


## BÖLÜM II

---

### LATENT VİRAL ENFEKSİYONLAR

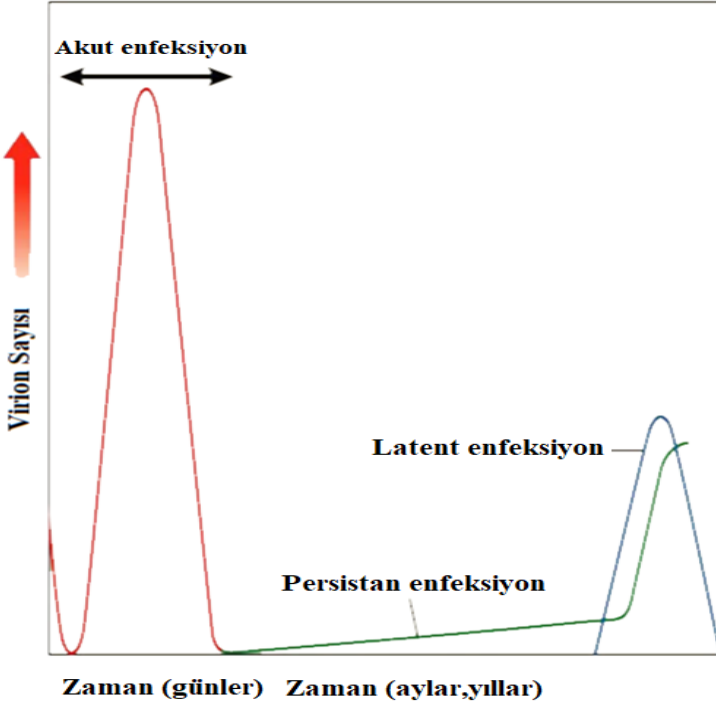
**Nuri Çakır**

(Dr.) Bünyan Devlet Hastanesi, Kayseri-Türkiye, e-mail:nuricakir@gmail.com

 ORCID 0000-0002-9935-7397

#### 1.Giriş

Virüsler sıklıkla yaşam döngülerini tamamlamada başarısız olmaktadır (Şekil 1). Nonprodüktif enfeksiyon, konak hücrenin sınırlayıcı faktörleri, yetersiz konak olanakları, defektif viral genom replikasyonu veya enfeksiyon döngüsündeki programlanmış gecikmeler gibi birçok faktör sonucunda görülebilmektedir. Latensi, abortif litik enfeksiyondan ayırt edilebilse de prodüktif enfeksiyonu sınırlama ve durdurma faktörleri ile benzer durumlar latensi oluşumuna olumlu ve öncelikli olarak katkıda bulunmaktadır. Konak hücre tipine ve spesifik virüs veya türe bağlı olarak latensinin farklı tipleri görülebilmektedir. Parsiyel replikasyon ile birlikte selektif viral gen ekspresyonundan tayin edilemeyen viral gen ekspresyonu veya replikasyonu ile birlikte tam sessizliğe kadar değişebilen çeşitlilikte viral latensiden söz edilebilmektedir. Viral enfeksiyonu regüle eden genetik faktörler, konak ve patojen arasındaki silahlanma yarışına bağlı olan değişimin hızlandırılmış oranı olarak bilinmektedir. Bu dinamik, virüs ve konak arasındaki uzun dönem yumuşama hareketi olarak düşünülen viral latensiyi kontrol eden genler için özellikle önemlidir.



**Şekil 1.** Viral enfeksiyonlarda latensi.

Birçok virüs için latensi regülasyonunda görevli olan genler, viral yapısal proteinleri ve replikasyon enzimlerini kodlayan ve daha fazla korunmuş olan genlere göre daha hızlı oranlarda diverjansa sahiptir.

Viral latenside sıklıkla viral persistans için konak intrinsik defanslarının desteği söz konusudur. Beklenildiği üzere, farklı bir kullanım amacıyla yeniden tasarlanma durumu sıklıkla hemapoetik kökenli immün hücrelerde veya nöronal ve postmitotik hücreler gibi immün ayrıcalıklı hücrelerde görülmekte ve virüs bu antiviral düşmanı uzun dönem güvenli bir yer olarak kullanabileceği latensi için yararlı bir hale dönüştürmektedir.

## **2.Latensi rezervuarları**

Virüs latensi hücresel ve organizmal düzeyde dinamik bir prosesdir. Organizmal düzeyde latent rezervuarların bölgesi ve büyüklüğü latensi stabilitesini ve reaktivasyon sıklığını belirlemektedir. Latent enfeksiyonun derecesi özellikle insanlarda her zaman direkt olarak ölçülemeyebilir. HIV'in latent rezervuarlarının antiviral tedavi sonrası tespit edilen virüs oranları ve düzeyleri baz alınarak hesaplanmış ve  $1-6 \times 10^6$  CD4+ T hücre olduğu bildirilmiştir (1). Ayrıca bu T hücrelerinin doku dağılımı stabil

latensi için sayısal büyüklük ile eşit oranda önemli olmaktadır. Benzer şekilde, Herpes simpleks 2 (HSV 2) bulaşması, subklinik latent enfeksiyonlarda devamlı ve kronik olarak tayin edilebilmektedir. Bu durum latensinin multifokal ve kronik reaktivasyona tabi olduğunu düşündürmektedir (2). Epstein Barr virüs (EBV), kronik olarak tükürük ve kanda değişen düzeylerde tayin edilebilmektedir ve sağlıklı erişkinlerin %90'ında uzun dönem asemptomatik latent enfeksiyon yapmaktadır. EBV'nin stabil latent enfeksiyonunun reaktivasyon ve reenfeksiyon arasında dinamik bir denge gerektirdiği matematiksel örneklemeler ile öngörülmektedir (3). Reaktivasyonun denge oranı orofaringeal lenfoid dokuda 1-3 reaktive alan ve bu alanların  $1-10^5$  litik enfekte epitelyal hücre içerdiği hesaplanmıştır (4). Bu reaktivasyon olaylarının çoğunun abortif veya nonproduktif olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, organizmal latensi latent rezervuarların hücresel düzeyde kazanılmasını içeren oldukça dinamik bir prosedir.

Viral türlerin ve polimorfizmlerin enfeksiyonun ve patogenezinin biyolojisi üzerinde belirgin etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak, virüs sekans varyasyonunun latensiye ne ölçüde katkı sağladığı bilinmemektedir. HPV'nin yüksek ve düşük riskli alt gruplarının varyasyonlarının karsinogeneze katkıları iyi bilinmektedir, fakat bu alt grupların HPV persistansı, latensi ve reaktivasyonuna nasıl karşılık geldiği henüz fazla netlik kazanmamıştır. İnsan Sitomegalovirus (HCMV) türleri in vivo latent enfeksiyon geliştirmek için önemli olan genleri içerdiği bilinen genomlarının temel bölgelerini kaybetmiştir (5). Bu genlerin kaybı artifisyel hücre kültür seçim zorlamasına bağlı olabilirse de bu genlerdeki mutasyonların ve polimorfizmlerinin latensi kararına ve farklı klinik sonuçlarına nasıl katkıda bulunduğu henüz bilinmemektedir. Yeni nesil sekanslama ile EBV'nin latensi ilişkili genlerindeki çok sayıdaki polimorfizmleri gösterilebilmiştir (6) Özellikle, EBNA2'deki tek bir aminoasit polimorfizminin primer B-lenfositlerin ölümsüzleşmesine katkı sağladığı (7), nazofaringeal karsinomada LMP1 varyantlarının güçlendiği belirtilmiştir (8). Burkitt's lenfomada EBNA2 delesyonlarının bulunduğu (9), diffüz büyük B hücreli lenfomada EBNA3B'de mutasyonların bulunduğu (10) ve artmış nazofaringeal karsinoma riski ile RPMS1 proteinindeki mutasyonların korele olduğu (11) bildirilmiştir. Nazofaringeal karsinomadan elde edilen virüslerde artmış spontan litik reaktiviteye ve epitelyal hücre tropizmine katkı sağlayan mutasyonlar bulunmuştur (12). Bu bulgular viral varyantların latensi kontrolü ve ilişkili patogenezlere katkı sağladığını vurgulamaktadır.

### **3.Doku tropizmi**

Birçok virüs latensilerini viral latensiye olanak sağlayacak, esansiyel şartları sağlayabilecek mikroçevre ve özellikli konak hücre tipinde gerçekleştirilmektedir. Örneğin, EBV'nin predominant latent

formları CD19+ hafıza B hücrelerinde, HCMV'nin CD34+ myeloid progenitör hücrelerde ve HPV'nin ise bazal epitelyal hücrelerde bulunmaktadır. Ancak, bazı virüsler birçok hücre tipinde birden latensi gerçekleştirebilmektedir. HCMV latent enfeksiyonu ayrıca endotelial hücrelerde ve makrofajlarda (13), nöronal progenitör hücrelerde (14) ve myeloid prekürsör hücrelerde (15) de bulunabilmektedir. EBV latent enfeksiyonu epitelyal hücrelerde bulunabilirken (16) bunlar tipik olarak kanser fenotipleri ile ilişkilidir ve normal viral yaşam döngüsünden sapma olarak değerlendirilmektedir (17).

Latensi tipik olarak litik döngülü gen ekspresyonu için izin vermeyen hücrelerde meydana gelmektedir (18). Fakat latensi ayrıca latent döngülü gen ekspresyonuna yegane izin veren hücre ve doku mikroçevrelerine ihtiyaç duymaktadır. Birçok durumda, izin veren hücre tipi ve mikroçevre, doku kültüründe gösterilememektedir. Örneğin, birçok EBV pozitif nazofaringeal karsinoma hücreleri veya Kaposi sarkomu ilişkili Herpes virüs (KSHV)-pozitif Kaposi sarkomu (KS) hücreleri ex vivo şartlarda viral genomlarını kaybeder (19). Muhtemelen doku mikroçevresi latent enfeksiyonun bu formlarının sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Kompleks doku kültür modelleri viral latensinin bazı yönlerini özetlemektedir. Örneğin, HSV1 latensi nerve growth factor (NGF) ile tedavi edilen primer rat nöronlarında modellenmektedir. NGF, progenitör nöronal hücre sağkalımını devam ettirebilmekte ve viral litik döngülü gen ekspresyonundan korumaktadır (20).

#### **4.Genom bütünlüğünün sürdürülmesi**

Latent virüsler, viral genom bütünlüğünü sürdürmek için birçok mekanizma geliştirirler. Latensi boyunca DNA'nın korunması için ölümsüz genomlar şeklinde epizomlar adı verilen kapalı dairesel genomlar oluştururlar. Epizomlar ayrıca HPV ve HBV latensinde de görülebilmektedir. Ancak, bazı Herpes virüsler HIV ve Retrovirüs entegrasyonuna benzer şekilde, latensi boyunca konak kromozomuna entegre olurlar, fakat bu durumun viral enkodlu entegrasyon şeklinde değil de homolog rekombinasyon şeklinde başarılılar. Proliferatif hücrelerde latent enfeksiyon yapan virüsler, hücresel bölünme boyunca genomlarını doğru bir şekilde aktarmak için bir mekanizmaya ihtiyaç duyar. Latensi döneminde viral replikasyon proteinleri eksprese edilmediği için bu virüsler konak hücre replikasyon düzeneğine bağımlıdır. Retrovirüsler gibi entegre olan virüsler için bu durum konak hücre genomunda entegre bir parça olarak replike edilmeleri ile çözümlenmiştir. Ancak EBV, HPV ve KSHV gibi entegre olmayan epizomal genomlar için hücre bölünmesi sonrası yeni replike olan genomları yavru hücrelere eşit şekilde dağıtmak ve stabil bir epizom kopya sayısını devam ettirebilmek için virüs konak hücre replikasyon düzeneğini kullanmak zorundadır. Bu virüsler yapısal olarak ilişkili sekans spesifik DNA bağlayıcı proteini kodlar ve bu protein

de mitoz sırasında viral epizomu konak metafaz kromozomuna bağlar. KSHV LANA (21), EBV EBNA1 (22) ve HPV E2 (23) bu fonksiyonu paylaşır. Her bir protein multipl ve belirgin hücresel hedefler üzerinden konak metafaz kromatini ile etkileşir. Yakın zamanda HCMV latensi için potansiyel bir epizom sürdürme faktörü tanımlanmıştır (24). Pari ve ark. Latent enfekte CD34+ hücrelerinde bulunan HCMV IE exon 4 (IE1x4)'den eksprese edilen bir latensi ilişkili protein tanımlamışlardır. IE1x4'ün konak DNA bağlayıcı protein S1 ve topoizomeraz IIB ile birleşmesi ile HCMV terminal tekrarlarına bağlanır ve latent döngülü DNA replikasyonu ve epizom devamlılığını kuvvetlendirir (24). IE1x4 ayrıca litik replikasyonu da stimüle eder. Bu bulgular, beta Herpes virüslerin gama Herpes virüsler ve HPV tarafından da kullanılan epizom koruyucu mekanizmalar ile ortak özellikler paylaştığı olasılığını güçlendirmektedir. Marek Hastalığı virüsü (MDV), human Herpes virüsü6 (HHV6), gallid Herpes virüs 2 (GaHV-2) gibi birçok Herpes virüsler konak hücre kromozomlarına viral genom entegrasyonu ile CD4+ T-hücrelerde latent enfeksiyonlar yapmaktadırlar (25). Bu virüsler sıklıkla homolog rekombinasyon ile telomer tekrar sistemlerine entegre olur (26). Viral genom terminal tekrarları, hücresel telomer TTAGGG tekrarlarını içermektedir. Bu virüslerin neden sellüler telomer tekrarlarını ele geçirdikleri ve latensi boyunca neden bu kromozomal bölgeleri entegrasyon için kullandıkları bilinmemektedir. Fakat telomerlerin reaktivasyon boyunca viral entegrasyon ve mobilizasyona olanak sağlayan temel rekombinojenik çevre sağlaması söz konusu olabilir. MDV için, telomer entegrasyonu tümör formasyonunu güçlendirmektedir (27). Entegre olan bu viral genomların patojenik sapmalar mı yoksa viral prodüktif döngülerini tamamlamaları için onları reaktif eden genomlar mı olduğu henüz netlik kazanmamıştır.

### **5.Viral kromatin: modifikasyonlar ve organizasyonlar**

DNA hasar sinyali ve nükleolitik ataklardan korunması için nükleus içerisinde DNA'nın nükleoprotein yapısında toplanması zorunludur. Hücresel DNA üzerinde nükleozomlar ve kromatin çeşitli yapılar oluşturur ve kromatin çeşitlilikleri tipik olarak latent viral genomlar üzerinde de bulunur. Viral genomlar korunmak için ve gen ekspresyon programlarını doğru bir şekilde yürütmek için kromatine ihtiyaç duyar. Ancak, kromatin represif olabilmekte ve heterokromatinin bazı tipleri istilacı virüsler ve endojen retrotranspozanlar için sınırlayıcı faktör görevi üstlenebilmektedir. Aktif ökromatik kromatinin dağılımı veya toplanması ya da represif heterokromatin, latent enfeksiyon yapma kabiliyeti de dahil olmak üzere virüsün kaderini belirleyebilmektedir.

Nükleer bölge 10/PML-ilişkili nükleer cisimler, dinamik subnükleer yapılardır ve nükleer enfeksiyonun erken evrelerinde aynı hücrede viral genomları ile birlikte görülmektedir (28). NDS10s'in majör komponentleri PML, Daxx, ATRX ve SP100 olup hepsi antiviral fonksiyonlar

üstlenmektedir. DAXX ve ATRX, histon H3.3 ilişkili heterokromatini yeni enfekte olan viral genomların üzerine toplamaktadır (16). Virüsler, bu kromatin toplayıcı faktörleri modüle eden ya da parçalayan ve böylece litik veya latent gen ekspresyon programlarını regüle eden çeşitli tegument proteinleri kodlamaktadırlar. Bunların arasında en iyi karakterize edilen HSV-1 encoded-ICPO proteinidir, ubiquitin ve SUMO-bağımlı yolak aracılığıyla PML ve SP100'ü parçaladığı gösterilmiştir (29). HCMV tegument proteini pp71 ise, DAXX'ı parçalar ve bu şekilde primer enfeksiyon ve reaktivasyon boyunca majör immediate early promoter (MIEP) bölgelerinin represyona uğramasını önlemektedir (30,31). Gama Herpes virüs tegument proteinleri ND10'un çeşitli komponentlerini hedefler (16). EBV için tegument proteini BNRF1, ATRX-bağımlı viral latensi transkriptlerinin represyonunu önler fakat litik gen ekspresyonunu önlemek için DAXX'ın baskıladığı viral genom üzerindeki diğer bölgelerde kromatin toplanmasını bloke edemeyebilmektedir (32). Bu modele göre kromatin toplanmasının selektif kontrolü latensiyi destekleyebilmektedir.

Histon kuyruk modifikasyonları, viral genomlar üzerinde kromatin toplanmasını belirler. HSV-1 ile yapılan çalışmalar, enfeksiyonun başlangıcında histon modifikasyonunun oldukça dinamik bir proses olduğunu göstermektedir (33). Hüresel kromodomain proteini CHD3, viral genom üzerinde H3K9me3 ve H3K27me3 heterokromatini fark eder ve remodelize eder (34). HSV-1 tegument proteini VP16 selektif olarak viral ilişkili heterokromatini konak faktörleri OCT1, sekans spesifik DNA bağlayıcı faktör ve bir transkripsiyonel koregülatör olan Host-Cell Factor 1 (HCF1)'i viral erken genlerine ve JMJD2s ve LSD1 histon demetilazlarını eklemek yoluyla tersine çevirir. Bu durum histon metilazları SETDB1 ve MLL ailesi üyelerinin RNA polimeraz II transkripsiyonunun başlaması için gerekli olan ökromatik H3K4me3 üretmesine imkan sağlamaktadır. Nöronlarda latensi boyunca, HCF1 ve VP16 nükleustan dışarıda tutulur ve bir transkripsiyonel korepresör kompleksi olan Co-REST kompleksi histon deasetilazların olaya dahil edilmesiyle litik hücre döngülü gen ekspresyonunu inhibe eder (35).

HCMV latensi boyunca CMV LIL 138 gen bağımlı proses ile MIEP represif kromatinde toplanır (36). Polycomb kompleksi, fakültatif heterokromatin ile ilişkilidir ve çeşitli virüslerin latensi kontrolünde görev almaktadır: KSHV (37), EBV (38), HCMV (39), HSV-1 (40), HPV (41) ve HIV (42).

Bazı durumlarda, EBV EBNA 3C ve HBV px gibi viral onkoproteinler, Polycomb proteinlerini yönlendirerek hüresel tümör süpresörlerini sessizleştirip konak hücrenin ölümsüzleştirilmesine neden olan latensinin süregelenliğini sağlamaktadır. KSHV ve HSV-1 gibi durumlarda ise latent enfeksiyon boyunca litik genleri sessizleştirmek için viral genomlara polycomb faktörler devreye girer. Konağın ve viral

genlerin Polycomb ile sessizleştirilmesi sıklıkla kodlanmayan RNAlar aracılığıyla olmaktadır.

Nükleer protein KAP1'in endojen retrovirüslerin epigenetik represyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (43) ve benzer mekanizmaların endojen olmayan latent virüslerin represyonunda da dahil olması muhtemeldir. KAP1, HIV1 entegrasyonunu sınırlar (44), KSHV, EBV ve HCMV için latensiye sürdürür (45-47).

KAP1'in fosforilasyonu heterokromatini indüklemeye kabiliyetini düşürür ve HCMV'nin reaktivasyonunu tetikler (47).

Kromatin aktive edici faktör (CTCF); EBV, KSHV, HSV, CMV ve HPV latensini kontrolünde dahil olmaktadır (48). CTCF, EBV ve KSHV için kohezinerin temininde ve latensi ilişkili transkripsiyon programlanmasında rol oynar.

CTCF; viral kromatin yapısının, RNA polimeraz II programlanmasının ve latent viral genomların sürdürülmesinde esansiyel olan rekombinasyon bazlı genom amplifikasyonunun sürdürülmesinde görev yapmaktadır.

DNA metilasyonu, transkripsiyonu represe etmek için ve viral latensiye stabilize etmek için tipik bir mekanizmadır. Ancak, EBV genomunun DNA metilasyonu paradoksal olarak litik reaktivasyon için gereklidir (49). EBV şifrelenmiş ZTA erken proteini tercihen litik transkripsiyon aktivasyonu için gerekli olan metillenmiş DNA regülatör elemanlarına bağlanır.

Birçok viral proteinler konak DNA metilasyon araçlarıyla etkileşim içindedir. KSHV LANA, DNA metiltransferaz 3A (DNMT3A) ile etkileşerek konak genlerinin epigenetik sessizleştirilmesini kolaylaştırmaktadır (50).

Viral latensi sıklıkla uzun yaşayan, bölünmeyen hücrelerde bulunmaktadır. Hücresel sakinlikle ilişkili metabolizma, viral latensinin uzun dönem stratejisinin bir parçası olarak görülmektedir. Metabolik bilgi ile bütünleşmiş NAD-bağımlı histon deasetilaz olan epigenetik regülatör SIRT1'dir. SIRT1; KSHV, HTLV-1 HIV ve HBV'yi de içeren birçok farklı virüsün kromatin kontrolünde görevlidir (51-54). SIRT1'in HIV transaktivatör proteini TAT'ı deasetilize ettiği ve fonksiyonel aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (55).

Viral kodlanmayan RNA'lar, latensi boyunca eksprese edilen, sık görülen ve çok sayıdaki faktörlerdir. Bu kodlanmayan RNA'lara latent virüsün epigenetik kontrolü ve viral latensi için önemli konak proseslerinin modülasyonu gibi birçok fonksiyon tayin edilmiştir. HSV-1 latensi ilişkili transkript (LAT), uzun bir kodlanmayan RNA'dır. Majör fonksiyonu nöronları apoptozisden korumaktır. LAT ayrıca latent enfeksiyon boyunca

viral genomdaki epigenetik sessizliğin devamı gibi diğer fonksiyonları da yerine getirmektedir. LAT, H3K9me3'ü (56) ve viral litik döngü genindeki H3K27me3- bağımlı heterokromatini destekler (57).

Viral kodlanan miRNA'lar Retrovirüsler, Adenovirüsler ve Polyoma virüsler gibi hemen hemen bütün persistan DNA virüslerinde tanımlanmaktadır. Fakat miRNA'ların büyük çoğunluğu Herpes virüslerce kodlanmaktadır (58). Direkt ya da indirekt olarak bazı miRNA'ların viral latensinin devamın destekleme rolü oynadığını düşündüren kanıtlar mevcuttur. Viral kodlanan miRNA'ların hedeflerinin çoğu konak mRNA'ları olduğu fakat viral kodlanan miRNA'ların hedeflediği litik döngüyü süprese eden ve latent enfeksiyonu destekleyen viral genlerin de bulunduğu kanıtları mevcuttur (59,60).

## **6.Reaktivasyon mekanizmaları**

Latensiden reaktivasyon terminal diferansiyasyon, hipoksi ve enflamasyon gibi ekstrinsik çevresel stresler tarafından tetiklenmektedir. Latensiden çıkış aynı zamanda reanimasyon olarak da belirtilmektedir ve reaktivasyon prosesinde birbirini takip eden basamaklarla ayırt edilmektedir. HCMV için viral tegument protein pp71, CD34+hücrelerdeki latensiden reaktivasyonda erken gen aktivasyonu için öncelikle gereklidir (61). Ancak, bazı hücre tiplerinde pp71 sitoplazmada sekestre olabilmekte ve konak proteaz granzim M tarafında parçalanmaktadır. Böylece viral reaktivasyonu sınırlayarak antiviral fonksiyon göstermektedir (62).

Duyu nöronlarından HSV-1'in reaktivasyonu virion protein VP16'nın de novo sentezini ve latent viral genomların nükleus içerisinde HCF1'in yeniden lokalizasyonunu gerektirmektedir (63). EBV'nin latensiden uyanması ve viral erken gen aktivasyonu (BZLF1 veya BRLF1) için denovo protein sentezini gerektirmektedir. Ancak bu durumun viral ya da hücrel proteinleri içerip içermediği net değildir.

## **7.Yeni tedavi potansiyelleri**

Latent virüsleri seçici olarak hedefleyen birçok yeni metod ve strateji geliştirilmektedir. Bunlar, latent virüs DNA'sını silme veya mutasyona uğratmak için CRISPR/Cas9 genom düzenlemesini içermektedir (10). Latensiden viral reaktivasyonun inhibisyonu da önemlidir. Bu 'latenside kilitleme' durumu HSV-1 için gösterilmiştir. LSD1 histon demetilazı için farmakolojik inhibitörler bulaşmayı ve viral genomların epigenetik süpresyonunu destekleyerek rekürrensini önlemektedir (64). Litik tedaviye zıt bir yaklaşım, latent virüsü litik enfeksiyon içine yönlendirmek için benzer epigenetik regülatörleri kullanmaktadır (65). Litik reaktif virüs antiviral ilaçların ve immünolojik tedavi için adjuvanların kullanımı ile seçici olarak hedeflenebilmektedir.



HCMV ile latent enfekte olan hücreler vinkristin gibi kemotoksik ajanlara daha duyarlıdır (66). Ayrıca latent enfeksiyon ile ilişkili viral spesifik kodlamayan RNA'ları hedef alan çalışmalar da yürütülmektedir (67).

LAT ve EBERs gibi kodlanmayan RNA'ların viral latensinin regülasyonunda anahtar rol oynadıkları bilinmekte ve tedavide bu yaklaşımın da yüksek terapötik potansiyele sahip olacağı öngörülmektedir.

## Kaynakça

1. Pinkevych M, Cromer D, Tolstrup M, Grimm AJ, Cooper DA, Lewin SR, Søgaard OS, Rasmussen TA, Kent SJ, Kelleher AD, Davenport MP. HIV reactivation from latency after treatment interruption occurs on average every 5–8 days—implications for HIV remission. *PLoS Pathog.* 2015; 11:e1005000.
2. Johnston C, Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29:149–161.
3. Thorley-Lawson DA. EBV Persistence—Introducing the Virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390:151–209.
4. Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, Thorley-Lawson DA. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoS Pathog.* 2009.
5. Murphy E, Shenk T. Human cytomegalovirus genome. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 325:1–19.
6. Palser AL, Grayson NE, White RE, Corton C, Correia S, Ba Abdullah MM, Watson SJ, Cotten M, Arrand JR, Murray PG, et al. Genome diversity of Epstein-Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *J. Virol.* 2015; 89:5222–5237.
7. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus Strain Variation. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390:45–69.
8. Edwards RH, Sitki-Green D, Moore DT, Raab-Traub N. Potential selection of LMP1 variants in nasopharyngeal carcinoma. *J. Virol.* 2004; 78:868–881.
9. Kelly GL, Long HM, Stylianou J, Thomas WA, Leese A, Bell AI, Bornkamm GW, Mautner J, Rickinson AB, Rowe M. An Epstein-Barr virus anti-apoptotic protein constitutively expressed in transformed cells and implicated in burkitt lymphomagenesis: the Wp/BHRF1 link. *PLoS Pathog.* 2009; 5:e1000341.
10. White MK, Hu W, Khalili K. The CRISPR/Cas9 genome editing methodology as a weapon against human viruses. *Discov. Med.* 2015; 19:255–262. Hill JM, Quenelle DC, Cardin RD, Vogel JL, Clement C, Bravo FJ, Foster TP, Bosch-Marce M, Raja P, Lee JS, et al. Inhibition of LSD1 reduces herpesvirus infection, shedding, and recurrence by promoting epigenetic suppression of viral genomes. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6:265ra169.
11. Feng FT, Cui Q, Liu WS, Guo YM, Feng QS, Chen LZ, Xu M, Luo B, Li DJ, Hu LF, et al. A single nucleotide polymorphism in the

- Epstein-Barr virus genome is strongly associated with a high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Chinese J. Cancer.* 2015; 34:61.
12. Tsai MH, Raykova A, Klinke O, Bernhardt K, Gärtner K, Leung CS, Geletneky K, Sertel S, Münz C, Feederle R, Delecluse HJ. Spontaneous lytic replication and epitheliotropism define an Epstein-Barr virus strain found in carcinomas. *Cell Rep.* 2013; 5:458–470.
  13. Fish KN, Stenglein SG, Ibanez C, Nelson JA. Cytomegalovirus persistence in macrophages and endothelial cells. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1995; 99:34–40.
  14. Belzile JP, Stark TJ, Yeo GW, Spector DH. Human cytomegalovirus infection of human embryonic stem cell-derived primitive neural stem cells is restricted at several steps but leads to the persistence of viral DNA. *J. Virol.* 2014; 88:4021–4039.
  15. Taylor-Wiedeman J, Sissons P, Sinclair J. Induction of endogenous human cytomegalovirus gene expression after differentiation of monocytes from healthy carriers. *J. Virol.* 1994; 68:1597–1604.
  16. Tsai K, Messick TE, Lieberman PM. Disruption of host antiviral resistances by gammaherpesvirus tegument proteins with homology to the FGARAT purine biosynthesis enzyme. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 14:30–40.
  17. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10:878–889.
  18. Poole E, Sinclair J. Sleepless latency of human cytomegalovirus. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.).* 2015; 204:421–429.
  19. Gullo C, Low WK, Teoh G. Association of Epstein-Barr virus with nasopharyngeal carcinoma and current status of development of cancer-derived cell lines. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2008; 37:769–777.
  20. Camarena V, Kobayashi M, Kim JY, Roehm P, Perez R, Gardner J, Wilson AC, Mohr I, Chao MV. Nature and duration of growth factor signaling through receptor tyrosine kinases regulates HSV-1 latency in neurons. *Cell Host Microbe.* 2010; 8:320–330
  21. Uppal T, Banerjee S, Sun Z, Verma SC, Robertson ES. KSHV LANA—the master regulator of KSHV latency. *Viruses.* 2014; 6:4961–4998.
  22. Frappier L. Ebna1. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 391:3–34.
  23. McBride AA. The papillomavirus E2 proteins. *Virology.* 2013; 445:57–79.

24. Tarrant-Elorza M, Rossetto CC, Pari GS. Maintenance and replication of the human cytomegalovirus genome during latency. *Cell Host Microbe*. 2014; 16:43–54.
25. Gennart I, Coupeau D, Pejaković S, Laurent S, Rasschaert D, Muylkens B. Marek's disease: genetic regulation of gallid herpesvirus 2 infection and latency. *Vet. J.* 2015; 205:339–348.
26. Kaufer BB, Jarosinski KW, Osterrieder N. Herpesvirus telomeric repeats facilitate genomic integration into host telomeres and mobilization of viral DNA during reactivation. *J. Exp. Med.* 2011; 208:605–615.
27. Greco A, Fester N, Engel AT, Kaufer BB. Role of the short telomeric repeat region in Marek's disease virus replication, genomic integration, and lymphomagenesis. *J. Virol.* 2014; 88:14138–14147.
28. Everett RD, Chelbi-Alix MK. PML and PML nuclear bodies: implications in antiviral defence. *Biochimie*. 2007; 89:819–830.
29. Boutell C, Everett RD. Regulation of alphaherpesvirus infections by the ICP0 family of proteins. *J. Gen. Virol.* 2013; 94:465–481.
30. Saffert RT, Kalejta RF. Inactivating a cellular intrinsic immune defense mediated by Daxx is the mechanism through which the human cytomegalovirus pp71 protein stimulates viral immediate-early gene expression. *J. Virol.* 2006; 80:3863–3871.
31. Saffert RT, Kalejta RF. Human cytomegalovirus gene expression is silenced by Daxx-mediated intrinsic immune defense in model latent infections established in vitro. *J. Virol.* 2007; 81:9109–9120.
32. Tsai K, Chan L, Gibeault R, Conn K, Dheekollu J, Domsic J, Marmorstein R, Schang LM, Lieberman PM. Viral reprogramming of the Daxx histone H3.3 chaperone during early Epstein-Barr virus infection. *J. Virol.* 2014; 88:14350–14363.
33. Kristie TM. Dynamic modulation of HSV chromatin drives initiation of infection and provides targets for epigenetic therapies. *Virology*. 2015; 479–480:555–561.
34. Arbuckle JH, Kristie TM. Epigenetic repression of herpes simplex virus infection by the nucleosome remodeler CHD3. *MBio*. 2014; 5:e01027-13.
35. Roizman B, Zhou G, Du T. Checkpoints in productive and latent infections with herpes simplex virus 1: conceptualization of the issues. *J. Neurovirol.* 2011; 17:512–517.

36. Lee N, Moss WN, Yario TA, Steitz JA. EBV noncoding RNA binds nascent RNA to drive host PAX5 to viral DNA. *Cell*. 2015a; 160:607–618.
37. Toth Z, Brulois K, Lee HR, Izumiya Y, Tepper C, Kung HJ, Jung JU. Biphasic euchromatin-toheterochromatin transition on the KSHV genome following de novo infection. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003813.
38. Allday MJ. EBV finds a polycomb-mediated, epigenetic solution to the problem of oncogenic stress responses triggered by infection. *Front. Genet*. 2013; 4:212.
39. Abraham CG, Kulesza CA. Polycomb repressive complex 2 silences human cytomegalovirus transcription in quiescent infection models. *J. Virol*. 2013; 87:13193–13205.
40. Cliffe AR, Coen DM, Knipe DM. Kinetics of facultative heterochromatin and polycomb group protein association with the herpes simplex viral genome during establishment of latent infection. *MBio*. 2013; 4:e00590-12.
41. Hyland PL, McDade SS, McCloskey R, Dickson GJ, Arthur K, McCance DJ, Patel D. Evidence for alteration of EZH2, BMI1, and KDM6A and epigenetic reprogramming in human papillomavirus type 16 E6/E7-expressing keratinocytes. *J. Virol*. 2011; 85:10999–11006.
42. Matsuda Y, Kobayashi-Ishihara M, Fujikawa D, Ishida T, Watanabe T, Yamagishi M. Epigenetic heterogeneity in HIV-1 latency establishment. *Sci. Rep*. 2015; 5:7701.
43. Rowe HM, Jakobsson J, Mesnard D, Rougemont J, Reynard S, Aktas T, Maillard PV, LayardLiesching H, Verp S, Marquis J, et al. KAP1 controls endogenous retroviruses in embryonic stem cells. *Nature*. 2010; 463:237–240.
44. Allouch A, Di Primio C, Alpi E, Lusic M, Arosio D, Giacca M, Cereseto A. The TRIM family protein KAP1 inhibits HIV-1 integration. *Cell Host Microbe*. 2011; 9:484–495.
45. King CA, Li X, Barbachano-Guerrero A, Bhaduri-McIntosh S. STAT3 regulates lytic activation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J. Virol*. 2015; 89:11347–11355.
46. Bentz GL, Moss CR 2nd, Whitehurst CB, Moody CA, Pagano JS. LMP1-Induced Sumoylation Influences the Maintenance of Epstein-Barr Virus Latency through KAP1. *J. Virol*. 2015; 89:7465–7477.

47. Rauwel B, Jang SM, Cassano M, Kapopoulou A, Barde I, Trono D. Release of human cytomegalovirus from latency by a KAP1/TRIM28 phosphorylation switch. *eLife*. 2015; 4.
48. Pentland I, Parish JL. Targeting CTCF to control virus gene expression: a common theme amongst diverse DNA viruses. *Viruses*. 2015; 7:3574–3585.
49. Hammerschmidt W. The epigenetic life cycle of Epstein-Barr virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390:103–117.
50. Shamay M, Krithivas A, Zhang J, Hayward SD. Recruitment of the de novo DNA methyltransferase Dnmt3a by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103:14554–14559.
51. Pinzone MR, Cacopardo B, Condorelli F, Di Rosa M, Nunnari G. Sirtuin-1 and HIV-1: an overview. *Curr. Drug Targets*. 2013; 14:648–652.
52. Li WY, Ren JH, Tao NN, Ran LK, Chen X, Zhou HZ, Liu B, Li XS, Huang AL, Chen J. The SIRT1 inhibitor, nicotinamide, inhibits hepatitis B virus replication in vitro and in vivo. *Arch. Virol.* 2015; 161:621–630.
53. Tang HM, Gao WW, Chan CP, Cheng Y, Deng JJ, Yuen KS, Iha H, Jin DY. SIRT1 suppresses human tcell leukemia virus type 1 transcription. *J. Virol.* 2015; 89:8623–8631.
54. Li Q, He M, Zhou F, Ye F, Gao SJ. Activation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) by inhibitors of class III histone deacetylases: identification of sirtuin 1 as a regulator of the KSHV life cycle. *J. Virol.* 2014; 88:6355–6367.
55. Kwon HS, Ott M. The ups and downs of SIRT1. *Trends Biochem. Sci.* 2008; 33:517–525.
56. Wang QY, Zhou C, Johnson KE, Colgrove RC, Coen DM, Knipe DM. Herpesviral latency-associated transcript gene promotes assembly of heterochromatin on viral lytic-gene promoters in latent infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102:16055–16059.
57. Inman M, Perng GC, Henderson G, Ghiasi H, Nesburn AB, Wechsler SL, Jones C. Region of herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript sufficient for wild-type spontaneous reactivation promotes cell survival in tissue culture. *J. Virol.* 2001; 75:3636–3646.
58. Grey F. Role of microRNAs in herpesvirus latency and persistence. *J. Gen. Virol.* 2015; 96:739–751.

59. Jung YJ, Choi H, Kim H, Lee SK. MicroRNA miR-BART20-5p stabilizes Epstein-Barr virus latency by directly targeting BZLF1 and BRLF1. *J. Virol.* 2014; 88:9027–9037.
60. O'Connor CM, Vanicek J, Murphy EA. Host microRNA regulation of human cytomegalovirus immediate early protein translation promotes viral latency. *J. Virol.* 2014; 88:5524–5532.
61. Qin Q, Penkert RR, Kalejta RF. Heterologous viral promoters incorporated into the human cytomegalovirus genome are silenced during experimental latency. *J. Virol.* 2013; 87:9886–9894.
62. Saffert RT, Penkert RR, Kalejta RF. Cellular and viral control over the initial events of human cytomegalovirus experimental latency in CD34+ cells. *J. Virol.* 2010; 84:5594–5604.
63. Kim JY, Mandarino A, Chao MV, Mohr I, Wilson AC. Transient reversal of episome silencing precedes VP16-dependent transcription during reactivation of latent HSV-1 in neurons. *PLoS Pathog.* 2012; 8:e1002540.
64. Hill JM, Quenelle DC, Cardin RD, Vogel JL, Clement C, Bravo FJ, Foster TP, Bosch-Marce M, Raja P, Lee JS, et al. Inhibition of LSD1 reduces herpesvirus infection, shedding, and recurrence by promoting epigenetic suppression of viral genomes. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6:265ra169.
65. Shirakawa K, Chavez L, Hakre S, Calvanese V, Verdin E. Reactivation of latent HIV by histone deacetylase inhibitors. *Trends Microbiol.* 2013; 21:277–285.
66. Weekes MP, Tan SY, Poole E, Talbot S, Antrobus R, Smith DL, Montag C, Gygi SP, Sinclair JH, Lehner PJ. Latency-associated degradation of the MRP1 drug transporter during latent human cytomegalovirus infection. *Science.* 2013; 340:199–202.
67. Saayman S, Roberts TC, Morris KV, Weinberg MS. HIV Latency and the noncoding RNA therapeutic landscape. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 848:169–189.

