

Epstein Barr Virüsü ve Burkitt Lenfoma Epstein Barr Virus and Burkitt Lymphoma

Yunus Emre USLU¹ and Arzu GÖRMEZ^{1*}

¹*Erzurum Technical University, Faculty of Science,
Department of Molecular Biology and Genetics, Erzurum, Turkey*
**Sorumlu yazar / Corresponding Author: arzugormez@gmail.com*

Geliş Tarihi / Received Date: 14 June 2018
Kabul Tarihi / Accepted Date: 28 November 2018

Öz: Epstein-Barr Virus (EBV) Herpesviridae familyasına ait dünyada yaygın olarak görülen, orofarinks salgıları ile yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşabilen DNA yapılı bir virüstür. EBV enfeksiyonları genel itibariyle ergenlik döneminde gelişmekte ve asemptomatik olarak seyretmektedir. EBV yapısında bulundurduğu Epstein Barr Nükleer Antijenleri (EBNA), Viral kapsid antijeni (VCA) ve Latent membran protein (LMP) ile konakçı hücreyi enfekte edebilen ve enfeksiyon esnasında latent olarak kalabilen güçlü bir virüstür. Doğal şartlarda konakçıda latent halde bulunan EBV, fırsat bulduğu zaman İnfeksiyöz Mononükleoz (IM), Burkitt Lenfoma (BL) gibi ciddi hastalıklara neden olabilmektedir. EBV'nin neden olduğu en riskli ve ciddi hastalık BL'dir. BL, özellikle MYC (Myelocytomatosis, Avian myeloblastosis virus oncogene cellular homolog) genlerinin immunoglobulin zincirlerindeki translokasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler — Epstein Barr Virüsü (EBV), Burkitt Lenfoma (BL), EBNA, VCA, LMP.

Abstract: Epstein-Barr Virus (EBV) belongs to the Herpesviridae family is a DNA virus that widely seen all the world and it can be transmitted through close contact, oropharyngeal secretions, blood and contaminated belongings. EBV infections generally emerge in childhood and remains asymptomatic. Epstein Barr Nuclear Antigens (EBNA), Viral capsid antigen (VCA) and Latent Membrane Protein (LMP) are strong a virus that can infect host cells and remain latent during infection. If EBV is latent in the host under natural conditions, it can affect the cell and cause severe diseases such as Infectious Mononucleosis (IM), Burkitt's lymphoma (BL). BL is undoubtedly the most risk and serious disease cause of EBV. BL is especially an emerge as the translocation genes of MYC a results immunoglobulin chains.

Keywords — Epstein Barr Virus (EBV), Burkitt's Lymphoma (BL), EBNA, VCA, LMP.

GİRİŞ

İlk izole edilen insan tümör virüsü olan Epstein-Barr virüsü (EBV), 1964'te Epstein'in grubu tarafından Burkitt lenfomasından türetilen bir hücre hattında tanımlanmıştır (Epstein et al., 1964). EBV, hem bulaşıcı mononükleozise hem de lenfoproliferatif hastalığa neden olabilen yaygın bir insan herpes virüsüdür. EBV özellikle yakın temasla bulaşmakta ve ilk olarak oral kavitedeki lenfoepitelyal hücrelere ve B lenfositlere yerleşerek burada persistan

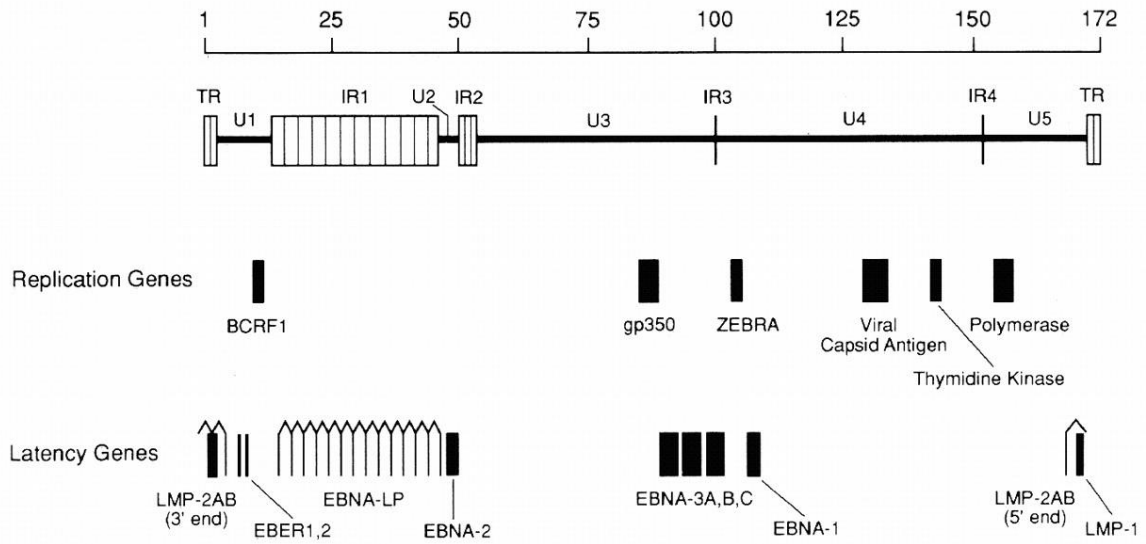
enfeksiyonlara neden olmaktadır. EBV, kişilerde her yaşta görülmesine karşın özellikle primer enfeksiyonu çocukluk döneminde ortaya çıkmakta ve geç ergenlik çağında veya ileri yaşlarda bulaşıcı mononükleoz ile sonuçlanmayarak spesifik olmayan semptomlara neden olabilmektedir (Maeda et al., 2009). EBV özellikle iki yaş altında genellikle asemptomatik olmakla beraber klinik bulguları ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, eksudatif tonsillit ve lenfadenopati şeklinde belirlemektedir. Tonsiller, virüsün ilk tutulum yeri ve aynı zamanda kaynağı durumundadır (Çağlar et al., 2014). Hastalığın seyrinde genellikle litik evreler birincil enfeksiyonlarda rol alırken, tekrarlayan enfeksiyonlarda daha çok latent (gizli) evreler önem arz etmektedir. Primer enfeksiyon oluştuktan sonra EBV latent hale gelebilmekte ve periferik kan içindeki lenfositlere giderek enfekte kişiye ömür boyu sürecek bir EBV taşıyıcılığı sağlamaktadır (Liebowitz and Kieff, 1993). Bu esnada virüs konakçı B hücrelerini ve epitelyumu enfekte edebilmektedir. Virüsün hücreye girişi ile konak hücre çekirdeğinde EBV nükleer antijenleri saptanmaktadır. EBV nükleer antijenlerinin oluşturduğu bir dizi uyarı sonucu başta latent membran proteinleri 1 ve 2 (LMP-1 ve 2) olmak üzere çeşitli proteinler sentezlenmektedir. Bu proteinlerin karmaşık ilişkileri sonucu hücre DNA'sına entegre olan provirüs latent halde kalmakta ve immün sistemi baskılanmış kişilerde sonradan yeniden reaktif olabilmektedir (Fidan ve ark., 2005). Litik döngü ile ilişkili mekanizmalar incelendiğinde ise bu mekanizmaların virüsün yatay yayılımı ve B hücrelerinin çoğalmasına önemli oranda katkıda bulunduğu görülmektedir (Young and Rickinson, 2004).

EBV'nin Tanımlanması

Fiziksel yapısı

EBV, toroid (oval) biçimli, zarflı bir DNA virüsü olup, 162 kapsomeri olan bir nükleokapsid ile nükleokapsid ve zarf arasında bir protein zar bulunduran tipik bir herpesvirüstür (Liebowitz and Kieff, 1993). EBV genomu 85'den fazla geni kodlayan doğrusal, çift iplikli ve

yaklaşık 172 kb büyüklüğünde DNA molekülüne sahiptir (Sample and Sample, 2008). Viral genomun yapısında diziye özgü kesim noktaları bulunmaktadır (BamHI, BamHIIA, BARF1 ve BARFII). EBV'de asıl enfeksiyon işleminden sorumlu olan EBNA (Epstein-Barr nükleer antijenleri) ve LMP'ler ile genomda EBERs (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs) olarak adlandırılan kodlanmayan RNA'lardır. EBV'nin hücrede çoğalması için gerekli olan ZEBRA (Z Epstein-Barr Virüs Çoğaltma Aktivatörü) protein aktivatörü de viral genomun oluşumu esnasında yapısına katılmaktadır (Miller, 1990). (Şekil 1.)



Şekil 1. Epstein Barr Virüsü Genomu ve Enfeksiyonu İşleminde Kullanılan Proteinler (Straus et al. 1993)

Biyolojik özellikler

İnsanlarda EBV-1 ve EBV-2 olmak üzere iki temel EBV tipi tespit edilmiştir. Bu iki tipin ayırımında, EBV nükleer antijenlerini (EBNA-2, EBNA-3A, EBNA 3B / 4 ve EBNA-3C) kodlayan genlerin dizilişindeki farklılıklar esas alınmıştır (Sample and Sample 2008). Bu genlerin farklılığına dayalı olarak, EBV-1'in B hücreleri üzerindeki etkisi, EBV-2'nin etkisinden daha fazla olmakta ve böylelikle lenfoblastoid hücre dizilerinin yaşama yeteneği de EBV-1'de daha az olmaktadır (Rickinson et al., 1987). Yapılan çalışmalarda; EBV reseptörleri (CD21) insan ve primat B lenfositlerinin yüzeyinde ve nadir olarak da

nazofarengeal epitel hücrelerinde var olduğu bildirilmektedir. B lenfositlerinin uyarılmasında, EBV genomunda bulunan ve ORIP olarak adlandırılan viral promotör'e EBNA-1 proteinin bağlanması büyük önem arz etmektedir. Dolayısıyla, B lenfositlerdeki enfeksiyonda en ilk beliren viral antijen EBNA-1'dir, EBNA-1, EBNA-2 proteinini EBNA-2'de EBV'nin kodladığı LMP'leri aktive etmektedir (LMP1-2). Membranöz proteinlerden biri olan LMP-1, hücreler arası bazı adezyon molekülleri ile B hücrelerinde otokrin büyüme faktörlerini stimüle ederek B hücrelerinde belirsiz tümörijenik çoğalmalara neden olmakta, böylelikle, B-hücrelerini kontrolsüz çoğalan hücrelere dönüştürerek onkogenezi önemli bir rol oynamaktadır (Wang et al., 1985).

Konak hücre

EBV için tek konak insanlar olup türe spesifik EBV homologlarına karşı çapraz reaktif antikörlerin varlığından dolayı bazı yüksek primatlarda da EBV benzeri virüsler tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bazı marmosetler ile insanlarda bulunan EBV arasında benzerlikler ortaya koyulmuştur (Cox et al., 1996).

Epidemiyolojisi

EBV'nin neden olduğu IM ve belirli kanserler dünyanın belirli bölgelerinde yaygın olarak görülmekte ve epidemisi bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Dünya üzerinde görülme sıklığı % 90-95 oranlarında olduğu bilinen EBV özellikle tükürük teması ile kolayca bulaşmakta ve bulaştığı kişilerde litik ve latent enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bulaşma oranı yüksek olduğu için virüsü önlemede koruyucu tedbirler çoğu zaman mümkün olamamaktadır (Abdel-Hamid et al., 1992).

EBV, hücreye giriş için birçok glikoprotein kullanmakta ve bu zarf glikoproteinlerden özellikle gB, gH ve gL epitelyal hücrelere girmek ve nükleokapsidlerini bırakmak için bir dimer oluşturmaktadırlar (Matsuura, 2010). Epitelyal hücrelerin enfeksiyonunda genellikle

litik evre tetiklenirken B hücrelerinin enfeksiyonunda ise özellikle latent evre görülmektedir. B hücrelerinin EBV enfeksiyonunun, viral zarf glikoprotein gp350/220'nin C3d kompleman bileşeni ve CR2 (CD21) hücresele reseptörlerinin etkileşimi aracılığıyla başladığı bilinmektedir (Fingerroth et al., 1984). EBV'nin konakçı hücrenin yüzeyine tutunmasından sonra, diğer üç viral glikoprotein (gp85, gp25 ve gp42) konakçı hücrenin membranı ile birleştiği (Li et al., 2004), özellikle gp42'nin major histo-kompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II'ye bağlanabildiği ve EBV'nin bunu B lenfositlerin enfeksiyonunda bir kofaktör olarak kullandığı belirlenmiştir. Bu şekilde EBV, latent evrede B hücrelerini aktive edeceği proteinleri sentezletmek suretiyle çoğaltmakta ve ölümsüzleştirmektedir. Böylelikle enfekte olmuş hücrelerin replikasyonu önlenememekte ve EBV ile ilişkili hastalıklar oluşmaktadır (Liebowitz and Kieff., 1993).

EBV'nin, CD21'den bağımsız mekanizmalar yoluyla, az da olsa hücreleri enfekte edebileceği ve ayrıca gp350/220'si eksik olan bir virüsün de hala enfeksiyöz olabildiği bilinmektedir. CD21'den bağımsız enfeksiyon yolları, B lenfositleri dışındaki hücrelerin EBV enfeksiyonundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Imai et al., 1998). EBV'nin B-lenfotropik bir virüs olduğu düşünülse de T lenfositler veya epitelyal hücreleri de enfekte edebilme yetisi olduğu bazı çalışmalarda ortaya koyulmuştur. (Thompson and Kurzrock, 2004). EBV ile enfekte olmuş bireylerin bazılarında epitelyal hücrelerde enfeksiyon tespit edilmişse de yapılan çalışmaların çoğunda enfeksiyonun B hücreleri ile sınırlı kaldığı belirtilmiştir. EBV'nin epitelyal hücreler ile enfeksiyonu için en uygun ve olası rol, kalıcı latent enfeksiyon oluşturmaktan ziyade replikasyonu ve amplifikasyonunu en uygun biçimde yapmak için bir alan oluşturma eğilimidir (Kieff, 1996). EBV'nin tüm dünyada yaşayan insan popülasyonlarında özellikle latent formda bulunması nedeniyle epidemisini çalışmak oldukça güçtür. Aynı zamanda EBV'nin farklı bölgelerde yoğun olarak görülmesi nedeniyle de EBV ile ilişkili kanserlerin oluşmasında sıklık frekansı tam olarak belirlenememektedir. Özellikle sosyoekonomik durumun düşük olduğu bölgelerde diğer bölgelere nazaran % 60 oranında

enfeksiyon riski fazlalığı gözlemlenmektedir. Genetik ve ırk, enfeksiyonun oluşması için henüz bir faktör olarak nitelendirilmemektedir. Dişi bireylerin EBV enfeksiyonlarına karşı yüksek oranlarda antikor oluşturdıkları, bu nedenle de daha ciddi bağışıklık sağladıkları bilinmektedir. EBV enfeksiyonunda etkili olabilecek çeşitli faktörler çalışılmakta ancak tatmin edici sonuçlar alınamamaktadır.

Patolojisi

EBV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu non-semptomatik olduğu için teşhisi oldukça zordur (Klein et al., 2007). EBV ile ilişkilendirilen ve ilk tespit edilen hastalık Enfeksiyöz mononükleoz (IM)'dur. Mononükleoz, ara sıra hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilen bir hastalık olsa da bazı durumlarda tedavi edilmeye bile gerek duyulmayabilmektedir. Bu hastalığın dışında, nazofaringeal karsinoma, Burkitt Lenfoma ve gastrik karsinom gibi ciddi hastalıkların da EBV ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Gruhne et al., 2009).

EBV ile ilişkili kanserlerin teşhisinde genellikle *in-situ* hibridizasyonu ve bu amaçla virüsün viral proteinleri için dizayn edilen probler kullanılmaktadır. Bu amaçla hastalardan alınan biyopsi örnekleri floresan olarak işaretlenmiş problerle muamele edilerek virüsün varlığı floresan mikroskopunda tespit edilmektedir. Yine bu amaca uygun olarak geliştirilen monoklonal antikorlar, tıp uzmanlarının son yıllarda EBV ile ilişkili farklı kanser türlerini daha kolay tanımlamalarını da sağlamaktadır.

EBV ve Burkitt Lenfoma

B-lenfositlerin neoplastik proliferasyonu sonucu oluşan Burkitt lenfoma, ilk kez 1958 yılında Afrikalı çocuklarda, özellikle çenede görülen, oldukça hızlı gelişen ve ölümcül seyredebilen bir lenfoma türü olarak, "Denis Burkitt" tarafından tanımlanmıştır (Yavuz, 2002). Burkitt lenfoma (BL), endemik (eBL), sporadik (sBL) ve immün yetmezlik ile ilişkili varyantlara

sahip agresif bir B hücre malignitesidir. BL'nın oluşumunda MYC onkogeninin belirli immunoglobulin bölgelerine translokasyonu sonucunda gerçekleşen transformasyon olayının önemi büyüktür. BL hücreleri yuvarlak nükleuslu, birkaç nükleol ve yoğun sitoplazmaya sahip orta büyüklükteki hücrelerdir. BL tümörleri, yüksek sayıda apoptoz ve fagositoz yeteneğine sahip makrofajların varlığından ötürü, bir “yıldızlı gökyüzü paterni” sergilerler (Ferry, 2006).

BL, insanlarda en hızlı büyüyen tümör olup 24 saatlik bir katlanma zamanı vardır. Bu nedenle, BL hastalarında kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak kemik ağrıları, bisitopeni veya pansitopeni, halsizlik, yorgunluk, solukluk, cilt ve mukoza kanamaları ve enfeksiyonlarla ilişkili ateş gibi belirtiler hızlı bir şekilde ortaya çıkabilir (Sandlund et al., 2003). BL oldukça agresif bir malign olmasına rağmen kemoterapiye karşı oldukça duyarlıdır özellikle endemik ve sporadik varyasyonları potansiyel olarak daha fazla iyileşme gücüne sahiptir. Tümör yükünün hızla ikiye katlanması nedeni ile BL/lösemi tanı ve tedavi açısından en hızlı yaklaşımı gerektiren malignitedir. Bu nedenle mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır (Brady et al., 2007)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından lenfoid neoplazi sınıflamasında son derece agresif olarak tanımlanan BL'nın endemik, sporadik ve immün yetmezlik ile ilişkili (HIV) tüm varyantlarında EBV'nin varlığı bildirilmiştir. EBV ile çok az ilişkili olan sBL'nin dünya çapında yaygınlığı oldukça azdır, Batı Avrupa ve Amerika'daki yetişkin lenfomaların %1-2'sinden sorumludur. Fakat eBL vakalarının %95'inden fazlası EBV ile ilişkilidir ve Afrika'nın ekvatorial kuşağında ve sıtmanın hiperendemik olduğu dünyanın diğer bölgelerinde baskındır. (Blum et al., 2004). Afrika'nın ekvatoryal kısmı ile sıtmanın hiperendemik olarak görüldüğü bölgelerde EBV'nin daha baskın ve EBV ile ilişkili eBL'nin, çocuklarda 5-10/100.000 insidansa sahip olduğu bununla birlikte bu oranın Afrika ekvatoryal kuşağında

görülen çocukluk çağındaki malignitelerin % 74'üne tekabül ettiği rapor edilmiştir (Van den Bosch, 2004).

EBV'nin burkitt lenfomadaki rolü

Bazı tümör hücrelerinde EBV genomlarının tespiti, progenitör tümör hücresinin EBV ile enfekteli olduğunu ve tümörün tümörogenez safhasının erken bir aşamasında rol oynadığını göstermektedir (Neri et al., 1991). Ancak, EBV ile enfekteli hücrelerde viral kapsid antijenine (VCA) karşı antikörlerin oluşumundan sonra zamanla BL belirtileri ortaya çıkmaktadır (Pagano et al., 2004).

EBV latent gen ekspresyonu üç evrede tamamlamaktadır; latens I (latent evre), latens II (oluşum evresi) ve latens III (gelişim evresi)'dür. Enfeksiyonun III. evresinde, tüm latent genlerin (EBNA, LMP ve EBERS) ekspresyonu gözlemlenmekte ve EBV'nin hücre proliferasyonu ile B hücreleri üzerinde birincil enfeksiyonlar oluşmaktadır. eBL hücreleri genellikle latent evrede EBNA-1 proteinini ve EBER'leri eksprese etmekte ve bu durumun EBV'nin tümör büyümesine katkı da bulunabileceği bildirilmektedir (Tao et al., 1998). EBV gen ekspresyonu, MHC sınıf I genleri, antijen işleme molekülleri (TAP) ve tümör hücrelerinde yer alan proteozom alt ünitesi LMP7'nin gen ekspresyonunun azalması ile tümörün immün sistemden kaçması kolaylaşmakta bununla birlikte EBV gen ürünleri de tümörlerde BL hücrelerinin canlılığını sürdürmesine yardımcı olmaktadır. BL hücrelerinde EBNA-1 ve EBER'lerin ekspresyonu yeterince gerçekleşmezse, EBV'nin hücre içinde canlılığını sürdürmesi söz konusu olamayabilmektedir (Hammerschmidt and Sugden, 2004). Apoptozun önlenmesinde ve BL hücrelerinin hayatta kalmasında EBNA-1 ve EBER'lerin önemi pek çok çalışmada bildirilmiştir. B hücrelerinde EBNA-1 eksprese eden transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, bu B hücrelerinin tümör oluşturmaya eğilimli olduğu ve B hücrelerinde eksprese olan EBNA-1'in inhibisyonu sonucunda da EBV'nin sağ kalım oranının düştüğü

gözlemlenilmiştir. EBNA-1'in inhibe edildiği hücrelerde, sadece EBV genomunun kaybı veya EBER'lerin seviyesindeki değişiklikler değil aynı zamanda apoptoz seviyesinde de ciddi artışlar olduğu bildirilmiştir (Wilson et al., 1996). EBER'lerin (EBER1) dsRNA ile aktive olan protein kinaz reseptörlerine (PKR) bağlanarak bu reseptörleri ve aynı zamanda apoptozu indükleyen IFN- α 'yı inhibe ettiği bildirilmiştir (Nanbo et al., 2005). Hücrel stres ve apoptotik yolları düzenleyen PKR'nin aynı zamanda tümör baskılayıcı özelliklerinin de, tümöröenez oluşumunda önem arz eden EBER'ler tarafından inhibe edildiği rapor edilmiştir. IL-10'un EBV-pozitif BL tümör hücrelerinde daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği, nazofaringeal karsinom gibi diğer EBV ile ilişkili hastalıklarda çok fazla oranda eksprese edilen mikroRNA'ların ise BL hücrelerinde çok fazla görülmediği bildirilmiştir (Kitagawa et al., 2000). eBL'lerde EBNA-1 ve EBER'lerin ifade edilen tek EBV genleri olduğu düşünülürken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, eBL tümörlerinin bazılarında EBNA-3A, 3B, 3C ve LP latent genlerinin de varlığı gösterilmiştir (Cai et al., 2006). Yapılan çalışmalar sonucunda, EBNA-1, 3A, 3B, 3C ve LP pozitif EBNA-2 ile LMP negatif BL hücrelerinin apoptozise dirençli olduğu, EBNA-2 , LMP1-negatif BL hücrelerinin ise apoptoz direncinin daha az olduğu ortaya çıkarılmıştır (Xue et al., 2002). Dolayısıyla eBL tümörlerinin, her biri apoptozu karşı farklı bir direnç seviyesi veren, farklı EBV geninin eksprese edildiği tümör hücrelerinden oluşabileceği gösterilmiştir (Kelly et al., 2006)

SONUÇ

EBV latent enfeksiyonlarda uzun yıllar kalabilmesi nedeniyle hastalık oluşmasa bile konak hücre için her zaman risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. EBV ile enfeksiyona uğramış bireylerde latent enfeksiyonlarda dahi virüs, B hücrelerinde çoğalmakta ve bağışıklık yanıtından kurtulmaktadır. Virüs kalıtsal materyalini konak hücre çekirdeğine aktardığından hiçbir zaman ortadan kaldırılamamaktadır. EBV'nin neden olduğu en ciddi hastalıklardan biri BL olarak bilinmektedir. BL'nın birçok patolojik faktörün oluşumunda katkısı olduğu

bilindiğinden, hastalığın oluşumuna neden olan EBV ile ilgili yapılacak güncel araştırmalarla bu mekanizmaların daha da aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Hamid M, Chen J, Constantine N, Massoud M, Raab-Traub N. 1992. EBV strain variation: geographical distribution and relation to disease state. *Virology*. 190:168–175.
- Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004;104:3009–20.
- Brady G, MacArthur GJ, Farrell PJ, 2007. Epstein–Barr virus and Burkitt lymphoma. *J Clin Pathol*. 60(12): 1397-402.
- Cai X, Schafer A, Lu S. 2006. Epstein–Barr virus microRNAs are evolutionarily conserved and differentially expressed. *PLoS Pathog* 2006;2:e23.
- Cox C, Chang S, Karran L. 1996. Persistent Epstein-Barr virus infection in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *J Gen Virol*. 77:1173-1180.
- Çağlar M, Balcı Y, Polat A, Cevahir N, Çölgeçen Ş. 2014. Enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, (3), 210-213. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/patd/issue/35413/393437>.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM. 1964. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 703-283:702.
- Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis." Centers for Disease Control.<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>. Accessed: 11/3/12.
- Epstein-Barr Virus." International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs. 1997. 49-92. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-6.pdf>. Accessed: 11/3/12.
- Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006;11:375.
- Fidan I, Yuksel S, İmir T. 2005. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. *J Infect* 2005;19:453-456. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-492

- Fingeroth JD, Weis JJ, Tedder TF, Strominger JL, Biro PA, Fearon DT. 1984 Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. 1984; 81(14): 4510–4514.
- Gruhne B, Sompalle R, Marescotti D, Kamranvar SA, Gastaldello S, Masucci MG. 2009. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. PNAS. 106(7): 2313-2318.
- Hammerschmidt W, Sugden B. 2004. Epstein–Barr virus sustains Burkitt’s lymphomas and Hodgkin’s disease. Trends Mol Med 6-10:331.
- Imai S, Nishikawa J, Takada K. 1998. Cell-to-cell contact as an efficient mode of Epstein-Barr virus infection of diverse human epithelial cells. 1998 May;72(5):4371-8
- Kelly GL, Milner AE, Baldwin GS. 2006. Three restricted forms of Epstein–Barr virus latency counteracting apoptosis in c-myc-expressing Burkitt lymphoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 40-103:14935.
- Kieff E, 1996. Epstein-Barr virus and its replication. In: Fields Virology. Fields BN, Knipe DM, Howley P et al., editors. Philadelphia, PA: Lippincott–Raven, pp. 2343–2396.
- Kitagawa N, Goto M, Kurozumi K. 2000. Epstein–Barr virus-encoded poly(A)(-) RNA supports Burkitt’s lymphoma growth through interleukin-10 induction. Embo J 50-19:6742.
- Klein E, Kis LL, Klein G. 2007. Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions. Oncogene. 26:1297–1305.
- Li Y, Webster-Cyriaque J, Tomlinson C, Yohe M, Kenney S. 2004. Fatty acid synthase expression is induced by the Epstein–Barr virus immediate-early protein BRLF1 and required for lytic viral gene expression J. Virol. 78(8), in press
- Liebowitz D, Kieff E. 1993. Epstein-Barr virus. In: The Human Herpesvirus. Roizman B, Whitley RJ, Lopez C, editors. New York. 107–172.
- Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, Aoki S, Minami M, Fukayama H, Ohtomo K, 2009. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review 15: 8-12.
- Matsuura H, Austin N, Longnecker R, Theodore S. 2010. Crystal structure of the Epstein-Barr virus (EBV) glycoprotein H/glycoprotein L (gH/gL) complex. PMID: 21149717.
- Miller G. 1990. The switch between latency and replication of Epstein-Barr virus. J Infect Dis. 44-161:833.

- Nanbo A, Yoshiyama H, Takada K. 2005. Epstein–Barr virus-encoded poly(A)- RNA confers resistance to apoptosis mediated through Fas by blocking the PKR pathway in human epithelial intestine 407 cells. *J Virol* 5-79:12280.
- Neri A, Barriga F, Inghirami G. 1991. Epstein–Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt’s and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. *Blood* 77:1092–5.
- Pagano JS, Blaser M, Buendia MA. 2004. Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. *Semin Cancer Biol* 14:453–71.
- Rickinson AB, Young LS, Rowe M. 1987. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol*, 61: 1310-1317. PMID:3033261
- Sample JT, Sample CE. 2008. Epstein-Barr Virus: Molecular Biology. In: *Encyclopedia of Virology*. Mahy BWJ, van Regenmortel MHV, editors. Oxford: Academic Press, pp 157-167.
- [Sandlund JT](#), [Murphy SB](#), [Santana VM](#), [Behm F](#), [Jones D](#), [Berard CW](#), [Furman WL](#), [Ribeiro R](#), [Crist WM](#), [Greenwald C](#), [Chen G](#), [Walter A](#), [Pui CH](#), 2000. CNS involvement in children with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma.
- Straus SE, Cohen JI, Tosato G and Meier J, 1993. Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis, and Management. *Annals of Internal Medicine*. 118:45-58.
- Tao Q, Robertson KD, Manns A. 1998. Epstein–Barr virus (EBV) in endemic Burkitt’s lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue. *Blood* 91:1373-81.
- [Thompson MP](#), [Kurzrock R](#), 2004. Epstein-Barr virus and cancer. 2004 Feb 1;10(3):803-21
- Van den Bosch CA. 2004. Is endemic Burkitt’s lymphoma an alliance between three infections and a tumour promoter? *Lancet Oncol* 5:738–46.
- Wang D, Liebowitz D, Kieff E. 1985. An EBV Membrane Protein Expressed in Immortalized Lymphocytes Transforms Established Rodent Cells. *Cell*. 43: 831-840.
- Wilson JB, Bell JL, Levine AJ. 1996. Expression of Epstein–Barr virus nuclear antigen-1 induces B cell neoplasia in transgenic mice. *Embo J* 26-15:3117.
- Xue SA, Labrecque LG, Lu QL 2002. Promiscuous expression of Epstein–Barr virus genes in Burkitt’s lymphoma from the central African country Malawi. *Int J Cancer* 43-99:635.

Yavuz G, 2002. Burkitt lenfoması ve Türkiye, XII. 7. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi, Yu-varlak hücreli tümörler, 22-25 Mayıs, 2002, İstanbul, Kongre kitabı,42-49)

Young LS, Rickinson AB. 2004. Epstein-Barr Virus: 40 Years On. Nature Reviews. 4:757-768.