

Virüslerin Kansere İlişkisi

Fatma Karabacak^Y, Ebru Kavaklı^E

Sağlıklı hücreler, çoğalma, farklılaşma veya ölüm gibi süreçleri düzenleyen çevresel sinyallere sürekli maruz kalmaktadır; ancak kanser hücreleri, bu sinyallere karşı bağımsızlık kazanarak kontrolsüz bir şekilde büyüme, çoğalma ve metastaz gibi sonuçlar göstermektedir. Kanser, kontrolsüz bir şekilde büyüyen ve bölünen anormal hücre grubunun varlığıyla karakterize edilmektedir¹. *İnsan papilloma virüsü* (HPV), *hepatit virüsleri* ve *Epstein-Barr virüsü* gibi bazı virüsler kanser riskini ve ilerlemesini tetiklemektedir².

zemin hazırlamaktadır. HPV DNA'sının konakçı genomuna entegrasyonu genlerin mutasyonuna ve anormal bir ekspresyona neden olabilir; bu durum hücre metabolizmasını olumsuz etkilemektedir ve hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına neden olmaktadır⁸. Enfeksiyon konakçı bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilmediğinde iyi huylu lezyonlara, kanser öncesi lezyonlara veya tümör oluşumuna neden olmaktadır⁹.

İnsan Papilloma Virüs (HPV)

Dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanser türü olan **rahim ağzı kanserinin**^{3,4} düşük sosyoekonomik durum, sigara içme, genç yaşta cinsel ilişkiye girme (<16 yaş), çoklu cinsel partner gibi birçok risk faktörü bulunmaktadır; fakat rahim ağzı kanserinin gelişmesindeki ana sebebin HPV olduğu kanıtlanmıştır^{4,5}. Zarfsız, çift sarmallı (dsDNA) bir DNA virüsü olan HPV⁶ enfeksiyonların çoğunun kendiliğinden geçtiği bilinmektedir; ancak yüksek riskli ve onkogenik tip HPV'lerde kalıcı enfeksiyon sonucunda kanser meydana gelmektedir⁷. HPV enfeksiyonu **laryngeal kanserinin** (larinksi etkileyen bir tür boğaz kanseri) gelişimini etkilemektedir. HPV, konakçı genomuna entegre olduktan sonra onkogenlerin ekspresyonunu artırarak kanser gelişimine

HPV Aşıları

Lisanslı üç adet HPV aşısı bulunmaktadır; bivalent, quadrivalent ve nonavalent. Kız çocuklarının cinsel olarak aktif hale gelmeden HPV aşısı olmaları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilmektedir¹⁰. Peptit bazlı aşılardan güvenli, ucuz, kolay üretilme gibi avantajlarının yanında daha güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için antijenle birlikte inokule edildiğinde (hastalık etmeni bir doku içerisine yerleştirildiğinde) immün yanıtı artıran maddelerle birleştirilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır¹¹. Geleneksel **pap smear yöntemi**, rahim ağzı kanserinin tespitinde etkili olan sitolojik bir tekniktir ve rahim ağzından toplanan hücreler ile yapılmaktadır¹²; ancak pap smear testinin yüksek nitelikli teknisyenler, doktorlar ve özelleşmiş tıbbi ekipmanlar gerektirmesi gibi bazı sınırlamaları bulunmaktadır ve hücre yorumlama süreci de

uzun zaman almaktadır¹³. HPV-DNA testleri, yüksek riskli HPV tiplerinin DNA'sını saptamak için doğrudan genomik tespit veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanmaktadır. Rahim ağzı kanseri taramasında **HPV-DNA testlerinin** kullanılması, geleneksel pap smear yöntemine kıyasla daha duyarlı olduğundan, öncü lezyonları ve kanseri olan daha fazla kadını tespit etme konusunda faydalı olduğu bilinmektedir; fakat HPV-DNA testlerinin, özgüllüğü düşük olabilir ve bu daha fazla kadının gereksiz yere kolposkopiye yönlendirilmesine ve bunun sonucunda maliyetlerde istenmeyen artışlara neden olmaktadır^{14,15}.

Hepatit B ve Hepatit C Virüsleri

Hepatit B virüsü (HBV), *Hepadnaviridae* ailesinden, zarflı, kısmen dsDNA virüsüdür ve dünya genelinde 250 milyondan fazla kronik enfeksiyondan sorumlu yaygın bir insan patojeni olduğu bilinmektedir. Mevcut tedavi stratejilerinin, HBV'yi yok edememesinin nedeni, viral genomun özel bir DNA yapısı olan kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) olmasından kaynaklanmaktadır^{16,17}. HBV enfeksiyonu genellikle belirti vermeden yıllarca devam edebilir, ancak enfekte kişiler enfeksiyonu başkalarına **perinatal, cilt teması, cinsel ilişki veya kan yolu** ile

bulaştırabilmektedirler. HBV enfeksiyonu olan hastaların %15-40'ında zamanla **karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği** ve **hepatoselüler karsinom (HCC)** gibi komplikasyonlar gelişmektedir^{18,19}. HCC, karaciğerde ortaya çıkan bir kanserdir²⁰. Kronik HBV enfeksiyonunun, dünya genelinde en yaygın beşinci kanser ve kanser kaynaklı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olan HCC ana kaynağı olduğu bilinmektedir²¹. Hepatositlerdeki gizli HBV replikasyonu ve tolere edici karaciğer ortamı, HBV'nin kronik bir enfeksiyon oluşturmalarını sağlamaktadır²². Viral antijenlerdeki değişiklikler, T ve B hücrelerinin işlevselliğini etkileyerek HBV'ye karşı özgün bağışıklığı zayıflatmaktadır. Bu immünolojik kusurlar, mevcut ilaçlara rağmen stabil kontrolü zorlaştırmaktadır²¹.

Hepatit C virüsü (HCV), *Flaviviridae* ailesinden tek sarmallı genoma sahip bir RNA virüsüdür. HCV enfeksiyonunun, karaciğerle ilişkili patogeneze yönelik en önemli risk faktörlerinden olduğu²³ ve dünya genelinde kronik karaciğer hastalıklarının önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Özellikle iğne ve şırınga paylaşımının yaygın olduğu, birçok orta ve yüksek gelirli ülkelerde enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı HCV enfeksiyonuna neden olmaktadır. HCV'nin cinsel yolla bulaşması da mümkündür²⁴.

Risk faktörlerinin tanımlanması karaciğer kanserinin önlenmesi için gerekli görülmektedir. Çünkü karaciğer kanseri hastalarının çoğu geç evrelerde kötü prognozla teşhis edilmektedir. HBV ve HCV ile **kronik enfeksiyon, aşırı alkol tüketimi, obezite ve diyabet** gibi metabolik hastalıklar karaciğer kanserinin risk faktörleri arasında yer almaktadır²⁵. HBV'nin insanlarda kalıcı ve kronik enfeksiyon oluşturabilen bir virüs olduğu ve günümüzde, küresel nüfusun %3,9'unun HBV ile kronik olarak enfekte olduğu bilinmektedir²⁶; bu veriler karaciğer kanserinin önlenmesine ve önceliklerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. HBV aşılması, HBV'nin endemik olduğu ülkelerde dönüştürücü olacaktır, ancak HCV bulaşmasının önlenmesi ve her iki virüsün kronik taşıyıcılarının tedavisi, ölçeklenebilir yeni çözümler gerektirmektedir²⁷. Tütün kullanımının, çeşitli kanser türleri için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çinli bir popülasyonda tütün kullanımı ile karaciğer kanseri arasındaki ilişkiler incelenmiştir; bunun sonucunda sigara kullanımı ile HBV enfeksiyonu arasında anlamlı etkileşimler olduğu tespit edilmiştir²⁸. Dünya genelinde HBV ile ilişkili karaciğer kanseri yükünü azaltmada, HBV aşılama programlarının kapsamının artması ve antiviral tedavinin yaygınlaşması önemli rol oynamaktadır^{29,30}. HBV enfeksiyonuna karşı interferon α türevleri (IFN'ler) ve nükleozid analogları (NA'lar) tedavileri bulunmaktadır. IFN- α 'ya polietilen glikol zinciri eklenmesi (PEG-IFN- α), 2005'te

IFN- α 'nın yerini alarak HBV tedavisinde kullanılmıştır. Nükleosid analogları, HBV DNA replikasyonunu engelleyerek etki etmektedir. Genellikle iyi tolere edilmektedir ve yüksek etkinlik göstermektedir³¹.

Epstein-Barr Virüs

Epstein-Barr virüsü (EBV), yaygın olarak bulunan bir insan lenfotropik *Herpes virüsüdür* ve genellikle benign (iyi huylu) gizli enfeksiyonlara neden olmaktadır; ancak risk altındaki bazı popülasyonlarda bu virüs kanser gelişimini teşvik edebilmektedir³². **Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, NK/T hücreli lenfoma** ve **nazofarenks** dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin yaklaşık %1,8'inden sorumlu olduğu kanıtlanmıştır³³. Bununla birlikte, bu virüsün tam olarak nasıl kanser hastalığına katkıda bulunduğu tam olarak anlaşılamamıştır ve araştırmalar hala devam etmektedir³². microRNA (miRNA)'lar gen ekspresyonunu düzenlemede rol oynayarak kanser ilerlemesini etkilemektedir. Bu nedenle, miRNA'lar mide kanserinde **biyobelirteç** olarak kullanılabilmektedirler. EBV enfeksiyonunda miRNA'lar, hücre proliferasyonunu hedefleyerek apoptozu ve hücre döngüsü düzensizliğini etkilemektedir. EBV tümör ilerlemesini kodladığı miRNA'larla kontrol ederken, konakçı miRNA'ları üzerinde de düzenleyici etki göstermektedir³⁴.

EBV normal yaşam döngüsünde B lenfositlerinin ve bazı epitel hücrelerinin enfeksiyonuna neden olmaktadır. EBV tükürük yoluyla bulaşır ve birincil enfeksiyon genellikle belirgin bir hastalık olmadan yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır³⁵. EBV enfeksiyonunun üç ana gecikme modeli bulunmaktadır; tip III, II ve I. Farklı B hücreli lenfoproliferatif bozukluk (LPD) tiplerinde farklı gecikme paternleri bulunmaktadır. B hücrelerindeki EBV gecikmesi genelde şu şekilde ilerler; tip III'ten tip II'ye daha sonra tip I'e geçiş olmaktadır³⁶. B hücresi enfeksiyonundan sonra EBV, immünojenik viral proteinler üreterek tip III gecikmeye

girmektedir. İmmünojenik viral proteinlerin üretilmesi, güçlü bir sitotoksik T hücre reaksiyonunu tetiklemektedir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde de gecikme III görülmektedir. Virüs gen ekspresyonunu kısıtladığında *Epstein-Barr* nükleer antijen (EBNA)-1, latent membran proteini (LMP)-1 ve (LMP)-2 ekspresyonu ile tip II gecikmeye girmektedir^{35,36}. Tip II gecikme sırasında B hücreleri hafıza B hücrelerine farklılaşmaktadır. Daha sonra EBV, gen ifadesini daha da kısıtlamaktadır böylece sadece EBNA-1 ve EBV kodlu küçük RNA'nın (EBER) ifade edildiği tip I gecikmeye girmektedir³⁶.

Tablo 1. Epstein-Barr Virüsü ile ilişkili lenfomalar ve karsinomlar³⁵.

Kanser türü	Gecikme modeli
Lenfoma	
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde immünoblastik lenfomalar	III
Sıtmanın hiperendemik olduğu bölgelerde Burkitt lenfoması	I
Hodgkin lenfoma (vakaların %30'u)	II
NK hücreli ve T hücreli lenfomalar	II
Diffüz büyük B hücreli lenfoma (vakaların %5-10'u)	II ya da III
Primer efüzyon lenfoma	I ya da II
Karsinom	
Nazofarenks karsinomu	II
Mide karsinomu	II

EBV, bir kez insanı enfekte ettiğinde ömür boyu vücutta kalabilen bir virüstür. Latent bir enfeksiyon oluşturarak B hücrelerini enfekte etmektedir. Enfekte B hücrelerinin çoğalmasını teşvik ederek bu hücreleri ölümsüzleştirir; bu nedenle, bağışıklığı baskılanmış durumlar altında EBV ile enfekte olmuş B hücrelerinin kanserli B hücre neoplazmalarının oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir³⁷.

Özetle; kanser hücreleri, çoğalma, farklılaşma ve ölüm gibi sinyallere karşı bağımsızlık kazanarak kontrolsüz bir şekilde büyümekte ve çoğalmaktadır. Bazı virüslerin kanser riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu virüslerden biri rahim ağzı kanserine neden olan *insan papilloma virüsüdür* (HPV). HPV ile kalıcı enfeksiyon sonucunda kanser oluşumu gözlemlenmektedir. Rahim ağzı kanserinin ve

HPV ile ilişkili birçok kanserin riskini azaltan HPV aşılarının kullanımı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilmektedir. Kansere neden olan bir diğer virüs olan *Hepatit B virüsü* (HBV) ise enfekte olmuş kan ve vücut sıvıları yoluyla bulaşmaktadır. HBV ile kronik enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında kanser oluşumu gözlemlenmektedir. *Hepatit C virüsü* (HCV), iğne ve şırınga paylaşımının yaygın olduğu ülkelerde görülmektedir. Ayrıca HCV cinsel yol ile de bulaş sağlayabilmektedir. HCV ile kronik enfeksiyon da karaciğer kanserinin risk faktörleri arasında yer almaktadır. *Epstein-Barr virüsün* (EBV) birçok kanser türüne neden olduğu kanıtlanmıştır fakat kansere nasıl neden olduğu hala anlaşılamamıştır. EBV, tükürük yoluyla bulaşmaktadır. EBV enfeksiyonunun uzun süre devam etmesi kanser gelişimine katkı sağlamaktadır.

Referanslar:

1. Yadav Akshay R., & Mohite Shrinivas K. (2020). Cancer-A silent killer: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3), 213–216. <https://doi.org/10.5958/2231-5691.2020.00036.2>
2. Singh, N., Baby, D., Rajguru, J., Patil, P., Thakkannavar, S., & Pujari, V. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3), 121. <https://doi.org/10.4103/aam.aam.56.18>
3. Buskwofie, A., David-West, G., & Clare, C. A. (2020). A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, 112(2), 229–232. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
4. Zhang, S., Xu, H., Zhang, L., & Qiao, Y. (2020). Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), 720–728. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>
5. Kashyap, N., Krishnan, N., Kaur, S., & Ghai, S. (2019). Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6(3), 308–314. <https://doi.org/10.4103/apjon.apjon.73.18>
6. Anna Szymonowicz, K., & Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biology and Medicine*, 17(4), 864–878. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>
7. Okunade, K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602–608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
8. Yang, D., Shi, Y., Tang, Y., Yin, H., Guo, Y., Wen, S., Wang, B., An, C., Wu, Y., & Gao, W. (2019). Effect of HPV Infection on the Occurrence and Development of Laryngeal Cancer: A Review. *Journal of Cancer*, 10(19), 4455–4462. <https://doi.org/10.7150/jca.34016>
9. Santacroce, L., Di Cosola, M., Bottalico, L., Topi, S., Charitos, I. A., Ballini, A., Inchingolo, F., Cazzolla, A. P., & Dipalma, G. (2021). Focus on HPV Infection and the Molecular Mechanisms of Oral Carcinogenesis. *Viruses*, 13(4), 559. <https://doi.org/10.3390/v13040559>
10. Kamolratanakul, S., & Pitisuttithum, P. (2021). Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines*, 9(12), 1413. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121413>
11. Smalley Rumfield, C., Roller, N., Pellom, S. T., Schlom, J., & Jochems, C. (2020). Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *ImmunoTargets and Therapy*, Volume 9, 167–200. <https://doi.org/10.2147/ITT.S273327>
12. Kamal, M. (2022). Pap Smear Collection and Preparation: Key Points. *Cytojournal*, 19, 24. <https://doi.org/10.25259/CMAS.03.05.2021>
13. Sompawong, N., Mopan, J., Pooprasert, P., Himakhun, W., Suwannarurk, K., Ngamvirojcharoen, J., Vachiramon, T., & Tantibundhit, C. (2019). Automated Pap Smear Cervical Cancer Screening Using Deep Learning. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 7044–7048. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856369>
14. Bhatla, N., & Singhal, S. (2020). Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 65, 98–108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>
15. Zeferino, L. C., Bastos, J. B., Vale, D. B. A. P. do, Zanine, R. M., Melo, Y. L. M. F. de, Primo, W. Q. S. P., Corrêa, F. de M., Val, I. C. C. do, & Russomano, F. (2018). Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 40(06), 360–368. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657754>
16. Herrscher, C., Roingeard, P., & Blanchard, E. (2020). Hepatitis B Virus Entry into Cells. *Cells*, 9(6), 1486. <https://doi.org/10.3390/cells9061486>
17. Iannaccone, M., & Guidotti, L. G. (2022). Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 22(1), 19–32. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4>
18. Matthews, P. C., Maponga, T., Ghosh, I., Lemoine, M., Ocamo, P., Abubakar, I., Story, A., & Flanagan, S. (2022). Hepatitis B Virus: Infection, liver disease, carcinogen or syndemic threat? Remodelling the clinical and public health response. *PLOS Global Public Health*, 2(12), e0001359. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001359>
19. Lim, J. K., Nguyen, M. H., Kim, W. R., Gish, R., Perumalswami, P., & Jacobson, I. M. (2020). Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *American Journal of Gastroenterology*, 115(9), 1429–1438.

- <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000651>
20. Chaturvedi, V. K., Singh, A., Dubey, S. K., Hetta, H. F., John, J., & Singh, M. P. (2019). Molecular mechanistic insight of hepatitis B virus mediated hepatocellular carcinoma. *Microbial Pathogenesis*, 128, 184–194.
<https://doi.org/10.1016/j.micpat.2019.01.004>
21. Suresh, M., & Menne, S. (2021). Application of the woodchuck animal model for the treatment of hepatitis B virus-induced liver cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 13(6), 509–535.
<https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i6.509>
22. Fanning, G. C., Zoulim, F., Hou, J., & Bertoletti, A. (2019). Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 18, Issue 11, pp. 827–844). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/s41573-019-0037-0>
23. Khatun, M., & Ray, R. B. (2019). Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis. *Cells*, 8(10), 1249.
<https://doi.org/10.3390/cells8101249>
24. Indolfi, G., Easterbrook, P., Dusheiko, G., El-Sayed, M. H., Jonas, M. M., Thorne, C., Bulterys, M., Siberry, G., Walsh, N., Chang, M.-H., Meyers, T., Giaquinto, C., Wirth, S., Chan, P.-L., & Penazzato, M. (2019). Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(6), 477–487.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30046-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30046-9)
25. Yang, W.-S., Zeng, X.-F., Liu, Z.-N., Zhao, Q.-H., Tan, Y.-T., Gao, J., Li, H.-L., & Xiang, Y.-B. (2020). Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *British Journal of Nutrition*, 124(3), 330–340.
<https://doi.org/10.1017/S000714520001208>
26. Wu, C.-C., Chen, Y.-S., Cao, L., Chen, X.-W., & Lu, M.-J. (2018). Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 24(31), 3488–3499.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3488>
27. Maucourt-Boulch, D., de Martel, C., Franceschi, S., & Plummer, M. (2018). Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *International Journal of Cancer*, 142(12), 2471–2477.
<https://doi.org/10.1002/ijc.31280>
28. Liu, X., Baecker, A., Wu, M., Zhou, J.-Y., Yang, J., Han, R.-Q., Wang, P.-H., Jin, Z.-Y., Liu, A.-M., Gu, X., Zhang, X.-F., Wang, X.-S., Su, M., Hu, X., Sun, Z., Li, G., Mu, L., He, N., Li, L., ... Zhang, Z.-F. (2018). Interaction between tobacco smoking and hepatitis B virus infection on the risk of liver cancer in a Chinese population. *International Journal of Cancer*, 142(8), 1560–1567.
<https://doi.org/10.1002/ijc.31181>
29. Huang, D. Q., Singal, A. G., Kono, Y., Tan, D. J. H., El-Serag, H. B., & Loomba, R. (2022). Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metabolism*, 34(7), 969–977.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.003>
30. Wong, G. L., Hui, V. W., Yip, T. C., Liang, L. Y., Zhang, X., Tse, Y., Lai, J. C., Chan, H. L., & Wong, V. W. (2022). Universal <sc>HBV</sc> vaccination dramatically reduces the prevalence of <sc>HBV</sc> infection and incidence of hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56(5), 869–877.
<https://doi.org/10.1111/apt.17120>
31. Prifti, G.-M., Moianos, D., Giannakopoulou, E., Pardali, V., Tavis, J., & Zoidis, G. (2021). Recent Advances in Hepatitis B Treatment. *Pharmaceuticals*, 14(5), 417.
<https://doi.org/10.3390/ph14050417>
32. Soldan, S. S., & Lieberman, P. M. (2023). Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nature Reviews Microbiology*, 21(1), 51–64.
<https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>
33. Tavakoli, A., Monavari, S. H., Solaymani Mohammadi, F., Kiani, S. J., Armat, S., & Farahmand, M. (2020). Association between Epstein–Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 20(1), 493.
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07013-x>
34. Zebardast, A., Tehrani, S. S., Latifi, T., & Sadeghi, F. (2021). Critical review of Epstein–Barr virus microRNAs relation with EBV-associated gastric cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 236(9), 6136–6153.
<https://doi.org/10.1002/jcp.30297>
35. Farrell, P. J. (2019). Epstein–Barr Virus and Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 14(1), 29–53.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013023>
36. Marques-Piubelli, M. L., Salas, Y. I., Pachas, C., Becker-Hecker, R., Vega, F., & Miranda, R. N. (2020). Epstein–Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: a review. *Pathology*, 52(1), 40–52.
<https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.006>
37. Arai, A. (2019). Advances in the Study of Chronic Active Epstein–Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development. *Frontiers in*

Pediatrics, 7.
<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00014>

BIOINFORANGE