

ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРР В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.4.09

УДК 616.345–006.6:616.523:616.988

Поступила 4.12.2020 г.

Н.А. Олейникова, к.м.н., научный сотрудник отдела клинической патологии¹;Н.В. Данилова, к.м.н., старший научный отдела клинической патологии¹;М.О. Гримута, студентка²;П.Г. Мальков, д.м.н., зав. отделом клинической патологии¹¹Медицинский-научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10, Москва, 119192;²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, 8/2, Москва, 119991

Изучение влияния вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) на развитие колоректального рака представляется актуальным, особенно в свете активного обсуждения участия данного вируса в канцерогенезе рака желудка. В настоящем обзоре с целью фундаментального понимания процессов, связанных с воздействием ВЭБ на организм человека, уделяется внимание вопросам жизненного цикла вируса, его фазам (латентной и литической), а также белкам, которые могут быть обнаружены в каждую из фаз. Проанализированы работы, сообщающие о роли ВЭБ в развитии колоректального рака. Приводится суммарная таблица с указанием исследуемой популяции, количества образцов, метода и полученного результата. С учетом того, что первичными клетками, поражаемыми ВЭБ, являются лимфоциты, логично предположить участие данного вируса в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Приводятся исследования, подтверждающие наличие ДНК вируса в тканях при воспалительных заболеваниях толстой кишки, в том числе при микроскопическом и язвенном колитах. Для подтверждения непосредственного влияния ВЭБ на развитие колоректального рака требуется проведение крупных исследований с применением различных методов детекции вируса и обязательным описанием места его локализации. Кроме того, необходима корреляция этих данных с клинико-морфологическими характеристиками ВЭБ.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр; колоректальный рак; цикл вируса; канцерогенез; воспалительные заболевания толстой кишки.

Как цитировать: Oleynikova N.A., Danilova N.V., Grimuta M.O., Malkov P.G. Epstein–Barr virus in the development of colorectal cancer (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(4): 82–92, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.09>

English

Epstein–Barr Virus in the Development of Colorectal Cancer (Review)

N.A. Oleynikova, MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Pathology¹;N.V. Danilova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Pathology¹;M.O. Grimuta, Student²;P.G. Malkov, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Pathology¹¹Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, 27/10 Lomonosov Prospect, Moscow, 119192, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

The study of the influence of the Epstein–Barr virus (EBV) on the development of colorectal cancer is of current interest, particularly in light of the active discussion of the participation of this virus in the carcinogenesis of stomach cancer. In this review, aimed at a fundamental understanding of the processes associated with the impact of EBV on the human body, attention is paid to the issues of the life cycle of the virus, its phases (latent and lytic), as well as proteins that may be detected in each of the phases. The papers reporting on the role of EBV in the development of colorectal cancer have been analyzed. A summary table indicating the population under study, the number of samples, the method, and the result obtained is provided. Given that the primary cells affected by EBV are lymphocytes, it is logical to assume the

Для контактов: Олейникова Нина Александровна, e-mail: noleynikova@mc.msu.ru

involvement of this virus in the development of inflammatory bowel diseases. The review cites studies which confirm the presence of virus DNA in tissues in the inflammatory diseases of the colon, including microscopic and ulcerative colitis. To confirm the direct impact of EBV on the development of colorectal cancer, large studies with applying various methods for detecting the virus and the mandatory description of its localization are required. Besides, it is necessary to correlate these data with the clinical and morphological characteristics of EBV.

Key words: Epstein–Barr virus; colorectal cancer; the cycle of the virus; carcinogenesis; inflammatory diseases of the colon.

Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ, Epstein–Barr virus — EBV) является первым обнаруженным и одним из наиболее распространенных онковирусов, на долю которого приходится примерно 10–15% всех злокачественных новообразований. Он принадлежит к группе гамма-вирусов и повсеместно встречается во взрослой популяции. Вирус поражает более 90% населения планеты к 35 годам, большинство — бессимптомно. Основной путь передачи — со слюной [1].

Проникновение вируса в В-лимфоциты, расположенные в подслизистой лимфоидной ткани (например, в миндалинах) [2, 3], происходит при взаимодействии поверхностного белка ВЭБ gp350 с рецептором CD21 и молекулами HLA класса II. Каким образом вирус «пересекает» слизистый эпителиальный покров, остается неясным, однако установлено, что помимо В-клеток он обнаруживается в эпителиальных клетках ВЭБ-ассоциированных карцином, а также в других кроветворных клетках (Т-клетках, гранулоцитах и натуральных киллерах) [4, 5].

Вирус Эпштейна–Барр вызывает инфекционный мононуклеоз, некоторые лимфопролиферативные заболевания (лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, Т/НК-клеточные лимфомы), а также посттрансплантационные лимфопролиферативные состояния; способствует развитию эпителиальных новообразований, в том числе назофарингеальных карцином и карцином желудка [6–8]. Есть данные об экспрессии вируса в карциномах молочной железы, простаты, ротовой полости, шейки матки и слюнных желез [9–13, 14].

Репликация ВЭБ

Геном ВЭБ состоит из двухцепочечной ДНК, длина которой составляет приблизительно 172 000 п.н. [2]. Он кодирует вирусные онкогены, такие как ВЭБ-кодируемые ядерные антигены (Epstein–Barr nuclear antigen, EBNA [15]) и латентные мембранные белки (latent membrane protein, LMP [16]). Основная функция этих белков заключается в том, чтобы помочь поддерживать репликацию генома, уклоняясь от естественных механизмов иммунного контроля. Кроме того, установлено, что соответствующие гены *EBNA* и *LMP* могут играть важную роль в качестве онкогенов в инфицированных клетках [2, 15, 17].

Вирус Эпштейна–Барр может реплицироваться двумя способами: поражая В-клетки (латентная форма) и с помощью литической продукции вириона (литическая

форма) [3, 18]. В своей латентной форме ДНК вируса, заключенная в круглую плазмиду, ведет себя подобно хромосомной ДНК хозяина и кодирует вирусные гены, включая шесть ядерных антигенов (EBNA1, -2, -3A, -3B, -3C и -LP), три латентных мембранных белка (LMP1, -2A и -2B), две малые некодирующие РНК (EBER1 и -2), 44 миРНК, а также транскрипт BamHI-A [19–21]. Это приводит к активации, пролиферации клеток и устойчивости их к «умиранию». *In vitro* в В-клетках вирус персистирует в латентной форме с экспрессией некодирующих РНК из вирусной ДНК, тем самым трансформируя В-лимфоциты в «бессмертные» пролиферирующие лимфобластоидные клеточные линии [22]. Все вышеперечисленные продукты обнаружены в лимфобластоидных клеточных линиях, наивных тонзиллярных В-клетках здоровых вирусных носителей и почти во всех В-клетках пациентов с инфекционным мононуклеозом [3, 23–25].

После преодоления слизистой оболочки эпителия вирус из слюны поражает В-клетки лимфоидной ткани миндалин, что приводит к EBNA2-зависимой пролиферации инфицированных клеток. Инфицированные В-клетки непосредственно после заражения могут дифференцироваться в латенцию 0 (ВЭБ персистирует в циркулирующих В-клетках памяти без экспрессии вирусных частиц). Альтернативой является трансформация в латенцию III, во время которой экспрессируются EBNA1, EBNA2, EBNA3A–3C, EBNA-LP, LMP1 и LMP2. После активации латенции III В-лимфоциты входят в герминативный центр лимфоидного фолликула. На этом этапе (именуемом латенцией IIa) в В-лимфоцитах обнаруживаются только три белка (EBNA1, LMP1 и LMP2). Латенция IIa может переходить в латенцию 0, при которой вирусные белки не продуцируются. При делении клетки, находящейся в латенции 0, наступает латенция I, во время которой наличествует EBNA1 [26]. Эта фаза наблюдается у здоровых носителей вируса и соответствует предопухоловой [3]. Таким образом, для ВЭБ описано четыре типа латентной экспрессии генов, три из которых (латенция I, II и III) наблюдаются при злокачественных новообразованиях, связанных с ВЭБ [27]. По некоторым данным [4], латенция I чаще всего ассоциируется с лимфомой Беркитта; латенция II — с лимфомой Ходжкина, Т-клеточными неходжкинскими лимфомами и назофарингеальной карциномой (NPC), а латенция III преимущественно встречается у пациентов с ослабленным иммунитетом (например, при посттрансплантационных и связанных со СПИДом лимфопролиферативных расстройствах). По результатам других

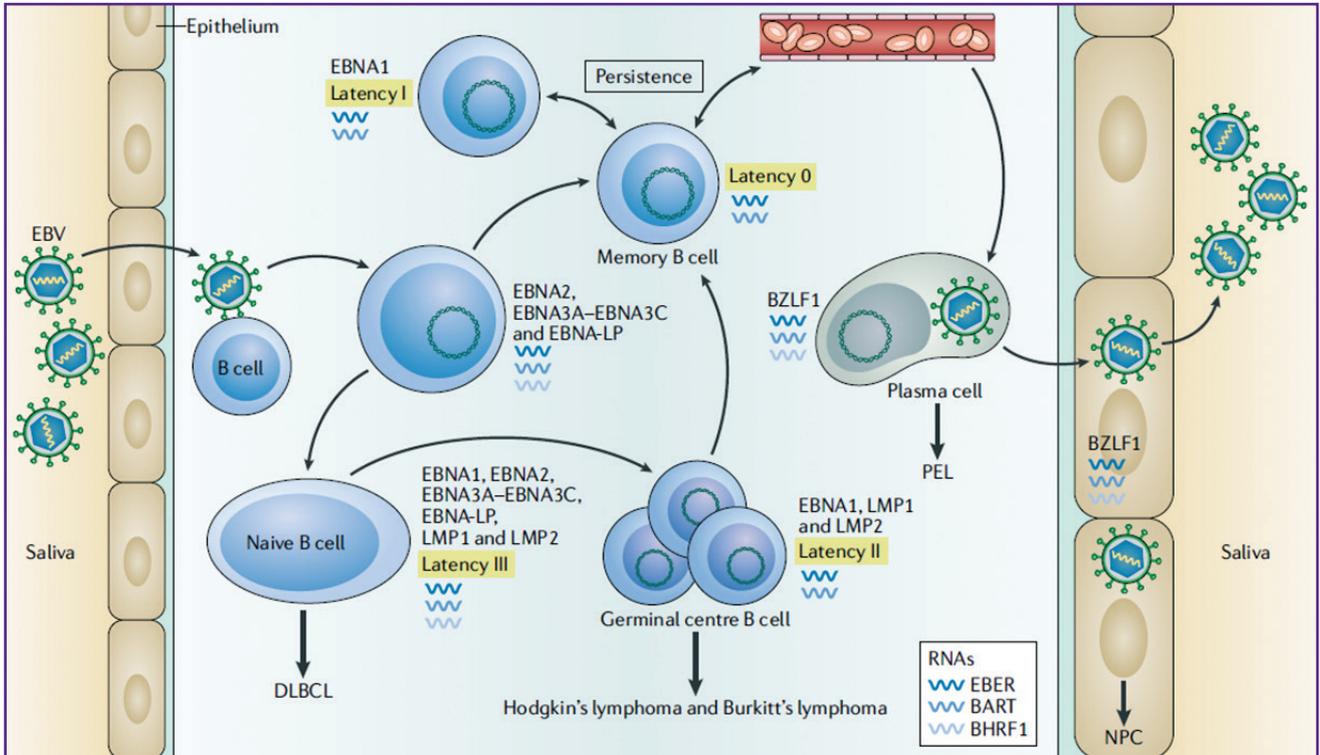


Рис. 1. Модель латентной инфекции вируса Эпштейна–Барр. Приводится по [3]
 Здесь: PEL (primary effusion lymphoma) — первичная эфузионная (выпотная) лимфома

исследований [3], латенция II ассоциируется с диффузной крупноклеточной лимфомой (DLBCL), а латенция III — с лимфомой Беркитта и лимфомой Ходжкина (рис. 1).

При литической форме геном ВЭБ резко амплифицируется (до 1000 раз) механизмом репликации вируса и избирательно реплицирует компоненты вириона (вирусные ДНК — геномы и белки). Этот процесс происходит в реплицирующих компартаментах внутри ядра: литическая программа останавливает клеточный цикл и значительно влияет на клеточные процессы. Литическая форма ВЭБ-инфекции рассматривается как механизм, посредством которого вирус индуцирует неопластическую трансформацию в ВЭБ-ассоциированные злокачественные новообразования (карциномы и лимфомы) [28]. В этом механизме задействованы транскрипционные факторы BZLF1 и BLIMP1, последний из которых необходим для бесконтрольной репликации в эпителиальных клетках (например, при волосистой лейкоплакии полости рта) [29]. При бессимптомной персистенции вируса литические продукты ВЭБ, впоследствии стимулирующие дифференцировку В-клеток в плазматические, наблюдаются исключительно в плазматических клетках [3].

Как уже отмечалось, функции белков, продуцируемых при латентной форме ВЭБ, различны. Так, EBNA1 необходим для инициации репликации вирусного генома при латентной инфекции до начала

митоза. Затем этот белок фиксирует вирусную эписуому к хроматину хозяина во время деления клеток с целью корректного распределения 10–40 вирусных частиц от материнской В-клетки к дочерним [30]. EBNA2 индуцирует транскрипцию клеточного онкогена MYC и снижает литическую репликацию ВЭБ посредством индукции экспрессии TET2. EBNA-LP кооперируется с EBNA2 для экспрессии вирусных онкогенов, в том числе LMP1. EBNA3A и EBNA3C предотвращают переход клетки в литическую репликацию путем подавления BLIMP1-экспрессии. Напротив, EBNA3B обеспечивает достаточную инфильтрацию ткани иммунными клетками вблизи ВЭБ-трансформированных В-клеток, чтобы ограничить последних до уровня, при котором у большинства лиц с бессимптомной формой ВЭБ не развивается лимфома. LMP1 является про-пролиферативным и антиапоптотическим белком, а LMP2 обеспечивает сильный поверхностный сигнал для выживания В-клеток [3].

ВЭБ в развитии колоректального рака

Схожее строение, общность гисто- и эмбриогенеза желудка и других органов пищеварительного тракта позволяют предполагать возможную роль ВЭБ в развитии эпителиальных опухолей, в том числе колоректального рака (КРР). В доступной литературе имеется менее 30 исследований по поиску ВЭБ в образцах

KPP (табл. 1). Большинство из них выполнены на малых выборках и имеют ограничения, связанные с методом проведения исследования. Так, ПЦР предполагает выделение генетического материала из парафиновых блоков, от качества и полноты выделения материала напрямую зависит полученный результат. Иммуногистохимический метод (ИГХ) детекции белков EBNA и LMP (белки LMP — цитоплазматические/

мембранные, а белки EBNA — ядерные) также имеет свои ограничения, приводящие к большому количеству ложноположительных результатов [31]. Описанные трудности присущи и работам, в которых изучается влияние ВЭБ на развитие рака желудка, однако их значительно больше [32, 33].

В большинстве современных исследований детектировать ВЭБ в образцах ткани KPP удалось различными

Таблица 1

Исследования, посвященные выявлению вируса Эпштейна–Барр в образцах колоректального рака

Автор, год	Популяция	Размер выборки, n	Статус ВЭБ, %	Метод обнаружения	Литература
M.L. Malki с соавт., 2020	Северная Америка	102	Обнаружен — 20	ПЦР	[34]
I. Gupta с соавт., 2020	Босния	106	Обнаружен — 25	ПЦР и ИГХ	[35]
J. Sarvari с соавт., 2018	Иран	210	Обнаружен — 1,4	ПЦР	[36]
N. Al-Antary с соавт., 2017	Сирия	102	Обнаружен — 36	ПЦР и ИГХ	[37]
S. Mehrabani-Khasraghi с соавт., 2016	Иран	35	Не обнаружен	ПЦР	[38]
F. Tafvizi с соавт., 2015	Иран	50	Обнаружен — 38	ПЦР	[39]
C.V. Sole с соавт., 2015	Чили	37	Обнаружен — 46	ПЦР	[40]
X. Guan с соавт., 2015	Китай	54675 проб	Обнаружены взаимосвязи	Микроматричный анализ	[41]
L. Fiorina с соавт., 2014	Италия	44	Не обнаружен	ПЦР в реальном времени и ИГХ	[42]
D. Salyakina, N.F. Tsinoemas, 2013	Северная Америка	117	Обнаружен — 21	ПЦР, секвенирование	[43]
J.D. Houry с соавт., 2013	Северная Америка	204	Не обнаружен	Секвенирование	[44]
D. Delaney, R. Chetty, 2012	Великобритания	1	Не обнаружен	ИГХ	[45]
P. Karpinski с соавт., 2011	Польша	186	Обнаружен — 19	ПЦР	[46]
H. Chang с соавт., 2011	Тайвань	1	Обнаружен	ПЦР	[47]
J.M. Park с соавт., 2010	Южная Корея	72	Обнаружен — 30,6	ИГХ и гибридизация <i>in situ</i>	[48]
T. Nishigami с соавт., 2010	Япония	1	Не обнаружен	ИГХ	[49]
V. Militello с соавт., 2009	Италия	100	Обнаружен на материале из парафиновых блоков — 2,8; в свежемороженом материале — 39,3	ПЦР в реальном времени и секвенирование	[50]
L.B. Song с соавт., 2006	Китай	90	Обнаружен — 30	ИГХ и гибридизация <i>in situ</i>	[51]
N.A. Wong с соавт., 2003	Шотландия	26	Не обнаружен	Гибридизация <i>in situ</i>	[52]
S. Grinstein с соавт., 2002	Аргентина	19	Обнаружен — 5	Гибридизация <i>in situ</i>	[53]
S. Kon с соавт., 2001	Япония	1	Обнаружен	ПЦР	[54]
Y. Kijima с соавт., 2001	Япония	102	Не обнаружен	Гибридизация <i>in situ</i>	[55]
Y.J. Cho с соавт., 2001	Южная Корея	274	Не обнаружен	Гибридизация <i>in situ</i>	[56]
S. Samaha с соавт., 1998	Северная Америка	1	Не обнаружен при ИГХ, обнаружен при ПЦР	ИГХ и ПЦР	[57]
M. Vilor с соавт., 1995	Австралия	1	В клетках опухоли не обнаружен, в интактной ткани обнаружен	Гибридизация <i>in situ</i>	[58]
S.T. Yuen, 1994	Китай	36	Не обнаружен	Гибридизация <i>in situ</i>	[59]
L. Boguszakova, 1988	Чехословакия	13	Не обнаружен	ПЦР	[60]
M. Nonoyama, 1974	Северная Америка	10	Обнаружен — 10	Кинетика реассоциации ДНК–ДНК	[61]

методами, в то время как почти все результаты двадцатилетней давности были отрицательными [55, 56, 59, 60]. Из недавних исследований практически отрицательный результат получен J. Sarvari и соавт. [36]: ВЭБ был идентифицирован методом ПЦР из 210 парафиновых блоков (70 аденокарцином, 70 аденом и 70 контрольных) только в одном образце. Низкое количество положительных проб в ткани КРР, возможно, связано не с отсутствием данного вируса в конкретной опухоли, а с качеством выделения генетического материала из парафиновых блоков. Так, в исследовании F. Tavvizi и соавт. [39], направленном на обнаружение ДНК вируса в образцах тканей КРР с помощью метода ПЦР, получены иные результаты. Фрагменты ДНК вируса обнаружены в 38% (19/50) случаев КРР и в 50% (25/50) случаев — в группе незлокачественных поражений толстой кишки (в 1/12 аденом и 24/38 биопсий неопухолевых поражений кишечника). Чаще всего вирус встречался в умеренно дифференцированных аденокарциномах ($p > 0,05$). Не исключено, что данный результат связан с большим распространением G2-опухолей и не подкреплен специфическими молекулярными особенностями, характерными именно для G2-опухолей. Авторами обнаружена статистически значимая ассоциация между вирусной персистенцией и стадией заболевания: 42,1% (8/17) образцов КРР на I стадии, 36,9% (7/27) — на II стадии, 15,8% (3/4) — на III стадии и 5,2% (1/2) — на IV стадии были положительными на ВЭБ-инфекцию.

Похожие результаты получены в работе L. Fiorina с соавт. [42]. Сообщается, что при изучении парафиновых блоков с помощью ПЦР вирус обнаружен в 52% (23/44) случаев КРР. Примечательно, что для выделения вируса использованы края резекции операционного материала пациентов, а не интактная слизистая оболочка толстой кишки. Установлено, что ВЭБ чаще наблюдался в опухолях с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией ($p = 0,06$). С помощью гибридизации *in situ* (РНК EBER1 и -2) удалось показать, что вирус находится в различных зонах лимфоидных инфильтратов, а не в опухолевых клетках. Ни в одной неопластической клетке с помощью ИГХ не удалось выявить ядерный белок EBNA1, несмотря на то что он должен экспрессироваться и в латентную, и в литическую фазы. В ходе ИГХ-исследования также не обнаружен мембранный белок LMP1, вовлеченный в активацию, несмотря на то что литический цикл был подтвержден посредством немедленного раннего белка BZLF1, экспрессируемого во время литической репликации (см. рис. 1).

Все рассмотренные нами исследования показывают тропность вируса именно к лимфоидным инфильтратам и очень важны в понимании молекулярных механизмов ВЭБ при КРР, несмотря на то что взаимосвязей с клинико-морфологическими параметрами авторами не отмечено.

Исследование S. Mehrabani-Khasraghi и соавт. [38] проведено на свежемороженом материале, полу-

ченном от 35 пациентов (15 случаев КРР и 20 случаев полипов толстой кишки): изучены фрагменты непосредственно новообразования и интактной слизистой оболочки. Статистически значимой разницы между наличием ВЭБ и новообразованием не получено. В части случаев удалось обнаружить ДНК вируса в патологических участках (9/15 (60%) случаев в группе КРР и 7/20 (35%) случаев — в группе полипов) и в прилегающей интактной слизистой оболочке, окружающей опухоль (4/15 (26,7%) случаев в группе КРР и 11/20 (55%) случаев — в группе полипов).

Разброс ВЭБ-положительных пациентов в различных исследованиях достаточно велик. Так, P. Karpinski с соавт. [46] с помощью ПЦР удалось обнаружить вирус в 19% случаев КРР, C.V. Sole с соавт. [40] — в 27% случаев, N. Al-Antary и соавт. [37] — в 36,27% случаев. Эти данные свидетельствуют о низкой взаимосвязи ВЭБ и КРР, с одной стороны, и о неизученности прогностической роли вируса — с другой. Кроме того, в большинстве работ не акцентируется внимание на том, откуда именно был выделен вирус: из эпителиальных клеток или из окружающего инфильтрата. С учетом повсеместной персистенции вируса и его латентной формы у 100% населения возникает вопрос, действительно ли имеется связь между ВЭБ и КРР.

Более масштабное исследование с использованием метода секвенирования проведено D. Salyakina, N.F. Tsinogemas [43]. Из 1009 случаев опухолей ЖКТ, представленных 9 разными локализациями, вирус-положительный результат на уровне транскриптома (TCGA) показали только рак желудка и КРР. Показана статистически значимая связь ВЭБ с КРР ($p = 0,02$), что указывает на потенциальную онкогенность данного вируса. Однако в похожем исследовании [44] из 204 случаев КРР не удалось выявить ни одного ВЭБ-положительного результата.

В ряде работ применялись два метода выявления ВЭБ: ПЦР и ИГХ. Так, I. Gupta и соавт. [35] проводили ПЦР-исследование с двумя праймерами (EBNA1 и LMP1) на материале 106 аденокарцином толстой кишки. Было обнаружено, что во всех случаях с положительным EBNA1 (15/106) также положительным оказался и LMP1. Однако выявлено еще 11 случаев с изолированным положительным LMP1 ($n = 26$), что достаточно странно, поскольку EBNA1 экспрессируется в фазах латенции I, II и III, а LMP1 — только в фазах латенции II и III (см. рис. 1). С помощью ИГХ-метода исследовано 63 случая аденокарциномы толстой кишки (антитела к LMP1). Положительная реакция выявлена лишь в 7/63 случаев, что почти в 2 раза меньше по сравнению с ПЦР. Полученный авторами результат заставляет задуматься о специфичности применяемых методов, с одной стороны, и чувствительности различных маркеров — с другой. Следует обратить внимание на тот факт, что, по данным ИГХ, экспрессия LMP1 иногда наблюдалась в прилегающей интактной слизистой оболочке, а не только в

самой опухоли, однако статистически эти данные не подтверждаются.

Недавние исследования [62, 63] рака желудка и толстой кишки были сосредоточены на выявлении нового гена-супрессора опухоли *ARID1A* (at-rich interactive domain-containing 1A protein), который кодирует крупный ядерный белок, участвующий в регуляции ряда процессов, включая дифференцировку клеток и репарацию ДНК. *ARID1A* мутирует, в частности при КРР. Проведенный Y.S. Kim с соавт. метаанализ [64], включающий 6 исследований и 3019 пациентов, подтвердил наличие ВЭБ-инфекции и потерю экспрессии белка *ARID1A* у опухолей с более низкой дифференцировкой и высокой стадией.

Роль ВЭБ в инициации эпителиально-мезенхимального перехода

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), впервые описанный в начале 1980-х гг. [65], является важным процессом при метастазировании и прогрессировании опухоли в целом [66]. ЭМП приводит к потере эпителиальных характеристик клетками, включая переходную и апикально-базальную полярность. ЭМП может реорганизовывать свой цитоскелет и претерпевать множественные биохимические изменения, позволяющие клетке мигрировать и внедряться в окружающие ткани, приобретая мезенхимальный клеточный фенотип. Этот фенотип включает повышенную миграционную способность, инвазивность, повышенную устойчивость к апоптозу и повышенную продукцию компонентов внеклеточного матрикса [67, 68]. Кроме того, показано, что наличие воспалитель-

ных цитокинов и гипоксия в микроокружении опухоли способствуют развитию ЭМП [69].

Раньше фокус исследований ЭМП сводился к изучению механизмов непосредственного приобретения эпителиальными клетками мезенхимного фенотипа. В последние десятилетия накапливаются данные, свидетельствующие о том, что онковирусы и кодируемые ими белки оказывают значительное влияние на метастазирование, в частности на процесс ЭМП. Отмечено, что онкобелки ВЭБ (*LMP1*, *LMP2A* и *EBNA1*) усиливают развитие карцином посредством инициации ЭМП [70]. *LMP1* может уменьшать экспрессию Е-кадгерина путем индукции комплекса репрессии транскрипции, состоящего из ДНК-метилтрансферазы (*DNMT-1*) и гистондеацетилазы, индуцировать переключение Е-кадгерина на N-кадгерин [71]. *LMP2A* является еще одним онкопротеином ВЭБ. Он сверхэкспрессируется в подавляющем большинстве ВЭБ-ассоциированных назофарингеальных карцином. Показано, что *LMP2A* усиливает инвазивную/миграционную способность и индуцирует изменения в ЭМП-подобных клеточных биомаркерах [72]. Кроме того, *LMP2A* участвует в инициации ЭМП, активируя ось *4EBP1-eIF4E* и тем самым увеличивая экспрессию метастатического опухолевого антигена-1. Латентный вирусный антиген ВЭБ — *EBNA1* — представляет собой многофункциональный вирусный белок, который проявляет более высокую подвижность и миграционный потенциал, а также влияет на маркеры ЭМП [73]. Есть данные о воздействии миРНК на ЭМП и метастазирование в различных карциномах, однако точные механизмы этих процессов неизвестны [74]. Суммарное влияние белков ВЭБ на ЭМП посредством различных сигнальных путей показано на рис. 2.

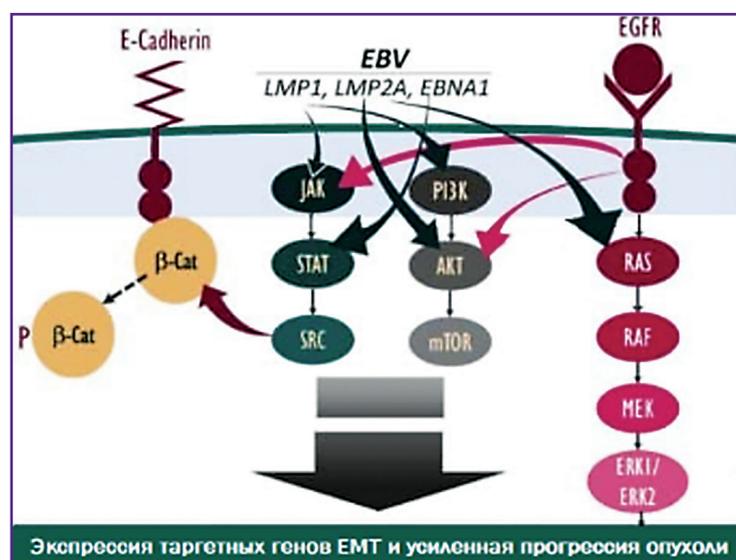


Рис. 2. Влияние белков вируса Эпштейна-Барр на развитие эпителиально-мезенхимального перехода. Приводится по [8] Здесь: EMT — эпителиально-мезенхимальный переход; JAK/STAT/SRC, PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK1/ERK2 — сигнальные пути; EGFR — трансмембранный гликопротеин

В. Не и соавт. [75] отметили, что miR-BART6-3p, которая является ВЭБ-кодируемой миРНК, ингибирует ВЭБ-ассоциированную миграцию и инвазию опухолевых клеток назофарингеальной карциномы и карциномы желудка путем реверсии ЭМП. С другой стороны, имеются данные о повышении в *LMP1*-позитивных тканях назофарингеальной карциномы кадгерина-6, который может индуцировать ЭМП и способствовать метастазированию назофарингеальной карциномы [76]. Исследования, посвященные изучению миРНК при КРР, немногочисленны. Однако данные, полученные методом секвенирования, свидетельствуют о более высоком содержании миРНК ВЭБ в опухоли по сравнению с интактной слизистой оболочкой толстой кишки тех же пациентов ($p < 0,05$) [77].

ВЭБ при воспалительных заболеваниях кишечника

Поскольку воспалительные заболевания кишечника часто рассматриваются в качестве

Таблица 2

Исследования, посвященные статусу вируса Эпштейна–Барр при воспалительных заболеваниях толстой кишки

Автор, год	Популяция	Заболевания и размер выборки, n	Статус ВЭБ, %	Метод обнаружения	Литература
A.G. Rizzo с соавт., 2017	Италия	Микроскопический колит — 30 Язвенный колит — 30 Синдром раздраженной кишки — 30	Обнаружен — 90 Обнаружен — 66,7 Не обнаружен	ПЦР и гибридизация <i>in situ</i>	[78]
L.H. Nissen с соавт., 2015	Голландия	Язвенный колит — 40 Болезнь Крона — 17 Неуточненный колит — 1	Обнаружен — 57,5 Обнаружен — 29,4 Не обнаружен	Гибридизация <i>in situ</i>	[79]
J.L. Ryan с соавт., 2012	Америка	Норма — 14 Болезнь Крона — 9 Язвенный колит — 11	Обнаружен — 44 Обнаружен — 55 Обнаружен — 64	Гибридизация <i>in situ</i>	[80]
T. Spieker, H. Herbst, 2000	Германия	Язвенный колит — 25 Болезнь Крона — 31 Коллагеновый колит — 8 Хронический аппендицит — 21 Хронический дивертикулит — 12 Интактная слизистая оболочка — 19	Обнаружен — 60 Обнаружен — 80,6 Не обнаружен Обнаружен — 14,3 Обнаружен — 41,7 Обнаружен — 47,4	Гибридизация <i>in situ</i>	[81]

предраковых состояний, а природа их возникновения не всегда имеет четко описанный патоген, высказывается предположение о роли ВЭБ в развитии не только опухолей толстой кишки, но и воспалительных заболеваний кишечника (табл. 2).

Так, в исследовании L.H. Nissen с соавт. [79] с помощью гибридизации *in situ* клетки EBER удалось обнаружить в 28 из 58 биоптатов (11/16 — болезнь Крона, 17/41 — неспецифический язвенный колит и 0/1 — неопределенный колит). Отмечена взаимосвязь наличия ВЭБ и атипичного лимфоплазмозитарного инфильтрата в биоптате ($p < 0,001$). Однако остается неясным, по каким критериям инфильтрат расценивали как атипичный (авторы описывают его как дезорганизованный с крупными В-лимфоцитами). Также отсутствует информация о том, где именно обнаружен вирус — в инфильтрате или в клетках эпителия кишки.

В более ранних работах [80, 81] отмечается наличие EBER исключительно в лимфоцитах собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, в лимфоидных фолликулах и даже строме аденокарциномы толстой кишки, но не в эпителиальных клетках. Примечательно, что авторы обнаружили ВЭБ не только в образцах с воспалительными заболеваниями толстой кишки, но и в 44% случаев — в нормальной слизистой оболочке.

Интересным представляется исследование A.G. Rizzo с соавт. [78], в котором ДНК вируса обнаружена с помощью ПЦР в 27/30 (90,0%) случаев микроскопического колита, в 20/30 (66,7%) случаев язвенного колита и ни в одном случае синдрома раздраженной кишки. С помощью гибридизации *in situ* удалось выявить EBER положительные клетки (в основном В-лимфоциты и гистиоциты) в 18/30 (60,0%) случаев микроскопического колита, в 3/30 (10,0%)

образцов язвенного колита. При этом ни в одном из случаев синдрома раздраженной кишки ($n=30$), который не является истинно воспалительным процессом, ДНК вируса не обнаружена. Авторы установили, что ВЭБ-инфекция почти всегда имеется у пациентов с микроскопическим колитом, патогенез развития которого на сегодняшний день не установлен.

Данные исследований [78–81], подтверждающие наличие ВЭБ в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки, заслуживают особого внимания, так как это может указывать на его влияние и на развитие рака по аналогии с влиянием на рак желудка.

Заключение

На сегодняшний день не представляется возможным однозначно ответить на вопрос о непосредственном влиянии вируса Эпштейна–Барр на канцерогенез колоректального рака. До сих пор нет общепринятого метода для выявления вируса в опухолевых тканях толстой кишки, что приводит к несопоставимости результатов и невозможности подведения единой базы. В большинстве работ отсутствует информация о месте локализации выявленного вируса (эпителиальные клетки или клетки лимфоидной ткани), что принципиально важно для оценки стадии развития вируса Эпштейна–Барр, с одной стороны, и установления его прогностической роли — с другой. Кроме того, необходимо проведение корреляционных анализов с клинико-морфологическими характеристиками. Отдельного внимания заслуживает изучение роли вируса Эпштейна–Барр в предопухолевых процессах толстой кишки и при воспалительных заболеваниях, поскольку показано наличие вируса при микроскопическом и язвенном колитах.

Вклад авторов: Н.А. Олейникова — концепция, идея обзора, написание текста, сбор и анализ литературы; Н.В. Данилова — научное редактирование текста; М.О. Гримута — написание подраздела «Роль ВЭБ в инициации эпителиально-мезенхимального перехода», сбор литературы; П.Г. Мальков — научное редактирование статьи.

Финансирование исследования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-75-00037 «Исследование ассоциации с вирусом Эпштейна–Барр опухолей желудка и толстой кишки, изучение роли персистенции вирусных антигенов», в рамках Президентской программы «Проведение инициативных исследований молодыми учеными»).

Конфликт интересов. Конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

- Fernandes Q., Gupta I., Vranic S., Al Moustafa A.E. Human papillomaviruses and Epstein–Barr virus interactions in colorectal cancer: a brief review. *Pathogens* 2020; 9(4): 300, <https://doi.org/10.3390/pathogens9040300>.
- Mui U.N., Haley C.T., Tying S.K. Viral oncology: molecular biology and pathogenesis. *J Clin Med* 2017; 6(12): 111, <https://doi.org/10.3390/jcm6120111>.
- Münz C. Latency and lytic replication in Epstein–Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(11): 691–700, <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0249-7>.
- Thompson M.P., Kurzrock R. Epstein–Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(3): 803–821, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0670-3>.
- Tsang C.M., Tsao S.W. The role of Epstein–Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Viral Sin* 2015; 30(2): 107–121, <https://doi.org/10.1007/s12250-015-3592-5>.
- Chen X.Z., Chen H., Castro F.A., Hu J.K., Brenner H. Epstein–Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(20): e792, <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000792>.
- Vedham V., Verma M., Mahabir S. Early-life exposures to infectious agents and later cancer development. *Cancer Med* 2015; 4(12): 1908–1922, <https://doi.org/10.1002/cam4.538>.
- Cyprian F.S., Al-Farsi H.F., Vranic S., Akhtar S., Al Moustafa A.E. Epstein–Barr virus and human papillomaviruses interactions and their roles in the initiation of epithelial–mesenchymal transition and cancer progression. *Front Oncol* 2018; 8: 111, <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00111>.
- Al-Thawadi H., Ghabreau L., Aboukassim T., Yasmeen A., Vranic S., Batist G., Al Moustafa A.E. Co-occurrence of Epstein–Barr virus and high-risk human papillomaviruses in cervical cancer of Syrian women. *Front Oncol* 2018; 8: 250, <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00250>.
- She Y., Nong X., Zhang M., Wang M. Epstein–Barr virus infection and oral squamous cell carcinoma risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186860, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186860>.
- Mozaffari H.R., Ramezani M., Janbakhsh A., Sadeghi M. Malignant salivary gland tumors and Epstein–Barr virus (EBV) infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(5): 1201–1206, <https://doi.org/10.22034/apjcp.2017.18.5.1201>.
- Al Moustafa A.E., Al-Antary N., Aboukassim T., Akil N., Batist G., Yasmeen A. Co-prevalence of Epstein–Barr virus and high-risk human papillomaviruses in Syrian women with breast cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(7): 1936–1939, <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1139255>.
- Whitaker N.J., Glenn W.K., Sahrudin A., Orde M.M., Delprado W., Lawson J.S. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. *Prostate* 2013; 73(3): 236–241, <https://doi.org/10.1002/pros.22562>.
- Шляхтунов Е.А., Савченко А.В. Рак молочной железы и вирус Эпштейна–Барр. *Успехи молекулярной онкологии* 2015; 2(4): 26–27.
- Shlyakhtunov E.A., Savchenok A.V. Breast cancer and the Epstein–Barr virus. *Uspehi molekularnoj onkologii* 2015; 2(4): 26–27.
- Aran V., Victorino A.P., Thuler L.C., Ferreira C.G. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15(3): 195–203, <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.008>.
- Marley A.R., Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2016; 7(3): 105–114.
- Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Дживанширян Г.В., Таточенко В.К. Современное представление об Эпштейна–Барр вирусной инфекции. *Фарматека* 2019; 26(10): 27–34, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.27-34>.
- Polyakova A.S., Bakradze M.D., Dzhivanshiryan G.V., Tatochenko V.K. Current view of the Epstein–Barr virus infection. *Farmateka* 2019; 26(10): 27–34, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.27-34>.
- Murata T., Tsurumi T. Switching of EBV cycles between latent and lytic states. *Rev Med Virol* 2014; 24(3): 142–153, <https://doi.org/10.1002/rmv.1780>.
- Rickinson A. Epstein–Barr virus. *Virus Res* 2002; 82(1–2): 109–113, [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(01\)00436-1](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(01)00436-1).
- Skalsky R.L., Cullen B.R. EBV Noncoding RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 391: 181–217, https://doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1_6.
- Thorley-Lawson D.A. EBV persistence — introducing the virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390(Pt 1): 151–209, https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_8.
- Young L.S., Yap L.F., Murray P.G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(12): 789–802, <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.92>.
- Babcock G.J., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein–Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity* 2000; 13(4): 497–506, [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)00049-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)00049-2).
- Hartung A., Makarewicz O., Egerer R., Karrasch M., Klink A., Sauerbrei A., Kentouche K., Pletz M.W. EBV miRNA expression profiles in different infection stages: a prospective cohort study. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212027, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212027>.
- Kurth J., Spieker T., Wustrow J., Strickler G.J., Hansmann L.M., Rajewsky K., Küppers R. EBV-infected B cells in infectious mononucleosis: viral strategies for spreading in the B cell compartment and establishing latency.

- Immunity* 2000; 13(4): 485–495, [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00048-0](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00048-0).
26. Hochberg D., Middeldorp J.M., Catalina M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Thorley-Lawson D.A. Demonstration of the Burkitt's lymphoma Epstein–Barr virus phenotype in dividing latently infected memory cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(1): 239–244, <https://doi.org/10.1073/pnas.2237267100>.
27. Balfour H.H. Jr., Sifakis F., Sliman J.A., Knight J.A., Schmeling D.O., Thomas W. Age-specific prevalence of Epstein–Barr virus infection among individuals aged 6–19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis* 2013; 208(8): 1286–1293, <https://doi.org/10.1093/infdis/jit321>.
28. Tsurumi T., Fujita M., Kudoh A. Latent and lytic Epstein–Barr virus replication strategies. *Rev Med Virol* 2005; 15(1): 3–15, <https://doi.org/10.1002/rmv.441>.
29. Buettner M., Lang A., Tudor C.S., Meyer B., Cruchley A., Barros M.H.M., Farrell P.J., Jäck H.M., Schuh W., Niedobitek G. Lytic Epstein–Barr virus infection in epithelial cells but not in B-lymphocytes is dependent on Blimp1. *J Gen Virol* 2012; 93(Pt 5): 1059–1064, <https://doi.org/10.1099/vir.0.038661-0>.
30. Frappier L. Ebnal. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 391: 3–34, https://doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1_1.
31. Bedri S., Sultan A.A., Alkhalaf M., Al Moustafa A.E., Vranic S. Epstein–Barr virus (EBV) status in colorectal cancer: a mini review. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(3): 603–610, <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1543525>.
32. Tsai C.Y., Liu Y.Y., Liu K.H., Hsu J.T., Chen T.C., Chiu C.T., Yeh T.S. Comprehensive profiling of virus microRNAs of Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma: highlighting the interactions of ebv-Bart9 and host tumor cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(1): 82–91, <https://doi.org/10.1111/jgh.13432>.
33. Игнатова Е.О., Серяк Д.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А., Меньшикова С.Ф., Вахабова Ю.В., Карбышев М.С., Смирнова К.В., Тюляндин С.А. Молекулярный портрет рака желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр. *Успехи молекулярной онкологии* 2020; 7(3): 27–36, <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2020-7-3-27-36>.
- Ignatova E.O., Seryak D.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Pokataev I.A., Menshikova S.F., Vakhobova Yu.V., Karbyshev M.S., Smirnova K.V., Tulyandin S.A. Molecular portrait of stomach cancer associated with the Epstein–Barr virus. *Uspehi molekularnoj onkologii* 2020; 7(3): 27–36, <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2020-7-3-27-36>.
34. Malki M.I., Gupta I., Fernandes Q., Aboukassim T., Yasmeen A., Vranic S., Al Moustafa A.E., Al-Thawadi H.A. Co-presence of Epstein–Barr virus and high-risk human papillomaviruses in Syrian colorectal cancer samples. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(10): 2403–2407, <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1726680>.
35. Gupta I., Al Farsi H., Jabeen A., Skenderi F., Al-Thawadi H., AlAhmad Y.M., Al Moustafa A.E., Vranic S. High-risk human papillomaviruses and Epstein–Barr virus in colorectal cancer and their association with clinicopathological status. *Pathogens* 2020; 9(6): 452, <https://doi.org/10.3390/pathogens9060452>.
36. Sarvari J., Mahmoudvand S., Pirbonyeh N., Safaei A., Hosseini S.Y. The very low frequency of Epstein–Barr JC and BK viruses DNA in colorectal cancer tissues in Shiraz, Southwest Iran. *Pol J Microbiol* 2018; 67(1): 73–79, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.6146>.
37. Al-Antary N., Farghaly H., Aboukassim T., Yasmeen A., Akil N., Al Moustafa A.E. Epstein–Barr virus and its association with Fascin expression in colorectal cancers in the Syrian population: a tissue microarray study. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(7): 1573–1578, <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1302046>.
38. Mehrabani-Khasraghi S., Ameli M., Khalily F. Demonstration of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus in colorectal cancer. *Iran Biomed J* 2016; 20(5): 302–306, <https://doi.org/10.22045/ibj.2016.08>.
39. Tafvizi F., Fard Z.T., Assareh R. Epstein–Barr virus DNA in colorectal carcinoma in Iranian patients. *Pol J Pathol* 2015; 66(2): 154–160, <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.53012>.
40. Sole C.V., Calvo F.A., Ferrer C., Alvarez E., Carreras J.L., Ochoa E. Human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infection impact on ¹⁸F-FDG PET/CT SUVmax, CT volumetric and KRAS-based parameters of patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(2): 186–196, <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2910-8>.
41. Guan X., Yi Y., Huang Y., Hu Y., Li X., Wang X., Fan H., Wang G., Wang D. Revealing potential molecular targets bridging colitis and colorectal cancer based on multidimensional integration strategy. *Oncotarget* 2015; 6(35): 37600–37612, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6067>.
42. Fiorina L., Ricotti M., Vanoli A., Luinetti O., Dallera E., Riboni R., Paolucci S., Brugnatelli S., Paulli M., Pedrazzoli P., Baldanti F., Perfetti V. Systematic analysis of human oncogenic viruses in colon cancer revealed EBV latency in lymphoid infiltrates. *Infect Agent Cancer* 2014; 9: 18, <https://doi.org/10.1186/1750-9378-9-18>.
43. Salyakina D., Tsinoremas N.F. Viral expression associated with gastrointestinal adenocarcinomas in TCGA high-throughput sequencing data. *Hum Genomics* 2013; 7(1): 23, <https://doi.org/10.1186/1479-7364-7-23>.
44. Khoury J.D., Tannir N.M., Williams M.D., Chen Y., Yao H., Zhang J., Thompson E.J.; TCGA Network, Meric-Bernstam F., Medeiros L.J., Weinstein J.N., Su X. Landscape of DNA virus associations across human malignant cancers: analysis of 3,775 cases using RNA-Seq. *J Virol* 2013; 87(16): 8916–8926, <https://doi.org/10.1128/jvi.00340-13>.
45. Delaney D., Chetty R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the colon. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(1): 105–109.
46. Karpinski P., Myszka A., Ramsey D., Kielan W., Sasiadek M.M. Detection of viral DNA sequences in sporadic colorectal cancers in relation to CpG island methylation and methylator phenotype. *Tumour Biol* 2011; 32(4): 653–659, <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0165-6>.
47. Chang H., Chuang W.Y., Shih L.Y., Tang T.C. Collision in the colon: concurrent adenocarcinoma and diffuse large B-cell lymphoma in the same tumour. *Acta Clin Belg* 2011; 66(4): 302–304.
48. Park J.M., Choi M.G., Kim S.W., Chung I.S., Yang C.W., Kim Y.S., Jung C.K., Lee K.Y., Kang J.H. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10(9): 2043–2050, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03231.x>.
49. Nishigami T., Kataoka T.R., Torii I., Sato A., Tamura K., Hirano H., Hida N., Ikeuchi H., Tsujimura T. Concomitant adenocarcinoma and colonic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with ulcerative colitis: a case report and molecular

analysis. *Pathol Res Pract* 2010; 206(12): 846–850, <https://doi.org/10.1016/j.prp.2010.07.007>.

50. Militello V., Trevisan M., Squarzon L., Biasolo M.A., Rugge M., Militello C., Palù G., Barzon L. Investigation on the presence of polyomavirus, herpesvirus, and papillomavirus sequences in colorectal neoplasms and their association with cancer. *Int J Cancer* 2009; 124(10): 2501–2503, <https://doi.org/10.1002/ijc.24224>.

51. Song L.B., Zhang X., Zhang C.Q., Zhang Y., Pan Z.Z., Liao W.T., Li M.Z., Zeng M.S. Infection of Epstein–Barr virus in colorectal cancer in Chinese. *Ai Zheng* 2006; 25(11): 1356–1360.

52. Wong N.A.C.S., Herbst H., Herrmann K., Kirchner T., Krajewski A.S., Moorghen M., Niedobitek F., Rooney N., Shepherd N.A., Niedobitek G. Epstein–Barr virus infection in colorectal neoplasms associated with inflammatory bowel disease: detection of the virus in lymphomas but not in adenocarcinomas. *J Pathol* 2003; 201(2): 312–318, <https://doi.org/10.1002/path.1442>.

53. Grinstein S., Preciado M.V., Gattuso P., Chabay P.A., Warren W.H., De Matteo E., Gould V.E. Demonstration of Epstein–Barr virus in carcinomas of various sites. *Cancer Res* 2002; 62(17): 4876–4878.

54. Kon S., Kasai K., Tsuzuki N., Nishibe M., Kitagawa T., Nishibe T., Sato N. Lymphoepithelioma-like carcinoma of rectum: possible relation with EBV. *Pathol Res Pract* 2001; 197(8): 577–582, <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00130>.

55. Kijima Y., Hokita S., Takao S., Baba M., Natsugoe S., Yoshinaka H., Aridome K., Otsuji T., Itoh T., Tokunaga M., Eizuru Y., Aikou T. Epstein–Barr virus involvement is mainly restricted to lymphoepithelial type of gastric carcinoma among various epithelial neoplasms. *J Med Virol* 2001; 64(4): 513–518, <https://doi.org/10.1002/jmv.1079>.

56. Cho Y.J., Chang M.S., Park S.H., Kim H.S., Kim W.H. In situ hybridization of Epstein–Barr virus in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes of the gastrointestinal tract. *Hum Pathol* 2001; 32(3): 297–301, <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.22766>.

57. Samaha S., Tawfik O., Horvat R., Bhatia P. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the colon: report of a case with histologic, immunohistochemical, and molecular studies for Epstein–Barr virus. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(7): 925–928, <https://doi.org/10.1007/bf02235379>.

58. Vilor M., Tsutsumi Y. Localization of Epstein–Barr virus genome in lymphoid cells in poorly differentiated adenocarcinoma with lymphoid stroma of the colon. *Pathol Int* 1995; 45(9): 695–697, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1995.tb03524.x>.

59. Yuen S.T., Chung L.P., Leung S.Y., Luk I.S., Chan S.Y., Ho J. In situ detection of Epstein–Barr virus in gastric and colorectal adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(11): 1158–1163, <https://doi.org/10.1097/0000478-199411000-00010>.

60. Boguszaková L., Hirsch I., Bricháček B., Faltýn J., Fric P., Dvoráková H., Vonka V. Absence of cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, and papillomavirus DNA from adenoma and adenocarcinoma of the colon. *Acta Virol* 1988; 32(4): 303–308.

61. Nonoyama M., Kawai Y., Huang C.H., Pagano J.S., Hirshaut Y., Levine P.H. Epstein–Barr virus DNA in Hodgkin's disease, American Burkitt's lymphoma, and other human tumors. *Cancer Res* 1974; 34(5): 1228–1231.

62. Cajuso T., Hänninen U.A., Kondelin J., Gylfe A.E., Tanskanen T., Katainen R., Pitkänen E., Ristolainen H., Kaasinen E., Taipale M., Taipale J., Böhm J., Renkonen-

Sinisalo L., Mecklin J.P., Järvinen H., Tuupainen S., Kilpivaara O., Vahteristo P. Exome sequencing reveals frequent inactivating mutations in ARID1A, ARID1B, ARID2 and ARID4A in microsatellite unstable colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014; 135(3): 611–623, <https://doi.org/10.1002/ijc.28705>.

63. Ling C., Wang L., Wang Z., Xu L., Sun L., Yang H., Li W.D., Wang K. A pathway-centric survey of somatic mutations in Chinese patients with colorectal carcinomas. *PLoS One* 2015; 10(1): e0116753, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116753>.

64. Kim Y.S., Jeong H., Choi J.W., Oh H.E., Lee J.H. Unique characteristics of ARID1A mutation and protein level in gastric and colorectal cancer: a meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23(5): 268–274, https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_184_17.

65. Hay E.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)* 1995; 154(1): 8–20, <https://doi.org/10.1159/000147748>.

66. Al Moustafa A.E., Achkhar A., Yasmeen A. EGF-receptor signaling and epithelial-mesenchymal transition in human carcinomas. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 671–684, <https://doi.org/10.2741/s292>.

67. Tsai J.H., Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev* 2013; 27(20): 2192–2206, <https://doi.org/10.1101/gad.225334.113>.

68. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139(5): 871–890, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>.

69. Scanlon C.S., Van Tubergen E.A., Inglehart R.C., D'Silva N.J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J Dent Res* 2013; 92(2): 114–121, <https://doi.org/10.1177/0022034512467352>.

70. Tam W.L., Weinberg R.A. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 2013; 19(11): 1438–1449, <https://doi.org/10.1038/nm.3336>.

71. Chen X., Bode A.M., Dong Z., Cao Y. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) is regulated by oncoviruses in cancer. *FASEB J* 2016; 30(9): 3001–3010, <https://doi.org/10.1096/fj.201600388r>.

72. Lin Z., Wan X., Jiang R., Deng L., Gao Y., Tang J., Yang Y., Zhao W., Yan X., Yao K., Sun B., Chen Y. Epstein–Barr virus-encoded latent membrane protein 2A promotes the epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma via metastatic tumor antigen 1 and mechanistic target of rapamycin signaling induction. *J Virol* 2014; 88(20): 11872–11885, <https://doi.org/10.1128/jvi.01867-14>.

73. Gaur N., Gandhi J., Robertson E.S., Verma S.C., Kaul R. Epstein–Barr virus latent antigens EBNA3C and EBNA1 modulate epithelial to mesenchymal transition of cancer cells associated with tumor metastasis. *Tumour Biol* 2015; 36(4): 3051–3060, <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2941-6>.

74. Cai L.M., Lyu X.M., Luo W.R., Cui X.F., Ye Y.F., Yuan C.C., Peng Q.X., Wu D.H., Liu T.F., Wang E., Marincola F.M., Yao K.T., Fang W.Y., Cai H.B., Li X. EBV-miR-BART7-3p promotes the EMT and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by suppressing the tumor suppressor PTEN. *Oncogene* 2015; 34(17): 2156–2166, <https://doi.org/10.1038/onc.2014.341>.

75. He B., Li W., Wu Y., Wei F., Gong Z., Bo H., Wang Y., Li X., Xiang B., Guo C., Liao Q., Chen P., Zu X., Zhou M., Ma J., Li X., Li Y., Li G., Xiong W., Zeng Z. Epstein–Barr

virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell metastasis and invasion by targeting long non-coding RNA LOC553103. *Cell Death Dis* 2016; 7(9): e2353, <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.253>.

76. Zuo L.L., Zhang J., Liu L.Z., Zhou Q., Du S.J., Xin S.Y., Ning Z.P., Yang J., Yu H.B., Yue W.X., Wang J., Zhu F.X., Li G.Y., Lu J.H. Cadherin 6 is activated by Epstein–Barr virus LMP1 to mediate EMT and metastasis as an interplay node of multiple pathways in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogenesis* 2017; 6(12): 402, <https://doi.org/10.1038/s41389-017-0005-7>.

77. Mjelle R., Sjursen W., Thommesen L., Sætrum P., Hofslie E. Small RNA expression from viruses, bacteria and human miRNAs in colon cancer tissue and its association with microsatellite instability and tumor location. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 161, <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5330-0>.

78. Rizzo A.G., Orlando A., Gallo E., Bisanti A., Sferrazza S., Montalbano L.M., Macaluso F.S., Cottone M. Is

Epstein–Barr virus infection associated with the pathogenesis of microscopic colitis? *J Clin Virol* 2017; 97: 1–3, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.10.009>.

79. Nissen L.H.C., Nagtegaal I.D., de Jong D.J., Kievit W., Derikx L.A.A.P., Groenen P.J.T.A., van Krieken J.H.M., Hoentjen F. Epstein–Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *J Crohns Colitis* 2015; 9(5): 398–403, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv040>.

80. Ryan J.L., Shen Y.J., Morgan D.R., Thorne L.B., Kenney S.C., Dominguez R.L., Gulley M.L. Epstein–Barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa. *Dig Dis Sci* 2012; 57(7): 1887–1898, <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2116-5>.

81. Spieker T., Herbst H. Distribution and phenotype of Epstein–Barr virus-infected cells in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 2000; 157(1): 51–57, [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64516-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64516-6).