



# EB病毒相关B细胞淋巴瘤的研究进展: 分子机制与靶向治疗策略

李艺祺, 贝锦新\*

华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060

\* 联系人, E-mail: beijx@sysucc.org.cn

收稿日期: 2024-09-13; 接受日期: 2024-11-15; 网络版发表日期: 2024-12-09

国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(批准号: 82261160657)资助

**摘要** EB病毒通过感染B淋巴细胞, 在多种B细胞淋巴瘤的发生和发展中发挥重要作用. 围绕EB病毒的研究不仅能够显著提升对B细胞淋巴瘤的临床诊断与疾病监测水平, 还为阐明其致病机制以及开发精准高效的治疗策略提供关键线索. 本文综述了三类常见的EB病毒相关B细胞淋巴瘤——伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)和弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma)的研究进展, 重点总结了病毒感染在B细胞淋巴瘤发生和发展中的分子机制, 并系统探讨了靶向EB病毒的治疗策略及其应用前景, 为推动相关疾病的精准医学研究和临床转化提供了重要理论依据和实践指导.

**关键词** EB病毒, B细胞淋巴瘤, 临床表现, 致病机制, 靶向治疗策略

EB病毒(Epstein-Barr virus)是第一个被发现与人类癌症相关的病毒. 1964年, Epstein等人<sup>[1]</sup>通过电子显微镜首次在伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)中观察到EB病毒颗粒, 这一发现开启了科学界对EB病毒感染与人类癌症关联的深入研究. 全球约95%以上的人群被认为携带EB病毒, 但多数感染者终生无症状, 仅表现为自限性的潜伏感染<sup>[2]</sup>. 然而, 当免疫系统受抑制并激活EB病毒时, 这种感染可能导致多种疾病, 包括多种恶性肿瘤<sup>[3]</sup>.

据估计, 全球每年有超过20万例癌症病例由EB病毒感染引起<sup>[4]</sup>. EB病毒通过感染淋巴细胞或上皮细胞, 最终导致相关淋巴瘤或上皮肿瘤的发生和发展, 常见

的疾病包括EB病毒相关的B细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、鼻咽癌以及EB病毒相关的胃癌. B淋巴细胞被认为是EB病毒感染的主要宿主细胞类型, 存在多种B细胞淋巴瘤与EB病毒感染相关, 除BL外, 还包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)以及相对罕见的浆母细胞淋巴瘤和原发性渗出性淋巴瘤等<sup>[5]</sup>. 本文综述了BL, HL和DLBCL这三类主要的EB病毒相关B细胞淋巴瘤的临床特征, 总结了EB病毒在临床诊断和疾病监测上的应用, 概述了其发病机制和免疫逃逸机制的研究进展, 并进一步探讨了靶向EB病毒的B细胞淋巴瘤的治疗策略. 最后, 本文展望了该领域从

**引用格式:** 李艺祺, 贝锦新. EB病毒相关B细胞淋巴瘤的研究进展: 分子机制与靶向治疗策略. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2344–2356

Li Y Q, Bei J X. Advancements in Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas: molecular mechanisms and targeted therapeutic strategies (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2344–2356, doi: 10.1360/SSV-2024-0189

基础研究向临床转化的未来发展方向, 为相关疾病的诊治提供参考.

## 1 EB病毒相关B细胞淋巴瘤的主要类型

### 1.1 BL

BL是一种高度侵袭性的B细胞淋巴瘤, 可发生于儿童和成人<sup>[6,7]</sup>. 根据其流行病学和临床特征, BL可分为三种亚型: 地方型、散发型和免疫缺陷相关型<sup>[8]</sup>. 地方型BL多见于非洲和新几内亚等疟疾流行的地区, 主要影响4~7岁的儿童, 常累及颌骨、颅面骨和腹腔器官等<sup>[9]</sup>; 散发型BL相对罕见, 主要分布于北欧、东欧、东亚和北美, 多见于10岁左右的儿童, 通常表现为腹部肿块, 也可能累及中枢神经系统和骨髓<sup>[10]</sup>; 免疫缺陷相关型BL常见于艾滋病患者, 其临床表现通常累及胃肠道、骨髓和中枢神经系统<sup>[11]</sup>. 尽管三种亚型的流行病学和临床特征有所差异, BL在病理学层面具有高度一致的特征, 其活检标本在显微镜下呈现大量肿瘤细胞弥漫性增生, 这些细胞大小相似、形态单一, 核圆、核仁突出、有多个核分裂像. 并且, 其肿瘤细胞表现出生发中心成熟B细胞的免疫表型, 膜表面高表达免疫球蛋白IgM, 且CD19, CD20, CD79A, PAX5, CD10和BCL-6呈阳性, CD5, BCL-2和TdT呈阴性. 此外, 肿瘤组织内常见大量巨噬细胞吞噬凋亡碎片, 活检标本在镜下呈现经典的“满天星”图像<sup>[6]</sup>. 这些病理特征在临床诊断中有助于将BL与DLBCL等其他类型的B细胞淋巴瘤区分开来.

BL对联合化疗高度敏感, 但常规剂量通常不足以完全治疗, 因此主要采用短期高剂量密集型化疗方案, 以在体内达到高峰药物浓度<sup>[6]</sup>. 临床数据显示, 超过90%的儿童和青少年BL患者通过高剂量密集型化疗可获得治愈. 目前, 主要采用的一线治疗方案包括纳入了氨甲蝶呤和皮质类固醇药物的CODOX-M/IVAC, LMB-FAB及NHL-BFM等化疗方案<sup>[12,13]</sup>. 对于成人患者, 虽然通常采用相似的治疗方案, 但毒副作用的风险更高, 因此治疗失败率也较高. 近期研究表明, 通过大剂量输入低强度化疗药物可以显著降低治疗毒性, 同时保留高剂量化疗的临床疗效<sup>[14,15]</sup>. 此外, 针对复发性或难治性BL的治疗, 自体干细胞移植疗法、CD20特异性抗体治疗及嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigens receptor-T cell, CAR-T)免疫疗法等创新疗法正展

现出一定优势, 这些方法已被证明能够有效提高患者的生存率<sup>[16,17]</sup>.

*Myc*原癌基因的染色体易位是BL的主要分子特征, 在三种亚型的患者中均普遍存在<sup>[18,19]</sup>. 在70%~80%的BL病例中, *Myc*基因从8号染色体的q24区域易位至14号染色体q32区域的免疫球蛋白基因*IgH*位点; 此外, 少部分病例中还存在*Myc*向2号染色体p12区域的*IgK*基因或22号染色体q11区域的*IgL*基因处的易位. 由于BL肿瘤细胞表现出生发中心成熟B细胞的特性, 这些免疫球蛋白基因具有高水平的转录活性, 从而导致易位后的*Myc*基因受转录激活, 其产物过表达并进一步驱动细胞增殖. 然而, 单独的*Myc*失调通常不足以导致BL的发生, 往往还需伴随其他的遗传变异事件. 相关研究表明, BL细胞中抑癌基因*TP53*的缺失突变能够阻断*Myc*失调时引起的细胞凋亡, 从而保障了肿瘤细胞的存活<sup>[20]</sup>. 此外, 基于基因组和转录组测序的研究还揭示了多种基因在BL发生中的关键作用, 包括*CDKN2A*, *DDX3X*, *TCF3*, *ID3*, *CCND3*, *GNAI3*和*FBXO11*等基因的突变或功能失调, 这些基因的改变在BL的发生和发展中具有重要的生物学意义<sup>[18,21]</sup>.

自从在BL活检样本中首次发现并分离出EB病毒, 研究者们已确立了BL与EB病毒感染之间的密切关联. 然而, 不同BL亚型的EB病毒感染状态存在显著差异: 几乎所有地方型BL病例(~90%)均检测到EB病毒感染<sup>[22]</sup>, 而散发型BL中仅有10%~20%的病例显示为EB病毒阳性. 这一现象表明, EB病毒感染状态可能在BL疾病亚型的决定和淋巴瘤发生过程中发挥关键作用<sup>[7]</sup>. 因此, 检测EB病毒状态有望成为BL早期筛查和诊断的重要手段<sup>[23]</sup>. 借鉴鼻咽癌患者血浆中EB病毒拷贝数检测的成功经验, 研究发现这一技术同样适用于地方型BL儿童患者的检测. 相关数据显示, 患病儿童血浆中的EB病毒拷贝数相较于未患病儿童高出两个数量级, 这表明基于血浆EB病毒DNA定量技术的检测方法在地方型BL的早期诊断中具有巨大应用潜力<sup>[24]</sup>. 此外, EB病毒阳性和阴性BL患者间的生物学差异进一步凸显了EB病毒感染在BL分类中的意义. 例如, 有研究发现, EB病毒阳性BL中胞苷脱氨酶的表达水平显著上调, 而*TP53*和*CCND3*的遗传突变频率则明显降低, 因此WHO已建议将EB病毒感染状态纳入BL的分型标准<sup>[8]</sup>.

## 1.2 HL

HL的发病率约占所有淋巴瘤的10%~15%, 是一种具有独特临床特征的B细胞淋巴瘤, 其典型症状包括发热、盗汗、体重减轻和无痛性淋巴结肿大<sup>[25]</sup>。HL的发病年龄较小, 主要集中于15~35岁年龄段的青少年和年轻人中, 高龄患者较为罕见<sup>[26]</sup>。根据WHO血液肿瘤分类标准, HL分为经典型(classical Hodgkin lymphoma, cHL)和结节性淋巴细胞为主型(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)<sup>[8]</sup>。其中, 超过90%的HL病例属于cHL, 其肿瘤细胞被称为RS细胞(Reed-Sternberg cell), 是一种起源于生发中心B细胞的大型多核细胞。然而, 与典型的B细胞不同, RS细胞缺乏B细胞谱系标志物(例如, CD19, CD79A及B细胞受体分子)的表达, 而在病理上表现为CD30和CD15阳性<sup>[27]</sup>。根据RS细胞的形态学特征, cHL可进一步细分为四种病理亚型: 混合细胞型、结节硬化型、淋巴细胞为主型和淋巴细胞消退型<sup>[8]</sup>。NLPHL具有显著不同的病理和免疫表型特征, 其肿瘤细胞为RS细胞的变体, 具有高度分叶状的细胞核, 显微镜下呈现经典的“爆米花”状图像。病理上, NLPHL中的肿瘤细胞位于结节性或结节性伴弥漫性背景中, 免疫表型表现为B细胞标志物阳性, 但CD30和CD15阴性<sup>[28]</sup>。

HL通常具有良好的预后, 16-70岁患者的治愈率可达90%以上<sup>[29]</sup>。一线化疗和放疗的治疗方案主要根据疾病亚型、分期和患者特征(年龄、健康状况和合并症)等风险因素进行选择 and 调整。目前常用的化疗方案包括ABVD, Stanford V和BEACOPP, 这些方案可单独使用或与放疗联合应用<sup>[30,31]</sup>。多样化的治疗选择不仅有效维持HL的高治愈率, 还能尽可能减少药物在体内的长期残留及其潜在毒性。尽管HL整体治疗效果显著, 但约10%~25%的HL患者可能出现难治性疾病或在完全缓解后复发。这些病人可以通过大剂量化疗得到有效治疗, 但也伴随着更强的毒副作用和更高的继发性肿瘤风险<sup>[32]</sup>。针对复发性或难治性HL的二线/三线治疗方案包括有自体干细胞移植疗法、抗体-药物偶联物(如靶向CD30的药物)和免疫检查点抑制剂(如PD-1抑制剂)的免疫治疗方法, 前期临床试验已表明, 这些新型治疗方案及其与化疗的联用显著提升了复发性或难治性HL患者的总体治疗效果<sup>[33~35]</sup>。

HL的分子特征主要为NF- $\kappa$ B和JAK-STAT促癌信号通路的异常激活, 其能够抑制肿瘤细胞凋亡并驱动

细胞持续增殖, 而基因组层面的遗传突变是其关键驱动因素之一<sup>[36,37]</sup>。一项全基因组拷贝数变异研究显示, 多达70%的HL患者中存在NF- $\kappa$ B通路关键分子*REL*的拷贝数增加, 导致其编码蛋白的过表达<sup>[38]</sup>。此外, *NFKB1A*和*TNFAIP3*等NF- $\kappa$ B信号通路的负向调控分子的缺失突变也在HL患者中被广泛发现, 这些肿瘤抑制基因的功能丧失会引发NF- $\kappa$ B通路的持续活化<sup>[39,40]</sup>。JAK-STAT信号通路的异常激活同样是HL的重要致癌机制。研究发现, HL患者基因组中*SOCS1*和*STAT6*等JAK-STAT通路关键基因的突变频率较高, 可导致多种STAT家族蛋白的磷酸化激活, 从而激活与细胞增殖相关的下游分子BATF3和MYC<sup>[37]</sup>。此外, 多项基于全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)的一系列研究揭示了HL的遗传易感性基础, 明确了HLA区域的多个易感基因可能通过调控NF- $\kappa$ B通路活性而增加HL的发病风险<sup>[41,42]</sup>。

HL的发病与EB病毒感染关系密切, 但不同亚型中EB病毒感染率存在显著差异。在cHL中, 约有75%的混合细胞型和淋巴细胞消退型cHL病例检测到EB病毒感染, 在结节硬化型和淋巴细胞为主型cHL中该比例不足20%, 而在NLPHL病例中很少观察到EB病毒感染<sup>[43]</sup>。因此, EB病毒感染状态已被纳入HL及其亚型的病理诊断标准, 通过对活检标本中EB病毒编码RNA分子(Epstein-Barr-encoding region, EBER)的原位杂交检测以及EB病毒编码的关键蛋白分子LMP1的免疫组化分析, 可以准确评估肿瘤组织中的EB病毒感染状态<sup>[44]</sup>。

## 1.3 DLBCL

DLBCL是一种表现为中或大型淋巴样B细胞大量弥漫性增殖的B细胞淋巴瘤, 主要发生于老年人群体, 较少见于年轻人和儿童, 中位发病年龄为65~70岁<sup>[45]</sup>。DLBCL患者主要表现为由肿瘤细胞侵犯引起的淋巴结肿大, 少部分呈现结外器官(如消化道、肺和上呼吸道等)的受累<sup>[46]</sup>。根据肿瘤细胞起源时B细胞所处的分化阶段, DLBCL分为两种亚型——生发中心B细胞样亚型(germinal center B-cell-like, GCB)和活化B细胞样亚型(activated B-cell-like, ABC), GCB亚型约占50%, ABC亚型约占35%, 其余约10%~15%的病例为难以分类的亚型<sup>[8,47]</sup>; 此外, 根据组织学特征, DLBCL还可以分为中心母细胞型、免疫母细胞型和间变细胞型<sup>[8]</sup>。

对DLBCL活检标本的免疫组化,可显示CD19, CD20, CD22, CD79A, PAX5和免疫球蛋白阳性的免疫表型.

不同亚型的DLBCL患者在生存预后上存在显著差异, GCB亚型的3年无进展生存率约为75%, 而ABC亚型的结局较差, 通常仅有约40%~50%, 且大多数患者在就诊时已处于疾病的晚期阶段<sup>[48,49]</sup>. 当前对于GCB亚型DLBCL患者的主要一线治疗方案为R-CHOP疗法, 所采用药物包括利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松; 对于ABC亚型患者, 治疗方案通常为毒性较强的DA-EPOCH-R疗法, 这一方案在预后较差的患者中展现出较好的疗效<sup>[50,51]</sup>. 复发性或难治性DLBCL患者的预后往往较差, 目前针对这些患者的治疗方案还包括自体干细胞移植和CAR-T免疫细胞疗法, 已有一定临床效果<sup>[52,53]</sup>. 此外, 靶向CD19, CD20, CD30和PD-1等分子的单克隆抗体、抗体-药物偶联物以及双特异性抗体等新型疗法也在积极研发和临床试验中<sup>[54-56]</sup>.

由于DLBCL的GCB和ABC两种亚型分别起源于B淋巴细胞分化的不同阶段, 因此被认为由不同的致癌机制所驱动, 导致其分子特征的差异. 例如, 在GCB型DLBCL中, 生发中心B细胞的特征分子BCL6和EZH2会异常高表达<sup>[46]</sup>. 多项研究通过全外显子组测序深入解析了DLBCL的体细胞基因突变图谱, 发现了*BCL2*, *BCL6*, *MYC*, *EZH2*, *MYD88*, *CREBBP*, *CD79B*和*PAX5*等基因的突变, 这些突变影响了B细胞分化、B细胞受体信号转导、NF- $\kappa$ B通路以及表观遗传调控等信号通路, 导致肿瘤细胞的失控增殖和持续活化<sup>[57-59]</sup>. 此外, 基于GWAS遗传分析, 确定了与DLBCL患病风险相关的易感基因, 包括*EXOC2*, *HLA-B*, *NCOA1*和*PVT1*等基因位点的遗传变异<sup>[60]</sup>.

约有10%~15%的DLBCL病例与EB病毒感染相关, 这些病例主要分布在东亚地区和拉丁美洲<sup>[5]</sup>. 在EB病毒阳性的DLBCL患者中, 肿瘤细胞会大量表达EB病

毒编码的分子, 且这种表达可以通过对肿瘤组织和血清标本的检测来确认, 从而辅助诊断. 临床上, 可以通过对肿瘤活检标本进行EBERs原位杂交来明确DLBCL的EB病毒感染状态<sup>[61]</sup>. 一项回顾性研究显示, EB病毒阳性的DLBCL患者预后更差, 提示临床上需要根据EB病毒感染状态对DLBCL患者采取不同的风险管理和治疗策略<sup>[62]</sup>.

综上所述, 三类EB病毒相关B细胞淋巴瘤在临床特征和分子起源上存在诸多差异(表1). 虽然如此, 大量研究已表明病毒感染引起的宿主细胞恶性转化是EB病毒相关B细胞淋巴瘤发生的共同途径.

2 EB病毒的生命周期与致癌机制

2.1 EB病毒的潜伏-裂解周期

EB病毒广泛存在于人群中, 然而大多数人感染了该病毒后并未表现出任何症状, 而是成为终身携带者, 这与EB病毒的潜伏-裂解生命周期密切相关. 潜伏期是EB病毒的关键特征, 在此期间病毒不会发生裂解复制, 因此不会持续大量产生子代病毒颗粒<sup>[63]</sup>. 当EB病毒感染B淋巴细胞或上皮细胞等宿主细胞时, 病毒基因组与宿主DNA分离, 以环状游离体的形式存在于细胞核中, 并通过病毒编码蛋白EBNA1与宿主染色质保持连接<sup>[64]</sup>. 也有研究表明, EB病毒可能会整合入宿主基因组中<sup>[65]</sup>. 在潜伏期, EB病毒依赖宿主细胞的正常分裂过程来复制其基因组, 并通过子代细胞的分裂传播病毒.

病毒编码蛋白的表达在一定程度上依赖于宿主细胞转录因子的表达水平. 研究发现, B淋巴细胞中的转录因子YY1和Pax5能结合病毒启动子, 从而通过可变剪接调控EB病毒潜伏期蛋白的表达<sup>[66,67]</sup>. 根据病毒编码分子的表达模式, EB病毒的潜伏状态可分为四种类型. 潜伏0型通常存在于静息状态的记忆B细胞中, 此

表 1 三类EB病毒相关B细胞淋巴瘤的特征  
Table 1 Features of three types of Epstein-Barr virus-associated B cell lymphomas

| 类型    | 主要发病年龄                  | 病理标志                           | 传统疗法                               | 致癌分子特征                          | EB病毒感染频率                  |
|-------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| BL    | 地方型: 4~7岁<br>散发型: 10岁左右 | “满天星”图像                        | 短期高剂量密集型化疗                         | <i>Myc</i> 基因的染色体易位             | 地方型: 约90%<br>散发型: 10%~20% |
| HL    | 15~35岁                  | cHL: RS细胞形态<br>NLPHL: “爆米花”图像  | 多种化疗方案及其同放疗的联用                     | NF- $\kappa$ B和JAK-STAT的异常激活    | cHL: 20%~75%<br>NLPHL: 很少 |
| DLBCL | 65~70岁                  | GCB: 生发中心B细胞表型<br>ABC: 活化B细胞表型 | GCB: R-CHOP疗法<br>ABC: DA-EPOCH-R疗法 | <i>BCL6</i> 和 <i>EZH2</i> 等基因突变 | 10%~15%                   |

时仅有EB病毒编码基因的转录产物——EBERs和BARTs, 没有病毒蛋白表达, 对宿主细胞没有明显的生物学影响, 代表了EB病毒相关B细胞淋巴瘤的癌前状态<sup>[68]</sup>。当受感染细胞处于稳态增殖的状态时, 病毒蛋白EBNA1会瞬时高表达, 该阶段称作潜伏I型<sup>[69]</sup>。在其他类型的宿主细胞中, 如幼稚B细胞、生发中心B细胞、浆细胞和上皮细胞等, EB病毒还表现出不同的潜伏期表达模式: 潜伏II型下, 病毒高表达EBNA1, LMP1, LMP2, EBERs和BARTs; 潜伏III型下, 病毒表达LMP1, LMP2, EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, EBERs, BARTs以及多种microRNA。在不同的B细胞淋巴瘤中, EB病毒的潜伏状态各不相同: BL肿瘤细胞中EB病毒处于潜伏I型状态, HL主要表现为潜伏II型病毒蛋白的表达, 而DLBCL则根据其细胞起源亚型可能表现为潜伏II型或潜伏III型的病毒状态<sup>[5]</sup>。此外, 某些特殊情况下, 潜伏I型状态的EB病毒也会表达LMP1和BHRF1 microRNA<sup>[7]</sup>。无论在哪种类型的B细胞淋巴瘤中, EB病毒感染的肿瘤细胞通常会高表达EBNA1病毒蛋白, 这是病毒基因组维持和复制所必需的<sup>[3]</sup>。

EB病毒感染B细胞后最初会进入持续潜伏的状态, 当宿主细胞的B细胞受体信号通路被激活或分化为浆细胞时, EB病毒能够从潜伏状态重新激活, 进入裂解期。在这一阶段下, 所有病毒基因都被表达, 病毒基因组被复制, 并大量产生具有传染性的病毒颗粒<sup>[3,70]</sup>。EB病毒的裂解复制通常会导致细胞死亡, 并释放传染性病毒, 这些病毒既不仅可以感染相同类型的宿主细胞, 也可以传播到并感染新的宿主细胞类型。因此, EB病毒的再激活和裂解复制对于其在细胞间和宿主间的传播至关重要。现有研究将裂解期的EB病毒基因根据其表达时序分为即早期(immediate-early)、早期和晚期裂解基因, 每类基因均发挥不同功能。即早期裂解基因*BZLF1*和*BRLF1*主要介导EB病毒的裂解再激活, 它们的编码蛋白发挥转录因子的作用, 能够共同激活病毒DNA复制所需的早期裂解基因的表达<sup>[71~73]</sup>。例如, 病毒编码的DNA聚合酶*BALF5*作为早期裂解基因, 其启动子区域含有*BZLF1*和*BRLF1*的顺式作用基序<sup>[70]</sup>。晚期裂解基因主要编码用于病毒颗粒组装的蛋白, 其表达发生在病毒DNA复制过程之后, 依赖于早期裂解基因的作用及宿主细胞RNA聚合酶的参与。例如, 早期裂解基因编码蛋白BS-MLF1, 参与了宿主细

胞转录因子的募集, 是一些晚期裂解基因转录所必需的<sup>[74]</sup>。病毒基因组的复制产物出核后, 在细胞质中被病毒蛋白包裹, 组装形成了完整的子代病毒颗粒, 随后通过高尔基体囊泡运输至质膜, 最终通过胞吐作用得以释放到细胞外<sup>[3]</sup>。

## 2.2 EB病毒诱导宿主细胞转化与肿瘤发生

尽管大多数情况下EB病毒感染并不会致命, 但它可能促进B细胞淋巴瘤及其他疾病的发生。早期研究表明, 体外条件下的EB病毒感染可将外周血来源的静息状态下的B细胞转化为淋巴细胞永生化细胞系(lymphoblastoid cell line, LCL), 这些转化后的细胞具有自我维持和永生化的特性, 提示了EB病毒具备将宿主细胞转化为肿瘤细胞的致癌潜能<sup>[75,76]</sup>。现有关于B细胞淋巴瘤的研究表明, EB病毒引起的细胞恶性转化和肿瘤发生主要由病毒潜伏期基因调控, 包括*EBNA2*, *EBNA-LP*, *EBNA3A*, *EBNA3C*, *LMP1*和*LMP2*, 并且这些基因通过协同作用共同维持了转化后细胞的增殖能力和抗凋亡特性(图1)。

EBNA2是第一个被证实在转化后的宿主B细胞中发挥关键作用的EB病毒编码蛋白<sup>[77]</sup>。EBNA2通过模拟宿主细胞中的NOTCH通路信号, 招募并结合宿主转录因子RBP-Jκ, 将其转录活性由抑制转变为激活, 从而驱动与细胞增殖和存活相关的基因表达(例如MYC和RUNX3)<sup>[78,79]</sup>。利用转录组测序和染色质免疫沉淀测序等技术, 研究进一步证实了EBNA2在宿主细胞中可以调控和激活大量基因的转录, 并能与数百个超级增强子位点结合<sup>[80]</sup>。此外, EBNA-LP作为共刺激因子协同参与了EBNA2介导的转录激活, 对细胞转化和肿瘤发生至关重要<sup>[67]</sup>。

EB病毒的EBNA3蛋白家族包括EBNA3A, EBNA3B和EBNA3C, 但目前研究表明, 只有EBNA3A和EBNA3C是细胞转化所必需的。在宿主细胞中, EBNA3A和EBNA3C能够与多种宿主蛋白(如转录因子、表观遗传修饰分子、细胞周期蛋白和翻译后调控分子等)结合, 发挥促癌作用<sup>[81]</sup>。通过表观遗传修饰, EBNA3A和EBNA3C能够使宿主细胞基因组中的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p16和凋亡蛋白BIM处于高度甲基化状态, 抑制其表达, 从而促进细胞周期的进行并阻断BIM介导的细胞凋亡途径<sup>[82,83]</sup>。在代谢应激下, EBNA3C还参与诱导多种自噬调节因子(如ATG3,

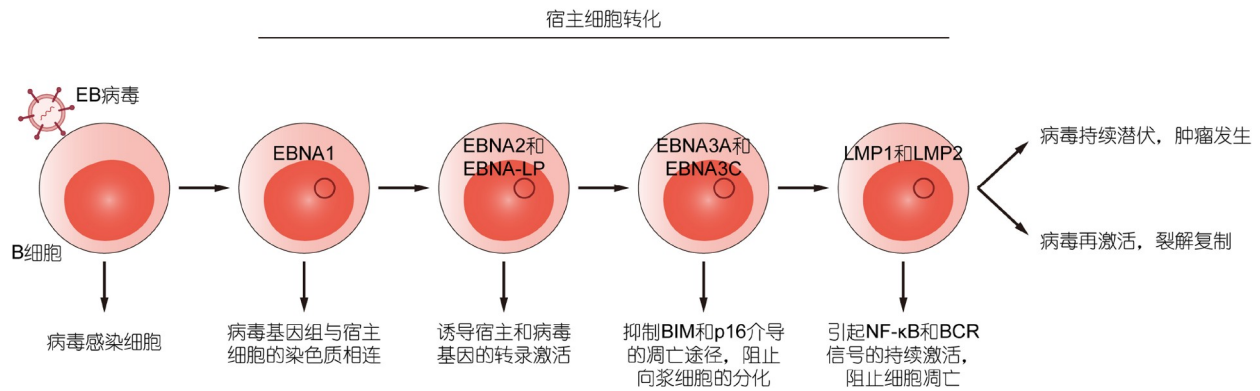


图 1 EB病毒蛋白参与诱导B细胞转化与肿瘤发生的模式图

Figure 1 Schematic diagram of Epstein-Barr virus proteins involved in inducing B cell transformation and oncogenesis

ATG5和ATG7)的转录激活, 促进自噬体的形成<sup>[84]</sup>. 此外, EBNA3A和EBNA3C通过下调PRDM1的表达, 抑制宿主细胞向浆细胞的分化, 维持其原有表型<sup>[85]</sup>. 其他研究表明, EBNA3家族蛋白可以通过与EBNA2竞争性结合宿主转录因子RBP-J $\kappa$ , 负向调控EBNA2介导的转录激活<sup>[86]</sup>.

LMP1和LMP2是EB病毒编码的潜伏期膜蛋白, 通过激活多种信号通路来发挥着重要的致癌作用. 在正常情况下, B细胞依赖T细胞来源的CD40配体来驱动其膜上CD40信号转导, 并激活下游级联反应. 然而, LMP1模拟了宿主细胞的CD40膜蛋白结构, 以不依赖于CD40配体的持续性活化形式存在, 从而能够一直结合肿瘤坏死因子受体, 持续激活NF- $\kappa$ B和JAK-STAT信号通路, 上调BCL-2的表达, 最终抑制细胞凋亡<sup>[87,88]</sup>. LMP2病毒蛋白作为B细胞受体分子的功能同源物, 可以调节B细胞受体信号通路的活性, 并诱导PI3K介导的AKT信号通路激活, 从而抑制细胞凋亡<sup>[89,90]</sup>.

### 2.3 EB病毒引起的免疫逃逸

人体在正常情况下通过先天免疫和适应性免疫来应对EB病毒感染, 其中NK细胞通过识别病原相关分子模式来识别并消灭受病毒感染的细胞, 而B细胞和T细胞则通过适应性免疫应答来清除体内的EB病毒. 然而, EB病毒能够利用特殊的免疫逃逸机制, 通过降低宿主细胞本身的免疫原性和塑造免疫抑制的淋巴瘤微环境, 促进B细胞淋巴瘤发生和发展.

一方面, EB病毒通过抑制宿主细胞的抗原呈递和

炎症反应来逃避免疫细胞对其的识别. 研究表明, 病毒编码的BILF1可以诱导宿主细胞抗原呈递分子HLA-A和HLA-B的降解, BDLF3能够通过泛素化修饰抑制MHC I类和II类分子的呈递功能, 从而削弱杀伤性CD8<sup>+</sup> T细胞对受感染细胞的识别<sup>[91,92]</sup>. 此外, 抗原加工相关转运蛋白在抗原肽转运到内质网以及装载到MHC分子的过程中发挥关键作用, 而EB病毒编码的BNLF2A蛋白分子和BHRF1 miRNA可以通过抑制这些转运蛋白的表达或功能进一步阻碍抗原呈递<sup>[93]</sup>. LMP1, BPLF1和BGLF5等病毒蛋白还能下调宿主细胞中TLR9的表达, 阻止TLR9介导的促炎性细胞因子分泌<sup>[94,95]</sup>. 还有研究表明, LMP2和BPLF1可以通过调节宿主细胞的蛋白相互作用抑制干扰素信号通路的激活, 从而削弱宿主的免疫应答<sup>[96,97]</sup>.

另一方面, EB病毒还通过影响淋巴瘤微环境来实现免疫逃逸. 在B细胞淋巴瘤以及其他疾病类型中的研究表明, LMP1能够通过激活NF- $\kappa$ B和JAK-STAT信号通路, 诱导肿瘤细胞高表达免疫抑制分子PD-L1和IDO1, 从而导致肿瘤微环境中浸润的杀伤性CD8<sup>+</sup> T细胞走向耗竭, 抑制其对肿瘤细胞的杀伤<sup>[98-100]</sup>. 研究还发现, EB病毒感染的HL肿瘤细胞会特异表达和分泌CCL5趋化因子, 募集具有免疫抑制功能的髓系细胞浸润到肿瘤组织中, 这些髓系细胞进而通过分泌IL-10和TGF- $\beta$ 减弱了T细胞的免疫功能, 从而进一步促进肿瘤发展<sup>[101,102]</sup>. 此外, EB病毒编码的BHRF1 miRNA通过抑制DLBCL肿瘤细胞中趋化因子CXCL11的表达, 阻碍表达相对应趋化因子受体的CD8<sup>+</sup> T细胞募集到肿瘤组织<sup>[103]</sup>. 上述研究揭示了EB病毒通过多种途径

影响淋巴瘤微环境的组成, 驱动免疫抑制的生态位形成, 使肿瘤细胞能够逃避机体免疫监视, 从而促进肿瘤进展。深入探索EB病毒与肿瘤微环境的相互作用, 不仅有助于阐明其致癌机制, 更能为开发针对性治疗策略提供重要依据。

### 3 靶向EB病毒的B细胞淋巴瘤治疗策略

鉴于EB病毒在B细胞淋巴瘤的发生和发展中扮演的关键角色, 开发针对EB病毒的特异性靶向疗法对于治疗EB病毒相关B细胞淋巴瘤至关重要。传统治疗方法往往无法有效清除肿瘤细胞, 还可能对正常组织和细胞造成损害, 导致患者承受多种副作用。相比之下, 靶向EB病毒的治疗策略能够更精准、高效地识别并杀伤肿瘤细胞, 同时尽量减少对正常细胞的损伤。目前, 针对EB病毒的临床靶向策略主要包括免疫细胞疗法和EB病毒疫苗。

免疫细胞疗法是抗肿瘤治疗的重要策略之一, 在EB病毒相关B细胞淋巴瘤中的早期尝试主要为构建EB病毒特异性的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 通过裂解杀伤和诱导凋亡来消灭肿瘤细胞, 抑制淋巴瘤进展。一种构建方法是将外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)与灭活后的LCL共培养, 以产生可以识别病毒抗原表位的CTL; 另一种方法则是通过HLA型相匹配的树突状细胞吞噬EB病毒抗原肽, 诱导特异性CTL产生<sup>[104]</sup>。临床试验表明, EB病毒特异性CTL疗法在B细胞淋巴瘤患者中安全可行, 部分患者能够实现完全缓解或持续部分缓解<sup>[105]</sup>。虽然该疗法取得了一定的成果, 但治疗费用一般较高, 且对部分患者的肿瘤识别效果相对有限。有研究表明, 通过PBMC与LCL共培养获得的CTL主要识别的EB病毒蛋白为EBNA3A, EBNA3B和EBNA3C, 因此该CTL疗法在病毒潜伏II型的HL患者中的效果明显弱于潜伏III型的DLBCL患者<sup>[106,107]</sup>。

随着生物医学技术的发展, 特异性靶向特定EB病毒蛋白的T细胞受体工程改造T细胞(T cell receptor-engineered T cell, TCR-T)和CAR-T疗法逐渐成为研究热点, 为治疗EB病毒相关B细胞淋巴瘤提供了新的希望。这些新型疗法通过改造患者自身的T细胞, 使其能够更有效地识别并攻击EB病毒感染的肿瘤细胞。临床前研究显示, 特异性靶向LMP1和LMP2的TCR-T疗法可

显著杀伤淋巴瘤细胞<sup>[108,109]</sup>, 而LMP1特异性的CAR-T疗法在治疗鼻咽癌中展现出良好效果<sup>[110]</sup>。此外, 在为患者选择免疫细胞疗法的治疗方案时, 应当考虑到不同类型的B细胞淋巴瘤中EB病毒的生命周期、潜伏类型及病毒蛋白表达水平等差异, 需要充分结合临床检测手段, 制定个性化治疗策略。例如, HL和DLBCL肿瘤细胞中的EB病毒分别处于潜伏II型或III型状态, 通过免疫组化检测明确了病毒蛋白LMP1和LMP2的表达后, 方可对患者实施特异性靶向LMP1和LMP2的免疫细胞疗法。

除免疫细胞疗法外, 针对EB病毒的治疗性疫苗也展现出广阔前景。目前, EB病毒疫苗的研发虽仍处于早期阶段, 但已经取得了一些突破。研究表明, 靶向EB病毒糖蛋白gp350, gH, gL和gp42的纳米颗粒疫苗能够显著抑制小鼠体内的淋巴瘤生长<sup>[111]</sup>。此外, 我国科学家针对病毒gB糖蛋白设计的新型疫苗也展现出良好的效果, 能够诱导产生更高效的EB病毒中和抗体, 同时抑制病毒对上皮细胞和B细胞的感染<sup>[112]</sup>。也有研究尝试了其他设计方案, 通过腺病毒载体转导实现LMP1和LMP2表达来构建树突状细胞疫苗, 其对于晚期鼻咽癌患者也表现出良好疗效<sup>[113]</sup>。上述研究表明, 靶向EB病毒的特异性疗法, 在治疗EB病毒相关B细胞淋巴瘤及其他肿瘤中具有显著潜力。这些成果不仅为患者提供了新的治疗选择, 也为EB病毒相关疾病的精准医疗奠定了基础。

### 4 总结与展望

本文全面概括了EB病毒相关B细胞淋巴瘤的特征, 回顾了近年来关于EB病毒诱导B细胞淋巴瘤发生和发展的分子机制研究进展, 并总结了靶向EB病毒的临床治疗策略。尽管科学研究在揭示EB病毒的生物学功能和致病机制方面已取得显著成就, 但针对EB病毒的治疗方法尚处于早期发展阶段, 与临床转化应用仍存在一定差距。因此, 需要开展更深入的研究, 以评估现有治疗方法的安全性和疗效, 并通过优化设计进一步提高治疗效果。

未来研究重点将聚焦于深入解析EB病毒的致病机制, 开发更加精准且创新的治疗策略, 提高治疗效率的同时降低成本。同时, 研究还需加强针对患者个体化治疗方案的设计, 为不同类型患者提供更为有效的解决

方案. 随着理论研究的不断深化以及治疗手段的持续完善, 这些进步有望显著改善EB病毒相关B细胞淋巴

瘤的治疗效果, 提高患者的生存率和生活质量, 并为攻克EB病毒相关疾病做出更大贡献.

## 参考文献

- Epstein M A, Achong B G, Barr Y M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 1964, 283: 702–703
- Cesarman E. Gammaherpesviruses and Lymphoproliferative Disorders. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2014, 9: 349–372
- Damanian B, Kenney S C, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease. *Cell*, 2022, 185: 3652–3670
- 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: 789–802
- Farrell P J. Epstein-Barr virus and cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2019, 14: 29–53
- Roschewski M, Staudt L M, Wilson W H. Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*, 2022, 387: 1111–1122
- López C, Burkhardt B, Chan J K C, et al. Burkitt lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8: 78
- Cree I A. The WHO classification of haematolymphoid tumours. *Leukemia*, 2022, 36: 1701–1702
- Gopal S, Gross T G. How I treat Burkitt lymphoma in children, adolescents, and young adults in sub-Saharan Africa. *Blood*, 2018, 132: 254–263
- Kaymaz Y, Oduor C I, Yu H, et al. Comprehensive transcriptome and mutational profiling of endemic Burkitt lymphoma reveals EBV type-specific differences. *Mol Cancer Res*, 2017, 15: 563–576
- Abate F, Ambrosio M R, Mundo L, et al. Distinct viral and mutational spectrum of endemic Burkitt lymphoma. *PLoS Pathog*, 2015, 11: e1005158
- Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 925–934
- Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 1999, 94: 3294–3306
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1915–1925
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson J S, et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 2519–2529
- Short N J, Kantarjian H M, Ko H, et al. Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol*, 2017, 92: E114–E117
- Zhang W, Yang J, Zhou C, et al. Early response observed in pediatric patients with relapsed/refractory Burkitt lymphoma treated with chimeric antigen receptor T cells. *Blood*, 2020, 135: 2425–2427
- López C, Kleinheinz K, Aukema S M, et al. Genomic and transcriptomic changes complement each other in the pathogenesis of sporadic Burkitt lymphoma. *Nat Commun*, 2019, 10: 1459
- dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, et al. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79: 7824–7827
- Gaidano G, Ballerini P, Gong J Z, et al. p53 mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 5413–5417
- Love C, Sun Z, Jima D, et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet*, 2012, 44: 1321–1325
- de-Thé G, Geser A, Day N E, et al. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature*, 1978, 274: 756–761
- Leoncini L. Epstein-Barr virus positivity as a defining pathogenetic feature of Burkitt lymphoma subtypes. *Br J Haematol*, 2022, 196: 468–470
- Xian R R, Kinyera T, Otim I, et al. Plasma EBV DNA: a promising diagnostic marker for endemic Burkitt lymphoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 804083
- Brice P, de Kerviler E, Friedberg J W. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*, 2021, 398: 1518–1527
- Zhang N, Wu J, Wang Q, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer J*, 2023, 13: 82
- Greaves P, Clear A, Coutinho R, et al. Expression of FOXP3, CD68, and CD20 at diagnosis in the microenvironment of classical Hodgkin

- lymphoma is predictive of outcome. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 256–262
- 28 Lazarovici J, Dartigues P, Brice P, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a Lymphoma Study Association retrospective study. *Haematologica*, 2015, 100: 1579–1586
- 29 Moccia A A, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 3383–3388
- 30 Sasse S, Bröckelmann P J, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 1999–2007
- 31 Edwards-Bennett S M, Jacks L M, Moskowitz C H, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol*, 2010, 21: 574–581
- 32 Viviani S, Zinzani P L, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*, 2011, 365: 203–212
- 33 Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 2002, 359: 2065–2071
- 34 Moskowitz C H, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2015, 385: 1853–1862
- 35 Di Trani M, Rizzo E, Locatelli S, et al. Longitudinal assessment of circulating tumor mutational Burden using a next-generation sequencing cancer gene panel: a potential biomarker of response to programmed cell death 1 (PD-1) blockade in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2019, 134: 131
- 36 Schmitz R, Stanelle J, Hansmann M L, et al. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2009, 4: 151–174
- 37 Tiacci E, Ladewig E, Schiavoni G, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2018, 131: 2454–2465
- 38 Steidl C, Telenius A, Shah S P, et al. Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome. *Blood*, 2010, 116: 418–427
- 39 Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Bräuninger A, et al. Clonal deleterious mutations in the *Ikbα* gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *J Exp Med*, 2000, 191: 395–402
- 40 Schmitz R, Hansmann M L, Bohle V, et al. *TNFAIP3* (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med*, 2009, 206: 981–989
- 41 Sud A, Thomsen H, Law P J, et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma identifies key regulators of disease susceptibility. *Nat Commun*, 2017, 8: 1892
- 42 Sud A, Thomsen H, Orlando G, et al. Genome-wide association study implicates immune dysfunction in the development of Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2018, 132: 2040–2052
- 43 Glaser S L, Gulley M L, Clarke C A, et al. Racial/ethnic variation in EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in California populations. *Intl J Cancer*, 2008, 123: 1499–1507
- 44 Connors J M, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 61
- 45 Cerhan J R, Krickler A, Paltiel O, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2014, 2014: 15–25
- 46 Sehn L H, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2021, 384: 842–858
- 47 Rosenwald A, Wright G, Chan W C, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1937–1947
- 48 Lenz G, Wright G, Dave S S, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2313–2323
- 49 Scott D W, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2848–2856
- 50 Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002, 346: 235–242

- 51 Bartlett N L, Wilson W H, Jung S H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1790–1799
- 52 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 4184–4190
- 53 Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2017, 377: 2531–2544
- 54 Abramson J S, Palomba M L, Gordon L I, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*, 2020, 396: 839–852
- 55 Jacobsen E D, Sharman J P, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*, 2015, 125: 1394–1402
- 56 Zinzani P L, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II CheckMate 436 study. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 3081–3089
- 57 Reddy A, Zhang J, Davis N S, et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell*, 2017, 171: 481–494.e15
- 58 Xu P P, Zhong H J, Huang Y H, et al. B-cell function gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective cohort study. *EBioMedicine*, 2017, 16: 106–114
- 59 Chapuy B, Stewart C, Dunford A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*, 2018, 24: 679–690
- 60 Cerhan J R, Berndt S I, Vijai J, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet*, 2014, 46: 1233–1238
- 61 Dojcinov S, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV-positive lymphoproliferations of B- T- and NK-cell derivation in non-immunocompromised hosts. *Pathogens*, 2018, 7: 28
- 62 Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 5124–5132
- 63 Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 691–700
- 64 Smith D, Sugden B. Potential cellular functions of Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) of Epstein-Barr virus. *Viruses*, 2013, 5: 226–240
- 65 Peng R J, Han B W, Cai Q Q, et al. Genomic and transcriptomic landscapes of Epstein-Barr virus in extranodal natural killer T-cell lymphoma. *Leukemia*, 2019, 33: 1451–1462
- 66 Nutt S L, Heavey B, Rolink A G, et al. Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5. *Nature*, 1999, 401: 556–562
- 67 Portal D, Zhou H, Zhao B, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen leader protein localizes to promoters and enhancers with cell transcription factors and EBNA2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 18537–18542
- 68 Babcock G J, Decker L L, Volk M, et al. EBV persistence in memory B cells *in vivo*. *Immunity*, 1998, 9: 395–404
- 69 Hochberg D, Middeldorp J M, Catalina M, et al. Demonstration of the Burkitt's lymphoma Epstein-Barr virus phenotype in dividing latently infected memory cells *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 239–244
- 70 Kenney S C, Mertz J E. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein-Barr virus. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26: 60–68
- 71 Flemington E K, Borrás A M, Lytle J P, et al. Characterization of the Epstein-Barr virus BZLF1 protein transactivation domain. *J Virol*, 1992, 66: 922–929
- 72 Zalani S, Holley-Guthrie E, Kenney S. Epstein-Barr viral latency is disrupted by the immediate-early BRLF1 protein through a cell-specific mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9194–9199
- 73 Countryman J, Miller G. Activation of expression of latent Epstein-Barr herpesvirus after gene transfer with a small cloned subfragment of heterogeneous viral DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82: 4085–4089
- 74 Ruvo V, Wang E, Boyle S, et al. The Epstein-Barr virus nuclear protein SM is both a post-transcriptional inhibitor and activator of gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 8852–8857
- 75 Miller G, Lipman M. Release of infectious Epstein-Barr virus by transformed marmoset leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70: 190–194
- 76 Miller G, Lipman M. Comparison of the yield of infectious virus from clones of human and simian lymphoblastoid lines transformed by

- Epstein-Barr virus. *J Exp Med*, 1973, 138: 1398–1412
- 77 Kang M S, Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e131
- 78 Zimmer-Strobl U, Strobl L J. EBNA2 and Notch signalling in Epstein-Barr virus mediated immortalization of B lymphocytes. *Semin Cancer Biol*, 2001, 11: 423–434
- 79 Zhao B, Maruo S, Cooper A, et al. RNAs induced by Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 in lymphoblastoid cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 1900–1905
- 80 Zhou H, Schmidt S C S, Jiang S, et al. Epstein-Barr virus oncoprotein super-enhancers control B cell growth. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 205–216
- 81 Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 801–812
- 82 Skalska L, White R E, Parker G A, et al. Induction of p16(INK4a) is the major barrier to proliferation when Epstein-Barr virus (EBV) transforms primary B cells into lymphoblastoid cell lines. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003187
- 83 Paschos K, Parker G A, Watanatanasup E, et al. BIM promoter directly targeted by EBNA3C in polycomb-mediated repression by EBV. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 7233–7246
- 84 Bhattacharjee S, Bose P, Patel K, et al. Transcriptional and epigenetic modulation of autophagy promotes EBV oncoprotein EBNA3C induced B-cell survival. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 605
- 85 Styles C T, Bazot Q, Parker G A, et al. EBV epigenetically suppresses the B cell-to-plasma cell differentiation pathway while establishing long-term latency. *PLoS Biol*, 2017, 15: e2001992
- 86 Waltzer L, Perricaudet M, Sergeant A, et al. Epstein-Barr virus EBNA3A and EBNA3C proteins both repress RBP-J kappa-EBNA2-activated transcription by inhibiting the binding of RBP-J kappa to DNA. *J Virol*, 1996, 70: 5909–5915
- 87 Zhang B, Kracker S, Yasuda T, et al. Immune surveillance and therapy of lymphomas driven by Epstein-Barr virus protein LMP1 in a mouse model. *Cell*, 2012, 148: 739–751
- 88 Kilger E, Kieser A, Baumann M, et al. Epstein-Barr virus-mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. *EMBO J*, 1998, 17: 1700–1709
- 89 Caldwell R G, Wilson J B, Anderson S J, et al. Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity*, 1998, 9: 405–411
- 90 Cen O, Longnecker R. Latent membrane protein 2 (LMP2). In: Münz C, ed. Epstein Barr Virus Volume 2. Current Topics in Microbiology and Immunology. Cham: Springer, 2015. 151–180
- 91 Griffin B D, Gram A M, Mulder A, et al. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail. *J Immunol*, 2013, 190: 1672–1684
- 92 Quinn L L, Williams L R, White C, et al. The missing link in Epstein-Barr virus immune evasion: the BDLF3 gene induces ubiquitination and downregulation of major histocompatibility complex class I (MHC-I) and MHC-II. *J Virol*, 2016, 90: 356–367
- 93 Jochum S, Moosmann A, Lang S, et al. The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination. *PLoS Pathog*, 2012, 8: e1002704
- 94 Fathallah I, Parroche P, Gruffat H, et al. EBV latent membrane protein 1 is a negative regulator of TLR9. *J Immunol*, 2010, 185: 6439–6447
- 95 van Gent M, Braem S G E, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with Toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*, 2014, 10: e1003960
- 96 Shah K M, Stewart S E, Wei W, et al. The EBV-encoded latent membrane proteins, LMP2A and LMP2B, limit the actions of interferon by targeting interferon receptors for degradation. *Oncogene*, 2009, 28: 3903–3914
- 97 Gupta S, Ylä-Anttila P, Sandalova T, et al. 14-3-3 scaffold proteins mediate the inactivation of trim25 and inhibition of the type I interferon response by herpesvirus deconjugases. *PLoS Pathog*, 2019, 15: e1008146
- 98 Green M R, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 1611–1618
- 99 Liu P, Xie B L, Cai S H, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in nasopharyngeal carcinoma impairs the cytolytic function of peripheral blood lymphocytes. *BMC Cancer*, 2009, 9: 416
- 100 Li Y, Luo C, Jiang J, et al. Single-cell analysis reveals malignant cells reshape the cellular landscape and foster an immunosuppressive microenvironment of extranodal NK/T-cell lymphoma. *Adv Sci*, 2023, 10: 2303913

- 101 Arvey A, Ojesina A I, Pedamallu C S, et al. The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. *Blood*, 2015, 125: e14–e22
- 102 Casagrande N, Borghese C, Visser L, et al. CCR5 antagonism by maraviroc inhibits Hodgkin lymphoma microenvironment interactions and xenograft growth. *Haematologica*, 2019, 104: 564–575
- 103 Xia T, O'Hara A, Araujo I, et al. EBV microRNAs in primary lymphomas and targeting of *CXCL-11* by ebv-mir-BHRF1-3. *Cancer Res*, 2008, 68: 1436–1442
- 104 Redchenko I V, Rickinson A B. Accessing Epstein-Barr virus-specific T-cell memory with peptide-loaded dendritic cells. *J Virol*, 1999, 73: 334–342
- 105 Heslop H E, Sharma S, Rooney C M. Adoptive T-cell therapy for Epstein-Barr virus-related lymphomas. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 514–524
- 106 Rooney C M, Smith C A, Ng C Y C, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood*, 1998, 92: 1549–1555
- 107 Bollard C M, Barrett A J. Cytotoxic T lymphocytes for leukemia and lymphoma. *Hematology*, 2014, 2014(1): 565–569
- 108 Cho H I, Kim U H, Shin A R, et al. A novel Epstein-Barr virus-latent membrane protein-1-specific T-cell receptor for TCR gene therapy. *Br J Cancer*, 2018, 118: 534–545
- 109 Dudanec K, Westendorf K, Nössner E, et al. Generation of Epstein-Barr virus antigen-specific T cell receptors recognizing immunodominant epitopes of LMP1, LMP2A, and EBNA3C for immunotherapy. *Hum Gene Ther*, 2021, 32: 919–935
- 110 Tang X, Tang Q, Mao Y, et al. CD137 co-stimulation improves the antitumor effect of LMP1-specific chimeric antigen receptor T cells *in vitro* and *in vivo*. *Onco Targets Ther*, 2019, Volume 12: 9341–9350
- 111 Wei C J, Bu W, Nguyen L A, et al. A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabf3685
- 112 Sun C, Kang Y F, Fang X Y, et al. A gB nanoparticle vaccine elicits a protective neutralizing antibody response against EBV. *Cell Host Microbe*, 2023, 31: 1882–1897.e10
- 113 Chia W K, Wang W W, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus- $\Delta$ LMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 2012, 23: 997–1005

# **Advancements in Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas: molecular mechanisms and targeted therapeutic strategies**

LI Yi-Qi & BEI Jin-Xin

*State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China*

Epstein-Barr virus (EBV) plays a critical role in the initiation and progression of various types of B-cell lymphomas through its infection of B lymphocytes. Research on EBV not only significantly enhances the clinical diagnosis and disease monitoring of B-cell lymphomas but also provides key insights into its pathogenic mechanisms and the development of precise and effective therapeutic strategies. This review summarizes recent advancements in the study of three common EBV-associated B-cell lymphomas: Burkitt lymphoma (BL), Hodgkin lymphoma (HL), and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). It focuses on the molecular mechanisms underlying EBV infection in the pathogenesis of B-cell lymphomas and systematically discusses EBV-targeted therapeutic strategies and their clinical potential. These findings provide valuable theoretical foundations and practical guidance for advancing precision medicine research and clinical translation in EBV-associated diseases.

**Epstein-Barr virus, B cell lymphoma, clinical manifestation, pathogenic mechanism, targeted therapeutic strategy**

doi: [10.1360/SSV-2024-0189](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0189)