

EBV ve Hücresel İmmün Yanıt

EBV AND CELLULAR IMMUN RESPONSE

Cemalettin AYBAY*, Turgut İMİR**

* Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, İmmünoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi,

** Prof.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, İmmünoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, ANKARA

Epstein-Barr virüs (EBV) Herpesviridae familyasında yer alan, çift sarmallı DNA genomu içeren, zarflı virüstür. Bütün dünyada yaygın olarak insanları enfekte eder (1). Hastalık, viral replikasyonun olduğu primer enfeksiyonu takiben latent enfeksiyona dönüşür. Latent enfeksiyonda EBV genomu B lenfositlerinde epizomal formda bulunur (1). EBV ile lenfosit arasındaki birliktelik hayat boyu devam ederken, bu birliktelik dengesi zaman zaman bozularak yeniden virüs replikasyonu başlayabilir. Birliktelik dengesinin bozulduğu durumlarda EBV ile ilişkili olarak insanlarda ağır ve öldürücü hastalıklar gelişebilmektedir.

İn vitro ortamda EBV ile enfekte olan lenfositler zamanla lenfoblastoid transformasyona uğrarlar. İn vivo transformasyonun in vitro şartlardaki kadar sık gözlenmemesi ise EBV ile enfekte hücrelerin dolaşımında immün mekanizmalar ile etkin şekilde kontrol edildiğini gösterir.

Bu derlemede EBV'nin lenfositlere giriş şekli, enfeksiyon sonrası lenfositlerde oluşturduğu değişiklikler, hücresel immün yanıt ve latent enfeksiyon sırasındaki immün savunmadan potansiyel kaçış mekanizmaları irdelendi.

EBV'NİN LENFOSİTLERE GİRİŞİ

Bazı B lenfosit kaynaklı rrsfföföfferatif hastalıklara EBV'nin eşlik etmesi uzun zamandan beri virüsün sadece B lenfotopik olduğunu düşündürmüştür. EBV insan B lenfositlerini enfekte ederek, bu hücrelerin aktivasyonuna, immünoglobulin salgılamalarına, proliferasyonuna, diferansiasyonuna ve lenfoblastoid transformasyonuna neden olur. Ancak primer enfeksiyon sırasında virüsün ilk olarak enfekte ettiği ve çoğaldığı hücreler farinks ve tükrük bezi epitel hücreleridir (2). Farinks epitelinde sadece terminal dönemdeki diferansiyasyon

epitel hücreleri EBV replikasyonunun etkin olarak litik siklusa girmesine izin verir. Litik siklusa ait viral antijenler (erken antijenler ve viral kapsid antijeni) ve virion oluşumu sadece farinks epitelinin üst kısmındaki hücrelerde gözlenmektedir (2). Oropharinks epitel hücrelerinde viral replikasyonun olduğu primer enfeksiyon sırasında farinks lenf bezlerinden geçen B lenfositler enfekte olmaktadır (2).

Epstein-Barr virüsü, zarfındaki glikoprotein (gp) 350/220'nin N-terminal bölgesi ile B lenfosit membranındaki CR2 molekülüne tutunur (3). B lenfosit membranındaki EBV reseptörü (CR2) 145 kilodalton ağırlığında bir glikoproteindir ve komplemanın C3d fraksiyonu için sözkonusu olan reseptör (CD21) ile aynıdır (4,5). EBV zarfındaki gp85 ise viral enfektivitede rol oynar; Gp85'e karşı oluşan antikorlar virüsün konak hücreye yapışmasını engellemediği halde, zarf ile konak hücre membranı arasında oluşan füzyonu engelleyerek viral penetrasyonu inhibe etmektedir (6).

CR2 esas olarak B lenfositlerde bulunmakla beraber, benzer moleküllerin farinks, serviks epitel hücrelerinde ve folliküler dendritik hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir (7-9). Kortikal lenfosit türüne hücreleri de anti-CD21 antikorları ve EBV ile bağlanabilmektedir (10). Tatsumi ve arkadaşları (11) T lenfosit kökenli neoplastik hücrelerin (T-ALL/LBL) timik dönemde karakteristik olarak CD21 antijen ekspresyon ettiklerini göstermişlerdir. CR2 veya antijenik olarak benzer molekül periferik kan T lenfosit membranlarında da bulunmaktadır (12,13). CR2 veya benzeri moleküllerin T lenfositlerinde bulunması bu hücrelerin de EBV ile enfeksiyonuna neden olmaktadır (14-16). Ayrıca natural killer (NK) hücrelerinin de EBV ile enfekte olabilecekleri bildirilmiştir (17,18).

Yoshizaki ve arkadaşları (19) in vitro şartlarda elde edilen EBV pozitif ve CR2 negatif hücrelerin uyarıldıklarında, litik siklusa girerek, hem kendi aralarında hem CR2 reseptörü olan ve olmayan başka hücreler ile de füzyon yapabildiklerini bildirmişlerdir. EBV ile enfekte hücreler uyarım sonrası litik siklusa girdiklerinde, özellikle erken antijenler (EA) başta olmak üzere, viral

Geliş Tarihi: 21.11.1994

Yazışma Adresi: Cemalettin AYBAY

Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD,
İmmünoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi,
06500 Beşevler, ANKARA

proteinlerdeki atışı takiben çok değişik hücreler ile kolayca füzyon yapabildikleri başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (20). Bu nedenle, EBV'nin orijinal CR2 reseptörü bulandırmayan lenfositlere de kolayca girebilmesinden füzyon yapıcı etkisi sorumlu olabilir.

Son yıllarda farinks epitel hücrelerinde polimerik IgA (pIgA) reseptör aracılığı ile de potansiyel giriş mekanizması tanımlanmıştır (21). Latent enfeksiyon sırasında EBV ile enfekte B lenfositlerin dolaşımından bu boğgeye geçmesi ve EBV-spesifik pIgA ile birleşmesi sonrasında tekrar epitel hücrelerine girebilmesi 3 "nasopharyngeal carcinoma (NPC, "oral hairy leukoplakia" veya reaktivasyondan bu mekanizma sorumlu olabilir.

EBV'NİN LENFOSİTLERE ETKİSİ

Epstein-Barr virüsünün dinlenince halindeki B lenfositlerini aktive etmesi ve lenfoblastoid forma dönüştürmesi onkojenik potansiyelini gösterir. Lenfositlerdeki latent EBV'nin aktive olmasını sağlayan temel faktör litik siklusu başlatan viral genin (BZLF-1) transkripsiyonu ve buna OriP'den OriLyf'te geçişin eşlik etmesidir. Viral reaktivasyonda konak hücrelerine ait faktörlerin de çok önemli rolü vardır (22).

EBV ile latent şekilde enfekte lenfositlerde altı adet nükleer antijen (EBNA) ve üç adet latent membran antijeni (LMP) tespit edilebilir. Bu antijenler gelişen malign hücre tipine bağlı olarak değişik setler halinde bulunmaktadır (23). Bu durum, EBV ile ilişkili olarak gelişen lenfoproliferatif hastalıklarda enfekte hücrelerden bir tanesinin klonal tarzda çoğaldığını (24) desteklemektedir.

EBV tarafından kodlanan nükleer antijenler (EBNA-1'den EBNA-6'ya kadar), latent membran proteinleri (LMP-1, LMP2A, LMP2B) ve iki küçük RNA (EBERS) lenfositlerde eksprese edilmektedir (23). Lenfosit transformasyonunda latent viral genlerin etken olduğu düşünülmektedir. Özellikle EBNA-2, EBNA-3 ve EBNA-6 sorumlu olabilir. Bu genlerden yoksun rekombinant virusların transformasyon potansiyellerinde azalma olmaktadır (25-27). Ayrıca, EBNA-2'nin proto onkojen c-fgr'nir transaktivasyonunu ve bcl-2'nin transaktivasyonu arttırdığı bildirilmiştir (28-30).

EBNA-4 antijeni enfekte lenfositlerde CD40 (aktivasyon antijeni) ekspresyonunu arttırmakta, BLA/CD77 (Burkitt lenfoma associated antigen) ekspresyonunu ise azaltmaktadır (31). CD40 germinal merkezdeki B lenfosit "apoptosisini" (programlanmış hücre ölümü) engellemektedir (32). BLA/CD77 ise sadece germinal merkezdeki "apoptosise" uğrayan B lenfositlerinde eksprese edilmektedir (33). Dolayısı ile, EBV'ye ait gen ve ürünleri lenfosit ölümünü engellemektedir.

Blast 2/CD23 moleküllü B lenfosit aktivasyon-diferansiyasyon antijenidir (34). Özellikle salgısal formunun B lenfositleri çoğaltıcı etkisi vardır. Blast 2/CD23'nin EBV ile ilişkili B lenfosit immortalizasyonunda ve virus tarafından aktive edilen otokrin halkada rol aldığı

düşünülmektedir (35,36). Billaud ve arkadaşları da (37) EBV pozitif NPC epitel hücrelerinde blast 2/CD23 eksprese edildiğini ve sekretuar formunun NPC patogenezinde ve B lenfosit proliferasyonunda rolü olduğunu bildirmişlerdir.

Crain ve arkadaşları (38) EBV ile enfekte tonsiller B lenfositlerden lenfoblastoid transformasyona uğrayanların membranlarında, hücre aktivasyonunun erken döneminde açığa çıkan Bac-1 antijen eksprese ettiklerini bildirmişlerdir. Bu durum, EBV'ye bağlı lenfosit transformasyonunda konak hücreye ait faktörlerinde (aktif ONA sentezi yapabilmesi gibi) belirleyici olduğunu göstermektedir.

Hücre membran adezyon molekülleri (LFA-1, ICAM-1, CD2, LFA-2, Mac-1 gibi) hücreler arası temasın sağlanması ve immünojenik reaksiyonların başlaması için çok önemli moleküllerdir. Sitotoksik T lenfosit (CTL) ile hedef hücre arasındaki etkileşimin başlangıcında efektör/hedef arası yapıma gözlenir. Bu etkileşim efektör LFA-1/hedef ICAM-1 ile efektör CD2/hedef LFA-3 arasında gerçekleşir.

EBV pozitif lenfoma hücrelerinin immün sistemden kaçışında viral gen ekspresyonundaki değişikliğin yanında fenotipik değişimin de rolü olabilir. Gregory ve arkadaşları (39) EBV ile enfekte hedef lenfositlerin pasajları sırasında, zamanla membran adezyon moleküllerindeki (LFA-3 ve ICAM-1) azalmaya paralel olarak, CTL'lere karşı duyarlılıklarında da azalma olduğunu göstermişlerdir. Rooney ve arkadaşları da (40) EBV genomunun pozitif olduğu Burkitt lenfoma hücrelerinin HLA-uyumlu CTL'ler tarafından öldürülemediğini, aynı hastadan elde edilen normal B lenfositlerin EBV ile transforme edildikten sonra ise tanınarak öldürülebildiğini göstermişlerdir. EBV pozitif Burkitt lenfoma hücre membranında LFA-3, ICAM-1 adezyon moleküllerinin ve HLA-A11'in azalması (41) in vivo olarak immün dirençli malign klonların açığa çıkışına veya EBV'ye spesifik T lenfosit tarama sisteminden kaçış mekanizmasına kısmen de olsa bir açıklama getirebilmektedir.

EBV'YE KARŞI İMMÜN YANITTA CTL VE NK'NİN ROLÜ

EBV'ye karşı güçlü bir humoral cevap açığa çıkmasına rağmen, EBV enfeksiyon kontrolünde primer olarak sorumlu faktör hücrelerel immün cevaptır (1). immün sistemi baskılanmış hastaların periferik kanında EBV pozitif B lenfosit sayısında artış olmaktadır (42). Bu durum sağlam bir immün sistemin EBV kontrolünde sors derece önemli olduğunu göstermektedir. HIV enfeksiyonu ile EBV birlikteliğinin sık gözlenmesi örneğinde olduğu gibi (43), EBV kontrolünün yeterince yapılamaması veya regülasyonunun bozulması (44) sonucunda açığa çıkan hastalıklar hücrelerel immünitenin kırılmasına bağlıdır. Örneğin "Oral hairy leukoplakia" hücrelerel immün sistemin sağlam olmadığı durumlarda epitel hücrelerinde EBV reaktivasyonuna bağlı olarak gelişir (45).

EBV ile enfekte B lenfositlerin in vitro ortamda %1-3'ü spontan olarak litik siklusa girmektedir (46). Ancak primer enfeksiyonda B lenfositlerin litik siklusa girdiğini gösteren EBV antijenleri tesbit edilmemiştir. Bu nedenle, litik siklusa giren lenfositler muhtemelen erken dönemde CTL ve NK hücreleri tarafından yok edilmektedirler.

Kontinen ve arkadaşları (47) EBV ile enfekte hücreleri öldüren en az üç ayrı hücre tipi olduğunu bildirmişlerdir. Bunlardan ilki, kültür ortamının başlangıcında sitotoksik aktiviteye sahip ve daha sonra aktivitesinin hızla azaldığı "natural killer" hücreleridir (NK). İkincisi kültür ortamının ilk iki haftası içerisinde etkin olan "nonspesifik aktive killer" hücreleri ve üçüncü olarak, onuncu gündən itibaren giderek artan aktiviteye sahip EBV spesifik, HLA bağımlı, CTL hücreleridir. EBV ile enfekte hücrelerin proliferasyonunu kontrol eden immün mekanizmada da EBV'ye spesifik ve nonspesifik CTL'ler en önemli hücrelerdir (48). Primer enfeksiyonda da EBV-spesifik CTL'ler periferik kanda açığa çıkmaktadır (49). Ancak, EBV ile ilişkili hastalıkların herbirinde CTL'ler için hedef olan ve enfekte hücre membranındaki EBV antijenleri farklılık gösterebilmektedir (23). Lenfosit membran proteini (LMP), EBNA-2, 3a, 3b ve 3c CTL için hedef antijenlerdir (50-52), EBNA-1 ise muhtemelen hücrel proteinlere yapıcı benzerliği nedeniyle (23,53), CTL'ler için hedef antijen olarak tanımlanmamıştır. Bu durum özellikle orofarinks epitel hücrelerinin EBV ile enfeksiyonunda önem kazanır. Primer enfeksiyon sonrası bazal epitel hücrelerinde sadece EBNA-1'in bulunması virüsün episomal formda kalması için yeterli olmaktadır. Böylece immün yanıt oluşturan diğer antijenlerin bulunmaması ve sadece non-immünojenik EBNA-1'in varlığı ile virüsün immün sistemden saklı kalarak kronik taşıyıcılığa neden olacaktır.

CTL'lerin yanısıra, NKI'nın da EBV ile enfekte hücrelerin öldürülmesinde önemli rolü vardır. EBV ile süperenfekte edilen hedef hücrelerin öldürülmesinde önemli rolü vardır. EBV ile süperenfekte edilen hedef hücrelerin NK tarafından gerçekleştirilen lizise karşı duyarlılıklarında artış olmaktadır (54). Finlay ve arkadaşları (55) EBV'ye bağlı olarak gelişen akut lenfoblastik lösemi (ALL) vakasında NK aktivitesinin %90 azaldığını bildirmişlerdir.

Litik siklusa giren hücreler EBV erken antijeni (EA), viral kapsid antijeni (VCA) ve membran antijeni (MA) eksprese eder. Enfekte kişilerin serumlarında bu antijenlere karşı antikorlar açığa çıkar. Viral zarf proteinlerinin konak hücre membranında eksprese edilmesi bu hücrelerin immün mekanizmalara duyarlı hale gelmesine neden olur. EBV ile enfekte hücreler litik siklusa girecek şekilde uyarıldıklarında, NK hücreleri tarafından gerçekleştirilen sitolize duyarlı hale gelmekte-

dirler (46). Kompleman veya EVB'ye spesifik antikorlar ile opsonize olduklarında ise duyarlılıkları daha da artmaktadır (46). Oluşan antikorlar hedef hücrelere bağlanarak, CTL ve NK tarafından oluşturulan antikor bağımlı hücre lizisine (ADCC) karşı duyarlı hale getirir. Örneğin, EBV gp 350'ye karşı açığa çıkan antikorların ADCC aktivitesinde rolü vardır (56). Buna karşın, litik siklusun geç döneminde bol miktarda üretilen gp 110 (57), hem sitoplazmada hem nükleer membranın iç ve dış kısımlarında bol miktarda bulunmasına rağmen ve ADCC aktivitesi için hedef antijen olmasına rağmen (58), normalde EBV ile enfekte konak hücre membranında eksprese edilememektedir (58,59).

EBV BCRF1 GENİNİN ÖNEMİ

EBV enfeksiyonuna karşı konağın immün yanıtı diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi interferon (IFN) ve NK hücre yanıtı ile başlayıp, daha sonra antikorlar ve virüsa spesifik MHC-bağımlı CTL'ler aracılığı ile devam eder. İmmün savunmada sitokinlerin çok önemli rolleri vardır.

Bu sitokinlerden biri olan interlökin-10 (IL-10), T lenfositin TH0 ve TH2 alt gruplarından, monositlerden, makrofajlardan ve B lenfositlerden salgılanır. IL-10 TH1 hücrelerinden salgılanan ve CTL ile NK aktivitesini arttıran interferon-gama (IFN- γ) ve interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinleri baskılar (60). Ayrıca, antijen-spesifik T lenfosit aktivasyonunu baskılar. IL-10 makrofajlar üzerine güçlü bir immün baskılayıcı etki gösterirken, B lenfositler üzerine immün uyarıcı etki göstermektedir. IL-10 aktive B lenfositlerin proliferasyonunu ve antikor sentezleyen şekle dönüşmelerini arttırmaktadır.

EBV'ye ait BCRF1 geni (61) insan IL-10 geni ile %70 omoloji göstermektedir (62). BCRF1 geninden kodlanan proteinin insan IL-10 ile benzer etki göstermesi nedeniyle virüs IL-10 (vIL-10) diye de adlandırılır. BCRF1 geni delesyona uğratılmış mutant EBV suşu periferik kan lenfositlerinde latent enfeksiyonun başlaması, transformasyon ve litik enfeksiyon açısından ana suşa göre fark göstermemesine karşın, bu hücrelerden IFN- γ sentezlenmesini baskılayamamıştır (61). Bu nedenle, BCRF1 geni viral enfeksiyonlara karşı immün savunmada direkt veya dolaylı rolü olan IFN- γ 'nın salgılanmasını baskılamaktadır. Yukarıda bazı özellikleri belirtilen IL-10'a benzer etkileri açısından bakıldığında, BCRF1 gen ürünü (vIL-10'un) konağın EBV enfeksiyonuna vereceği spesifik ve nonspesifik cevapları engelleyerek, immün savunmadan kaçışını sağlayan çok önemli bir faktör olabilir. Blay ve arkadaşları (63), serumdaki yüksek IL-10 düzeyi ile EBV pozitif ve negatif non-Hodgkin lenfoma vakalarının kötü prognozu arasında ilişki olduğunu tesbit etmişlerdir.

Epstein-Barr virüsünün İmmün sistemle olan etkileşiminin her yönü ile açığa çıkarılması, tedaviye yönelik girişimler açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Schooley RT, Dolin R. Epstein-Barr virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol.2. New York: Churchill Livingstone Inc. 1990:1172-85.
2. Allday MJ, Crawford DH. Role of epithelium in EBV persistence and pathogenesis of B-cell tumours. *Lancet* 1988; 1(8590):855-7.
3. Nemerow GR, Houghten RA, Moore MD, Cooper NR. Identification of an epitope in the major envelope protein of Epstein-Barr virus that mediates viral binding to the B lymphocyte EBV receptor (CR2). *Cell* 1989; 56:369-77.
4. Fingerroth JD; Weis JJ, Tedder TF, Strominger JL, Biro PA, Fearon DT. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:4510-4.
5. Frade R, Barel M, Ehlin-Henriksson B, Klein G. gp140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr virus receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1490-3.
6. Miller N, Hutt-Fletcher LM. A monoclonal antibody to glycoprotein gp85 inhibits fusion but not attachment of Epstein-Barr virus. *J Virol* 1988; 62:2366-72.
7. Young LS, Clark D, Sixbey JW, Rickinson AB. Epstein-Barr virus receptors on human pharyngeal epithelia. *Lancet* 1986;1(8475):240-2.
8. Sixbey JW, Davis DS, Young LS, Hutt-Fletcher L, Tedder TF, Rickinson AB. Human epithelial cell expression of an Epstein-Barr virus receptor. *J Gen Virol* 1987; 68:805-11.
9. Reynes M, Aubert JP, Cohen JH, Audouin J, Tricottet V, Diebold J, Kazatchine MD. Human follicular dendritic cells express CR1, CR2 and CR3 complement receptor antigens. *J Immunol* 1985; 135:2687-93.
10. Tsoukas CD, Lambris JD. Expression of CR2/EBV receptors on human thymocytes detected by monoclonal antibodies. *Eur J Immunol* 1988; 18:1299-302.
11. Tatsumi E, Yoneda N, Kawano S, Yamaguchi N. CD21 antigen in T-lineage neoplastic lymphoid cells: Characteristic expression at thymic stage. *American Journal of Hematology* 1994; 45:150-5.
12. Fischer E, Delibrias C, Kazatchkine MD. Expression of CR2 (the C3dg/EBV receptor, CD21) on normal human peripheral blood T lymphocytes. *J Immunol* 1991; 146:865-9.
13. Tsoukas CD, Lambris JD. Expression of EBV/C3d receptors on T cells: biological significance. *Immunol Today* 1993; 14:56-9.
14. Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, Kojima K, Kawamura N, Ishizaka A, Sakiyama Y, Matsumoto S, Imai S, Kinoshita T et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 1988; 333:455-7.
15. Bonagura VR, Katz BZ, Edwards BL, Valacer DJ, Nisen P, Gloster E, Mir R, Lanzkowsky P. Severe chronic EBV infection associated with specific EBV immunodeficiency and an EBNA+T-cell lymphoma containing linear, EBV DNA. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 57:32-44.
16. Richel DJ, Lepoutre JM, Kapsenberg JG, Ooms EC, Boom WR, Boucher CA, Kluin PM. Epstein-Barr virus in a CD8-positive T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1990; 136:1093-9.
17. Kawa-Ha K, Ishihara S, Ninomiya T, Yumura-Yagi K, Hara J, Murayama F, Tawa A, Hirai K. CD3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J Clin Invest* 1989; 84:51-5.
18. Yoneda N, Tatsumi E, Kawano S, Teshigawara K, Oka T, Fukuda M, Yamaguchi N. Detection of Epstein-Barr virus genome in natural-killer-like cell line. *YT Leukemia* 1992; 6:136-41.
19. Yoshizaki T, Takimoto T, Takeshita H, Tanaka S, Furukawa M, Seiki M, Sato H. Epstein-Barr virus lytic cycle spreads via cell fusion in a nasopharyngeal carcinoma hybrid cell line. *Laryngoscope* 1994; 104:91-4.
20. Bayliss GJ, Wolf H. An Epstein-Barr virus early protein induced cell fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:7162-5.
21. Sixbey JW, Yao Q. Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism. *Science* 1992; 255:1578-80.
22. Chen H, McKnight JLC. EBV-immortalized isogenic human B-cell clones exhibit differences in DNA-protein complex formation on the BZLF1 and BRLF1 promoter regions among latent, lytic and TPA-activated cell lines. *Virus Research* 1994; 31:89-107.
23. Wolf H, Bogedain C, Schwarzmann F. Epstein-Barr virus and its interaction with the host. *Intervirology* 1993; 35:26-39.
24. Raab-Traub N, Flynn K. The structure of the termini of the Epstein-Barr virus as a marker of clonal cellular proliferation. *Cell* 1986; 47:883-9.
25. Hammerschmidt W, Sugden B. Genetic analysis of immortalizing functions of Epstein-Barr virus in human B lymphocytes. *Nature* 1989; 340:393-7.
26. Cohen JI, Wang F, Kieff E. Epstein-Barr virus nuclear protein 2 mutations define essential domains for transformation and transactivation. *J Virol* 1991; 65:2545-54.
27. Tomkinson B, Robertson E, Kieff E. Epstein-Barr virus nuclear proteins EBNA-3A and EBNA-3C are essential for B-lymphocyte growth transformation. *J Virol* 1993; 67:2014-25.
28. Knutson JC. The level of c-fgr RNA is increased by EBNA-2, an Epstein-Barr virus gene required for B-cell immortalization. *J Virol* 1990; 64:2530-6.
29. Henderson S, Rowe M, Gregory C, Croom-Carter D, Wang F, Longnecker R, Kieff E, Rickinson A. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell* 1991;65:1170-15.

30. Rnks J, Fritz an R, Tarries P, Trivefdi P, Bross K, kange W, Mertelsmann R, Dolksn 6. Expression of bcl-2 ki Burkitt's lymphoma cell lines: Induction by latent Epstem-Barr virus genes. *Blood* 1992; 80:459-69.
31. Slins SL, Sculley TB. Modulation of vimentin, the CD40 activation antigen and Burkitt's lymphoma antigen (CD77) by the EpKiam-Rair virus nuclear antigen EBNA-4. *Virology* 1994; 20&1P-24.
32. Iiu JY, Joshua QE, Williams GT, Smith CA, Gordon J, MacLenn-in !CM. Mechanism of antigen-driven selection in germinal centers. *Nature* 1989; 342:929-31.
33. Mangeney M, Pilchard Y, Coulaud D, Tursz T, Wiels J. GD77: An antigen of germinal center B cells entering apoptosis. *Eur J Immunol* 1951; 21:1131-40.
34. Yukawa K, Kikutani H, Owaki H, Yamasaki K, okota A, Nakamura H, Barsumian EL, Hardy RR, Suemura M, Kishimoyo T. AB ceil specific differentiation antigen, CD23, is a receptor for IgC (Fc,R) on lymphocytes. *J Immunol* 1987; 138:2576-C0.
35. Gordon J, Lay SC, Meiamed MD, English LS, hughes-Jones NC. Immortalized B lymphocytes produce B-cell growth factor. *Nature* 1984; 310:145-7.
36. Swendeman S, Thorley-Lawson DA. The activation antigen Blast 2, whon sha, is an autocrine BCGF for normal and transformed B cells. *EMBO J* 1987; 6:1637-42.
37. Billaud M, Bussnn P, Huang D, Mueller-Lantzch N, Rousset G, Pavlish O, Wakasugi H, Seigneurin JM, Tursz T, Lenoir GM. Epstein-Barr virus (E3V)-containing nasopharyngeal carcinoma cells express the B-csil activation antigen blast2/CD23 and low levels of the EBV receptor CR2. *J Virol* 1989;63:4121-8.
38. Grain MJ, Sanders SK, Sutler JL, Cooper MD. Epstein-Barr virus preferentially induces proliferation of primed B cells. *J Immunol* 1989; 143:1543-8.
39. Gregory CD, Murray RJ, Edwards CF, Rickonson AB. Downreguiatin of ccli adhesion molecules LFA-3 and ICAM-1 in Epstein-Barr virus-positive Burkitt's lymphoma underlies tumour cell escape from virus-specific T cell surveillance. *J Exp Med* 1988, 167:1811-24.
40. Rooney CM, Rowe M, Wallace LE, Rickonson A8. Epstein-Barr virus-pozitive Burkitt's lymphoma cells not recognized by virus-specific T-cell surveillance. *Nature* 1985; 317:629-31.
41. Gavioli R, DeCampos-Lima PO, Kurilla MG, Kieff E, Klein G, Massuci MG. Recognition of the Epstein-Barr virus-endocded nuclear antigens EBNA-4 and ESNA-6 by HLA-A1-restricted cytotoxic T lymphocytes: implications for down-regulation of HLA-A11 in Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sri USA* 1992; 89:5862-6.
42. Crawford DH, Sweny P, Edwards JM, Janossy G. Hofibrand AV. Long term T-eell-mediated immunity to Epstein Barr virus In renal allograft recipients receiving cyclosporin A. *Lancet* 1981, i(8210): 10-2.
43. Nadal D, Caduff R, Frey E, Hassam S, Zimmerman DR, Seigneurin JM, Plüss HJ, Seger RA. Non-Hodgkin's lymphoma In four children infected with the human immunodeficiency virus: Association with Epstein-Barr virus and treatment. *Cancer* 1994; 73:224-30.
44. Birx DL, Redfield RR, Tos ato GL Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related disorders. *N Engl J Mod* 1986; 314:874-9.
45. SSckgr 4, Leser U, Marschai M, Laagford A, JÜO W, Reicfcart P, Gelderblocln H, Wolf H. Expression of proteins endoeed by Epstein-Barr virus trans-activator genes depends on the differentiation of epithelial cells in oral hairy leukoplakia. *Proc Natl Acad Sei USA* 1991; 88:8332-6.
46. Kurakata S, Ramos OF, Klein G, Klein E. Lysis of P3HR-1 cells induced to enter the viral cycle by antibody-dependent and independent immunological mechanisms. *Cellular immunology* 1989; 123:134-47.
47. Kontinen YT, Bluestein HG, Zvaifler NJ. Regulation of the growth of Epstein-Barr virus-Infected B cells: Temporal profile of tha in vitro development of three distinct cytotoxic colls. *Cell Immunol* 1986; 103:84-95.
48. Misko IS, Moss DJ, Pope JH. HLA antigen related restriction of T-lymphocyte cytotoxicity to Epstein-Barr virus. *Proc Natl Acad Sei USA* 1980; 77:4247-50.
49. Tomkinson BE, Maziarz R, Sullivan JL. Characterization of the T call-mediated cellular cytotoxicity during acute infectious mononucleosis. *J Immunol* 1989; 143:660-70.
50. Murray RJ, Kurilla MG, Griffin HM, Brooks JM, Mackett M, Arrand JR, Rowe M, Burrows SR, Moss DJ, Kieff E et al. Human cytotoxic T-cell responses against Epstein-Barr virus nuclear antigens demonstrated by using recombinant vaccinia viruses. *Proc Natl Acad Sei USA* 1990; 87:2906-10.
51. Burrows SR, Sculley TB, Misko IS, Schmidt C, Moss DJ. An Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cell epitope in EBV nuclear antigen 3 (EBNA 3). *J Exp Med* 1990; 171:345-9.
52. Reiss CS, Wang D, Ghosh D, Gaposchkin C, Kieff E. Recognition of EBV plasma membrane protein expressed on murine cells after gene transfer. *J Immunol* 1987; 139:711-4.
53. Heifer M, Henderson A, Kieff E. Repeated array in Epstein-Barr virus DNA is related to cell DNA sequences Interspersed on human chromosomes. *Proc Natl Acad Sei USA* 1982; 79:5916-20.
54. Blazar B, Patarroyo M, Klein E, Klein G. Increased sensitivity of human lymphoid lines to natural killer cells after induction of the Epstein-Barr viral cycle by suprainfection or sodium butyrate. *J Exp Med* 1980; 151:614-27.
55. Finlay J, Luft B, Yousem S, Wood GS, Link M, Arvin A, Glader B, Lennette E, Shastsky M, Olds L, Borcharding W, Hong R, Purtilo D. Chronic infectious mononucleosis syndrome, pancytopenia, and polyclonal B-lymphoproliferation terminating in acute lymphoblastic leukemia. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1986; 8(1):18-27.

56. Khyatti M, Patel PC, Stefanescu I, Menezes J. Epstein-Barr virus (EBV) glycoprotein gp350 expressed on transfected cells resistant to natural killer cell activity serves as a target antigen for EBV-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Virol* 1991; 65:996-1001.
57. Gong M, Ooka T, Matsuo T, Kieff E. Epstein-Barr virus glycoprotein homologous to herpes simplex virus gB. *J Virol* 1987;61:499-506.
58. Jilg W, Bogedain C, Mairhofer H, Gu SY, Wolf H. The Epstein-Barr virus-endocod glycoprotein gp 110 (BALF 4) can serve as atarget for antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). *Virology* 1994; 202:974-7.
59. Gnog M, Kieff E. Intracellular trafficking of two major Epstein-Barr virus glycoproteins, gp350/220 and gp110. *J Virol* 1990; 64:1507-16.
60. Howard M, O'Garra A. Biological properties of interleukin 10. *Immunol Today* 1992; 13:198-200.
61. Swaminathan S, Hesselton R, Sullivan J, Kieff E. Epstein-Barr virus recombinants with specifically mutated BCRF1 genes. *J Virol* 1993; 67:7406-13.
62. Moore kW, Vieira P, Fiorentino DF, Trounstein ML, Khan TA, Mosmann TR. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990; 248:1230-4.
63. Blay JY, Burdin N, Rousset F, Lenoir G, Biron P, Philip T, Banchereau J, Favrot MC. Serum interleukin-10 in non-hodgkin's lymphoma: A prognostic factor. *Blood* 1993; 82:2169-74.