

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Вирус Эпштейна—Барр и классическая лимфома Ходжкина

*В.Э. Гурцевич*

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

## Epstein-Barr Virus and Classical Hodgkin's Lymphoma

*VE Gurtsevitch*

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

## РЕФЕРАТ

Среди онкогенных вирусов человека вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) обращает на себя внимание уникальными свойствами. Этот широко распространенный среди населения планеты вирус одновременно является лидером по числу ассоциированных с ним различных доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного и эпителиального происхождения. Онкогенный потенциал ВЭБ связан с его способностью инфицировать и трансформировать лимфоциты человека. В тех случаях, когда взаимодействие между размножением ВЭБ, его латентным состоянием и иммунным контролем со стороны организма нарушается, создаются условия для длительной пролиферации инфицированных ВЭБ лимфоцитов и их злокачественной трансформации. По мнению ряда исследователей, молекулярные механизмы связанного с ВЭБ канцерогенеза обусловлены способностью вирусного генома стимулировать экспрессию серии продуктов, имитирующих ряд факторов роста, транскрипции и оказывающих антиапоптотическое действие. Эти кодируемые ВЭБ продукты нарушают сигнальные пути, которые регулируют различные клеточные функции гомеостаза, наделяя клетку способностью к неограниченной пролиферации. Тем не менее точный механизм, с помощью которого ВЭБ инициирует онкогенез, остается не до конца выясненным. В обзоре приводится обобщающая информация о структуре и онкогенном потенциале ВЭБ, морфологических и клинических вариантах лимфомы Ходжкина (ЛХ), а также роли ВЭБ в патогенезе связанных с этим вирусом вариантов ЛХ. Кроме того, в обзоре освещены последние данные об использовании уровня вирусной ДНК ВЭБ в плазме больных ЛХ в качестве биомаркера, отражающего эффективность проведенного лечения и прогноз болезни.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна—Барр, ВЭБ, латентный мембранный белок 1, LMP1, лимфома Ходжкина, копии ДНК ВЭБ.

## ABSTRACT

Among oncogenic human viruses, the Epstein-Barr virus (EBV) drew special attention due to its unique properties. Being widespread among the population of the planet, the virus is also a leader in the number of associated different benign and malignant neoplasms of lymphoid and epithelial origin. The oncogenic potential of EBV is related to its ability to infect and transform human lymphocytes. In cases, when the interaction between reproduction of EBV, its latent state and immune control of the body is impaired, conditions for long-term proliferation of EBV-infected cells and their malignant transformation are formed. According to some investigators, the molecular mechanisms of EBV-associated carcinogenesis are due to the ability of the viral genome to promote the expression of series of products that simulate a number of growth factors and transcription and produce an anti-apoptotic effect. These products impair EBV-encoded signaling pathways that regulate a variety of cellular functions of homeostasis giving a cell the ability to proliferate indefinitely. However, the exact mechanism by which the EBV initiates tumor formation is not clear. The review provides summarized information on the structure and oncogenic potential of EBV, morphological and clinical cases of Hodgkin's lymphoma (HL), and the role of EBV in the pathogenesis of types of HL associated with the virus. The review also dwells on the latest data on the use of EBV DNA plasma levels of patients with HL as a biomarker reflecting the effectiveness of the treatment performed and the prognosis of the disease.

**Keywords:** Epstein-Barr virus, EBV, latent membrane protein 1, LMP1, Hodgkin's lymphoma, copies of EBV DNA.

**Получено:** 5 февраля 2016 г.

**Принято в печать:** 8 февраля 2016 г.

**Received:** February 5, 2016

**Accepted:** February 8, 2016

Для переписки: Владимир Эдуардович Гурцевич, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-25-64; e-mail: gurvlad532@yahoo.com

Для цитирования: Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна—Барр и классическая лимфома Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2016;9(2):101–14.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-101-114

For correspondence: Vladimir Eduardovich Gurtsevitch, DSci, professor, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-25-64; e-mail: gurvlad532@yahoo.com

For citation: Gurtsevitch VE. Epstein-Barr Virus and Classical Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology. 2016;9(2):101–14 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-101-114

## ВВЕДЕНИЕ

По мнению Нобелевского лауреата по вирусологии 2008 г., известного онковирусолога профессора Харальда Цур Хаузена, возникновение примерно 20 % опухолей человека связано с инфекцией. Из их числа 0,1–1 % случаев вызываются паразитарной инфекцией, 35 % — бактериальной и 64 % — вирусами [1]. В качестве онкогенных вирусов человека известны такие, как вирус Эпштейна—Барр, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирусы папиллом человека высокого риска, вирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа и герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши. Последние достижения в молекулярной технологии позволили открыть новый онкогенный вирус человека — полиомавирус клеток Меркеля [2].

С открытием вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) началась новая эра в изучении вирусного канцерогенеза. ВЭБ — первый онкогенный вирус человека, дополнивший список многочисленных онковирусов, вызывающих опухоли у различных видов животных. Вирус был выделен Энтони Эпштейном и Ивонной Барр в 1964 г. (рис. 1) из культивируемых клеток лимфомы Беркитта, привезенной из экспедиции по Экваториальной Африке (Уганды) ирландским хирургом Денисом Беркиттом (рис. 2).

Дальнейшие исследования показали, что выделенный вирус, названный впоследствии в честь открывших его исследователей, является самостоятельным представителем семейства герпесвирусов человека с уникальными свойствами. Оказалось, что ВЭБ убиквитарен, им инфицировано примерно 95 % населения планеты, в то же время он причастен к возникновению целого ряда доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного и эпителиального происхождения. К ним кроме лимфомы

Беркитта относят рак носоглотки (РНГ), определенные гистологические варианты лимфомы Ходжкина (ЛХ) и рака желудка, НК/Т-клеточную лимфому назального типа, лейомиосаркому, целый кластер лимфопролиферативных процессов, возникающих на фоне иммунодефицитного состояния (иммунобластная лимфома, В-клеточная гиперплазия, плазматическая гиперплазия и др.). Широкое разнообразие и неодинаковый уровень заболеваемости ВЭБ-ассоциированными патологическими состояниями в различных географических регионах, возможно, связаны с преимущественной персистенцией в этих регионах штаммов вируса, обладающих неодинаковым трансформирующим потенциалом [3]. Этот феномен может быть обусловлен и полиморфизмом ключевого онкогена вируса, латентного мембранного белка 1 (*LMP1*). Онкобелок, кодируемый геном *LMP1*, благодаря специфическим мутациям обладает повышенной канцерогенностью, сниженной иммуногенностью и усиленной сигнальной активностью [3, 4]. Исследования также показали, что ВЭБ самостоятельно не способен вызывать какую-либо опухоль. Он может проявить свой онкогенный потенциал только при определенных условиях, а именно при наличии у инфицированного лица иммунодефицитного состояния, при воздействии на него вредных факторов внешней либо внутренней среды и/или генетической предрасположенности к определенной патологии. Следует отметить, что для каждого новообразования комплекс условий, необходимых для его возникновения, как правило, существенно различается.

**Цель данного обзора** — рассмотреть современные представления о структурных особенностях и функциональных свойствах ВЭБ и его роли в происхождении В-клеточных лимфом, в частности в патогенезе ВЭБ-ассоциированных форм ЛХ.



Рис. 1. Энтони Эпштейн и Ивонна Барр

Fig. 1. Anthony Epstein and Yvonne Barr

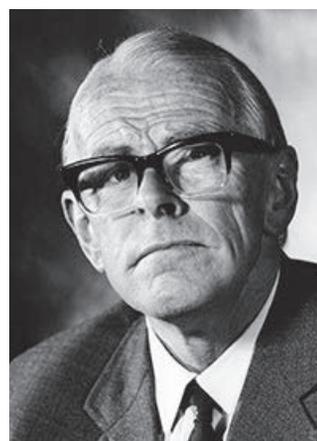


Рис. 2. Денис Беркитт

Fig. 2. Denis Burkitt

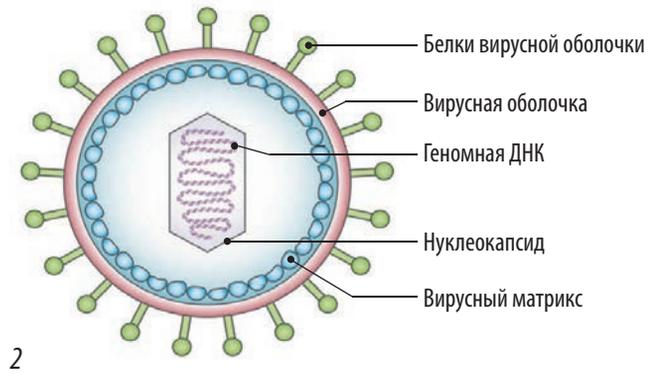
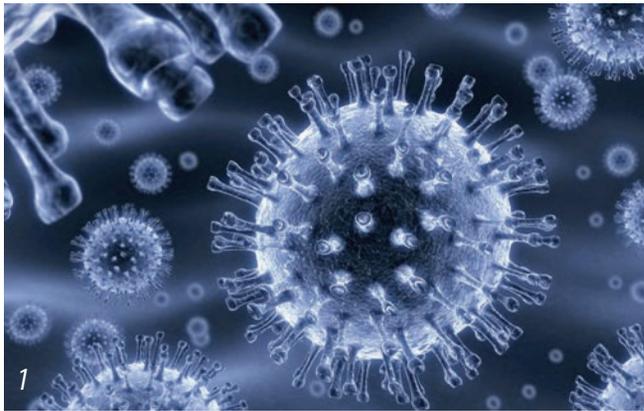


Рис. 3. Вирус Эпштейна—Барр: электронно-микроскопическая картина (1) и структурная организация (2)

Fig. 3. Epstein-Barr virus: electron microscope image (1) and structural organization (2)

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВЭБ: СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ, СПОСОБЫ ЗАРАЖЕНИЯ, МЕХАНИЗМ ИНФИЦИРОВАНИЯ, ТИПЫ ЛАТЕНЦИИ**

Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов, ВЭБ относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammapherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus*, виду *Human herpesvirus 4*. Геном ВЭБ представляет собой двуспиральную молекулу ДНК длиной около 172 тыс. пар нуклеотидов (п.н.). Вирионная ДНК линейна. В инфицированных клетках вирусная ДНК, как правило, не встроена в клеточный геном, а находится в ядре экстрахромосомно в виде замкнутого кольца (эписомы), которое образуется в результате циркуляции вирусного генома по его терминальным повторам (Terminal Repeats, TR). Геном ВЭБ кодирует около 90 генов. Высказываются предположения, что эписомная ДНК необходима для реализации полноценной репликации ВЭБ, завершающейся формированием вирусных частиц. Характерная черта генома ВЭБ — наличие в нем большого числа повторов, отличающихся в разных штаммах вируса и определяющих структурное и функциональное многообразие ряда кодируемых вирусом белков (рис. 3 и 4).

Спектр хозяев для *Lymphocryptovirus* ограничивается отрядом приматов Старого Света, единственным природным хозяином ВЭБ является человек<sup>1</sup>.

Основной путь передачи ВЭБ — воздушно-капельный, чаще со слюной (вирус «поцелуя») и через загрязненные слюной предметы; он может быть обнаружен и в цервикальных выделениях [5]. Контакт с вирусом происходит в раннем детском возрасте, обычно проходит без выраженных клинических проявлений, при этом человек становится вирусоносителем на всю жизнь. При позднем инфицировании ВЭБ способен вызывать инфекционный мононуклеоз — инфекционное заболевание, характеризующееся пролиферацией Т-лимфоцитов и завершающееся в большинстве случаев выздоровлением [6]. При

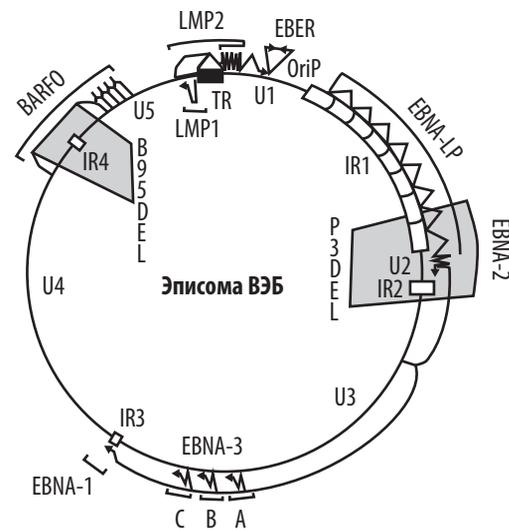


Рис. 4. Схема эписомной (ковалентно замкнутой кольцевой) формы ДНК вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) и транскрипция генов латентной инфекции. На рисунке представлены большие ДНК-повторы (IR1—IR4, TR), уникальные области (U1—U5), а также транскрипты латентной инфекции ВЭБ: EBNA-1 (поддерживает геном в эписомном состоянии), EBNA-2, EBNA-3А, EBNA-3В, EBNA-3С, EBNA-LP (гены обладают транскриптивирующей и трансформирующей клетки способностью), LMP1 (вирусный онкоген, обладает трансформирующим и антиапоптотическим свойствами), LMP2А, LMP2В (поддерживают вирус в латентном состоянии)

Fig. 4. Scheme of the episomal Epstein-Barr virus (ВЭБ) DNA (covalently closed circular DNA) and transcription of latent infection genes. The figure demonstrates major DNA repeats (IR1—IR4, TR), unique areas (U1—U5), as well as transcripts of latent EBV infections: EBNA-1 (maintains the genome in the episomal form), EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP (have the ability to trans-activate genes and to transform cells), LMP1 (viral oncogene; it has a transforming and anti-apoptotic activity), LMP2A and LMP2B (maintain the virus in the latent state)

первичном заражении ВЭБ внедряется в эпителиальные клетки ротоглотки, и только после первоначальной репликации в них освободившийся вирус инфицирует В-лимфоциты Вальдеерового кольца, которые через эту лимфоидную систему ротоглотки попадают в кровеносное русло.

Инфицирование ВЭБ происходит в результате связывания вирусного мембранного гликопротеида gp350/220

<sup>1</sup> Подобно широкому распространению вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) среди людей, практически все обезьяны Старого Света, обитающие как в естественных условиях, так и в неволе, инфицированы герпесвирусами (ГВ) обезьян. ГВ обезьян относятся к тому же роду лимфокриптовирусов (*Lymphocryptovirus*), что и ВЭБ. Иными словами, род лимфокриптовирусов включает в себя два его представителя: ВЭБ и близкородственные ему ГВ обезьян Старого Света.

с молекулой CD21, которая является поверхностным рецептором клеток, служащих мишенями для ВЭБ [7]. Высокий уровень экспрессии CD21 на поверхности В-лимфоцитов и, вероятно, в меньшей степени на поверхности эпителиоцитов и некоторых Т-клеточных линий объясняет тропизм вируса к этим типам клеток. Проникновение ВЭБ в нормальные В-лимфоциты осуществляется путем рецепторного эндоцитоза [8]. В результате слияния вирусной и эндосомной мембран происходит переход нуклеокапсида ВЭБ в цитоплазму клетки. В случае инфицирования эпителиальных клеток проникновение вирусного нуклеокапсида осуществляется в результате непосредственного слияния вирусной мембраны с клеточной [8]. Существуют и альтернативные пути инфицирования [9]. Так, обнаружено, что трансмембранный гликопротеин оболочки ВЭБ, VMRF2, взаимодействует с  $\beta 1$ - и  $\alpha 5$ -интегринами на эпителиальных клетках полости рта [10]. Недавно также было показано использование CD35 в качестве альтернативного рецептора для внедрения ВЭБ в определенные CD21-негативные клетки [10]. Последовательность событий при инфицировании ВЭБ здорового человека представлена на рис. 5 и 6.

Подобно другим представителям семейства *Herpesviridae*, ВЭБ характеризуется наличием непродуктивного (латентного) и продуктивного (литического) типов инфекции. При этом обязательным условием опухолевой трансформации клетки является экспрессия части или всех генов, кодирующих **латентные мембранные** (LMP1, LMP2A, LMP2B) и **латентные ядерные** (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3C, EBNA-LP) **белки вируса**, а также экспрессия двух вирусных РНК (EBER-1 и EBER-2), не кодирующих белок [11, 12]. У инфицированных лиц ВЭБ персистирует главным образом в долгоживущих В-клетках памяти [13]. В этих клетках экспрессия вирусных генов существенно ограничена некодирующей вирусной РНК и правосторонне

направленным BamA транскриптом (BART) РНК. Экспрессия других генов в В-клетках памяти отсутствует [14, 15]. Этот тип латенции иногда обозначают как **латенция 0 типа**, которая позволяет вирусу избегать иммунного ответа со стороны организма.

Анализ экспрессии вирусного генома в ВЭБ-ассоциированных опухолях позволил выделить **три основных типа латентной инфекции**, каждый из которых играет важную роль в клеточной трансформации (рис. 7). При **I типе**, характерном для лимфомы Беркитта, экспрессируются только кодируемые ВЭБ РНК (EBER-1 и EBER-2), а также BART и EBNA-1. При этом экспрессии других латентных белков не наблюдается. При **II типе**, характерном для ВЭБ-ассоциированных случаев РНГ, ЛХ и рака желудка, кроме вирусных РНК (EBER, BART) и EBNA-1 дополнительно экспрессируются три мембранных белка: LMP1, LMP2A, LMP2B. **III тип**, присущий лимфоцитам и клеткам лимфом, возникших на фоне иммуносупрессии, характеризуется экспрессией практически всех белков латентной инфекции, ядерных и мембранных: EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C и LMP1, LMP2 [16, 17].

В зародышевом центре (ЗЦ) инфицирование ВЭБ наивных В-клеток ведет к реализации у них программы латенции III типа, которая способствует клеточной пролиферации, ведущей к экспансии пула инфицированных клеток (см. рис. 7). Инфицированные ВЭБ В-клетки затем перемещаются в обрабатывающий ЗЦ, где у них включается программа латенции II типа, которая обеспечивает сигналами для их выживания, и где происходит их дифференцировка в В-клетки памяти. В инфицированных ВЭБ В-клетках памяти подавляется экспрессия латентных генов (латенция 0), чтобы избежать иммунного распознавания. В период деления инфицированных ВЭБ клеток включается экспрессия EBNA1, необходимая для сегрегации вирусных эписом в дочерних клетках. Эта

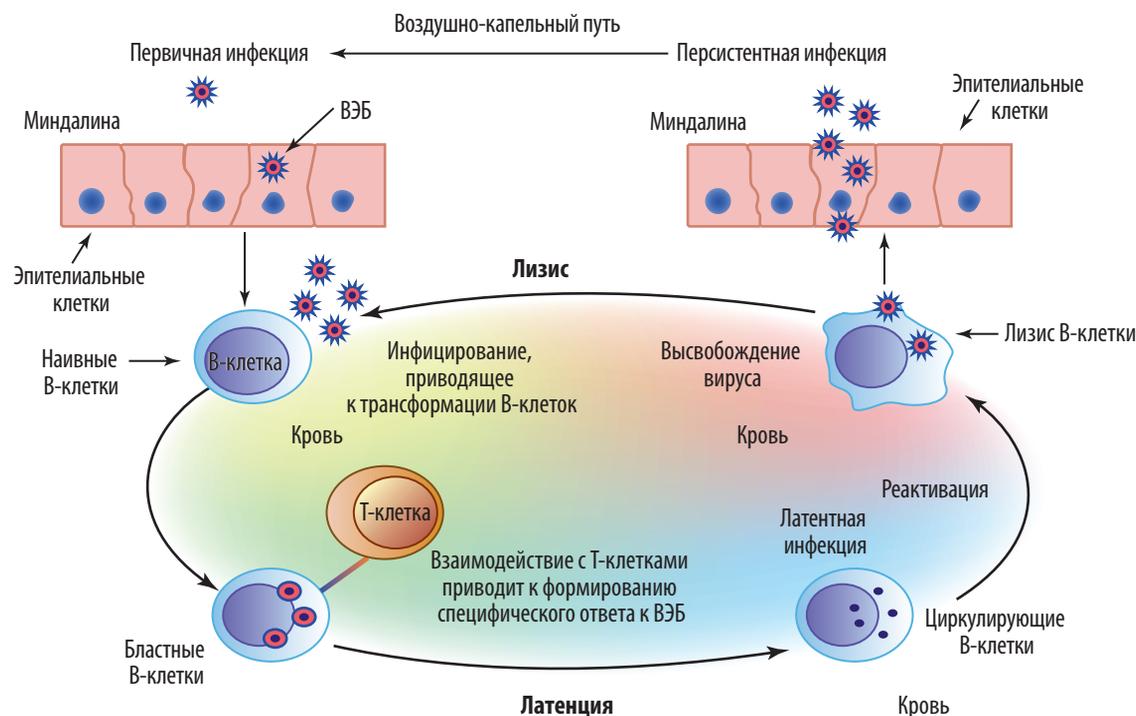


Рис. 5. Динамика событий при первичном инфицировании вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ)

Fig. 5. The course of events at the first contamination with the Epstein-Barr virus (ВЭБ)

дополнительная форма латенции известна как латенция I типа.

Важно отметить, что каждый из продуктов большинства из перечисленных 11 генов латентной инфекции вносит свой вклад в процесс трансформации и малигнизации инфицированных клеток. EBNA-1 играет важную роль в образовании стабильной, способной к неограниченному размножению («бессмертной») клеточной линии. Достигается так называемая immortalization В-клеток, что является одним из этапов онкогенеза. EBNA-2 также

вносит свой вклад в процесс immortalization и дополнительно трансктивирует другие вирусные гены. Белки, кодируемые EBNA-3A, -3B и -3C, также важны для immortalization В-клеток; кроме того, при взаимодействии со связующим фактором ДНК J $\kappa$  они подавляют транскрипцию, активируемую EBNA-2. EBNA-3C — это ДНК-связующий белок и вирусный трансктиватор молекулы CD21 на поверхности клеток хозяина, в то время как EBNA-3B важен для инфицирования лимфоцитов или трансформирующего роста *in vitro*.

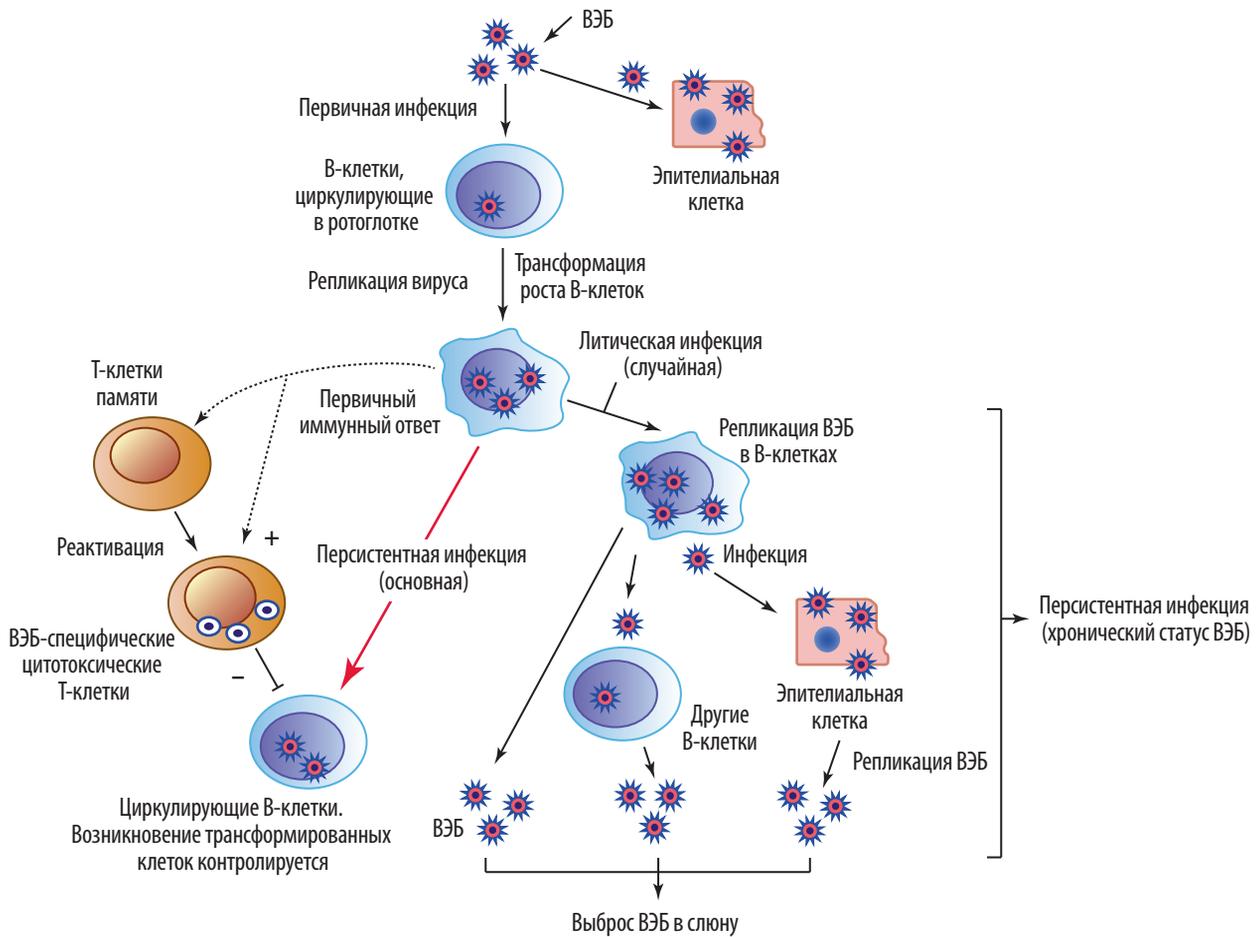


Рис. 6. Последовательность событий у здоровых лиц после их инфицирования вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ)

Fig. 6. Sequence of events in healthy persons after infection with the Epstein-Barr virus (EBV)

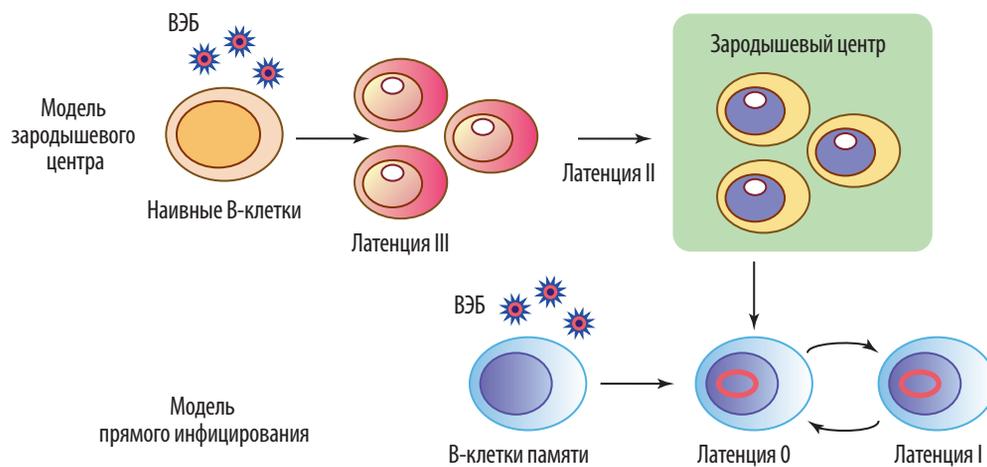


Рис. 7. Типы латенции вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) (воспроизведено с изменениями по [109])

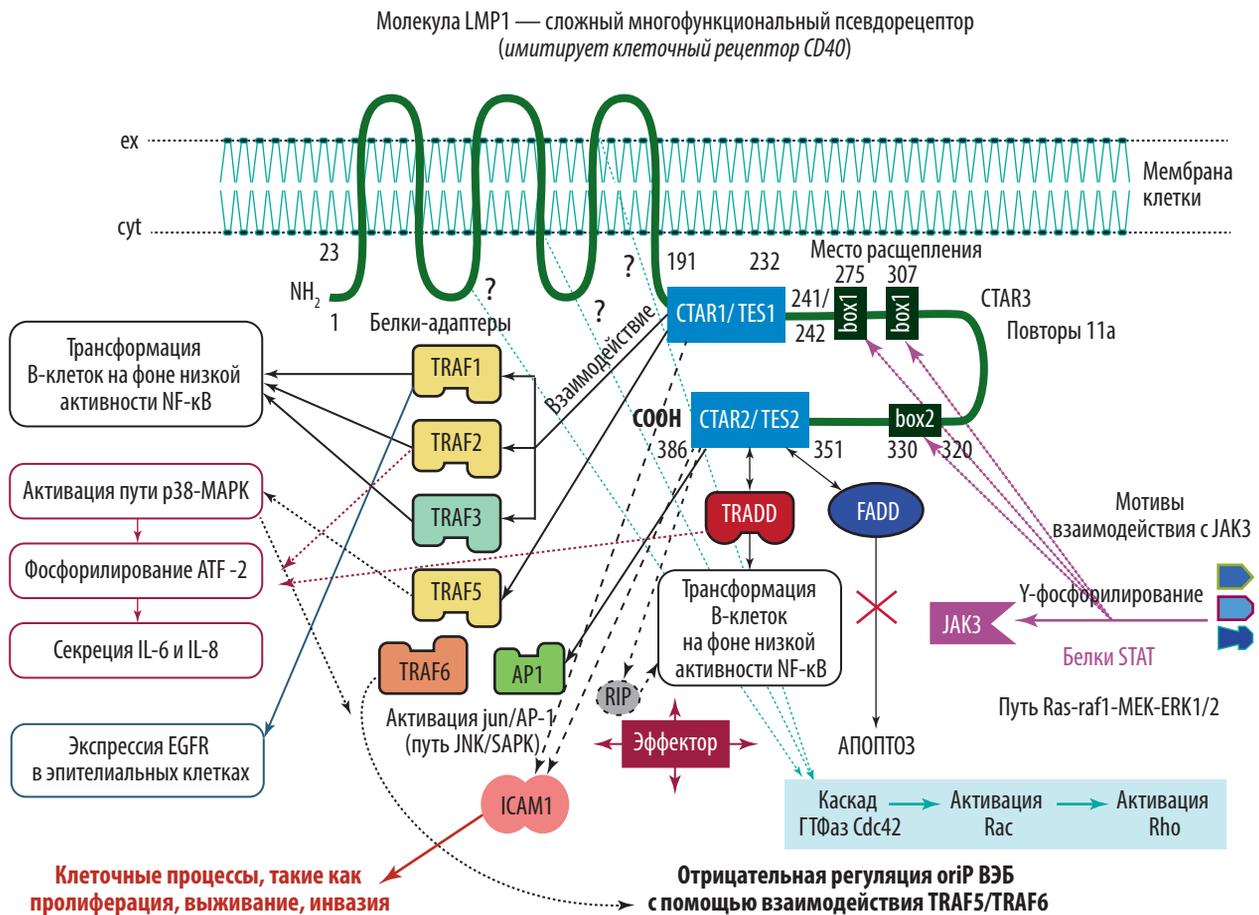
Fig. 7. Types of Epstein-Barr virus (EBV) latency (reproduced with modifications from [109])

LMP1 играет ключевую роль в immortalization и злокачественной трансформации клеток. LMP2A и LMP2B подавляют реактивацию вируса из латентного состояния. При этом экспрессия белков, обладающих трансформирующими свойствами, и белков литического цикла в латентно инфицированных клетках находится под контролем цитотоксических лимфоцитов, активированных ВЭБ. Иммуный контроль, осуществляемый этими клетками, настолько мощный, что экспрессия развернутого онкогенного потенциала вируса возможна только при недостаточности ответа иммунной системы хозяина. Это обстоятельство особенно ярко проявляется при развитии посттрансплантационных онкогематологических заболеваний на фоне искусственно вызываемой иммуносупрессии, которая создает благоприятные условия для экспансии В-клеток, immortalized ВЭБ. И даже в контексте опухолей, характеризующихся менее выраженной иммуносупрессией, таких как РНГ и ЛХ, возникающих, как правило, у больных с сохраненным иммунитетом, некоторые повреждения антивирусного иммунного ответа все же имеют место на локальном или системном уровне. Таким образом, и в здоровом организме, и в организме больного жизненный цикл ВЭБ характеризуется постоянным взаимодействием с иммунной системой хозяина.

ВЭБ неоднороден. Выявлено два его штамма (ВЭБ-1 и ВЭБ-2), которые отличаются по организации генов, кодирующих EBNA [18]. Более часто в мире встречается первый тип, тогда как второй доминирует в определенных географических регионах, таких как Центральная Африка, Папуа—Новая Гвинея, Аляска и, возможно, других [19, 20]. Основное фенотипическое различие между типами состоит в том, что ВЭБ-1 обладает более высокой трансформирующей активностью, чем ВЭБ-2 [3].

**ХАРАКТЕРИСТИКА LMP1**

Многочисленные исследования показали, что в процессах индуцированной ВЭБ трансформации и малигнизации ключевую роль играет кодируемый геном LMP1 латентный мембранный белок 1 (LMP1), который по своим функциональным свойствам отнесен к вирусному онкобелку [21]. LMP1 представляет собой белок массой 63 кДа, состоящий из 386 аминокислотных (а.к.) остатков. В состав молекулы белка входят шесть трансмембранных доменов (162 а.к.) и два цитоплазматических: короткий N-терминальный (24 а.к.) и длинный C-терминальный домены (200 а.к.). Каждый из доменов LMP1 играет определенную структурно-функциональную роль (рис. 8—10). Трансмембранные гидрофобные домены участвуют в закреплении LMP1 в цитоплазматической мембране, влияют



**Рис. 8.** Структура и основные функции молекулы LMP1

ATF — аденозинтрифосфат; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; IL — интерлейкин; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ГТФаза — гуанозинтрифосфатаза.

**Fig. 8.** Structure and basic functions of the LMP1 molecule

ATF — adenosine triphosphate; EGFR — epidermal growth factor receptor; IL — interleukin; ВЭБ — Epstein-Barr virus; ГТФаза — guanosine triphosphatase.

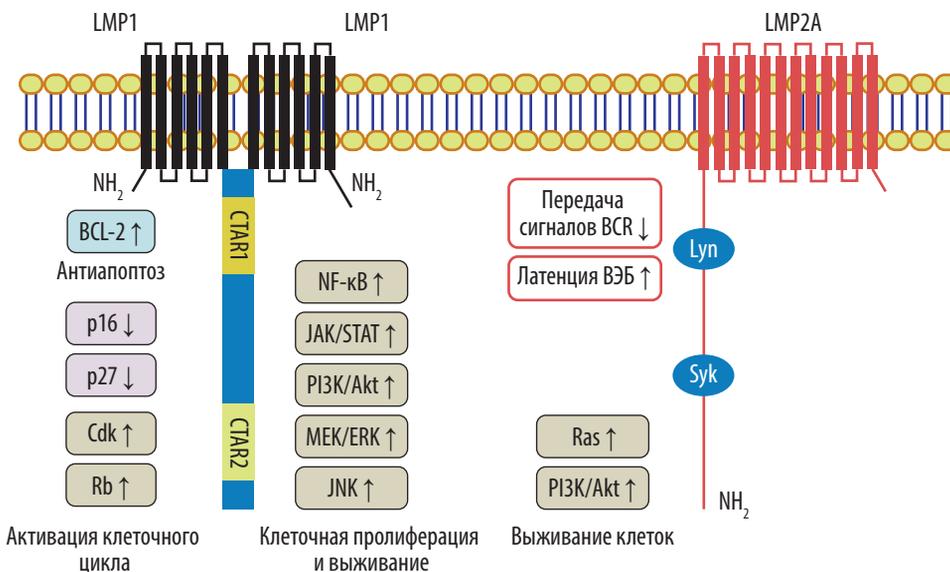
на олигомеризацию его молекул, что важно для процесса передачи внутриклеточных сигналов [22], обуславливают цитостатическое/цитотоксическое воздействие на клетку [23]. Аминотерминальный цитоплазматический домен LMP1 в большей степени, чем другие домены, причастен к локализации молекулы белка в мембране, а также участвует в процессе его убиквитинирования и последующей деградации [24]. В состав карбокситерминального цитоплазматического домена LMP1 входят две С-терминальные трансактивирующие области (STAR): проксимальная STAR1 (194–232 а.к.) и дистальная STAR2 (351–386 а.к.), ответственные за активацию целого ряда клеточных сигнальных каскадов. Дополнительная область STAR3 (275–330 а.к.) взаимодействует с JAK3 и активирует STAT3 [25], через взаимодействие с Ubc9 может участвовать в LMP1-опосредованной миграции трансформированных клеток [26].

LMP1 трансформирует В-лимфоциты человека и фибробласты грызунов *in vitro*, у трансгенных мышей вызывает развитие лимфом, индуцирует синтез ДНК, активирует экспрессию BCL-2, ингибирует дифференцировку эпителиальных клеток человека и т. д. [27–29]. LMP1 часто экспрессирован в опухолевых клетках индуцированных ВЭБ неоплазий, включая РНГ и ЛХ [30, 31]. Свойства LMP1 во многом определяются его высоким сходством с членами семейства рецепторов факторов некроза опухолей (TNRF1 и CD40), что позволяет ему через взаимодействие с различными клеточными молекулами и внутриклеточными сигнальными каскадами осуществлять трансформирующее и другие воздействия на клетку.

В частности, LMP1 вызывает активацию cJun N-терминальной киназы (AP-1), фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), канонического и неканонического путей транскрипционного ядерного фактора NF-κB, индуцирует p42/p44 MAPK сигнального пути и p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38-MAPK) (см. рис. 9 и 10) [21, 32, 33]. Показано также, что LMP1 подавляет (как правило, опосредованно) экспрессию ряда ключевых опухолевых супрессоров (p53, RASSF1A), нарушает работу

проверочных точек клеточного цикла G1-S, обеспечивая выживание поврежденных клеток [34, 35]. LMP1 индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, наделяет инфицированные клетки резистентностью к апоптозу, вызывает эпителиально-мезенхимальный переход, усиливает подвижность клеток, их инвазию и метастазирование, селективно подавляет либо активирует экспрессию ряда клеточных микроРНК и т. д. [36–38].

Однако степень активации транскрипционных факторов и модификация каскада сигнальных путей могут существенно отличаться у вирусных штаммов различного клинического, географического и даже индивидуального происхождения [39]. С-терминальная область гена характеризуется варьирующим набором точечных мутаций, ведущих к замене отдельных аминокислот, образованию делеций, повторов и, в случае коинфекции различными штаммами ВЭБ, гомологичным рекомбинациям [40]. Некоторые мутации С-терминальной области оказывают влияние на иммуногенность и время полужизни LMP1, усиливая его трансформирующее воздействие на клетку. Определенные мутации, локализованные в трансмембранном домене LMP1, приводят к значительному снижению цитотоксического действия этого белка на клетку, что, вероятно, также оказывает влияние на его трансформирующий потенциал [41, 42]. В частности, клонирование и секвенирование LMP1 из вирусных штаммов, полученных из биоптатов РНГ китайского происхождения, позволили выявить несколько мутаций, отсутствующих у прототипного варианта ВЭБ В95.8. Эти мутации включали точечную мутацию, ведущую к потере сайта рестрикции XhoI в экзоне 1, и делецию 30 п.н. в карбокситерминальной области гена [43]. Было также показано, что обнаруженные мутации связаны с увеличением канцерогенности и снижением иммуногенности белка LMP1 [44, 45]. Позже делеция 30 п.н. в гене LMP1 была выявлена и в штаммах вируса, полученных от определенной части европейских случаев РНГ и ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний [46]. Кроме делеции 30 п.н. ген LMP1 в разных штаммах



**Рис. 9.** LMP1 и его влияние на передачу сигналов ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр

**Fig. 9.** LMP1 and its effect on signaling ВЭБ — Epstein-Barr virus.

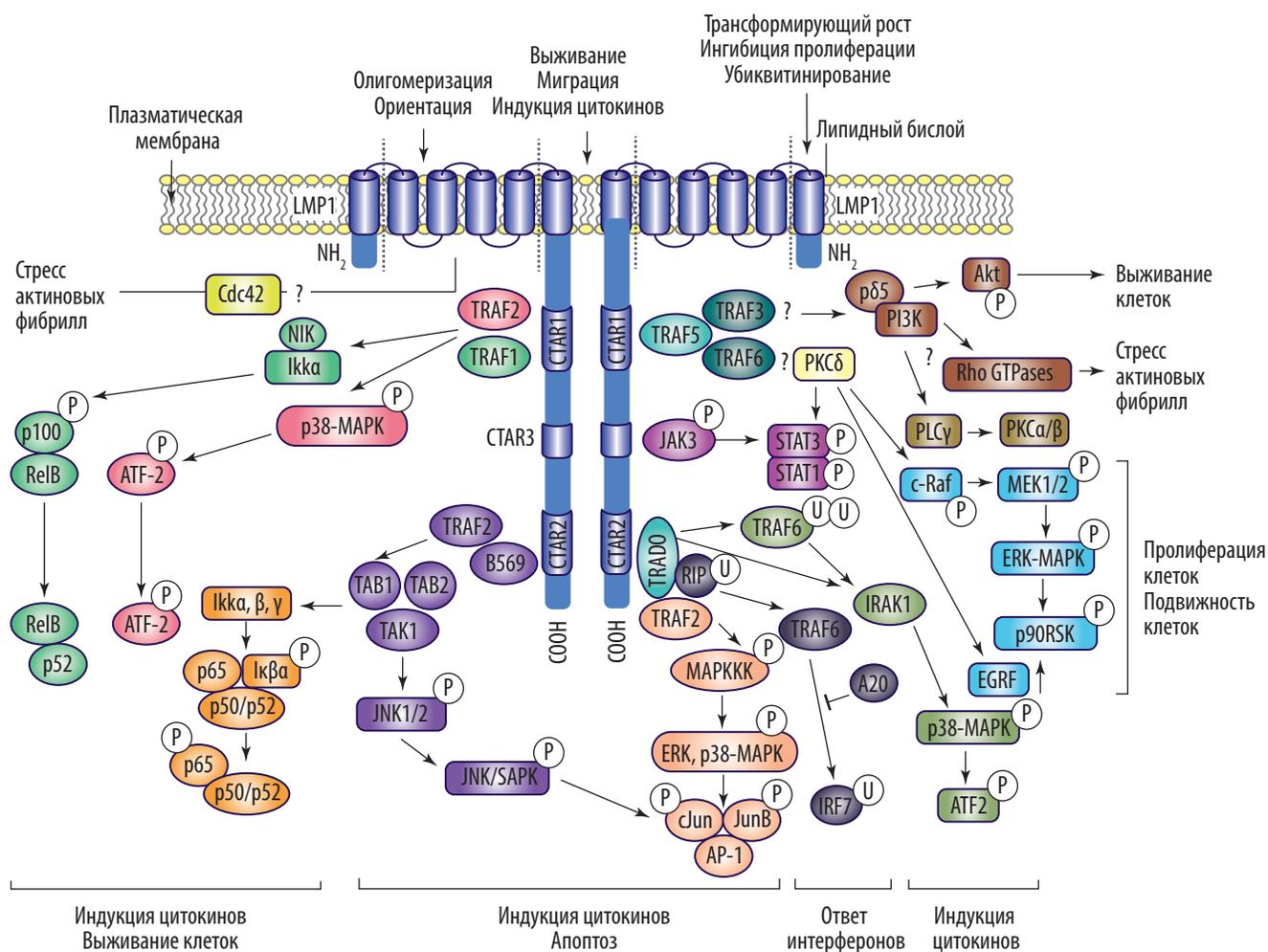


Рис. 10. Сигнальные пути, реализуемые LMP1 (воспроизведено с изменениями по [28])  
U — убиквитинирование; P — фосфорилирование.

Fig. 10. Signal pathways realized by LMP1 (reproduced with modifications from [28])  
U — ubiquitination; P — phosphorylation.

вируса также содержит варьирующее число повторяющихся последовательностей 33 п.н., что используется в качестве маркера неоднородности штаммов ВЭБ [47].

#### ЛХ: MORFOЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ

ЛХ представляет собой самостоятельную В-клеточную опухоль, морфологический субстрат которой характеризуется наличием больших мононуклеарных клеток Ходжкина (X) и гигантских многоядерных клеток Рид—Штернберга (P-Ш), в различных источниках именуемых также клетками Ходжкина/Рид—Штернберга (X/P-Ш), Березовского—Штернберга или Березовского—Рид—Штернберга [48–50]. В настоящем обзоре для обозначения опухолевых клеток ЛХ мы выбираем широко принятое в литературе сокращение X/P-Ш.

ЛХ составляет около 1 % всех злокачественных новообразований человека, зарегистрированных в мире, и 30 % злокачественных опухолей лимфоидного происхождения [51]. Со времени первого описания болезни Ходжкина в 1832 г. сэром Томасом Ходжкиным для этой патологии было предложено несколько классификаций. Последняя классификация ВОЗ (2008 г.) на основе морфологических, фенотипических и молекулярных характеристик опухоли разделяет ЛХ на две существенно

различающиеся подгруппы: *классическую* и *нодулярную с лимфоидным преобладанием* [52].

Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина (НЛПЛХ) представляет собой отдельное заболевание, в то время как классическая ЛХ (кЛХ) подразделяется на **варианты: нодулярный склероз** (НС) с подразделением на типы I и II, **смешанно-клеточный** (СК), **лимфоидное истощение** (ЛИ) и **вариант кЛХ, богатый лимфоцитами** [52]. К кЛХ относится 95 % случаев болезни, в то время как НЛПЛХ составляет только 5 % [53].

Наиболее частый вариант кЛХ — НС (около 70 % наблюдений в США, Европе и России), характерен для развитых стран, более обеспеченных слоев населения и возрастной группы 15–35 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Клинически у 80 % больных имеется поражение медиастинальных лимфатических узлов с образованием массивных конгломератов у половины из них. Поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы, так же как и метастазирование в другие органы и ткани, встречается редко — от 2 до 10 % случаев; симптомы интоксикации наблюдаются менее чем у половины больных. Этот вариант отличается более благоприятным прогнозом. В то же время наличие массивных конгломератов относится к прогностически неблагоприятным факторам [52].

Следующий по частоте — вариант СК (20–25 %), характерен для более старшей возрастной группы и чаще встречается у мужчин. Обычно поражаются периферические лимфатические узлы, у  $1/3$  больных — внутрибрюшные, и селезенка, но редко медиастинальные лимфатические узлы. Тенденция к образованию массивных конгломератов не выражена. Симптомы интоксикации встречаются чаще, чем при НС, но, как и при НС, поражение висцеральных органов при СК-варианте происходит редко. Современные программы лечения нивелировали различия в прогнозе при этих морфологических вариантах кЛХ [52].

Редкие варианты кЛХ, богатый лимфоцитами (5 % наблюдений) и лимфоидное преобладание (< 1 %), чаще встречаются у мужчин (70–75 %) и в более старших возрастных группах. Для богатого лимфоцитами варианта кЛХ характерно поражение периферических лимфатических узлов с ранним выявлением I–II стадии заболевания. Поражение медиастинальных лимфатических узлов, образование массивных конгломератов и симптомы интоксикации редки. Прогноз благоприятный, рецидивы не часты [52].

Наиболее агрессивным течением даже при современном лечении характеризуется вариант кЛХ с лимфоидным преобладанием, который часто ассоциируется с ВИЧ-инфекцией. При этом варианте наиболее характерны распространенные (III–IV) стадии заболевания, наличие симптомов интоксикации, а также поражение забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости, костного мозга [52].

Не все варианты кЛХ ассоциированы с ВЭБ в одинаковой степени. В лимфоидной ткани больных с вариантом ЛИ генетическую информацию вируса обнаруживают примерно в 95 % случаев, с вариантом СК — в 70 %, а НС — в 10–40 %. Больные же с вариантом кЛХ, богатым лимфоцитами, практически всегда ВЭБ-отрицательны [54]. Что касается ВЭБ-положительных случаев ЛХ, то они характеризуются экспрессией EBNA-1, LMP1, LMP2 и EBER, т. е. II типом вирусной латенции [55].

Общей характерной особенностью как НЛПЛХ, так и кЛХ является низкое содержание опухолевых клеток в общей массе опухоли — от 0,1 до 10 % [52, 53]. Большинство же вовлеченных в опухолевый процесс клеток состоит из активных клеток реактивного воспаления, в т. ч. лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, плазматических клеток и фибробластов, которые вступают во взаимодействие с опухолевыми клетками в ответ на продукцию последними цитокинов. Таким образом, злокачественные клетки при ЛХ располагаются среди большого числа воспалительно-реактивных незлокачественных клеток. В работе R. Kurpers и соавт., опубликованной в 1994 г., было впервые доказано, что клетки Х/Р-III имеют В-клеточное происхождение [56]. Дальнейшие исследования показали, что опухолевые клетки больных НЛПЛХ и кЛХ в большинстве случаев происходят из В-клеток зародышевого центра (ЗЦ). Об этом свидетельствует идентификация клонально перестроенных и соматически мутировавших генов иммуноглобулина в отдельных изолированных клетках опухоли [56]. Следует отметить, что в некоторых случаях варианты кЛХ имеют также Т-клеточное происхождение [57].

Клинические особенности, клеточное происхождение и молекулярный патогенез кЛХ и НЛПЛХ различны.

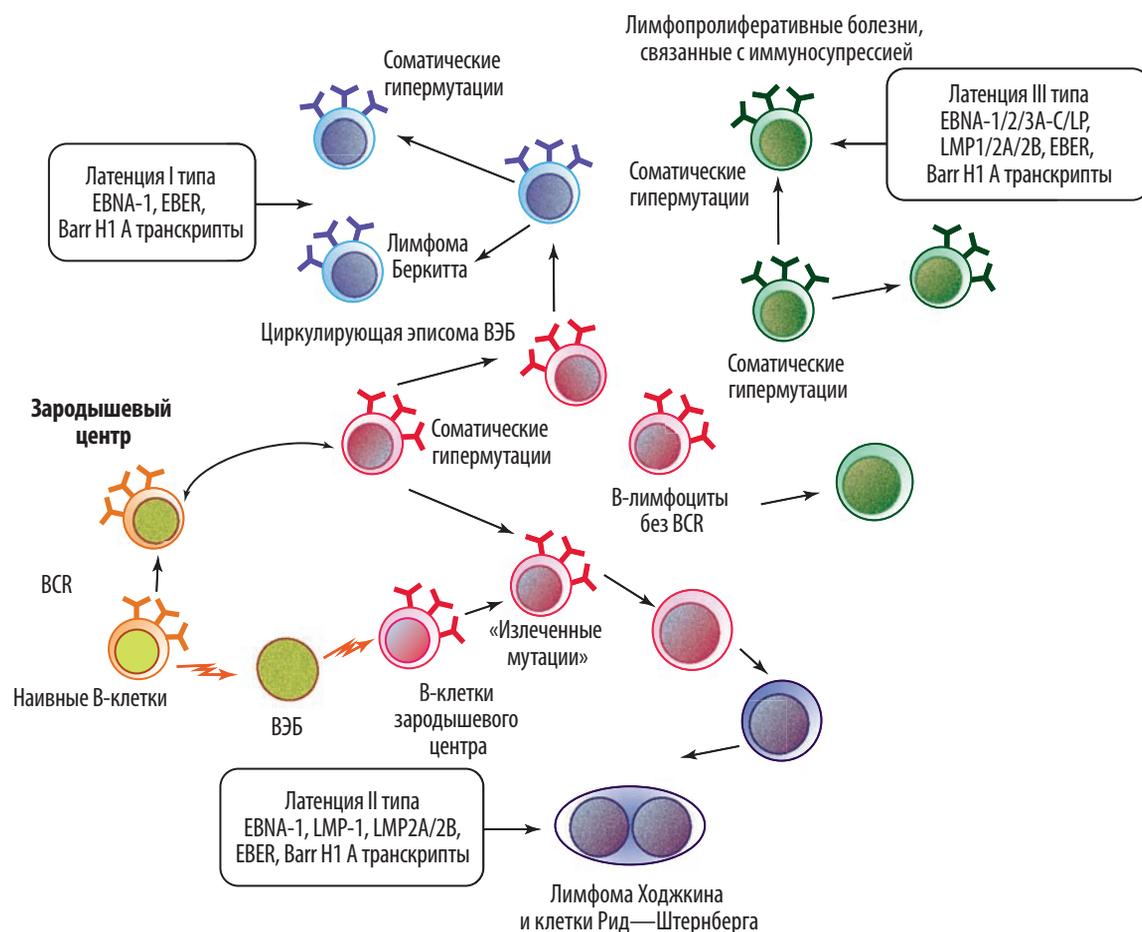
При НЛПЛХ опухолевой является «попкорн»-клетка, названная так из-за ее характерной многодольчатой морфологии. Типичной для кЛХ является большая двух- или многоядерная клетка (клетка Рид—Штернберга), а также ее моноядерный эквивалент (клетка Ходжкина). Для клинической картины кЛХ характерна безболезненная периферическая лимфаденопатия с увеличением шейных лимфатических узлов более чем у 75 % больных. Увеличение лимфатических узлов средостения длительное время протекает бессимптомно, и только при массивной опухоли средостения может возникать затрудненное дыхание, кашель. Синдром сдавления верхней полой вены при ЛХ наблюдается крайне редко или не встречается вовсе. Необъяснимая лихорадка, потеря массы тела и/или ночные поты, реже кожный зуд до расчесов дополняют клинические проявления этого заболевания. Крайне редким, но очень характерным симптомом является появление боли в лимфатических узлах после приема алкоголя.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость кЛХ широко варьирует в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, географического региона и социально-экономического статуса популяции [58, 59]. Эпидемиологи выделяют три типа кЛХ: *педиатрическую ЛХ* (ВЭБ-положительная, СК-вариант), *ЛХ молодых людей* (ВЭБ-отрицательная, вариант НС) и *ЛХ пожилых людей* (ВЭБ-положительная, СК-вариант) [60, 61]. Развитие ВЭБ-положительных случаев кЛХ у детей считается следствием патологического ответа на раннее первичное инфицирование, в то время как ВЭБ-положительные случаи кЛХ у пожилых лиц связаны со снижением ВЭБ-специфического иммунитета, обусловленного возрастными изменениями [62, 63]. Хотя с ослаблением иммунного ответа к ВЭБ также связывают возникновение опухоли, известной как ВЭБ-ассоциированная диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых лиц, дефекты ВЭБ-специфического иммунитета у этих больных до сих пор не обнаружены [64, 65].

#### ВЭБ В ПРОИСХОЖДЕНИИ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

Отличительной чертой ассоциированных с ВЭБ В-клеточных лимфом, включая ЛХ, является их происхождение из клеток, которые прошли дифференцировку в ЗЦ лимфатического узла [66, 67]. Наивные В-клетки после антигенного воздействия мигрируют в ЗЦ, где подвергаются соматическим гипермутациям. В результате происходит рекомбинация (реаранжировка) в генах иммуноглобулинов в зоне переключателя класса иммуноглобулинов с продукции IgM на продукцию IgG и IgA (рис. 11). Иначе говоря, в ЗЦ происходят процессы, принципиально важные для выбора антигена, аффинного (высокоспецифичного) созревания и выбора класса иммуноглобулина [68]. Клетки, которые успешно прошли ЗЦ, могут дифференцироваться либо в В-клетки памяти, которые обеспечивают быстрый и мощный ответ при встрече со следующим аналогичным антигеном, либо в плазматические клетки, секретирующие антитела [68].

Анализ экспрессии генома ВЭБ на разных этапах лимфомогенеза показал, что исходное инфицирование вирусом наивных В-клеток ведет к пролиферации и распространению пула инфицированных ВЭБ В-клеток, т. е. имеет место аналог процесса, наблюдаемого при трансформации В-клеток ВЭБ *in vitro*. В трансформи-



**Рис. 11.** Формы латенции вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) при трех лимфопролиферативных патологиях (воспроизведено с изменениями по [110])

**Fig. 11.** Types of latency of the Epstein-Barr virus (EBV) in three lymphoproliferative disorders (reproduced with modifications from [110])

рованных вирусом клетках экспрессируются все 11 генов латентной инфекции (латенция III типа). Часть В-клеток, трансформированных ВЭБ, поступает в ЗЦ (см. рис. 11), где программа экспрессии вирусных генов в этих клетках ограничивается латенцией II типа (см. выше). Белки латентной инфекции, LMP1 и LMP2, экспрессируемые в В-клетках при латенции II типа, являются функциональными гомологами рецепторов CD40 и BCR соответственно. Эти белки обеспечивают инфицированные ВЭБ В-клетки сигналами, необходимыми для выживания в ЗЦ и последующего их выхода из ЗЦ в качестве клеток памяти [69, 70]. В инфицированных ВЭБ В-клетках памяти латентная экспрессия генов полностью подавлена (латенция 0), что позволяет им избегать распознавания ВЭБ-специфическими иммунными клетками. Активация инфицированных вирусом В-клеток памяти может привести к их дифференцировке в плазматические клетки и процессу, который включает в геноме ВЭБ литический цикл и приводит к продукции вирионов [71].

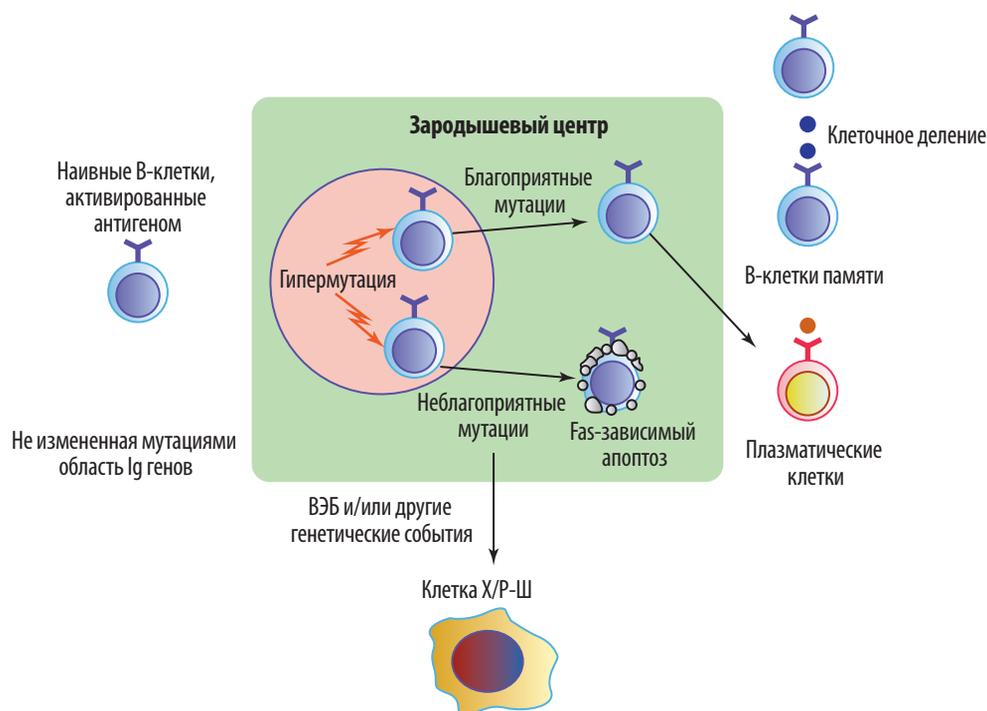
### РОЛЬ ВЭБ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛХ

Значение ВЭБ в возникновении ЛХ по-прежнему далеко от понимания. В пользу этиологической роли вируса имеется несколько доказательств. Среди них можно отметить следующие: повышенный риск заболеть ЛХ у лиц переболевших инфекционным мононуклеозом [72], повышенные титры антител к ВЭБ до возникновения ЛХ [73], обнаружение генетической информации вируса в клетках

Х/Р-Ш [74], а также моноклональность вирусного генома в опухолевых клетках, что свидетельствует о том, что мутация возникла в одной исходно инфицированной клетке и в результате клональной экспансии этой клетки сформировалась опухоль [75] (рис. 12).

В отсутствие функционального активного BCR клетки Х/Р-Ш становятся постоянными индукторами антиапоптотических стимулов, обеспечивающих выживание этих клеток [76]. Этому процессу содействуют «калечащие» мутации в генах иммуноглобулинов, происходящие почти исключительно в ВЭБ-ассоциированных случаях ЛХ, а также способность ВЭБ иммортализовать BCR-негативные В-клетки ЗЦ, что доказано в экспериментах *in vitro* [77, 78].

Клетки Ходжкина/Рид—Штернберга могут происходить из преапоптотических В-клеток ЗЦ. Наивные В-клетки активируются, когда они встречаются соответствующий антиген. Активированные В-клетки затем мигрируют в В-клеточные фолликулы, пролиферируют, дифференцируются в центробласты и таким образом формируют ЗЦ. В В-клетках ЗЦ гены V-области иммуноглобулинов подвергаются соматической гипермутации; клетки, подвергшиеся неблагоприятным мутациям, удаляются с помощью Fas-регулируемого апоптоза, в то время как клетки, несущие BCR с высоким аффинитетом к антигену, выживают и покидают ЗЦ как В-клетки памяти или плазматические клетки. В-клетки ЗЦ, несущие нефункциональный BCR, должны подвергнуться апоптозу, однако могут быть «спасены» ВЭБ и/или неизвестными агентами, вызывающими генетические повреждения.



**Рис. 12.** События, предшествующие образованию клеток Ходжкина/Рид—Штернберга (Х/Р-Ш) (воспроизведено с изменениями по [79])

**Fig. 12.** Events preceding the formation of Hodgkin and Reed-Sternberg cells (X/P-Ш) (reproduced with modifications from [79])

Согласно современным представлениям о патогенезе ЛХ, экспрессия LMP1 и LMP2A, в свою очередь, позволяет блокировать апоптоз путем имитации сигналов CD40 и BCR соответственно [79, 80]. LMP1, в частности, может предотвращать апоптоз в склонных к нему В-клетках ЗЦ путем активации комплекса сигнальных путей, обеспечивающих их выживание: ядерного фактора каппа В (NF-κB), активированной Янус-киназы, преобразователя и активатора сигналов транскрипции (JAK/STAT), фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)/Akt пути, т. е. сигнальных путей, которые постоянно активированы в кЛХ [81–83]. С другой стороны, LMP2A имитирует активированный сигнал BCR и способен обеспечить выживание В-клеток при отсутствии функционально активного BCR [85–87]. У трансгенных мышей экспрессия LMP2A вмешивается в нормальное развитие В-клеток и способствует их выживанию с помощью активации сигнального пути Ras/PI3K/Akt [88, 89].

Чтобы обеспечить свое собственное выживание, клетки Х/Р-Ш используют несколько механизмов, которые способны подавить противоопухолевую функцию микроокружения, состоящего из иммунных и стромальных клеток, а также местного иммунного ответа [88]. Показано также, что в качестве одного из элементов ускользания от иммунного ответа клетки Х/Р-Ш продуцируют иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10, IL-13 и TGF-β [91–94].

#### ВИРУСНАЯ ДНК В ПЛАЗМЕ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛХ

В последние годы наблюдается рост интереса к неинвазивным методам диагностики опухолей. Речь идет, в частности, о методе, основанном на тестировании в кровеносном русле опухолеспецифических нуклеиновых кислот, который обеспечивает раннюю диагностику рака и мониторинг опухолевого процесса [95–97]. Поскольку РНГ тесно

связан с ВЭБ, измерение концентрации вирусной ДНК в плазме обследуемых лиц стало эффективным методом обнаружения этого новообразования в эндемичных по РНГ южных провинциях Китая и странах Юго-Восточной Азии [98]. Количественное определение копий ДНК представляется особенно полезным как для идентификации остаточной (клинически скрытой) опухоли после проведенной лучевой терапии [99], так и для прогнозирования эффективности лечения [100]. Показано также, что уровень ДНК ВЭБ у больных РНГ до проведения терапии является независимым предиктором возможных рецидивов. С каждым увеличением количества копий вирусной ДНК на 1 log от времени установления диагноза возрастает и риск развития рецидива [101]. Показатели уровня ДНК ВЭБ в плазме больных РНГ оказались полезными в плане установления рецидива до появления клинических симптомов или других признаков болезни в процессе мониторинга [102].

Определение уровня ДНК ВЭБ в плазме больных с лимфоидными опухолями также оказалось весьма информативным. На основании проспективных исследований ВЭБ-ассоциированных экстранодальных НК/Т-клеточных лимфом был сделан вывод, что высокий уровень ДНК ВЭБ, обнаруженный в плазме больных до лечения, указывает на необходимость назначения более интенсивной терапии [103, 104]. При изучении небольшой серии ВЭБ-ассоциированных лимфом показатели ДНК ВЭБ в плазме больных коррелировали с клиническим течением. У больных в состоянии ремиссии ДНК ВЭБ в плазме не выявлялась, а у пациентов с резистентным течением опухоли оставалась на определяемом уровне [103]. В недавно опубликованной работе Z.Y. Wang и соавт. сообщалось, что у больных с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой с неопределяемым уровнем плазменной ДНК ВЭБ отмечались лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами, у которых к концу терапии уровень ДНК ВЭБ сохранялся [104].

В последние годы появилось несколько сообщений, указывающих на роль определения плазменной ДНК ВЭБ на различных этапах лечения у пациентов с ВЭБ-ассоциированной кЛХ. Y.L. Kasamon и соавт. приводят данные, что у больных с ЕВЕР-позитивной кЛХ по данным гибридизации *in situ* до начала лечения, получавших терапию по программе ритуксимаб-АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), обнаруженный уровень плазменной ДНК ВЭБ снижался в 50 раз или полностью исчезал в течение 1-го месяца терапии, что в каждом случае коррелировало с продолжительной ремиссией [105]. Аналогичные результаты при кЛХ были продемонстрированы J.A. Капакку и соавт., что позволило авторам предложить использовать плазменную ДНК ВЭБ в качестве маркера клинического статуса опухоли, а также выявлять больных, резистентных к терапии [106]. С этими выводами соглашаются и другие исследователи. Их наблюдения также свидетельствуют о том, что уровень ДНК ВЭБ, исходно обнаруживаемый в плазме пациентов с ВЭБ-ассоциированными вариантами кЛХ, становится неопределяемым вскоре после начала лечения и, следовательно, может использоваться в качестве биомаркера противоопухолевого ответа у этих больных, а также служить индикатором активности болезни и плохого прогноза [107, 108].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно предположить, что изучение уровня ДНК ВЭБ в плазме больных кЛХ позволит лучше понимать роль вируса в патогенезе этого заболевания. Если будет подтверждена центральная роль ВЭБ в канцерогенезе, сопровождающем возникновение кЛХ, то лечебные воздействия могут быть направлены против самого вируса либо на активируемые им этапы молекулярных событий, приводящих к усиленному лимфомагенезу. Современное понимание биомаркеров предполагает их использование для оценки прогноза, отбора конкретных методов лечения при определенных патологических состояниях, что, в свою очередь, позволяет утверждать, что тесная связь этих маркеров с патогенетическими событиями, приводящими к развитию болезни, действительно существует. Важно, однако, чтобы результаты, полученные в исследовательских лабораториях, могли с легкостью воспроизводиться и в клинических лабораториях. В этом случае тестирование плазменной ДНК ВЭБ может быть использовано не только в качестве прогностического биомаркера, но и для определения эффективности терапии и ее коррекции. Кроме того, все это, возможно, облегчит проведение клинических исследований при выборе того или иного препарата либо при формировании групп риска.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа не имела спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zur Hausen H, de Villiers EM. Reprint of: cancer "causation" by infections—individual contributions and synergistic networks. *Semin Oncol*. 2015;42(2):207–22. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.019.
- Santos-Juanes J, Fernandez-Vega I, Fuentes N, et al. Merkel cell carcinoma and Merkel cell polyomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):42–9. doi: 10.1111/bjd.13870.
- Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol*. 1987;61(5):1310–7.
- Rickinson AB, Long HM, Palendira U, et al. Cellular immune controls over Epstein-Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory. *Trends Immunol*. 2014;35(4):159–69. doi: 10.1016/j.it.2014.01.003.
- Woodman CB, Collins SI, Vavrusova N, et al. Role of sexual behavior in the acquisition of asymptomatic Epstein-Barr virus infection: a longitudinal study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6):498–502. doi: 10.1097/01.inf.0000164709.40358.b6.
- Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968;59(1):94–101. doi: 10.1073/pnas.59.1.94.
- Tanner J, Weis J, Fearon D, et al. Epstein-Barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates adsorption, capping, and endocytosis. *Cell*. 1987;50(2):203–13. doi:10.1016/0092-8674(87)90216-9.
- Connolly SA, Jackson JO, Jardetzky TS, et al. Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(5):369–81. doi: 10.1038/nrmicro2548.
- Janz A, Oezel M, Kurzeder C, et al. Infectious Epstein-Barr virus lacking major glycoprotein BLLF1 (gp350/220) demonstrates the existence of additional viral ligands. *J Virol*. 2000;74(21):10142–52. doi: 10.1128/jvi.74.21.10142-10152.2000.
- Ogembo JG, Kannan L, Ghiran I, et al. Human complement receptor type 1/CD35 is an Epstein-Barr Virus receptor. *Cell Rep*. 2013;3(2):371–85. doi:10.1016/j.celrep.2013.01.023.
- Kempkes B, Robertson ES. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives. *Curr Opin Virol*. 2015;14:138–44. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.007.
- Sample J, Kieff E. Transcription of the Epstein-Barr virus genome during latency in growth-transformed lymphocytes. *J Virol*. 1990;64(4):1667–74.
- Babcock GJ, Decker LL, Volk M, et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*. 1998;9(3):395–404. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80622-6.
- Shannon-Lowe C, Adland E, Bell AI, et al. Features distinguishing Epstein-Barr virus infections of epithelial cells and B cells: viral genome expression, genome maintenance, and genome amplification. *J Virol*. 2009;83(15):7749–60. doi: 10.1128/JVI.00108-09.
- Rickinson A. Epstein-Barr virus. *Virus Res*. 2002;82(1–2):109–13. doi: 10.1016/s0168-1702(01)00436-1.
- Rowe M, Lear AL, Croom-Carter D, et al. Three pathways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA1-positive latency in B lymphocytes. *J Virol*. 1992;66(1):122–31.
- Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(12):4166–78. doi: 10.1182/blood-2003-04-1018.
- Sample J, Young L, Martin B, et al. Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *J Virol*. 1990;64(9):4084–92.
- Sixbey JW, Shirley P, Chesney PJ, et al. Detection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus. *The Lancet*. 1989;2(8666):761–5. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90829-5.
- Gratama JW, Ernberg I. Molecular epidemiology of Epstein-Barr virus infection. *Adv Cancer Res*. 1995;67:197–255. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60714-9.
- Young LS, Dawson CW, Eliopoulos AG. The expression and function of Epstein-Barr virus encoded latent genes. *Mol Pathol*. 2000;53(5):238–47. doi: 10.1136/mp.53.5.238.
- Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, et al. The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. *Cell*. 1995;80(3):389–99. doi: 10.1016/0092-8674(95)90489-1.
- Nitta T, Chiba A, Yamashita A, et al. NF- $\kappa$ B is required for cell death induction by latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus. *Cell Signal*. 2003;15(4):423–33. doi: 10.1016/S0898-6568(02)00141-9.
- Aviel S, Winberg G, Massucci M, Ciechanover A. Degradation of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) by the ubiquitin-proteasome pathway. Targeting via ubiquitination of the N-terminal residue. *J Biol Chem*. 2000;275(31):23491–9. doi: 10.1074/jbc.M002052200.
- Gires O, Kohlhuber F, Kilger E, et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus interacts with JAK3 and activates STAT proteins. *EMBO J*. 1999;18(11):3064–73. doi: 10.1093/emboj/18.11.3064.
- Bentz GL, Whitehurst CB, Pagano JS. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) C-terminal-activating region 3 contributes to LMP1-mediated cellular migration via its interaction with Ubc9. *J Virol*. 2011;85(19):10144–53. doi: 10.1128/JVI.05035-11.
- Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell*. 1985;43(3):831–40. doi: 10.1016/0092-8674(85)90256-9.
- Dawson CW, Port RJ, Young LS. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol*. 2012;22(2):144–53. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.01.004.

29. Смирнова К.В., Дидук С.В., Сенюта Н.Б., Гурцевич В.Э. Молекулярно-биологические свойства гена LMP1 вируса Эпштейна—Барр: структура, функции и полиморфизм. Вопросы вирусологии. 2015;60(3):5–13. [Smirnova KV, Diduk SV, Senyuta NB, Gurtsevich VE. Molecular biological properties of the Epstein-Barr virus LMP1 gene: structure, function, and polymorphism. *Voprosy virusologii*. 2015;60(3):5–13. (In Russ)]
30. Vockerodt M, Morgan SL, Kuo M, et al. The Epstein-Barr virus oncoprotein, latent membrane protein-1, reprograms germinal centre B cells towards a Hodgkin's Reed-Sternberg-like phenotype. *J Pathol*. 2008;216(1):83–92. doi: 10.1002/path.2384.
31. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol*. 2002;12:431–41. doi: 10.1016/s1044579x0200086x.
32. Raab-Traub N. Novel mechanisms of EBV-induced oncogenesis. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):453–8. doi: 10.1016/j.coviro.2012.07.001.
33. Soni V, Cahir-McFarland E, Kieff E. LMP1 TRAFficking activates growth and survival pathways. *Adv Exp Med Biol*. 2007;597:173–87. doi: 10.3390/v5041131.
34. Man C, Rosa J, Lee LT, et al. Latent membrane protein 1 suppresses RASSF1A expression, disrupts microtubule structures and induces chromosomal aberrations in human epithelial cells. *Oncogene*. 2007;26(21):3069–80. doi: 10.1038/sj.onc.1210106.
35. Guo L, Tang M, Yang L, et al. Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1 mediates surviving upregulation by p53 contributing to G1/S cell cycle progression in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Mol Med*. 2012;29(4):574–80. doi: 10.3892/ijmm.2012.889.
36. Horikawa T, Yoshizaki T, Kondo S, et al. Epstein-Barr Virus latent membrane protein 1 induces Snail and epithelial-mesenchymal transition in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2011;104(7):1160–7. doi: 10.1038/bjc.2011.38.
37. Xiao L, Hu ZY, Dong X, et al. Targeting Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1-mediated glycolysis sensitizes nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy. *Oncogene*. 2014;33(37):4568–78. doi: 10.1038/ncr.2014.32.
38. Sun W, Liu DB, Li WW, et al. Interleukin-6 promotes the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cell lines and upregulates the expression of MMP-2 and MMP-9. *Int J Oncol*. 2014;44(5):1551–60. doi: 10.3892/ijo.2014.2323.
39. Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*. 2012;1(2):156–74. doi: 10.3390/pathogens1020156.
40. Walling DM, Shebib N, Weaver SC, et al. The molecular epidemiology and evolution of Epstein-Barr virus: sequence variation and genetic recombination in the latent membrane protein-1 gene. *J Infect Dis*. 1999;179(4):763–74. doi: 10.1086/314672.
41. Hu LF, Zabarovsky ER, Chen F, et al. Isolation and sequencing of the Epstein-Barr virus BNLF-1 gene (LMP1) from a Chinese nasopharyngeal carcinoma. *J Gen Virol*. 1991;72(Pt 10):2399–409. doi: 10.1099/0022-1317-72-10-2399.
42. Nitta T, Chiba A, Yamamoto N, et al. Lack of cytotoxic property in a variant of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 isolated from nasopharyngeal carcinoma. *Cell Signal*. 2004;16(9):1071–81. doi: 10.1016/s0898-6568(04)00032-4.
43. da Costa VG, Marques-Silva AC, Moreli ML. The Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP1) 30-bp deletion and XhoI-polymorphism in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Syst Rev*. 2015;4(1):46. doi: 10.1186/s13643-015-0037-z.
44. Rowe M, Peng-Pilon M, Huen DS, et al. Upregulation of bcl-2 by the Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP1: a B-cell-specific response that is delayed relative to NF-kappaB activation and to induction of cell surface markers. *J Virol*. 1994;68(9):5602–12.
45. Trivedi P, Hu LF, Chen F, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded membrane protein LMP1 from a nasopharyngeal carcinoma is non-immunogenic in a murine model system, in contrast to a B cell-derived homologue. *Eur J Cancer*. 1994;30(1):84–8. doi: 10.1016/s0959-8049(05)80024-3.
46. Knecht H, Bachmann E, Brousset P, et al. Deletions within the LMP1 oncogene of Epstein-Barr virus are clustered in Hodgkin's disease and identical to those observed in nasopharyngeal carcinoma. *Blood*. 1993;82(10):2937–42.
47. Miller WE, Edwards RH, Walling DM, et al. Sequence variation in the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *J Gen Virol*. 1994;75(Pt 10):2729–40. doi: 10.1099/0022-1317-75-10-2729.
48. Weiss LM. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. *Curr Oncol Rep*. 2000;2(2):199–204. doi: 10.1007/s11912-000-0094-9.
49. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007. [Kovrigina AM, Probatova NA. Limfoma Khodzshkina i krupnokletochnye limfomy. (Hodgkin's lymphomas and large cell lymphomas.) Moscow: MIA Publ.; 2007. (In Russ)]
50. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей, 2-е изд. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. [Volkova MA, ed. Klinicheskaya onkogematologiya: Rukovodstvo dlya vrachei. (Clinical oncohematology: manual for physicians.) 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: Meditsina Publ.; 2007. (In Russ)]
51. Dorsett Y, Robbiani DF, Jankovic M, et al. A role for AID in chromosome translocations between c-myc and the IgH variable region. *J Exp Med*. 2007;204(9):2225–32. doi: 10.1084/jem.20070884.
52. Stein H. Hodgkin lymphoma – introduction. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008. pp. 321–34.
53. Diehl V, Stein H, Hummel M, et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;1:225–47. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.225.
54. Chapman AL, Rickinson AB. Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1998;9(Suppl 5):S5–16. doi: 10.1093/annonc/9.suppl\_5.s5.
55. Deacon EM, Pallesen G, Niedobitek G, et al. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: transcriptional analysis of virus latency in the malignant cells. *J Exp Med*. 1993;177(2):339–49. doi: 10.1084/jem.177.2.339.
56. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(23):10962–6. doi: 10.1073/pnas.91.23.10962.
57. Thomas RK, Re D, Wolf J, et al. Part I: Hodgkin's lymphoma—molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol*. 2004;5(1):11–8. doi: 10.1016/S1470-2045(03)01319-6.
58. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol*. 2004;22(1):11–26. doi: 10.1002/hon.723.
59. Jarrett AF, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 1996;7(Suppl 4):5–10. doi: 10.1093/annonc/7.suppl\_4.s5.
60. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer*. 1997;70(4):375–82. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970207)70:4<375::aid-ijc1>3.0.co;2-F.
61. Cader FZ, Kearns P, Young L, et al. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):348–53. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.011.
62. Jarrett RF, Gallagher A, Jones DB, et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Pathol*. 1991;44(10):844–8. doi: 10.1136/jcp.44.10.844.
63. Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, et al. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia*. 1998;12(8):1272–6. doi: 10.1038/sj.leu.2401097.
64. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(1):16–26. doi: 10.1097/00000478-200301000-00003.
65. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13(17):5124–32. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-06-2823.
66. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1328–37. doi: 10.1056/NEJMra032015.
67. Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):251–62. doi: 10.1038/nrc1589.
68. Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):22–33. doi: 10.1038/nri2217.
69. Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ, et al. Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity*. 1998;9(3):405–11. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80623-8.
70. Gires O, Zimmer-Strobl U, Gonnella R, et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus mimics a constitutively active receptor molecule. *EMBO J*. 1997;16(20):6131–40. doi: 10.1093/emboj/18.11.3064.
71. Laichalk LL, Thorley-Lawson DA. Terminal differentiation into plasma cells initiates the replicative cycle of Epstein-Barr virus in vivo. *J Virol*. 2005;79(2):1296–307. doi: 10.1128/JVI.79.2.1296-1307.2005.
72. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer*. 2000;82(5):1117–21. doi: 10.1054/bjoc.1999.1049.
73. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med*. 1989;320(11):689–95. doi: 10.1056/nejm198903163201103.
74. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1987;129(1):86–91.
75. Anagnostopoulos I, Herbst H, Niedobitek G, et al. Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's disease and Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern blot and in situ hybridization. *Blood*. 1989;74(2):810–6.
76. Re D, Kuppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6379–86. doi: 10.1200/JCO.2005.55.013.
77. Mancao C, Altmann M, Jungnickel B, et al. Rescue of "crippled" germinal center B cells from apoptosis by Epstein-Barr virus. *Blood*. 2005;106(13):4339–44. doi: 10.1182/blood-2005-06-2341.
78. Chaganti S, Bell AI, Pastor NB, et al. Epstein-Barr virus infection in vitro can rescue germinal center B cells with inactivated immunoglobulin genes. *Blood*. 2005;106(13):4249–52. doi: 10.1182/blood-2005-06-2327.
79. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1342–9. doi: 10.1136/jcp.2007.050146.
80. Kuppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(10):801–12. doi: 10.1038/nri1201.

81. Huen DS, Henderson SA, Croom-Carter D, et al. The Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP1) mediates activation of NF-kappa B and cell surface phenotype via two effector regions in its carboxy-terminal cytoplasmic domain. *Oncogene*. 1995;10:549–60.
82. Kieser A, Kilger E, Gires O, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 triggers AP-1 activity via the c-Jun N-terminal kinase cascade. *EMBO J*. 1997;16(21):6478–85. doi: 10.1093/emboj/16.21.6478.
83. Kube D, Holtick U, Vockerodt M, et al. STAT3 is constitutively activated in Hodgkin cell lines. *Blood*. 2001;98(3):762–70. doi: 10.1182/blood.V98.3.762.
84. Dutton A, Reynolds GM, Dawson CW, et al. Constitutive activation of phosphatidylinositol 3 kinase contributes to the survival of Hodgkin's lymphoma cells through a mechanism involving Akt kinase and mTOR. *J Pathol*. 2005;205(4):498–506. doi: 10.1002/path.1725.
85. Brielmeier M, Mautner J, Laux G, et al. The latent membrane protein 2 gene of Epstein-Barr virus is important for efficient B cell immortalization. *J Gen Virol*. 1996;77(Pt 11):2807–18. doi: 10.1099/0022-1317-77-11-2807.
86. Casola S, Otipoby KL, Alimzhanov M, et al. B cell receptor signal strength determines B cell fate. *Nat Immunol*. 2004;5(3):317–27. doi: 10.1038/ni1036.
87. Engels N, Yigit G, Emmerich CH, et al. Epstein-Barr virus LMP2A signaling in statu nascendi mimics a B cell antigen receptor-like activation signal. *Cell Commun Signal*. 2012;10(1):9. doi: 10.1186/1478-811X-10-9.
88. Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(12):4166–78. doi: 10.1182/blood-2003-04-1018.
89. 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.
90. Farrell K, Jarrett RF. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology*. 2011;58(1):15–25. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03705.x.
91. Herbst H, Foss HD, Samol J, et al. Frequent expression of interleukin-10 by Epstein-Barr virus-harboring tumor cells of Hodgkin's disease. *Blood*. 1996;87:2918–29.
92. Hsu SM, Lin J, Xie SS, et al. Abundant expression of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 by Hodgkin's Reed-Sternberg cells and by reactive T lymphocytes in Hodgkin's disease. *Hum Pathol*. 1993;24(3):249–55. doi: 10.1016/0046-8177(93)90034-e.
93. Kapp U, Yeh WC, Patterson B, et al. Interleukin 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *J Exp Med*. 1999;189(12):1939–46. doi: 10.1084/jem.189.12.1939.
94. Munz C, Moormann A. Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Semin Cancer Biol*. 2008;18(6):381–7. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.10.002.
95. Lichtenstein AV, Melkonyan HS, Tomei LD, et al. Circulating nucleic acids and apoptosis. *Ann NY Acad Sci*. 2001;945(1):239–49. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03892.x.
96. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):210–9. doi: 10.1038/nrc755.
97. Skvortsova TE, Rykova EY, Tamkovich SN, et al. Cell-free and cell-bound circulating DNA in breast tumours: DNA quantification and analysis of tumour-related gene methylation. *Br J Cancer*. 2006;94(10):1492–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6603117.
98. Lo YM, Chan LY, Lo KW, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 1999;59(6):1188–91.
99. Hou X, Zhao C, Guo Y, et al. Different Clinical Significance of Pre- and Post-treatment Plasma Epstein-Barr Virus DNA Load in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Radiotherapy. *Clin Oncol. (R Coll Radiol)* 2011;23(2):128–33. doi: 10.1016/j.clon.2010.09.001.
100. Wang WY, Twu CW, Chen HH, et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):1016–24. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-09-2796.
101. Lo YM, Chan AT, Chan LY, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. *Cancer Res*. 2000;60:6878–81.
102. Lo YM, Chan LY, Chan AT, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 1999;59:5452–5.
103. Au WY, Pang A, Choy C, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood*. 2004;104(1):243–9. doi: 10.1182/blood-2003-12-4197.
104. Wang ZY, Liu QF, Wang H, et al. Clinical implications of plasma Epstein-Barr virus DNA in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma patients receiving primary radiotherapy. *Blood*. 2012;120(10):2003–10. doi: 10.1182/blood-2012-06-435024.
105. Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(18):4129–32. doi: 10.1182/blood-2012-01-402792.
106. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood*. 2013;121(18):3547–53. doi: 10.1182/blood-2012-09-454694.
107. Hohaus S, Santangelo R, Giachella M, et al. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2885–92. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-3327.
108. Dinand V, Sachdeva A, Datta S, et al. Plasma Epstein Barr Virus (EBV) DNA as a Biomarker for EBV associated Hodgkin lymphoma. *Indian Pediatr*. 2015;52(8):681–5. doi: 10.1007/s13312-015-0696-9.
109. Vockerodt M, Yap L-F, Shannon-Lowe C, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol*. 2015;235(2):312–22. doi: 10.1002/path.4459.
110. Grywalska E, Markowicz J, Grabarczyk P, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013;67:481–90. doi: 10.5604/17322693.1050999.

