

Аденокарцинома желудка, ассоциированная с вирусом Эпштейна—Барр

© Н.В. ДАНИЛОВА¹, П.Г. МАЛЬКОВ^{1,2}, Н.А. ОЛЕЙНИКОВА¹, И.А. МИХАЙЛОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аденокарцинома желудка, ассоциированная с вирусом Эпштейна—Барр (EBV), составляет 10% всех аденокарцином желудка. Приведены основные известные факты о патогенезе EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка. Выделяют два основных морфологических типа: рак желудка с лимфоидной стромой (включая лимфоэпителиоподобную карциному, карциному с тканевой реакцией, подобной болезни Крона, EBV-ассоциированную аденокарциному с остеокластоподобными гигантскими клетками) и аденокарциному обычного строения. EBV-ассоциированные аденокарциномы желудка преимущественно экспрессируют маркеры желудочной дифференцировки (MUC5AC, MUC6, CLDN-18) и ряд вирусных маркеров (EBER-1, EBNA-1 и мРНК BART). В зависимости от набора экспрессируемых вирусных транскриптов выделяют три типа латентного цикла EBV. Считается, что для EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка характерно промежуточное положение между латентными циклами 1-го и 2-го типа. Основным методом идентификации вируса является гибридизация *in situ* с выявлением малых вирусных РНК (EBER-ISH).

Ключевые слова: вирус Эпштейна—Барр, рак желудка, канцерогенез, латентный цикл, латентные гены.

Информация об авторах:

Данилова Н.В. — e-mail: ndanilova@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Мальков П.Г. — e-mail: pmalkov@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Олейникова Н.А. — e-mail: noleynikova@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Михайлов И.А. — e-mail: imihailov@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Данилова Н.В., Мальков П.Г., Олейникова Н.А., Михайлов И.А. Аденокарцинома желудка, ассоциированная с вирусом Эпштейна—Барр. *Архив патологии*. 2019;81(3):74–83. <https://doi.org/10.17116/patol20198103174>

Epstein—Barr virus-associated gastric adenocarcinoma

© N.V. DANILOVA¹, P.G. MALKOV^{1,2}, N.A. OLEYNIKOVA¹, I.A. MIKHAILOV¹

¹Federal State Educational Institution of Higher Professional Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EBV-associated gastric adenocarcinoma accounts for 10% of all gastric adenocarcinomas. The main known facts about the pathogenesis of EBV-associated gastric adenocarcinoma are presented. There are two main morphological types: gastric carcinoma with lymphoid stroma — GCLS (including lymphoepithelioma-like carcinoma; carcinoma with Crohn's disease-like lymphoid reaction; EBV-associated carcinoma with osteoclast-like giant cells) and conventional type adenocarcinoma. EBV-associated gastric adenocarcinomas predominantly express markers of gastric differentiation (MUC5AC, MUC6, CLDN-18) and a number of viral markers (EBER-1, EBNA-1 and BART mRNA). Three types of EBV latent cycle depending on the set of expressed viral transcripts are distinguished. It is believed that EBV-associated gastric adenocarcinoma is characterized by an intermediate position between latent cycles of types 1 and 2. The main method of virus identification is *in situ* hybridization with the detection of Epstein—Barr virus-encoded small RNAs (EBER-ISH).

Keywords: Epstein—Barr virus, gastric cancer, carcinogenesis, latency, latent genes.

Information about authors:

Danilova N.V. — e-mail: ndanilova@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Malkov P.G. — e-mail: pmalkov@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Oleynikova N.A. — e-mail: noleynikova@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Mikhailov I.A. — e-mail: imihailov@mc.msu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

TO CITE THIS ARTICLE:

Danilova NV, Malkov PG, Oleynikova NA, Mikhailov IA. Epstein—Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2019;81(3):74–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198103174>

Аденокарцинома желудка, ассоциированная с вирусом Эпштейна—Барр (EBV), по разным данным, составляет от 2 до 20% всех аденокарцином желудка при средней частоте встречаемости 10% [1, 2]. Объединенные частоты EBV-ассоциированного рака желудка составляют в Северной Америке 9,9%, Европе 9,2%, Азии 8,3% соответственно [3]. По другим сведениям, общемировая частота встречаемости составила 8,2%, в том числе: в Северной Америке 12,5%, Европе 13,9%, Азии 7,5% [4] (табл. 1). Таким образом, ежегодный прирост заболеваемости EBV-ассоциированным раком желудка оценивается в 70—86 тыс. случаев [2].

Частота встречаемости EBV-ассоциированного рака желудка у мужчин примерно в 2 раза выше, чем у женщин, однако это соотношение значительно уменьшается в старших возрастных группах [5].

EBV (герпес-вирус 4-го типа) относится в семейству гамма-герпес-вирусов, геном которых представляет собой двуспиральную ДНК размером около 170 тыс. пар оснований. Это один из наиболее распространенных вирусов, считается, что показатель инфицированности им населения превышает 90% [6]. EBV стал первым вирусом, для которого была установлена прямая онкогенная активность. В 1964 г. британский патолог М. Epstein и вирусолог Y. Barr визуализировали вирусные частицы при электронной микроскопии клеток культуры лимфомы Беркитта, что послужило подтверждением ранее выдвинутой гипотезы о ее связи с инфекционным началом [7]. Последующие исследования показали, что EBV также участвует в патогенезе и ряде других злокачественных опухолей, таких как назофарингеальный рак, лимфома Ходжкина, экстра nodальная NK/T-клеточная лимфома [8, 9].

В развитии рака желудка роль инфекционных агентов изучается давно — многие годы эти работы были сконцентрированы на бактерии *Helicobacter pylori* [10]. Считается, что она вызывает хронический гастрит путем стимуляции высвобождения провоспалительных цитокинов и путем развития ахлогидрии с развитием каскада событий от метаплазии до дисплазии с возможной малигнизацией [10]. Только определенные штаммы *H. pylori* способны продуцировать онкогенные белки, такие как CagA (cytotoxin-associated gene A) и VacA (vacuolating cytotoxin A), и именно эти штаммы ассоциированы с малигнизацией, что привело к значительной переоценке роли *H. pylori* в патогенезе аденокарциномы желудка. CagA вводится бактерией в клетки покровно-ямочного эпителия, его активация приводит к усилению активности онкогенов, блокированию активности многих генов-супрессоров, увеличению концентрации активных форм кислорода, изменениям профиля микроРНК клеток и рекрутированию опухолюассоциированных макрофагов, которые способны подавлять противоопухоле-

вый иммунитет. Белок VacA усиливает экспрессию EGFR (epidermal growth factor receptor) на поверхности клеток покровно-ямочного эпителия, что также способствует развитию аденокарциномы [11]. После транслокации белка CagA в клетку он активируется киназами SRC и ABL путем прямого фосфорилирования; негативная регуляция активности CagA осуществляется через фосфатазу SHP1 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6). Заражение EBV приводит к метилированию промотора гена SHP1, что блокирует его экспрессию и резко усиливает фосфорилирование и активность белка CagA. Таким образом, коинфекция EBV и *H. pylori* является гораздо более грозным фактором канцерогенеза, чем моноинфекция *H. pylori* [10].

В аденокарциноме желудка EBV не интегрируется в геном клетки-хозяина, а остается в виде плазмидоподобного включения кольцевой вирусной ДНК (вирусная episoma). Вирусная episoma находится в цитоплазме клетки-хозяина в большом количестве копий и передается дочерним клеткам в процессе деления цитоплазмы во время митоза. Методом секвенирования установлены однородность числа концевых повторов в ДНК вирусной episомы в цитоплазме EBV-позитивных клеток рака желудка и высокая степень гомологии мутационного профиля ДНК клетки-хозяина, что позволяет ряду авторов предполагать единое клональное происхождение клеток EBV-ассоциированных аденокарцином желудка и, по их мнению, свидетельствует о непосредственном участии EBV в патогенезе опухолей данного типа [12].

EBV способен вызывать злокачественную трансформацию эпителиальных клеток за счет интенсивной экспрессии вирусных белков и вирусных некодирующих РНК; роль ключевого медиатора EBV-ассоциированного канцерогенеза в клетках покровно-ямочного эпителия отводится транскрипционному фактору ZEB-1 (zinc finger E-box binding factor 1) [13]. EBV также способен вызывать аберрантное метилирование ДНК клетки-хозяина, что приводит к транскрипционной инактивации генов-супрессоров опухолевого роста на ранних стадиях канцерогенеза в желудке [14]. Методами полноэкзомного, транскриптомного и эпигеномного секвенирования установлено, что EBV индуцирует мутационные нарушения в генах *AKT2*, *CCNA1*, *MAP3K4*, *TGFBR1*, *ACSS1*, *FAM3B*, *INH* и *TRABD* клетки-хозяина (рис. 1) [15].

Терминология, эпидемиология и клинические проявления

Согласно определению A. Shinozaki и соавт. [16], EBV-ассоциированная аденокарцинома желудка определяется как моноклональная пролиферация опухолевых клеток без признаков внутриопухолевой гетерогенности с экспрессией различных латентных генов EBV. Акцент на отсутствии внутриопухолевой гетерогенности не бесспорен и частично противоречит современным представлениям о патогенезе опухолей. «Золотым стандартом» идентификации EBV является метод гибридизации *in situ* (ISH), позволяющий выявлять малые вирусные РНК EBV1 (Epstein—Barr virus-encoded small RNAs), концентрация которых в пораженных клетках достигает 10^7 молекул на одну клетку [17].

Показана связь EBV-ассоциированного рака желудка с факторами, приводящими к развитию хронического атрофического гастрита (рис. 2, а, б), среди которых выделяют рефлюкс желчи, курение и др. [16]. Статистически значимой корреляции с употреблением алкоголя не обнаружено [18].

Данные о прогностическом значении EBV в аденокарциномах желудка противоречивы. В одних работах [19] по-

Таблица 1. Частота EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка

Регион	По G. Murphy и соавт., 2009 [3]	По M.C. Camargo, и соавт. 2014 [4]
Весь мир, %	8,7	8,2
Северная Америка, %	9,9	12,5
Европа, %	9,2	13,9
Азия, %	8,3	7,5

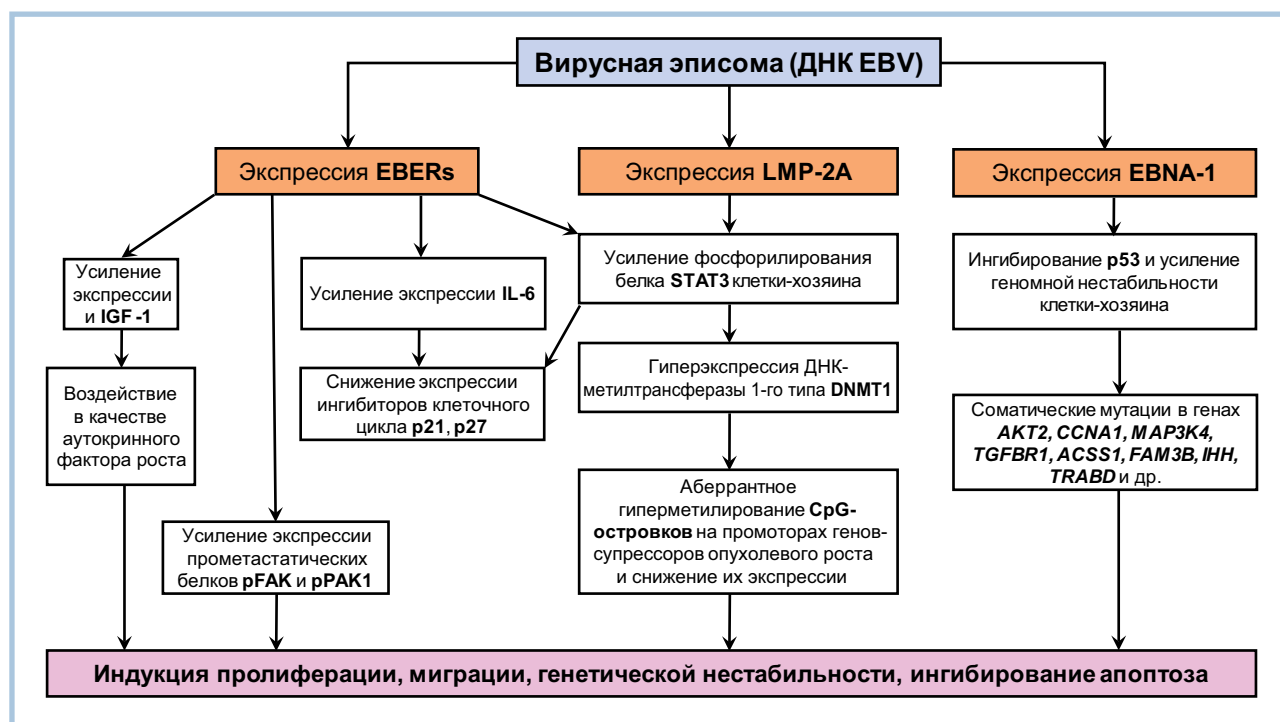


Рис. 1. Молекулярные особенности патогенеза EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка (по [1, 15, 49, 51, 54—63] с изменениями и дополнениями).

Fig. 1. Molecular features of the pathogenesis of EBV-associated gastric adenocarcinoma. (according to [1, 15, 49, 51, 54—63] with changes and additions).

казано, что для EBV-ассоциированного рака желудка характерны более низкая вероятность метастазирования ($n=26$), особенно на ранних стадиях, а также лучшая выживаемость по сравнению с EBV-негативными аденокарциномами. В других работах [20, 21] показано, что EBV-ассоциированный рак связан с худшей выживаемостью ($n=192$). Однако самое крупное исследование [4] ($n=4599$) показало, что EBV-ассоциированные аденокарциномы имеют более высокие показатели выживаемости.

Морфологические особенности EBV-ассоциированного рака желудка

Макроскопически EBV-ассоциированные раки желудка обычно представляют собой изъязвленные или блюдцеобразные опухоли с утолщением стенки желудка [19]. EBV-ассоциированные раки имеют тенденцию к образованию четкой границы между опухолевой и нормальной тканью (демаркация), не индуцируют десмопластическую реакцию и поэтому не склонны к формированию фиброза в подслизистой основе, что является важным условием для успешной эндоскопической мукозальной резекции опухоли [22]. EBV-ассоциированные раки желудка могут сочетаться с опухолями других локализаций синхронно или метастатически [23].

Морфологическая классификация EBV-ассоциированного рака желудка разработана А. Shinozaki, Т. Ushiku и М. Fukayama [24] и не является официально принятой. Гистологически среди EBV-ассоциированных аденокарцином выделяют два основных типа (табл. 2): рак желудка с лимфоидной стромой и аденокарцинома обычного строения (conventional type adenocarcinoma, ICD-O 8140/3 [25]).

Рак желудка с лимфоидной стромой (gastric carcinoma with lymphoid stroma — GCLS) определяется как карцинома с микроальвеолярным, трабекулярным или примитивно-тубулярным компонентом с равномерно плотной и диффузной лимфоцитарной инфильтрацией [26]. Общая частота встречаемости от 1,6 до 8,9% [1] или, по другим данным [27], 4,1%. Рак желудка с лимфоидной стромой включает несколько морфологических подтипов [19]: лимфоэпителиоподобную карциному, карциному с тканевой реакцией, подобной болезни Крона, и EBV-ассоциированную аденокарциному с остеокластоподобными гигантскими клетками.

Лимфоэпителиоподобная карцинома (lymphoepithelioma-like carcinoma; ICD-O 8082/3 [28]) описывается как малодифференцированная карцинома с высокой плотностью

Таблица 2. Основные морфологические типы EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка (по А. Shinozaki, Т. Ushiku и М. Fukayama [1, 12, 16, 24, 36] с дополнениями)

EBV-ассоциированная аденокарцинома желудка

Рак желудка с лимфоидной стромой:

лимфоэпителиоподобная карцинома (ICD-O 8082-3),
карцинома с тканевой реакцией, подобной болезни Крона (Crohn),
аденокарцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками

Аденокарцинома обычного строения (ICD-O 8140/3)

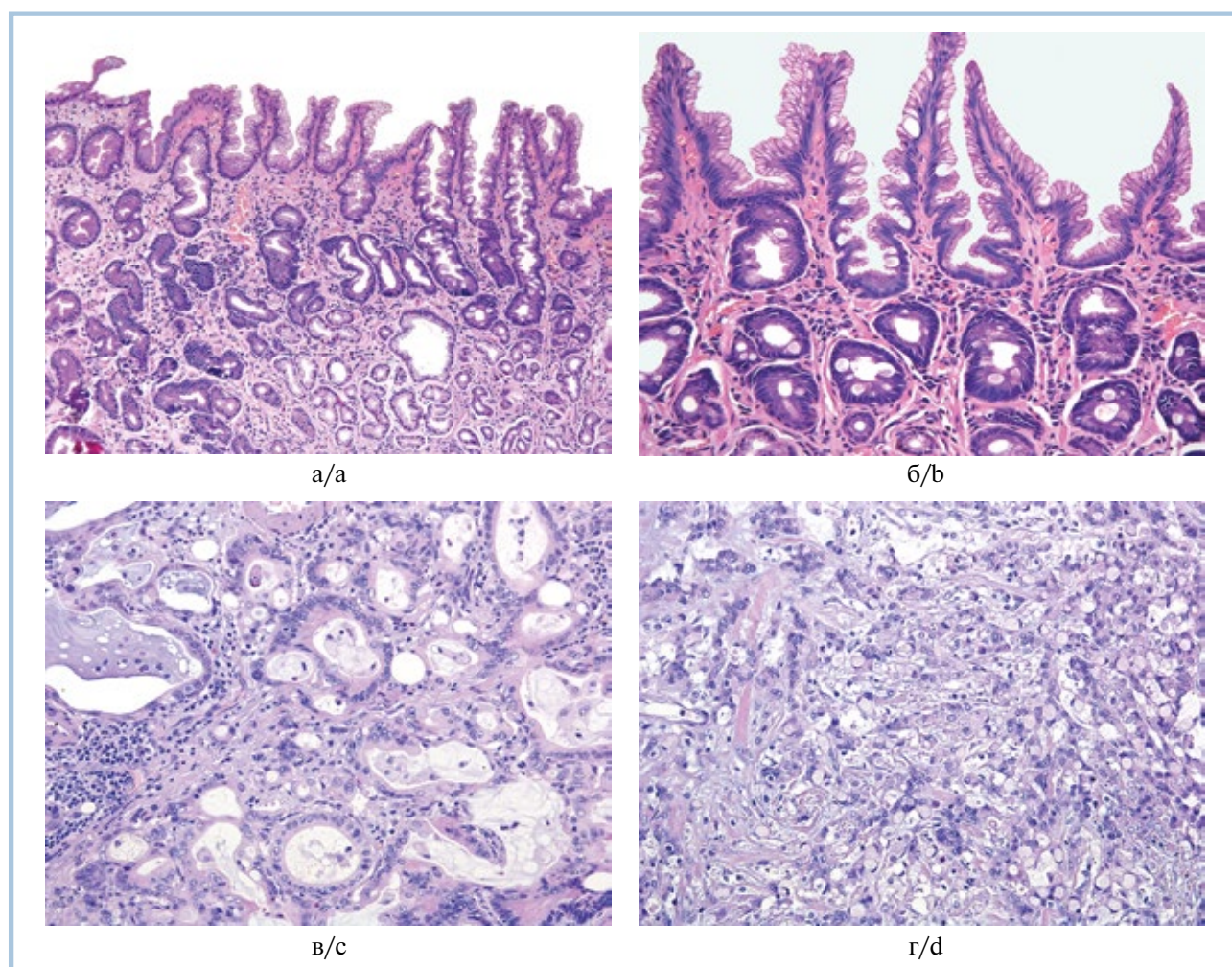


Рис. 2. Фоновые процессы и основные типы аденокарцином желудка.

а — гастрит хронический атрофический антрального отдела желудка, кишечная метаплазия умеренная, воспаление слабое, активность слабая, *H. pylori* отрицательный. Окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 10$; б — гастрит хронический атрофический антрального отдела желудка, кишечная метаплазия умеренная, воспаление слабое, активность слабая, *H. pylori* отрицательный, окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 20$; в — аденокарцинома кишечного типа по Р. Лауэн, окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 20$; г — аденокарцинома диффузного типа по Р. Лауэн, окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 20$.

Fig. 2. Background processes and main types of gastric adenocarcinomas.

а — chronic atrophic gastritis, antrum, moderate intestinal metaplasia, weak inflammation, weak activity, *H. pylori* negative, stained with hematoxylin and eosin, mag. $\times 10$; б — chronic atrophic gastritis, antrum, moderate intestinal metaplasia, weak inflammation, weak activity, *H. pylori* negative, stained with hematoxylin and eosin, mag. $\times 20$; в — gastric adenocarcinoma, intestinal type according to P. Lauren, stained with hematoxylin and eosin, mag. $\times 20$; г — gastric adenocarcinoma, diffuse type according to P. Lauren, stained with hematoxylin and eosin, mag. $\times 20$.

лимфоцитарной инфильтрации, крайне схожая по морфологии с типичной назофарингеальной карциномой. В связи с высокой плотностью лимфоцитарной инфильтрации идентифицировать одиночные опухолевые клетки при обзорном окрашивании гематоксилином и эозином трудно. Иммуногистохимическое окрашивание на цитокератины в сочетании с EBER-ISH позволяет с высокой точностью визуализировать опухолевые клетки эпителиального происхождения. В 1990 г. А. Burke и соавт. [29] впервые сообщили об ассоциации лимфоэпителиоподобной аденокарциномы желудка с EBV. Более 80% раков желудка с лимфоэпителиоподобной морфологией являются EBV-позитивными [9, 19, 30]. Общая частота встречаемости до 2,7% [1].

Карцинома с тканевой реакцией, подобной болезни Крона (carcinoma with Crohn's disease-like lymphoid reaction),

определяется как опухоль с наличием двух или трех лимфоидных фолликулов с активными герминативными центрами в инвазивном крае опухоли, меньшим количеством лимфоцитов, частым формированием тубулярных или железистоподобных структур с минимальной десмоплазией или ее отсутствием [31]. Этот подтип представляет собой промежуточный вариант между лимфоэпителиоподобной карциномой и аденокарциномой обычного строения [16]. Общая частота встречаемости до 2,4% [27].

EBV-ассоциированная аденокарцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками (EBV — carcinoma with osteoclast-like giant cells) характеризуется associated-гранулематозной реакцией с формированием небольших кластеров эпителиоидных клеток с наличием гигантских многоядерных клеток, отличающихся от клеток типа Лангхан-

са (Langhans) или Тутона (Touton) и напоминающих по морфологии остеокласты. Общая частота встречаемости — до 0,7%. Наличие гранулематозного воспаления позволяет ряду авторов [24] предположить, что опухолевые клетки эпителиального происхождения продуцируют факторы, которые привлекают гистиоциты и вызывают их слияние в остеокластоподобные гигантские клетки.

EBV-ассоциированный рак желудка, имеющий строение *типичной аденокарциномы*, обычно описывается как высоко- или умеренно дифференцированная аденокарцинома с вариабельной лимфоцитарной инфильтрацией и может быть классифицирована как аденокарцинома кишечного типа по P. Lauren (см. рис. 2, в) [32]. Морфологически этот тип опухолей полностью идентичен по строению EBV-негативной аденокарциномы, поэтому только метод EBER-ISH позволяет идентифицировать наличие вируса в опухолевых клетках. Данных о частоте встречаемости этого типа в литературе нет.

EBV-ассоциированный рак желудка на ранних стадиях имеет характерную морфологию «кружевного рисунка» (lace pattern) при малом увеличении — нерегулярные анастомозирующие тубулярные структуры с выраженной или умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, что может быть основанием к назначению EBER-ISH.

При изучении маркеров дифференцировки EBV-ассоциированного рака желудка установлено, что половина подобных опухолей характеризуется интенсивной экспрессией муцинов желудочного типа (MUC5AC, MUC6), а другая половина опухолей не экспрессирует муцины желудочно-го типа и маркеры кишечной дифференцировки (MUC2 и CD10) [16]. Более 80% EBV-позитивных аденокарцином экспрессирует *CLDN18* (ген клаудина 18-го типа), а *CLDN3* (ген клаудина 3-го типа) экспрессируется только в 5% опухолей. *CLDN18* и *CLDN3* относятся к семейству белков-клаудинов, которые участвуют в образовании плотных контактов. Экспрессия *CLDN18* специфична для нормальной слизистой оболочки желудка и ткани легкого, а *CLDN3* экспрессируется в нормальной слизистой оболочке тонкой и толстой кишки и участках кишечной метаплазии и не экспрессируется в нормальной слизистой оболочке желудка (табл. 3). Это косвенно свидетельствует о том, что мишенями EBV могут быть клетки-предшественники, которые обладают потенциалом к дифференцировке по желудочному типу. Считается, что дифференцировка по желудочному типу является общим свойством для лимфоэпителиоподобной карциномы и других морфологических подтипов EBV-ассоциированного рака желудка, в то время как в EBV-негативных опухолях экспрессия *CLDN3* ассоциирована с морфологией кишечного типа по P. Lauren, а экс-

прессия *CLDN18* ассоциирована с морфологией диффузного типа (см. рис. 2, г) [32].

Независимо от морфологического типа 20–80% от общего числа опухолевых клеток EBV-ассоциированных аденокарцином являются EBV-позитивными, что позволяет ряду авторов [16] говорить об исключительной роли EBV в канцерогенезе, хотя в литературе отсутствует убедительная информация о взаимосвязи гистологических типов, этиологических факторов, анатомической локализации, клеточного фенотипа, генетических или эпигенетических нарушений, поэтому причина описанного выше гистологического разнообразия среди EBV-ассоциированных аденокарцином неизвестна.

Выраженная воспалительная инфильтрация опухолевой ткани является одной из характерных гистологических особенностей EBV-ассоциированных раков желудка. Инfiltrат преимущественно представлен лимфоцитами (CD4+ или CD8+), а также CD68-позитивными клетками [1, 33–35]; часто выраженная инфильтрация опухолевой ткани В-лимфоцитами, плазматическими клетками или нейтрофилами. Морфологическую диагностику может осложнять наличие в составе инфильтрата клеток Мотта (Mott), напоминающих опухолевые клетки и представляющих собой плазматические клетки с множественными тельцами Русселя (Russell) в цитоплазме [36].

Полиморфный состав внутриопухолевого воспалительного инфильтрата является важным морфологическим признаком EBV-ассоциированного рака желудка, что свидетельствует о высокой иммуногенности EBV, и считается, что именно это свойство определяет хороший прогноз [37].

В качестве предопухолевого или фонового процесса для EBV-ассоциированной аденокарциномы обсуждается глубокий кистозный гастрит (gastritis cystica profunda — GCP), характеризующийся полипоидной гиперплазией и кистозным расширением желез, которые достигают мышечной пластинки либо обнаруживаются в подслизистой основе, что связывают с повреждением мышечной пластинки при гастрэктоми и других оперативных вмешательствах на желудке. EBV часто поражает пострезекционные культы желудка (6–30%) [1], поэтому в зоне анастомозов EBV-ассоциированная аденокарцинома встречается чаще. Показано, что частота выявления EBV-позитивных опухолевых клеток значительно выше при раке желудка, ассоциированном с GCP (31,1%) по сравнению с раком желудка без сопутствующего GCP (5,8%), в связи с чем авторами выдвинута гипотеза, что возникновение GCP может изменять характер воспалительного ответа в слизистой оболочке желудка, однако до сих пор неясно, является ли GCP предопухолевым процессом или нет [38].

Таблица 3. Маркеры дифференцировки EBV-ассоциированного рака желудка (по A. Shinozaki, T. Ushiku и M. Fukayama [1, 12, 16, 24, 36] с дополнениями)

Диагностическое значение	Маркер	Экспрессия в EBV-ассоциированном раке желудка
Маркер желудочной дифференцировки	MUC5AC	Отрицательно в 100% опухолей
	MUC6	Положительно в 50% опухолей
	CLDN18	Положительно в 50% опухолей
Маркер кишечной дифференцировки	MUC2	Отрицательно в 100% опухолей
	CD10	Положительно в 5% опухолей
	CLDN3	Положительно в 80% опухолей

Основные характеристики EBV-ассоциированного рака желудка кратко представлены в **табл. 4**.

Механизм проникновения EBV в В-лимфоциты реализуется через рецептор CD21 (CR2) [39]. Установлено, что при культивировании эпителиальных клеток совместно с EBV-продуцирующими лимфобластоидными клетками заражение эпителиальных клеток происходит значительно быстрее, чем при культивировании с вирусными частицами. В связи с этим контакт эпителиоцитов с лимфобластоидными клетками рассматривается как основная модель проникновения EBV в эпителиальные клетки [40].

Ввиду этого предполагаемого механизма, хронический гастрит может увеличивать вероятность взаимодействия эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка и В-лимфоцитов, а цитокины, продуцируемые клетками воспалительного инфильтрата, могут поддерживать рост клеток желудка, зараженных EBV [41].

В большинстве исследований для изучения роли EBV в канцерогенезе рака желудка использовали метод межклеточного взаимодействия *in vitro* путем вторичного заражения клеток аденокарциномы желудка. В этих экспериментах использовали линии опухолевых клеток, что не дает возможности ответить на вопрос, может ли EBV непосредственно индуцировать опухолевую трансформацию нормальных эпителиальных клеток либо участвовать в изме-

нении биологических свойств клеток, уже прошедших стадию опухолевой трансформации [42].

В классической вирусологии имеется два термина, которые описывают способы взаимодействия любого вируса с клеткой-хозяином: литический цикл и латентный цикл. Литический цикл — это такое взаимодействие вируса с клеткой, при котором наступает гибель клетки путем разрыва плазматической мембраны с последующим выходом в среду новых вирусных частиц. Латентный цикл — это длительное персистирование вируса внутри клетки в виде нуклеиновой кислоты и комплекса вирусных белков без гибели клетки [43]. Для EBV характерен латентный цикл — длительное присутствие вирусной эписомы в клетках, которая обеспечивает непрерывную экспрессию вирусных белков и других транскриптов. В зависимости от набора экспрессируемых вирусных белков выделяют три типа латентного цикла EBV (**табл. 5**).

С момента контакта EBV с лимфоцитом или эпителиальной клеткой он надолго закрепляется в ней. Стоит отметить, что EBER-1, EBER-2, EBNA-1 (EBV-determined nuclear antigen) и микроРНК типа BART экспрессируются во всех латентных циклах. Латентный цикл 1-го типа специфичен для лимфомы Беркитта, характеризуется экспрессией EBER-1, EBER-2, EBNA-1, мРНК BART в пораженных клетках. Латентный цикл 2-го типа специфич-

Таблица 4. Основные характеристики EBV-ассоциированного рака желудка (по A. Shinozaki, T. Ushiku и M. Fukayama [1, 12, 16, 24, 36] с дополнениями)

Частота встречаемости аденокарцином желудка, %	10
Средний возраст, годы	60
Пол: мужской/женский	2/1
Локализация опухоли	Проксимальные отделы желудка (кардия и дно), культя желудка после гастрэктомии
Макроскопическое описание	Изъязвленная бляшкообразная опухоль, выраженное утолщение стенки желудка, синхронные/метахронные множественные опухоли
Гистологическая классификация	Аденокарцинома желудка с лимфоидной стромой (GCLS): типичная лимфоэпителиоподобная карцинома, карцинома с тканевой реакцией, подобной болезни Крона (Crohn), аденокарцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками
Микроскопическое описание	Аденокарцинома желудка обычного строения
Морфология	Морфология «кружевного рисунка» на малом увеличении, выраженный полиморфно-клеточный воспалительный инфильтрат (лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, нейтрофилы)
Иммунофенотип	Маркеры желудочной дифференцировки (MUC5A, MUC6, CLDN18), экспрессия клаудинов желудочного типа (CLDN18+/CLDN3–)
Прогноз	Низкая скорость метастазирования, хороший прогноз, высокая выживаемость

Таблица 5. Типы латентных циклов в EBV-ассоциированных опухолях (по B. Luo и M. Sugiura [42, 55] с дополнениями)

Транскрипты латентных генов	Латентный цикл 1	N/A	Латентный цикл 2	Латентный цикл 3
EBERs	+		+	+
EBNA-1	+	Различные комбинации транскриптов, характерных для латентных циклов 1 и 2	+	+
EBNA-2, 3A-C	—		—	+
LMP-1	—		+	+
LMP-2A, B	+		+	+
BARTs	+		+	+
Ассоциированные опухоли	Лимфома Беркитта	Рак желудка, назофарингеальная карцинома	Лимфома Ходжкина	Лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом

чен для лимфомы Ходжкина, характеризуется экспрессией LMP-1, LMP-2A и LMP-2B (latent membrane protein), а также EBER-1 и EBNA-1. Латентный цикл 3-го типа характеризуется экспрессией всех белков и всех вирусных РНК, встречается редко, в основном в лимфомах, ассоциированных с иммунодефицитами [44].

Считается, что EBV-ассоциированные аденокарциномы желудка занимают промежуточное положение между латентными циклами 1-го и 2-го типа, так как EBER-1, EBNA-1 и РНК BART экспрессируются всегда, а LMP-1 и LMP-2A — только в половине случаев [42, 45]. Было проведено два исследования, в ходе которых сравнивали профили экспрессии вирусных белков и РНК в EBV-ассоциированных аденокарциномах желудка [46, 47]. Среди всех латентных генов преобладала экспрессия РНК EBER вместе с BART. Экспрессия белков LMP-2A, LMP-2B и EBNA-1 зарегистрирована на низком уровне. Также в ряде случаев обнаружена выраженная транскрипция ранних литических вирусных генов *BZLF1* и *BRLF1*, однако при этом не наблюдали признаков литического повреждения клеток-хозяев [46]. Похожим образом экспрессия *BZLF1* обнаружена в клетках рака желудка, которые культивировали *in vitro* в присутствии EBV, однако в клетках опухоли не развивался литический цикл. Исходя из этих данных, появилась гипотеза о том, что обратимый литический цикл (имеется в виду репликация вирусной эписомы, сопровождающаяся экспрессией ранних литических генов, но не приводящая к развитию литического цикла и гибели клетки), а не латентный цикл может являться основным механизмом амплификации генома EBV в клетках рака желудка [48]. Эта теория хорошо объясняет постоянную персистенцию вируса в клетках аденокарциномы желудка при отсутствии высокого уровня экспрессии белка EBNA-1, который является ключевым вирусным белком, ответственным за репликацию вирусного генома и формирование вирусных эписом.

Функции транскриптов латентных генов EBV в канцерогенезе

Вирусный белок LMP-1 является ключевым фактором канцерогенеза при трансформации В-клеток в автономно пролиферирующие лимфобластоидные клеточные линии.

Показано, что экспрессия LMP-1 в клетках аденокарциномы желудка находится на низком уровне [42].

LMP-1 — это вирусный белок, который способен встраиваться в мембрану зараженной клетки и выполнять функцию псевдоцептора [6, 45]. Внутриклеточный домен LMP-1 имеет высокую степень гомологии с рецептором TNF- α и рецептором CD40, что обеспечивает непрерывную передачу сигнала по сигнальным путям NF- κ B, PI3K и JNK и приводит к неопластической трансформации зараженных клеток, а также к прогрессии опухолевого роста [49]. В связи с относительно низким уровнем экспрессии LMP-1 в клетках аденокарциномы желудка необходимо рассмотреть возможное участие других вирусных транскриптов в процессе канцерогенеза. Биологические функции других латентных генов EBV кратко представлены в табл. 6.

EBERs. EBERs (Epstein—Barr virus-encoded small RNAs) — малые вирусные РНК, представляющие собой наиболее часто экспрессирующиеся транскрипты генома EBV, обнаружены во всех типах латентных циклов. Считается, что EBERs выполняют следующие функции [59]:

- регуляцию процессов пролиферации клеток;
- усиление резистентности к апоптозу;
- усиление продукции аутокринных факторов роста;
- взаимодействие с белками клетки-хозяина для усиления передачи сигнала по определенным каскадам.

Роль EBERs в патогенезе аденокарциномы желудка изучена недостаточно. D. Iwakiri и соавт. [50] продемонстрировали, что EBV индуцирует экспрессию IGF-1 (insulin-like growth factor 1) в линиях EBV-негативной аденокарциномы желудка, который может выполнять роль аутокринного фактора роста.

Известно, что EBER-1 изменяет экспрессию микроРНК в клетке-хозяине, что приводит к снижению экспрессии E-кадгерина и может быть причиной эпителио-мезенхимального перехода в клеточных линиях аденокарциномы желудка [51]. Показано, что EBERs способны усиливать экспрессию IL-6 и активировать белок STAT3, который является белком-посредником в сигнальном пути от рецептора IL-6. Такое воздействие приводит к снижению экспрессии ингибиторов клеточного цикла p21 и

Таблица 6. Роль латентных генов EBV в патогенезе EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка

Латентный ген	Целевые гены и белки клетки-хозяина	Биологическая функция
EBER-1	<i>IGF-1</i>	Аутокринный фактор роста [50]
	<i>ZEB-1, ZEB-2</i>	Эпителиомезенхимальный переход [51]
	E-cadherin	
	<i>IL-6 (STAT3, p21, p27)</i>	Резистентность к химиотерапии [52]
EBNA-1	<i>p53</i>	Накопление мутаций, ингибирование апоптоза [53]
	<i>PML (p, 53, p21)</i>	Ингибирование апоптоза [53—55]
EBNA-2	Биологическая роль незначительна в связи с низким уровнем экспрессии [56]	
LMP-1	Биологическая роль незначительна в связи с низким уровнем экспрессии [48]	
LMP-2A	<i>NF-κB (survivin)</i>	Ингибирование апоптоза [57]
	Cyclin E1	
	Drp-1	Эпителиомезенхимальный переход [51]
	<i>STAT3 (DMNT-1, PTEN)</i>	Эпигенетическое подавление генов-супрессоров
	<i>DMNT3b</i>	опухолевого роста [14]
BARTs (<i>BARF1</i>)	Bcl-2, Bax	Резистентность к химиотерапии [57]
	Cyclin D1	Усиление пролиферации [58]
	NF- κ B/cyclin D1, p21	Усиление пролиферации [58]

p27, что может быть ассоциировано с резистентностью к химиотерапии. EBERs способны индуцировать активацию прометастатических молекул, таких как pFAK (focal adhesion kinase, PTK2 — protein tyrosine kinase 2) и pPAK1 (серин-треонинкиназа, участвующая в ремоделировании цитоскелета) и ингибировать активность антиметастатических белков, таких как RhoGD1 и KAI-1 (CD82 — мембранный гликопротеин) [52]. Считается, что нарушение баланса между этими двумя группами факторов усиливает способность к миграции и метастазированию у клеток EBV-ассоциированного рака желудка.

EBNA-1. EBNA-1 является единственным вирусным белком, который конститутивно экспрессируется во всех типах EBV-ассоциированных опухолей, так как этот белок важен для репликации и стабильной персистенции вирусных эписом (см. табл. 6). Показано, что EBNA-1 способен усиливать геномную нестабильность в клетке-хозяине, что характеризует этот белок как потенциальный онкоген [1], но сведений об участии EBNA-1 в патогенезе аденокарциномы желудка в литературе мало.

Поскольку EBNA-1 является важнейшим белком для амплификации генома EBV и может выполнять функцию онкогена, он становится потенциальной мишенью для таргетной терапии EBV-ассоциированного рака желудка, но низкий уровень экспрессии EBNA-1 ограничивает эти возможности [1].

LMP-2A. Белок LMP-2A экспрессируется в половине случаев EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка и в отличие от других латентных генов его роль в канцерогенезе рака желудка хорошо исследована. LMP-2A ингибирует TGF β -индуцированный апоптоз в клеточных линиях рака желудка [56]. Также известно, что клеточные линии с гиперэкспрессией LMP-2A характеризуются увеличением экспрессии белка сурвивина, что опосредовано активацией сигнального пути NF- κ B и приводит к подавлению апоптоза [57]. Аналогично показано, что трансфекция LMP-2A в клетки аденокарциномы желудка приводит к усилению пролиферации и ингибированию апоптоза путем увеличения экспрессии циклина E [60]. Другой возможной функцией LMP-2A является активация сигнального пути Notch,

что приводит к нарушению процесса слияния-деления митохондрий путем увеличения экспрессии белка Drp-1 (dynamin-related protein-1) и гиперэкспрессии маркеров эпителиомезенхимального перехода [61].

В дополнение ко всем перечисленным эффектам LMP-2A также способен индуцировать эпигенетические изменения — усиливает фосфорилирование белка STAT3, который активирует транскрипцию ДНК-метилтрансферазы 1-го типа (DNMT1), а гиперэкспрессия DNMT1 приводит к подавлению экспрессии фосфатазы PTEN путем гиперметилирования CpG-островов на промоторе ее гена. Эпигенетические изменения, в том числе и гиперметилирование, рассматриваются в качестве ключевого механизма EBV-индуцированного канцерогенеза в желудке [14].

BARTs представляют собой мультифункциональные транскрипты, которые обнаружены в ксенографтных моделях назофарингеальной карциномы путем анализа библиотек кДНК. Также BART обнаружены в большом количестве и в других EBV-ассоциированных опухолях. Ряд исследователей сообщают о вовлечении BARF1 (BamHI — A rightward frame 1) в процесс канцерогенеза в желудке, так как этот тип транскриптов экспрессируется практически в 100% случаев EBV-ассоциированной аденокарциномы желудка [62]. Трансфекция BARF1 в клетки рака желудка приводит к значительным нарушениям в профиле экспрессии генов, особенно это касается генов, контролирующих процессы пролиферации и апоптоза [58, 63].

Заключение

EBV-ассоциированная аденокарцинома желудка является подтипом рака желудка с характерными клинико-патолого-анатомическими и молекулярными особенностями. Относительная генетическая стабильность опухолевых клеток обуславливает преимущественно высокую степень дифференцировки и хороший прогноз выживаемости.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fukayama M, Ushiku T. Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2011;207(9):529-537. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.07.004>
2. Chen JN, He D, Tang F, Shao CK. Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):262-271. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318249c4b8>
3. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein—Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009; 137(3):824-833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
4. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, Yu J, Sung JJ, Herrera-Goepfert R, Meneses-Gonzalez F, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein—Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014;63(2):236-243. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304531>
5. Truong CD, Feng W, Li W, Khoury T, Li Q, Alrawi S, Yu Y, Xie K, Yao J, Tan D. Characteristics of Epstein—Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in USA. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:14. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-14>
6. Münz C, ed. *Epstein—Barr virus. Vol. 1. One Herpes virus: many diseases*. Zürich: Springer, 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8>
7. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* (London, England). 1964;1(7335):702-703.
8. Young LS, Rickinson AB. Epstein—Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):757-768. <https://doi.org/10.1038/nrc1452>
9. Гурцевич В.Э., Новикова Е.В., Борисова Е.Ю., Степина В.Н., Яковлева Л.С., Давыдов М.И., Клименков А.А., Неред С.Н., Франк Г.А., Козловский А.А., Бритвина В.А., Петельникова Н.Н., Рузабакиев Р.М., Токунага М., Заридзе Д.Г. Молекулярно-биологическое и клинико-морфологическое исследование

- дование опухолей желудка, ассоциированных с вирусом Эпштейна—Барр. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2000;3:27-31.
- Gurtsevich VE, Novikova EV, Borisova EYu, Stepina VN, Yakovleva LS, Davydov MI, Klimenkov AA, Nered SN, Frank GA, Kozlovskii AA, Britvina VA, Petel'nikova NN, Ruzabakiev RM, Tokunaga M, Zaridze DG. Molecular biological and clinical-morphological studies of gastric tumors associated with Epstein—Barr virus. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2000;3:27-31. (In Russ.).
10. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17036. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.36>
 11. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719-731.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.040>
 12. Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, Koike M, Mizutani S, Miyaki M, Hirai K. Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein—Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest*. 1994;71(1):73-81.
 13. Zhao J, Jin H, Cheung KF, Tong JH, Zhang S, Go MY, Tian L, Kang W, Leung PP, Zeng Z, et al. Zinc finger E-box binding factor 1 plays a central role in regulating Epstein—Barr virus (EBV) latent-lytic switch and acts as a therapeutic target in EBV-associated gastric cancer. *Cancer*. 2012;118(4):924-936. <https://doi.org/10.1002/cncr.26184>
 14. Zhao J, Liang Q, Cheung KF, Kang W, Lung RW, Tong JH, To KF, Sung JJ, Yu J. Genome-wide identification of Epstein—Barr virus-driven promoter methylation profiles of human genes in gastric cancer cells. *Cancer*. 2013;119(2):304-312. <https://doi.org/10.1002/cncr.27724>
 15. Liang Q, Yao X, Tang S, Zhang J, Yau TO, Li X, Tang CM, Kang W, Lung RW, Li JW, et al. Integrative identification of Epstein—Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1350-1362.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.036>
 16. Shinozaki A, Ushiku T, Morikawa T, Hino R, Sakatani T, Uozaki H, Fukayama M. Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma: a distinct carcinoma of gastric phenotype by claudin expression profiling. *J Histochem Cytochem*. 2009;57(8):775-785. <https://doi.org/10.1369/jhc.2009.953810>
 17. Shibata D, Weiss LM. Epstein—Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 1992;140(4):769-774.
 18. Camargo MC, Koriyama C, Matsuo K, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Liao LM, et al. Case-case comparison of smoking and alcohol risk associations with Epstein—Barr virus-positive gastric cancer. *Int J Cancer*. 2014;134(4):948-953. <https://doi.org/10.1002/ijc.28402>
 19. Matsunou H, Konishi F, Hori H, Ikeda T, Sasaki K, Hirose Y, Yamamichi N. Characteristics of Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. *Cancer*. 1996;77(10):1998-2004. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19960515\)77:10<1998::aid-cncr6>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19960515)77:10<1998::aid-cncr6>3.0.co;2-d)
 20. Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Kijima Y, Sueyoshi K, Corvalan A, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y. Prognostic significance of Epstein—Barr virus involvement in gastric carcinoma in Japan. *Int J Mol Med*. 2002;10(5):635-639.
 21. Kijima Y, Ishigami S, Hokita S, Koriyama C, Akiba S, Eizuru Y, Aikou T. The comparison of the prognosis between Epstein—Barr virus (EBV)-positive gastric carcinomas and EBV-negative ones. *Cancer Lett*. 2003;200(1):33-40.
 22. Lee JY, Kim KM, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Epstein—Barr virus-associated lymphoepithelioma-like early gastric carcinomas and endoscopic submucosal dissection: case series. *World J Gastroenterol*. 2014;20(5):1365-1370. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1365>
 23. Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S, Fukayama M. Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. *J Gastroenterol*. 2005;40(6):570-577. <https://doi.org/10.1007/s00535-005-1590-3>
 24. Ushiku T, Shinozaki A, Uozaki H, Iwasaki Y, Tateishi Y, Funata N, Seto Y, Fukayama M. Gastric carcinoma with osteoclast-like giant cells. Lymphoepithelioma-like carcinoma with Epstein—Barr virus infection is the predominant type. *Pathol Int*. 2010;60(8):551-558. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2010.02557.x>
 25. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. *WHO Classification of tumors of the digestive system*. Lyon: IARC, 2010.
 26. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer*. 1976;38(1):232-243.
 27. Shin DH, Kim GH, Lee BE, Lee JW, Ha DW, Jeon HK, Baek DH, Song GA, Ahn SJ, Park DY. Clinicopathologic features of early gastric carcinoma with lymphoid stroma and feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*. 2017;31(10):4156-4164. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5470-8>
 28. *International classification of diseases for oncology*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2013. <https://doi.org/10.1136/jcp.30.8.782-c>
 29. Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein—Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1990;3(3):377-380.
 30. Nakamura S, Ueki T, Yao T, Ueyama T, Tsuneyoshi M. Epstein—Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer*. 1994;73(9):2239-2249.
 31. Song HJ, Kim KM. Pathology of Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis. *Gut Liver*. 2011;5(2):143-148. <https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.2.143>
 32. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
 33. Lee JH, Kim SH, Han SH, An JS, Lee ES, Kim YS. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(3):354-365. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05775.x>
 34. Van Beek J, zur Hausen A, Snel SN, Berkhof J, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van den Brule AJ, Middeldorp JM, Meijer CJ, Bloemena E. Morphological evidence of an activated cytotoxic T-cell infiltrate in EBV-positive gastric carcinoma preventing lymph node metastases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(1):59-65.
 35. Kuzushima K, Nakamura S, Nakamura T, Yamamura Y, Yokoyama N, Fujita M, Kiyono T, Tsurumi T. Increased frequency of antigen-specific CD8(+) cytotoxic T lymphocytes infiltrating an Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma. *J Clin Invest*. 1999;104(2):163-171. <https://doi.org/10.1172/JCI6062>
 36. Shinozaki A, Ushiku T, Fukayama M. Prominent Mott cell proliferation in Epstein—Barr virus-associated gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 2010;41(1):134-138. <https://doi.org/10.1016/j.humphath.2009.07.004>
 37. Münz C. Epstein—Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes. *Front Immunol*. 2017;8:1658. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01658>
 38. Choi MG, Jeong JY, Kim KM, Bae JM, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Clinical significance of gastritis cystica profunda and its association with Epstein—Barr virus in gastric cancer. *Cancer*. 2012;118(21):5227-5233. <https://doi.org/10.1002/cncr.27541>

39. Tsao SW, Tsang CM, Pang PS, Zhang G, Chen H, Lo KW. The biology of EBV infection in human epithelial cells. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(2):137-143.
40. Imai S, Nishikawa J, Takada K. Cell-to-cell contact as an efficient mode of Epstein—Barr virus infection of diverse human epithelial cells. *J Virol.* 1998;72(5):4371-4378.
41. Hayashi K, Teramoto N, Akagi T, Sasaki Y, Suzuki T. In situ detection of Epstein—Barr virus in the gastric glands with intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(7):1481.
42. Luo B, Wang Y, Wang XF, Liang H, Yan LP, Huang BH, Zhao P. Expression of Epstein—Barr virus genes in EBV-associated gastric carcinomas. *World J Gastroenterol.* 2005;11(5):629-633.
43. Cann A. *Principles of molecular virology.* 6th ed. Academic Press, 2015.
44. Münz C. *Epstein—Barr Virus Volume 2. One Herpes Virus: Many Diseases.* Springer I. Zürich, 2015.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8>
45. Гурцевич В.Э., Смирнова К.В., Дидук С.В., Гончарова Е.В., Щербак Л.Н., Сеньюта Н.Б., Ковригина А.М., Степина В.Н., Никулин М.П., Яковлева М.С. Полиморфизм гена *LMP1* у больных ВЭБ-негативными формами рака желудка. *Вопросы вирусологии.* 2010;55(5):29-34.
Gurtsevich VE, Smirnova KV, Diduk SV, Goncharova EV, Shcherbak LN, Senyuta NB, Kovrigina AM, Stepina VN, Nikulin MP, Yakovleva MS. *LMP1* gene polymorphism in patients with Epstein—Barr virus-negative gastric carcinomas. *Voprosy virusologii.* 2010;55(5):29-34. (In Russ.).
46. Strong MJ, Xu G, Coco J, Baribault C, Vinay DS, Lacey MR, Strong AL, Lehman TA, Seddon MB, Lin Z, et al. Differences in gastric carcinoma microenvironment stratify according to EBV infection intensity: implications for possible immune adjuvant therapy. *PLoS Pathog.* 2013;9(5):e1003341.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003341>
47. Tang W, Morgan DR, Meyers MO, Dominguez RL, Martinez E, Kakudo K, Kuan PF, Banet N, Muallem H, Woodward K, Speck O, Gulley ML. Epstein—Barr virus infected gastric adenocarcinoma expresses latent and lytic viral transcripts and has a distinct human gene expression profile. *Infect Agent Cancer.* 2012;7(1):21.
<https://doi.org/10.1186/1750-9378-7-21>
48. Shannon-Lowe C, Adland E, Bell AI, Delecluse H-J, Rickinson AB, Rowe M. 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):7749-7760.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00108-09>
49. Morris MA, Dawson CW, Young LS. Role of the Epstein—Barr virus-encoded latent membrane protein-1, LMP1, in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncol.* 2009;5(6):811-825.
<https://doi.org/10.2217/fon.09.53>
50. Iwakiri D, Eizuru Y, Tokunaga M, Takada K. Autocrine growth of Epstein—Barr virus-positive gastric carcinoma cells mediated by an Epstein—Barr virus-encoded small RNA. *Cancer Res.* 2003;63(21):7062-7067.
51. Shinozaki A, Sakatani T, Ushiku T, Hino R, Isogai M, Ishikawa S, Uozaki H, Takada K, Fukayama M. Downregulation of microRNA-200 in EBV-associated gastric carcinoma. *Cancer Res.* 2010;70(11):4719-4727.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4620>
52. Banerjee AS, Pal AD, Banerjee S. Epstein—Barr virus-encoded small non-coding RNAs induce cancer cell chemoresistance and migration. *Virology.* 2013;443(2):294-305.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.020>
53. Saridakis V, Sheng Y, Sarkari F, Holowaty MN, Shire K, Nguyen T, Zhang RG, Liao J, Lee W, Edwards AM, Arrowsmith CH, Frappier L. Structure of the p53 binding domain of HAUSP/USP7 bound to Epstein—Barr nuclear antigen 1 implications for EBV-mediated immortalization. *Mol Cell.* 2005;18(1):25-36.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.02.029>
54. Sivachandran N, Dawson CW, Young LS, Liu FF, Middeldorp J, Frappier L. Contributions of the Epstein—Barr virus EBNA1 protein to gastric carcinoma. *J Virol.* 2012;86(1):60-68.
<https://doi.org/10.1128/JVI.05623-11>
55. Sugiura M, Imai S, Tokunaga M, Koizumi S, Uchizawa M, Okamoto K, Osato T. Transcriptional analysis of Epstein—Barr virus gene expression in EBV-positive gastric carcinoma: unique viral latency in the tumour cells. *Br J Cancer.* 1996;74(4):625-631.
56. Fukuda M, Ikuta K, Yanagihara K, Tajima M, Kuratsune H, Kurata T, Sairenji T. Effect of transforming growth factor-beta1 on the cell growth and Epstein—Barr virus reactivation in EBV-infected epithelial cell lines. *Virology.* 2001;288(1):109-118.
<https://doi.org/10.1006/viro.2001.1071>
57. Hino R, Uozaki H, Inoue Y, Shintani Y, Ushiku T, Sakatani T, Takada K, Fukayama M. Survival advantage of EBV-associated gastric carcinoma: survivin up-regulation by viral latent membrane protein 2A. *Cancer Res.* 2008;68(5):1427-1435.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3027>
58. Wiech T, Nikolopoulos E, Lassman S, Heidt T, Schöpflin A, Sarbia M, Werner M, Shimizu Y, Sakka E, Ooka T, zur Hausen A. Cyclin D1 expression is induced by viral BARF1 and is overexpressed in EBV-associated gastric cancer. *Virchows Arch.* 2008;452(6):621-627.
<https://doi.org/10.1007/s00428-008-0594-9>
59. Iwakiri D, Takada K. Role of EBERs in the pathogenesis of EBV infection. *Adv Cancer Res.* 2010;107:119-136.
[https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(10\)07004-1](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(10)07004-1)
60. Liu X, Gao Y, Luo B, Zhao Y. Construction and antiapoptosis activities of recombinant adenoviral expression vector carrying EBV latent membrane protein 2A. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:182832.
<https://doi.org/10.1155/2011/182832>
61. Pal AD, Basak NP, Banerjee AS, Banerjee S. Epstein—Barr virus latent membrane protein-2A alters mitochondrial dynamics promoting cellular migration mediated by Notch signaling pathway. *Carcinogenesis.* 2014;35(7):1592-1601.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgu069>
62. Zur Hausen A, Brink AA, Craanen ME, Middeldorp JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Unique transcription pattern of Epstein—Barr virus (EBV) in EBV-carrying gastric adenocarcinomas: expression of the transforming BARF1 gene. *Cancer Res.* 2000;60(10):2745-2748.
63. Wang Q, Tsao SW, Ooka T, Nicholls JM, Cheung HW, Fu S, Wong YC, Wang X. Anti-apoptotic role of BARF1 in gastric cancer cells. *Cancer Lett.* 2006;238(1):90-103.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.06.023>

Поступила 22.11.18

Received 22.11.18