

·信息研究·

DNA修复基因和EB病毒的交互作用与鼻咽癌易感性初步研究

苏伟扬¹, 黄珂⁴, 左晓宇¹, 郝元涛¹, 贾卫华², 饶绍奇^{1,3*}

(1.中山大学公共卫生学院,广东 广州 510080;2.中山大学肿瘤防治中心实验研究部 广东 广州 510060;

3.广东医学院公共卫生学院,广东 东莞 523808;4.广州血液中心输血研究所,广东 广州 510095)

摘要:【目的】探讨在鼻咽癌群体中DNA修复基因与EB病毒的交互作用。【方法】选取广东地区以广东话为主要语言的人群建立匹配的鼻咽癌病例和健康对照(病例/对照=755/755),收集其临床流行病学资料,采集外周血样并进行EB病毒抗体检测和SNP基因型分型。利用决策森林方法,分析DNA修复通路104个基因中768个SNP位点和EB病毒在鼻咽癌中的交互作用。【结果】MDC1、ATM、GTF2H4、MLH1、RAD51L1、XPC、GTF2H1与EB病毒的交互作用达到Bonferroni多重检验校正的显著性水准(0.05),*P*值皆<0.001;其鼻咽癌患病风险比OR(95%CI)分别为15.97(4.17~61.11)、11.32(7.22~25.45)、15.94(4.17~64.01)、5.38(4.88~6.74)、151.47(53.79~380.39)、40.92(15.09~112.67)和142.38(53.38~377.5)。进一步生物信息学基因网络分析表明,这些基因可能通过影响EB病毒DNA复制过程等多种直接或间接的方式,改变广东人群鼻咽癌的易感性。【结论】EB病毒与修复基因的交互作用可能是鼻咽癌的另一重要的易感性机制。

关键词:鼻咽癌;DNA修复基因;EB病毒;基因环境互作;易感性

中图分类号:R739

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2011)06-0828-06

Interactions between DNA-repair Genes and Epstein-Barr Virus Associated with the Susceptibility of Nasopharyngeal Carcinoma: A Primary Study

SU Wei-yang¹, HUANG Ke⁴, ZUO Xiao-yu¹, HAO Yuan-tao¹, JIA Wei-hua², RAO Shao-qi^{1,3*}

(1. School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Experimental Research, Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 3. School of Public Health, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China; 4. Institute of Blood Transfusion of Guangzhou Blood Center, Guangzhou 510095, China)

Abstract: 【Objective】To explore the interactions between DNA-repair genes and EBV in nasopharyngeal carcinoma. 【Method】A matched case and control design (case/control = 755/755) was constructed for the population who were mainly speaking Cantonese in Guangdong Province. Clinical epidemiological data were collected, and their peripheral blood samples were subjected to EBV antibody test and SNP genotyping. Analysis of interactions between DNA-repair genes (168 tagging SNPs located in 104 genes involved in DNA repair pathways) and EBV was implemented by using the ensemble decision forest method. 【Results】The interactions between MDC1, ATM, GTF2H4, MLH1, RAD51L1, XPC, GTF2H1, and EBV were statistically significant after Bonferroni adjustment, with all *P* values < 0.001. Their OR (95%CI) values were 15.97 (4.17–61.11), 11.32 (7.22–25.45), 15.94 (4.17–64.01), 5.38 (4.88–6.74), 151.47 (53.79–380.39), 40.92 (15.09–112.67) and 142.38 (53.38–377.5), respectively. Further bioinformatics gene network analysis revealed that these genes might modify predisposition to nasopharyngeal carcinoma in the Guangdong population via

收稿日期:2011-04-08

基金项目:国家自然科学基金(31071166);广东省自然科学基金(8251008901000007);广东省科技计划攻关项目(2009A030301004);教育部留学回国人员科研启动基金;中山大学实验室开放基金项目(KF200913)

作者简介:苏伟扬,流行病与卫生统计学硕士,E-mail: wilsonsu@163.com; *通信作者:饶绍奇,博士,教授,E-mail: raoshaoq@gdmc.edu.cn

imposing an impact on the DNA replication of EBV or in other ways that are direct or indirect. 【Conclusion】 The interactions between DNA repair genes and EBV might be another important mechanism for the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; DNA repair genes; EBV; gene-environment interaction; susceptibility

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2011, 32(6): 828-833]

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是一种高发于我国南方地区的恶性肿瘤^[1]。以往对 NPC 发病机制的研究已揭示其发生发展是多基因、多环境危险因素以及基因-基因、基因-环境危险因素交互作用的结果^[2]。其中, EB 病毒的感染被认为是最重要的环境危险因素之一^[3]。EB 病毒核壳抗原抗体与早期抗原抗体, 即 VCA-IgA 和 EA-IgA 的水平在 NPC 患者血清中显著升高。研究表明^[4], 全世界范围内 NPC 患者血清中 VCA-IgA 阳性率高达 90% 以上, 而正常人的阳性率仅为 5% 左右; EA-IgA 抗体在 NPC 病人中的阳性率为 73%。这提示通过 EB 病毒的血清学诊断, 有较大可能筛选出 NPC 早期患者。但 EB 病毒并不是 NPC 的唯一致病因素, 某些基因也可以通过与 EB 病毒交互作用影响人群对 NPC 的易感性。DNA 修复相关基因与 NPC 关系的研究从 2003 年开始受到关注, Cho 等^[5]发表第一篇 DNA 修复相关基因与 NPC 易感性关系的文章, 发现同时携带 DNA 修复基因 hOGG1 和 XRCC1 的人群 NPC 患病风险是一般人群的 3 倍。Daoud 等^[6]研究发现, EB 病毒感染相关的肿瘤蛋白 LMP1 (潜伏膜蛋白 1) 会阻断 DNA 的正常修复, 导致上皮细胞发生癌变。LMP1 还可以解除由 DNA 受损引起的信号转导管制^[7], EB 病毒核心抗原 (EBNA1) 可以引起活性氧的感应^[8]。这些研究都表明, EB 病毒感染可以加剧 DNA 的损伤, 若同时存在某些修复相关基因的缺陷可能会提高个体对 NPC 的易感性, 即 EB 病毒与修复基因的互作, 可能是 NPC 易感性的另一重要机制。目前大多数 NPC 相关基因的研究都是基于单基因关联分析的模式, 而关于 NPC 发生过程中多基因间的交互作用及基因-环境因素间交互作用的研究甚少。基于 SNP 数据的基因交互作用分析方法大致可以分为两大类: 基于模型的方法 (如 Logistic 回归) 和不依赖模型的分析方法, 如决策森林等。本研究拟利用本课题组之前自行研制的集成决策森林分析方法^[9], 对一套包含鼻咽癌修复相关基因 SNP 位点与 EB 病毒感染情况的数据进行分析, 揭示 NPC 易感性的分子机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象及数据

研究对象包括 755 例确诊的 NPC 患者以及 755 例健康对照。两组在年龄、性别、地域以及种族等方面进行了匹配。经统计检验, 两组间 4 项基线资料差异均不显著 ($P > 0.05$)。病例由中山大学肿瘤防治中心于 2005 年 10 月至 2007 年 10 月收集, 同一期间, 健康对照由广东省 19 个地区的体检中心招募而来。分别采集病例和对照的外周血样进行 EB 病毒感染抗体检测。组学数据包含 5 条基因修复通路的 104 个 DNA 修复基因 768 个 SNP 位点, 并进行 SNP 基因型分型。

1.2 数据预处理

利用 EM 算法对缺失的基因型数据进行填补, 并剔除对处理后缺失比例仍大于 8% 的位点。同时剔除对照中不满足哈迪-温伯格平衡检验的位点。应用我们之前研制的决策森林分析方法^[9]对上述处理后的候选 SNP 位点和环境变量 (EB 病毒) 进行初筛。假设在决策森林的构建过程中, 如果某变量被用于建立更多的树, 而且其在树中的位置更为靠近根节点, 则认为该变量对疾病更为重要, 利用文献^[9]中提出的 SW_i 指标描述变量 i 在 m 棵树中的贡献之和, 计算如下:

$$SW_i = \sum_{k=1}^m SW_i^k = \sum_{k=1}^m 2^{d_i^k+1} \quad (1)$$

SW_i^k 代表变量 i 在第 k 棵树中的贡献, 该指标与变量 i 在第 k 棵树中所位于的节点深度 d 有关。利用自举法 (Bootstrap) 得到 SW 经验分布。由于变量初筛的目的是压缩数据维度, 便于分析基因和 EB 病毒的交互作用, 因此, 我们放宽变量入选的标准, 选取 $\alpha = 0.05$ 作为显著性水平, 而未做多重检验校正。

1.3 基因-环境互作分析

应用 HelixTree 软件, 对预处理后的数据构建决策森林。利用递归分割法建立决策树, 用基尼指数度量决策树节点的纯度并由此控制树的生长。

基尼指数越小,节点的纯度越高。若当前节点的分支已经不能再提高节点纯度,即基尼指数不再减小,决策树则停止生长。以上建树过程不断重复,从而构建决策森林。应用 $PW^{[9]}$ 指标计算变量对子出现在同一条决策路径(即处于一棵决策树中的同一条分支)的频率,评价变量对子间的交互作用强度。 PW_{ij} 指标是变量 i 和变量 j 组成的变量对子在 m 棵树的所有决策路径中同时出现的频率,即:

$$PW_{ij} = \sum_{k=1}^m \sum_{l=1}^{m_k} PW_{ij}^{kl} \quad (2)$$

$$PW_{ij}^{kl} = \begin{cases} 1, & \text{若变量 } i \text{ 和变量 } j \text{ 同时出现在第 } k \text{ 棵树的第 } l \text{ 条路径} \\ 0, & \text{其他} \end{cases}$$

m_k 表示第 k 棵树中所有决策路径的数目。同样利用自举法(Bootstrap)得到 PW 经验分布。为了控制多重检验造成的假阳性,我们选择 Bonferroni 方法对显著性水准进行校正,从而确定 PW 的保守界值,即选取 $\alpha' = \alpha/m$ 作为显著性水准,其中 m 为接受检验的变量对子总数。我们进一步利用文献^[10]提出的方法对存在显著交互作用对子的患病风险比(OR)进行了估计,具体计算方法如图 1, G_i 的基因型 {AA} 和环境因素 E_i 的非暴露状态(-)形成一条决策路径,他们联合定义了一个低风险的群体,经列联表计算得出:风险比(OR)=0.63; $P=0.002$ 。而基因-EB 病毒互作患病风险比也可采用类似的方法进行计算。

1.4 构建 NPC 特异性基因-EB 病毒交互网络

将决策森林中提取出的 SNP-EB 对子转换成对应的基因-EB 互作对子,利用 PathwayAssist 软件分别对各个互作对子进行分析,以 EB 病毒作为中心,与其互作的基因变量(互作中介介质)与之相连,构建一个无权重的疾病特异性基因-EB 病毒交互作用网络。

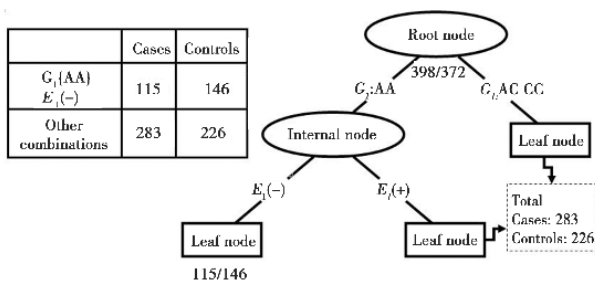


图 1 决策树方法分析基因-环境因素交互效应示意图

Fig.1 Application of a tree model to detect the gene-environment interaction

(Below the nodes are numbers of cases and controls)

2 结 果

2.1 数据预处理

经处理,最终共有 689 个变量进入后续分析。利用 SW 指标进行初筛,最终得到 19 个鼻咽癌相关变量,即 2 个 EB 病毒相关变量 (EA-IgA 和 VCA-IgA), 12 个基因 17 个 SNP 位点,包括 MDC1 (rs10947087)、GTF2H4(rs3218822)、ATM(rs4987876)、MLH1 (rs1799977、rs2286940)、RAD51L1(rs2588830、rs12432392、rs960906、rs2038656)、XPC(rs1350344)、XRCC4(rs17205706)、GTF2H1(rs4150530)、TP53BP1 (rs12592757)、MNAT1(rs4151413、rs12590768)、OGG1 (rs293795) 和 GTF2H3 (rs4930737)。

2.2 构建 NPC 相关决策森林

应用 Helixtree 软件进行 5 倍交叉证实的重复抽样,我们将鼻咽癌病例和健康对照随机地分成样本量大致相等的 5 个没有重叠的部分,分别用 $D_i, N_i (i=1, 2, \dots, 5)$ 和 $D_i, N_i (i=1, 2, \dots, 5)$ 表示鼻咽癌病例和健康对照。 D_i 与 N_i 之间的组合构成了 25 组训练集和测试集对子,以上过程重复 200 次,共得到 5000 个训练集和测试集。分别对每一个训练集构建决策树,利用测试集对决策树的判别效果进行评估,以上过程不断重复,最终建立了由 5000 棵树构成的 NPC 相关决策森林。

2.3 识别 NPC 显著相关变量互作对子

采用 Bonferroni 校正的显著性水准,由 PW 指标鉴定出 12 对 NPC 显著相关基因-EB 病毒互作变量对子, $\alpha' = \alpha/m$, m 为数据预处理后可能的变量对子总数,即 $m = 19 * (19-1)/2 = 171$, $\alpha' = 0.05/171 = 2.92 \times 10^{-4}$ 。如表 1 所示,由 PW 指标(PW 界值为 0.0080, $P = 2.50 \times 10^{-4}$)识别 12 对 NPC 相关基因-EB 病毒互作对子中,共包括了 7 个基因的 8 个 SNP 位点和 2 个环境变量。在利用文献^[10]的方法估计互作对子的患病风险比值比(OR)过程中,得到了 9 对对子的 OR 及其 95%CI,其中最大值是 EA-IgA 与 rs2588830(RAD51L1)的互作 OR,达 151.47 (53.79~380.39),最小值是 VCA-IgA 与 rs1799977 (MLH1) 的互作 OR,为 5.38 (4.88~6.74),另外 3 对对子,VCA-IgA 与 rs10947087 (MDC1),VCA-IgA 与 rs3218822 (GTF2H4),和 VCA-IgA 与 rs4150530(GTF2H1)的 OR 则由于数据的稀疏性,导致无法计算获得。

表 1 利用决策森林识别出 NPC 显著相关变量交互作用对子

Table 1 Interaction pairs between DNA-repair genes and EBV in NPC using ensemble decision forest method

Pair	EBV	SNP (Gene)	PW	P (Bootstrap)	OR (95%CI) ¹⁾
1	EA-IgA	rs10947087 (MDC1)	0.0753	7.62×10^{-4}	15.97 (4.17-61.11)
2	EA-IgA	rs4987876 (ATM)	0.0618	8.20×10^{-4}	11.32 (7.22-25.45)
3	EA-IgA	rs3218822 (GTF2H4)	0.0603	8.55×10^{-4}	15.94 (4.17-64.01)
4	VCA-IgA	rs10947087 (MDC1)	0.0445	9.03×10^{-4}	—
5	VCA-IgA	rs3218822 (GTF2H4)	0.0420	9.30×10^{-4}	—
6	VCA-IgA	rs1799977 (MLH1)	0.0160	1.52×10^{-4}	5.38 (4.88-6.74)
7	EA-IgA	rs2588830 (RAD51L1)	0.0141	1.80×10^{-4}	151.47 (53.79-380.39)
8	EA-IgA	rs12432392 (RAD51L1)	0.0120	1.91×10^{-4}	120.08 (16.53-872.30)
9	EA-IgA	rs1350344 (XPC)	0.0094	2.20×10^{-4}	40.92 (15.09-112.67)
10	EA-IgA	rs4150530 (GTF2H1)	0.0086	2.40×10^{-4}	142.38 (53.38-377.5)
11	VCA-IgA	rs4150530 (GTF2H1)	0.0085	2.42×10^{-4}	—
12	EA-IgA	rs1799977 (MLH1)	0.0082	2.50×10^{-4}	142.56 (53.19-376.15)

Bonferroni adjusted level of significance $\alpha' = 2.92 \times 10^{-4}$. 1)The OR, 95%CI and P-value were calculated by Fisher exact test. “—” indicated some of the OR values cannot be calculated due to the sparseness of the data.

2.4 构建 NPC 特异性基因-EB 病毒交互作用网络

根据 SNP 与基因间的对应关系，应用 PathwayAssist 软件挖掘交互作用机制并通过对以往相关文献的学习，构建一个没有权重的 NPC 特异性基因-EB 病毒互作网络图(图 2)：实线相连

的基因和 EB 病毒可能通过一定的中间环节存在交互作用从而影响 NPC 的易感性。如 MDC1 与 EBV 的交互作用以 TP53BP1 作为中介，XPC 与 EBV 的交互作用以 BFLF4 激酶作为过渡。从图 2 还可看出修复基因可能参与的生物过程（图中虚

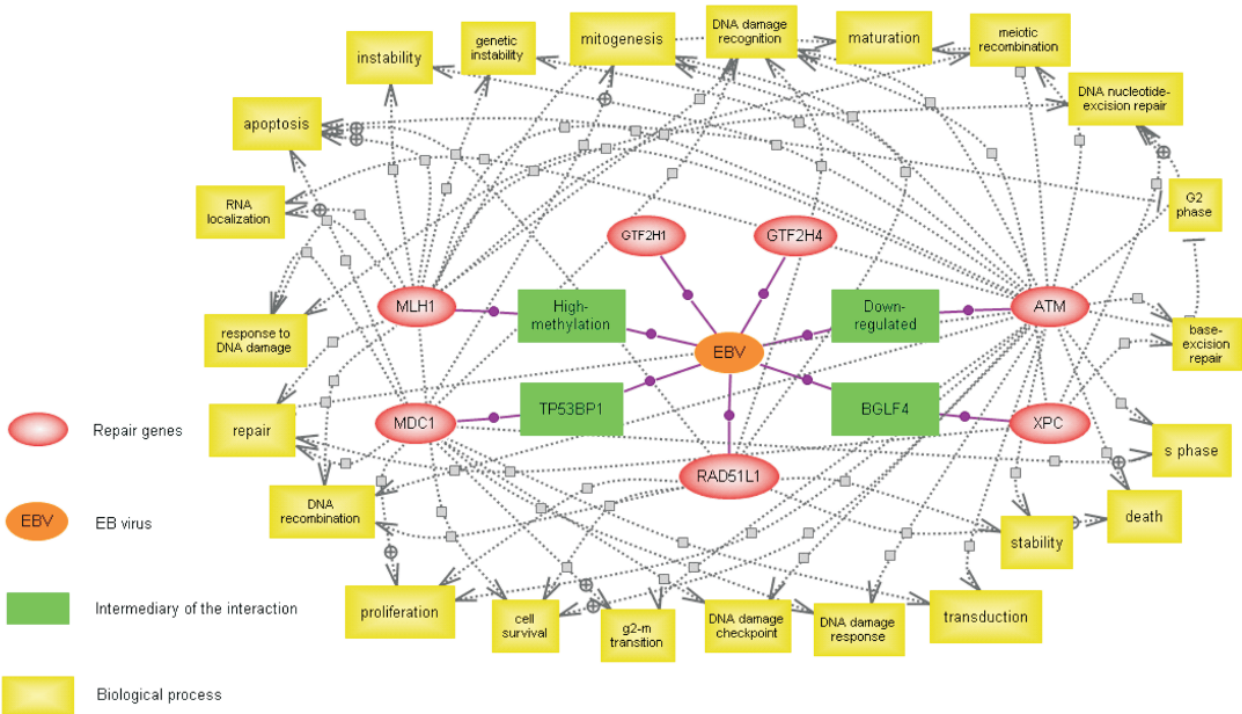


图 2 NPC 特异性基因环境(EB 病毒)互作网络图
Fig.2 NPC specific gene-environment (EBV) interaction network

线相连)。其中,除了 GTF2H4 和 GTF2H1 外,其余的基因均参与了 DNA 重组, DNA 损伤识别, 有丝分裂等生物过程, 而这些生物过程与肿瘤发生相关的 DNA 损伤修复机制有密切的联系。EB 病毒与这些基因的交互作用也有可能作为这些生物过程的一部分影响 NPC 的易感性。

3 讨 论

MDC1 是参与 DNA 损伤后细胞应答通路的重要成分^[11], 与很多肿瘤的发生息息相关^[12]。MDC1 与另一修复基因 TP53BP1 存在交互作用, 而 TP53BP1 的表达产物与 EB 病毒的复制相关^[13]。ATM 是 DNA 损伤的重要效应基因之一, EBV 能够通过降低 NPC 细胞中 ATM 基因的表达, 从而降低这些细胞对某些类型(如 γ -irradiation-induced) DNA 损伤的抵抗力, 即 EBV 影响下 (Down-regulated) 的 ATM 功能失调可能是引发 NPC 的机制之一^[14]。MLH1 是 DNA 错配修复基因家族成员, 其变异可使癌基因、抑癌基因的突变积累。Wong 等研究认为, hMLH1 基因发生突变或者启动子区高甲基化 (High-methylation) 使得 MLH1 与未分化 NPC 的发生有一定的关系^[15]。Yang 等^[16]发现, XPC 与 NPC 发生关系密切。有证据表明^[17], XPC 可能会影响 EB 病毒 BGLF4 激酶作用, 从而影响 EB 病毒的复制过程。即 XPC 与 EBV 的交互作用可能以 BFLF4 激酶为中介。RAD51L1 在 DNA 同源重组中发挥着重要的作用, Qin 等^[18]发现, RAD51L1 的表达在一定程度上影响 NPC 的发生。综上所述, MDC1、ATM、MLH1、XPC 和 EB 病毒的交互作用方式可以在之前的一些研究中找到线索。但有关其他几个修复基因和 EB 病毒的交互作用对 NPC 易感性影响则尚且缺乏研究。根据图 2 的结果, RAD51L1 与其他修复基因共同参与了某些与肿瘤发生相关的生物学过程(如 DNA 损伤修复反应), 我们可以假设其与 EB 病毒的交互作用不是直接的, 而是需要其他修复基因的共同参与。而对于 GTF2H4、GTF2H1 两个转录因子相关基因, 我们更倾向于怀疑其可能与启动子相关基因结合, 导致基因表达过程的调节障碍。

本研究的部分结果一定程度上得到前人研究成果的间接支持, 同时也提出了一些可能影响 NPC 易感性的修复基因与 EB 病毒间交互作用的

新假设, 为进一步揭示 NPC 基因与环境交互作用的潜在致病机制提供了线索。本研究识别出的基因-EB 病毒相互作用可能受一些潜在因素影响, 如基因与鼻咽癌或者基因与 EB 病毒之间存在强相关。本研究的单基因关联筛选暂未发现有强主效应的基因或 SNP, 这与研究报道的鼻咽癌微效多基因遗传模式相符。Shen 等^[19]提出了 DNA 修复基因的变异会影响健康人中 EB 病毒抗体的阳性率。但由于这方面的报道尚少, 且缺乏系统性的研究, 本研究暂不能排除修复基因与 EB 病毒间的关联性对结论的潜在影响。在挖掘基因-EB 病毒对子过程中, 可以进一步通过传统的列联表对 PW 识别出的 12 对基因-EB 病毒对子进行基因型风险比分析 (OR 值计算), 不但可验证 PW 指标的挖掘效果, 而且可以分析出高风险基因型-EB 病毒对子。由于篇幅所限, 我们未对不同基因型做进一步分析。由于本研究所利用的集成决策森林方法对变量的交互作用的评价还不够全面, 仅仅以对子在决策树的同一条决策路径中出现的频率作为对子选择的标准, 尚不能明确地建立变量之间的互作模型。设计一套可以系统地评价变量对子与疾病关联强度的指标, 如结合 PW 和 OR 等作为选取显著变量对子的标准, 可能会使结果更容易被人们所理解。

DNA 修复系统可通过多种途径对由内外环境因素所导致的 DNA 损伤进行修复, 在维持个体遗传稳定性的过程中起着重要作用。DNA 修复受损可能是所有危险因素引起 NPC 的共同途径, 但也有各自的不同作用形式。本研究所用到的决策森林方法主要针对 EB 病毒与 DNA 相关修复基因之间的交互作用, 得出 EB 病毒-基因对子的交互作用影响 NPC 的易感性的结论。EB 病毒与修复通路相关基因之间交互作用可能将为 NPC 的病因研究提供新的方向, 并为最终彻底剖析 NPC 易感性的分子机制提供线索。

(致谢: 衷心感谢中山大学肿瘤防治中心的覃海德博士、刘智伟博士为本研究提出宝贵的意见; 感谢中山大学数学与计算机学院袁满琼硕士、中山大学公卫学院张凡同学在数据分析等方面为我们提供支持和帮助)

参考文献:

- [1] Jia WH, Huang QH, Liao J, et al. Trends in incidence

- and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20–25 year period (1978/1983–2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 178.
- [2] Lo KW, To KF, Huang DP. Focus on nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(5): 423–428.
- [3] Zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx[J]. *Nature*, 1970, 228(5276): 1056–1058.
- [4] Cho WC. Nasopharyngeal carcinoma: molecular biomarker discovery and progress [J]. *Mol Cancer*, 2007, 6:1.
- [5] Cho EY, Hildesheim A, Chen CJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma and genetic polymorphisms of DNA repair enzymes XRCC1 and hOGG1 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(10): 1100–1104.
- [6] Daoud J, Toumi N, Siala W, et al. Results of a prospective randomised trial comparing conventional radiotherapy to split course bifractionated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2007, 85(1): 17–23.
- [7] O’Nions J, Turner A, Craig R, et al. Epstein-Barr virus selectively deregulates DNA damage responses in normal B cells but has no detectable effect on regulation of the tumor suppressor p53 [J]. *J Virol*, 2006, 80(24): 12408–12413.
- [8] Gruhne B, Sompallae R, Marescotti D, et al. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7): 2313–2318.
- [9] Li C, Zhang G, Li X, et al. A systematic method for mapping multiple loci: an application to construct a genetic network for rheumatoid arthritis[J]. *Gene*, 2008, 408(1–2): 104–111.
- [10] Briollais L, Wang Y, Rajendram I, et al. Methodological issues in detecting gene-gene interactions in breast cancer susceptibility: a population-based study in Ontario [J]. *BMC Med*, 2007, 7, 5: 22.
- [11] Lou Z, Minter-Dykhouse K, Franco S, et al. MDC1 maintains genomic stability by participating in the amplification of ATM-dependent DNA damage signals [J]. *Mol Cell*, 2006, 21(2): 187–200.
- [12] Bartkova J, Horejsi Z, Sehested M, et al. DNA damage response mediators MDC1 and 53BP1: constitutive activation and aberrant loss in breast and lung cancer, but not in testicular germ cell tumours [J]. *Oncogene*, 2007, 26(53): 7414–7422.
- [13] Xie A, Hartlerode A, Stucki M, et al. Distinct roles of chromatin-associated proteins MDC1 and 53BP1 in mammalian double-strand break repair [J]. *Mol Cell*, 2007, 28(6): 1045–1057.
- [14] Bose S, Yap LF, Fung M, et al. The ATM tumour suppressor gene is down-regulated in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Pathol*, 2009, 217(3): 345–352.
- [15] Wong TS, Tang KC, Kwong DL, et al. Differential gene methylation in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(4): 869–874.
- [16] Yang ZH, Liang WB, Jia J, et al. The xeroderma pigmentosum group C gene polymorphisms and genetic susceptibility of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(3): 379–384.
- [17] Lu CC, Chen YC, Wang JT, et al. Xeroderma pigmentosum C is involved in Epstein-Barr virus DNA replication[J]. *J Gen Virol*, 2007, 88(pt12): 3234–3243.
- [18] Qin HD, Shugart YY, Bei JX, et al. Comprehensive pathway-based association study of DNA repair gene variants and the risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8): 3000–3008.
- [19] Shen GP, Pan QH, Hong MH, et al. Human genetic variants of homologous recombination repair genes first found to be associated with Epstein-Barr virus antibody titers in healthy Cantonese[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(6): 1459–1466.

(编辑 刘清海)