DOI: 10.3389/FCIMB.2021.695093/BIBTEX
72. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M. et al. The immunology of Epstein–Barr virus-induced disease. *Annu Rev Immunol* 2015;33:787–821. DOI: 10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032414-112326
73. Matsusaka K., Funata S., Fukuyo M. et al. Epstein–Barr virus infection induces genome-wide de novo DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelial cells. *J Pathol* 2017;242(4):391–9. DOI: 10.1002/PATH.4909
74. Gao X., Yang H.X., Cheng S. et al. Epigenetic regulation of Epstein–Barr virus: from bench to bedside. *Clin Translat Disc* 2024;4:e357. DOI: 10.1002/CTD2.357
75. Li L., Ma B.B.Y., Chan A.T.C. et al. Epstein–Barr virus-induced epigenetic pathogenesis of viral-associated lymphoepithelioma-like carcinomas and natural killer/T-cell lymphomas. *Pathogens* 2018;7(3):63. DOI: 10.3390/PATHOGENS7030063
76. Murata T., Kondo Y., Sugimoto A. et al. Epigenetic histone modification of Epstein–Barr virus BZLF1 promoter during latency and reactivation in Raji cells. *J Virol* 2012;86(9):4752–61. DOI: 10.1128/JVI.06768-11
77. Torne A.S., Robertson E.S. Epigenetic mechanisms in latent Epstein–Barr virus infection and associated cancers. *Cancers* 2024;16(5):991. DOI: 10.3390/CANCERS16050991
78. Kim K.D., Lieberman P.M. Viral remodeling of the 4D nucleome. *Exp Mol Med* 2024;56(4):799–808. DOI: 10.1038/s12276-024-01207-0
79. Schaeffner M., Mrozek-Gorska P., Woellmer A. et al. BZLF1 interacts with the chromatin remodeler INO80 promoting escape from latent infections with Epstein–Barr virus. *bioRxiv* 2018;317354. DOI: 10.1101/317354
80. Wen Y., Xu H., Han J. et al. How Does Epstein–Barr virus interact with other microbiomes in ebv-driven cancers? *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:852066. DOI: 10.3389/FCIMB.2022.852066/BIBTEX

Вклад авторов

А.Д. Молчанов: обзор литературы по теме статьи, проведение системного анализа, обобщение данных, написание текста статьи;
 А.С. Васильева: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;
 К.В. Смирнова, М.В. Немцова: проведение системного анализа, обобщение данных.

Authors' contributions

A.D. Molchanov: review of the literature on the topic of the article, conducting system analysis, summarizing data, article writing;
 A.S. Vasilyeva: review of the literature on the topic of the article, article writing, preparation of illustrative material;
 K.V. Smirnova, M.V. Nemtsova: conducting a system analysis, summarizing data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Молчанов / A.D. Molchanov: <https://orcid.org/0000-0001-5229-2285>
 А.С. Васильева / A.S. Vasilyeva: <https://orcid.org/0009-0004-0249-4574>
 К.В. Смирнова / K.V. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0001-6209-977X>
 М.В. Немцова / M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00435).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-25-00435).

Статья поступила: 10.02.2025. Принята к публикации: 21.05.2025. Опубликовано онлайн: 23.06.2025.

Article submitted: 10.02.2025. Accepted for publication: 21.05.2025. Published online: 23.06.2025.