



贾卫华, 中山大学肿瘤防治中心二级教授、博士生导师, 肿瘤资源库主任, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室独立PI, 国家自然科学基金杰出青年科学基金获得者、中国青年女科学家奖获得者。长期致力于恶性肿瘤的风险预测、早期筛查、分子诊断及预后标志物的基础和转化应用研究, 成功鉴定了多个肿瘤遗传易感基因, 鉴定了多个高准确性的肿瘤早期诊断标志物且建立了检测方法, 并将其应用于临床和肿瘤高发人群, 在*Nat Genet*、*Lancet Respir Med*、*Nat Commun*、*J Natl Cancer Inst*等国际高水平杂志上发表文章100余篇, 申请专利19项, 主持国家科技重大专项、国家重点研发计划、国家自然科学基金国际合作等项目。研究成果获国家自然科学基金二等奖、国家科技进步奖二等奖等奖励。现任中国抗癌协会肿瘤样本整合研究专委会主任委员、中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会副主任委员、全国生物样本标准化技术委员会副主任委员、国际EB病毒及相关疾病研究协会委员, 创立广东省精准医学应用学会癌症早筛早诊分会。

鼻咽癌遗传易感基因的研究进展

王瞳旻¹ 贾雯慧² 贾卫华^{1,2*}

(¹华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060; ²中山大学公共卫生学院, 广州 510080)

摘要 鼻咽癌是一种起源于鼻咽黏膜上皮的恶性肿瘤, 与EB病毒感染密切相关, 高发于我国华南地区及东南亚等地。大量研究表明, 遗传因素在鼻咽癌的发病中发挥了重要作用。传统的候选基因研究和全基因组关联研究(GWAS)已经揭示了许多鼻咽癌遗传关联信号; 近年来, 高通量测序促进了鼻咽癌相关罕见变异的识别; 而表观基因组、转录组等技术的应用推动了后GWAS时代功能易感位点的发现, 进一步扩展了鼻咽癌易感基因谱; 同时, 在易感基因与EB病毒的互作上也取得了一些重要发现。该文将鼻咽癌的易感基因按照基因功能进行分类, 重点阐述人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)区域及非HLA区域的免疫相关基因、DNA损伤修复相关基因及肿瘤发生相关基因的常见与罕见变异, 并结合EB病毒感染这一关键致病因素, 探讨上述易感基因在鼻咽癌发生发展中的功能机制, 以期呈现鼻咽癌遗传易感的分子全景图谱, 深入揭示鼻咽癌病因, 进而为该领域未来的研究方向及应用, 如风险预警、遗传咨询、新靶点发现及药物研发等拓展新思路。

关键词 鼻咽癌; 遗传易感基因; EB病毒; 人类白细胞抗原; 多组学

收稿日期: 2024-12-03

接受日期: 2025-01-15

四大慢病重大专项(批准号: 2023ZD0501000)、国家自然科学基金面上项目(批准号: 82273705、82373656、82473703)、广州市青年科技人才托举工程项目(批准号: QT2024-030)、中山大学中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: 24ykgb002)和中山大学肿瘤防治中心青年人才提升计划(批准号: YTP-SYSUCC-0076)资助的课题

*通信作者。Tel: 020-87342327, E-mail: jiawh@sysucc.org.cn

Received: December 3, 2024 Accepted: January 15, 2025

This work is supported by the Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (Grant No.2023ZD0501000), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82273705, 82373656, 82473703), the Young Talent Support Project of Guangzhou Association for Science and Technology (Grant No.QT2024-030), the Fundamental Research Funds for the Central Universities, Sun Yat-sen University (Grant No.24ykgb002), and the Young Talents Program of Sun Yat-sen University Cancer Center (Grant No.YTP-SYSUCC-0076)

*Corresponding author. Tel: +86-20-87342327, E-mail: jiawh@sysucc.org.cn

The Advances of Genetic Susceptibility to Nasopharyngeal Carcinoma

WANG Tongmin¹, JIA Wenhui², JIA Weihua^{1,2*}

(¹State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; ²School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract NPC (nasopharyngeal carcinoma) is a malignancy originating from the epithelial cells of nasopharyngeal mucosa and is closely associated with EBV (Epstein-Barr virus) infection. It is predominantly prevalent in regions such as South China and Southeast Asia. Numerous studies have shown that genetic factor plays an important role in NPC development. Candidate gene studies and GWAS (genome-wide association studies) have identified many common variants associated with NPC risk, while recent advancements in high-throughput sequencing have facilitated the identification of rare variants involved in NPC carcinogenesis. Additionally, integration of GWAS data and other omics data such as epigenomics and transcriptomics has accelerated the discovery of functional variants, expanding the spectrum of susceptibility genes for NPC. Moreover, important findings have also emerged regarding the interactions between susceptibility genes and EBV and its role in NPC development. This article summarizes the common and rare variants of the NPC susceptibility genes by their biological functions, focusing on immune-related genes in the HLA (human leukocyte antigen) region and non-HLA regions, and other genes involved in DNA repair pathways and tumorigenesis-related pathways, thereby presenting a comprehensive molecular landscape of genetic susceptibility to NPC and suggesting future research direction such as risk prediction, genetic consultation, and discovery of novel therapeutic target.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; genetic susceptibility gene; Epstein-Barr virus; human leukocyte antigen; multi-omics

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种起源于鼻咽黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,发生部位多位于鼻咽顶壁和侧壁,尤其是咽隐窝区域^[1]。根据最新的世界癌症统计数据(GLOBOCAN 2022),全球鼻咽癌的新发病例达120 416人,占恶性肿瘤发病率的第23位,死亡病例达73 476人,占恶性肿瘤死亡率的第21位^[2]。鼻咽癌在大多数国家和地区较为罕见,但是在东南亚地区、非洲北部以及我国的华南地区异常高发,以我国广东省为代表,年龄别标化发病率高达24/10万^[3],因而鼻咽癌也被称为“广东癌”,对我国居民健康构成了严重威胁。由于鼻咽癌早期发病隐匿,缺乏典型的临床症状,超过70%的患者确诊时已进入中晚期,治疗效果不佳^[4],因此,深入解析鼻咽癌病因并制定精准防控策略,已成为亟待解决的公共卫生问题。

鼻咽癌发病是一个多阶段过程,涉及遗传因素、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染、环境危险因素暴露以及三者的交互作用。大量研究表明,遗传因素在鼻咽癌的发病中发挥了重要作用。除了鼻咽癌在

全球范围内显著的地理分布差异外,移民流行病学研究发现,移居美国的第二代和第三代华人,其鼻咽癌发病率明显高于当地白人^[5-6]。此外,鼻咽癌的发病呈现明显的家族聚集现象,10%的患者具有家族史,通过核心家系复合分离分析及大规模自然人群家系研究发现,患者一级亲属的鼻咽癌发病风险是普通人群的4~10倍,遗传度达61.30%~68.08%,这表明超过60%的鼻咽癌致病因素与遗传有关^[7-8]。除了遗传因素外,EB病毒感染是目前公认的另一个主要致病因素^[9-10]。在鼻咽癌的癌前病变及肿瘤细胞中,通常可检测到EBV DNA以及潜伏蛋白如EBNA1、LMP1和LMP2的表达^[11-13];相比于健康人群,鼻咽癌患者的外周血中EB病毒DNA载量升高,EBV抗体如VCA-IgA、EBNA1-IgA、P85-Ab的水平也显著升高^[14-16]。此外,环境及生活方式因素也在鼻咽癌的发生中发挥了重要作用。其中,吸烟是研究最为广泛的鼻咽癌危险因素之一^[17-20]。同时,其他鼻咽癌相关环境及生活方式因素还包括室内环境、饮酒、膳食(食用咸鱼等腌制

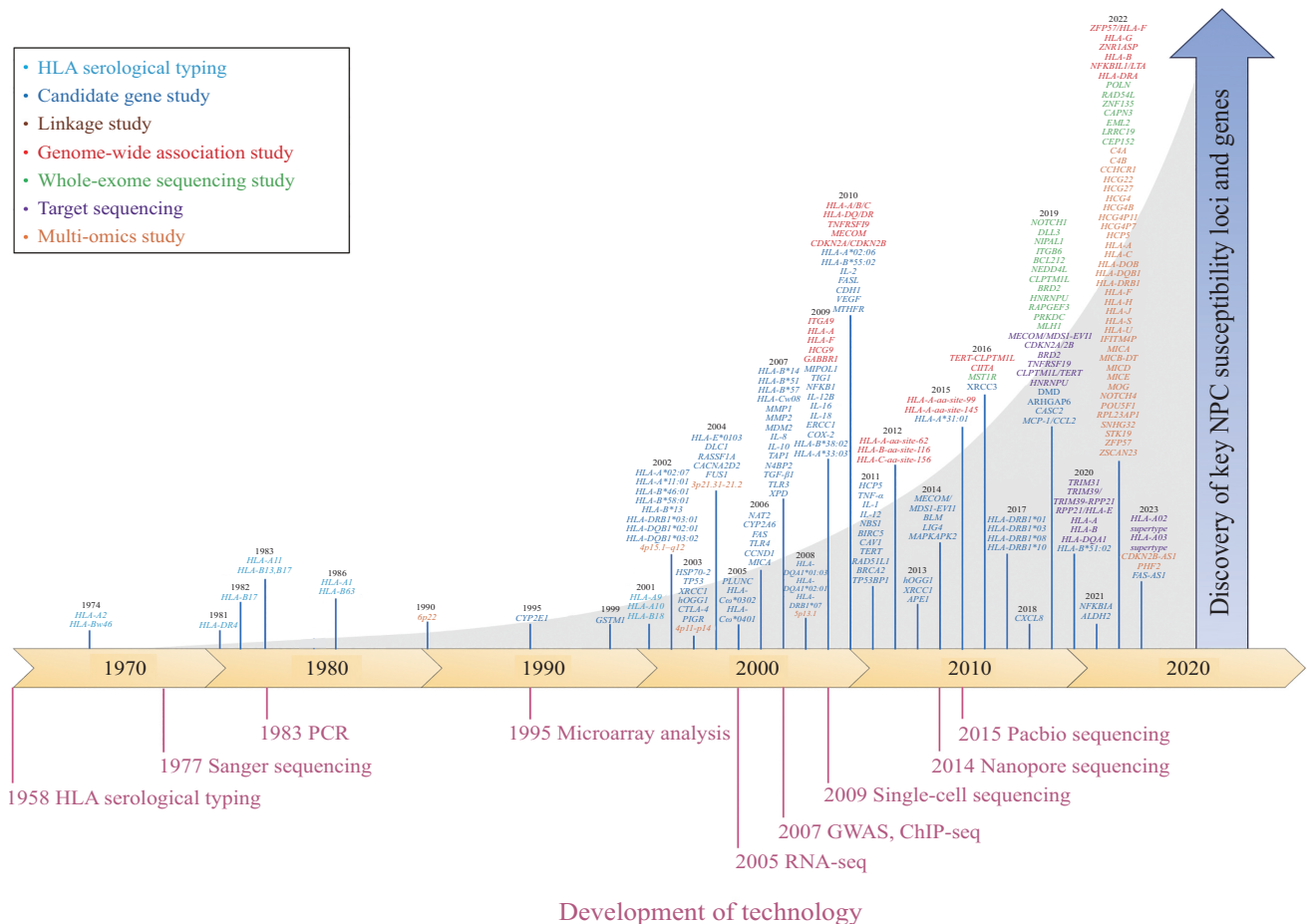


图1 鼻咽癌易感基因研究历程

Fig.1 Research progress on susceptibility genes for nasopharyngeal carcinoma

食品、新鲜蔬菜水果摄入不足)、口腔卫生健康及口腔微生态等^[21-25]。

经过半个多世纪的研究,鼻咽癌遗传变异的鉴定手段日趋成熟。在早期的鼻咽癌易感位点研究中,以Sanger测序等传统遗传学分析技术为基础的候选基因研究占据主要地位;基因芯片的广泛应用推动了基于家系的连锁分析(linkage study)^[26-31]和基于病例对照的全基因组关联研究(genome-wide association analysis, GWAS)^[32-39]的发展;而高通量基因组测序技术的兴起大大加速了鼻咽癌易感位点的发现^[40-44];进入后GWAS时代以来,转录组、表观基因组等多组学技术的广泛应用为筛选具有生物学意义的统计学关联,以及揭示遗传关联信号背后的分子生物学机制提供了全新的手段和视角(图1)。根据等位基因的人群频率,鼻咽癌易感位点可分为常见变异(最小等位基因频率>0.05)和低频/罕见变异(最小等位基因频率<0.05),这些常见低致病性位点[OR(odds ratio)通常小

于2]及罕见高致病性位点(OR通常大于2),共同解释了鼻咽癌的遗传易感现象。通过家系研究以及病例对照研究,将鼻咽癌的易感位点定位于3q26.2、5p15.33、6p22.1、6p21.32、9p21.3、9p22.33、13q12.12等区域,这些易感位点或通过改变氨基酸直接影响蛋白编码,或通过调控转录调控元件的活性影响基因表达,从而参与疾病发生发展。本文将根据鼻咽癌易感基因的功能进行分类,重点阐述人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)区域及非HLA区域的免疫相关基因、DNA损伤修复相关基因及肿瘤发生相关基因的常见及罕见变异,并结合遗传因素与EB病毒感染以及环境危险因素的相互作用,探讨它们在鼻咽癌发生发展中的功能机制,以及在疾病个体化预防中的应用前景,以期呈现鼻咽癌遗传易感的分子全景图谱(图2)。

1 HLA

HLA等免疫相关基因在鼻咽癌易感基因研究

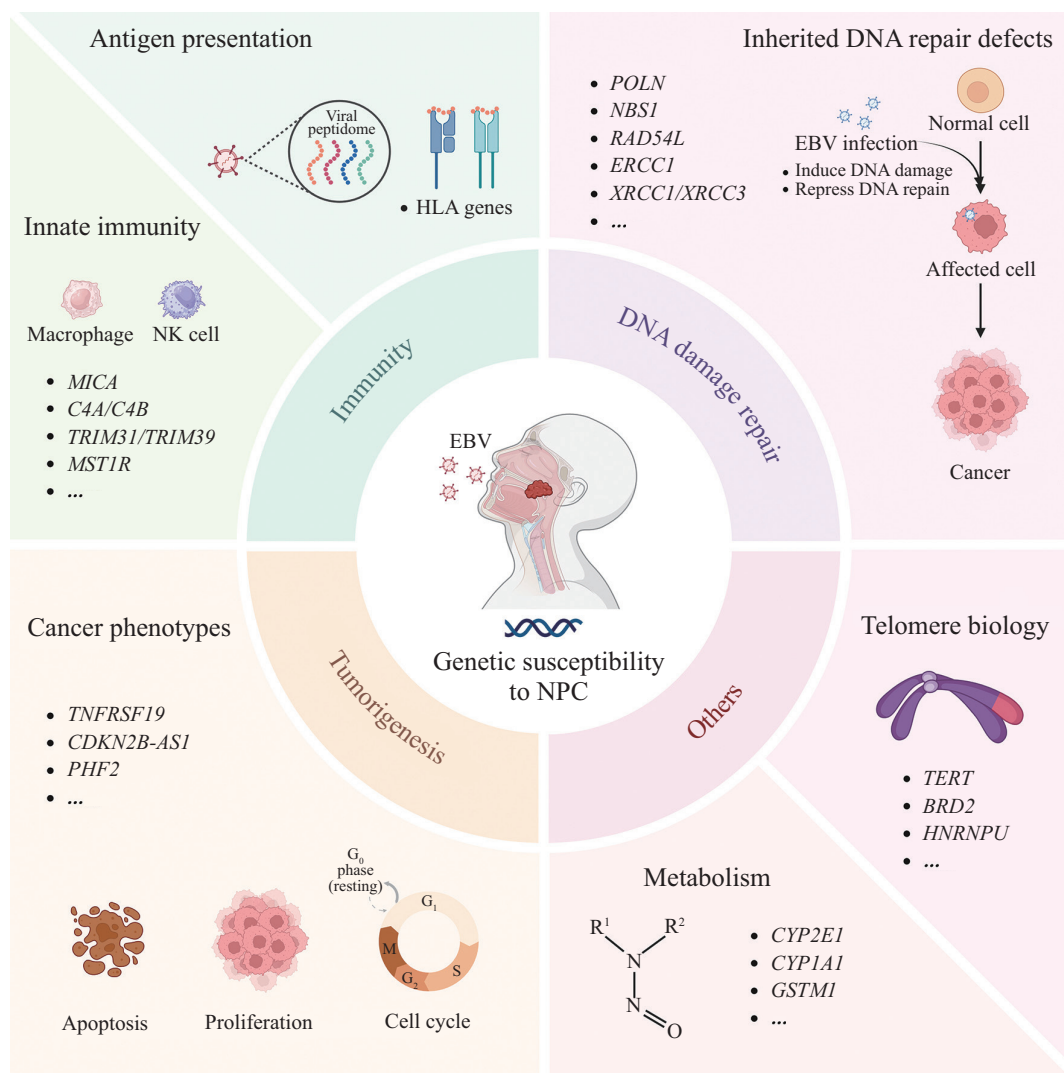


图2 易感基因在鼻咽癌发生中的作用机制(该图在BioRender.com绘制)

Fig.2 The role of susceptibility genes in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (this figure was created in BioRender.com)

中是最受关注也是最为明确的一类基因,推测该类基因的关联可能与EB病毒感染这一重要病因密切相关。HLA基因主要包括经典的HLA I类分子(*HLA-A/B/C*)和II类分子(*HLA-DP/DQ/DR*),其中,I类分子主要表达于几乎所有有核细胞的表面,负责将内源性抗原(如病毒蛋白)呈递给 $CD8^+$ 细胞毒性T细胞,触发针对病毒感染细胞的免疫攻击,而II类分子主要表达于抗原呈递细胞,如B细胞、巨噬细胞和树突状细胞,负责将外源性抗原呈递给 $CD4^+$ 辅助性T细胞,帮助激活免疫反应^[45]。

早在1974年,SIMONS等学者^[46-47]首次利用血清学分型方法,在新加坡华人群体中发现了HLA-A2抗原及HLA-Bw46与鼻咽癌遗传易感的相关性。近年来,随着HLA分型技术的不断进步,传统分型方法

逐渐被基于DNA序列的分型技术所取代,包括PCR-SSP、PCR-SSOP、Sanger测序、基于GWAS数据精细填补的HLA分型推断以及基于高通量测序的HLA基因序列分析等,这些技术大大提高了分型的精度和速度。目前被广泛采用的HLA四位分型能够精确到氨基酸错义突变水平,其中功能关键的氨基酸替换(如抗原结合口袋氨基酸替换)可能影响机体抗原呈递能力。

目前,与鼻咽癌发病关联最为明确的等位基因包括A*02:07、B*46:01和A*11:01。其中,携带A*02:07等位基因的个体,鼻咽癌发病风险显著升高($OR=1.38\sim2.97$)^[35,41,48-51]。A*02:07属于HLA-A2血清学亚型,在东南亚及中国南方人群中携带频率较高,而在世界其他地区则频率较低,这种特定等

位基因差异分布部分解释了鼻咽癌在特定地理区域高发的现象。B*46:01也是鼻咽癌的危险等位基因(OR=1.53~1.97)^[41,48,51-52],且与A*02:07在高发区人群中呈现高度连锁,携带A*02:07-B*46:01单倍型的个体,鼻咽癌发病风险更高(OR=2.80)^[48]。相反,A*11:01作为A11的常见亚型,是鼻咽癌的保护性等位基因(OR=0.24~0.61)^[35,41,48-51]。值得注意的是,A*11:01携带了5个与鼻咽癌发病具有显著的保护效应的氨基酸(62Gln、276Leu、114Arg、70Gln、97Ile, OR=0.56~0.60),这5个氨基酸均位于HLA分子与抗原肽结合凹槽(peptide-binding groove),这些变异可显著影响HLA与抗原肽结合的亲和性和特异性,从而影响机体抗病毒或抗肿瘤的免疫反应^[51]。除了上述几个等位基因外,其他常见的HLA I类等位基因如A*33:03(OR=1.36~1.83), B*13:01(OR=0.50~0.66), B*58:01(OR=1.47~1.98), C*01:02(OR=1.63~1.68), C*03:04(OR=0.63)等与鼻咽癌发病的相关性也有所报道^[35,41,49,51-52]。近年来,随着研究样本量的扩大和分型精度的提升,一些低频或罕见的等位基因如B*07:05、B*27:04、B*51:02、B*55:02等也被报道(OR=0.09~0.20)^[52],这些发现仍需要在大规模人群中进一步验证。与经典的HLA I类分子相比,HLA II类分子(*HLA-DQB1*、*HLA-DRB1*等)^[48,53-55]以及非经典的HLA基因(*HLA-E*、*HLA-G*等)^[56-57]在鼻咽癌中的研究结果尚不一致,仍需进一步探索。

2 其他免疫相关基因

2.1 HLA区域的非HLA基因

在HLA区域中,除了HLA基因以外,在非HLA基因上也发现了大量与鼻咽癌相关的重要易感信号。然而,HLA区域基因的高度密集性及位点之间复杂的连锁不平衡结构,使得这些易感信号的解读尤为困难。一方面,这些非HLA基因附近的关联信号可能仅通过与HLA基因上的位点高度连锁而呈现出统计学关联,位点本身无生物学意义;另一方面,这些位点也可能代表独立于HLA基因的新的关联信号,通过影响转录调控影响非HLA基因的表达,从而在鼻咽癌的发生中发挥作用。

通过连锁不平衡筛选(LD pruning)进行独立回归分析,是解析HLA区域独立关联信号,挖掘其他非HLA基因新信号的重要方法。NING等^[51]

开展了HLA区域深度测序,并考虑位点之间的连锁不平衡关系进行了逐步条件回归分析,发现了8个独立的易感位点,其中不仅包括与既往报道的HLA等位基因连锁的位点(如与HLA-A*02:07连锁的位点rs9391681, OR=2.11),还新发现了位于*TRIM31*和*TRIM39/TRIM39-RP21*基因附近的2个位点rs2517664(OR=0.29)和rs117495548(OR=0.31)。*TRIM31*和*TRIM39*属于E3泛素连接酶大家族,可能通过调控NF- κ B及p53信号等信号通路干扰宿主的免疫逃逸、细胞凋亡和细胞周期失调等^[58-66]。此外,利用表达数量性状(expression quantitative trait loci, eQTL)进行易感位点到基因的映射,是定位HLA区域易感基因的另一重要方法。HE等^[67]基于鼻咽癌组织及EBV转化淋巴细胞系的eQTL数据建立了基因表达预测模型并进行了全转录组关联分析,发现了33个HLA区域的易感基因,除了既往报道的HLA基因(*HLA-A*、*HLA-C*、*HLA-F*、*HLA-DRB1*、*HLA-DQB1*等)外,还发现了*MICA*、*C4A*、*C4B*等重要的非HLA基因。其中*MICA*基因在免疫应答中发挥着重要作用,它与HLA基因共同调节免疫系统的功能,促进T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)对肿瘤细胞的识别与清除^[68];而*C4A*和*C4B*是补体系统的重要组成部分,可通过参与激活补体级联反应活化巨噬细胞和NK细胞等免疫细胞,进而促进机体对病毒的清除,参与鼻咽癌发生发展^[69]。然而,这些基因在鼻咽癌发生和发展中的具体功能机制,仍需进一步深入研究。

2.2 非HLA区域的易感基因

位于非HLA区域的其他免疫相关基因与鼻咽癌易感性的关系也一直受到关注。其中,与鼻咽癌发病相关的常见变异位点包括细胞因子和趋化因子相关基因[如*IL-1*(OR=0.69)、*IL-1B*(OR=1.53)、*IL-2*(OR=1.59)、*IL-8*(OR=1.41~1.63)、*IL-10*(OR=1.88~2.50)、*IL-13*(OR=2.47)、*IL-18*(OR=1.96)]、天然免疫相关基因(如TLR家族和KIR家族)以及其他免疫相关基因(如*FAS*、*FASL*)等的多态性位点^[70-81]。而通过全外显子组测序,研究者们还发现了一些位于免疫相关基因的重要罕见变异与鼻咽癌发病显著相关。DAI等^[40]通过全外显子组测序研究发现,*MST1R*基因上的罕见有害变异在鼻咽癌患者中,特别是早发鼻咽癌和家族性鼻咽癌患者中显著富集。*MST1R*在天然免疫中发挥着重要的作用,主要表达于巨噬细

胞中^[82],与配体MSP(macrophage-stimulating protein)结合后可激活多个维持巨噬细胞稳态的重要信号转导通路^[83],而鼻咽癌患者可能由于携带了该基因上的有害变异导致该基因功能受损,巨噬细胞稳态受到破坏,释放出细胞毒性分子,造成周围组织损伤。这些损伤可能引起附近上皮细胞的DNA损伤,促进鼻咽癌的发生^[83-85]。此外,YU等^[43]通过对鼻咽癌高发家系进行全外显子组测序分析,发现了多个与EB病毒感染相关的鼻咽癌易感基因,包括介导EB病毒进入上皮细胞的*ITGB6*,以及调控EB病毒感染的*BCL2L12*和*NEDD4L*,这些基因的罕见有害变异在鼻咽癌高发家系中存在共分离现象。不过,这些研究的发现仍需要在更大规模的人群中进行验证。

3 DNA损伤修复相关基因

DNA损伤修复相关基因在多种肿瘤的遗传易感性中也扮演着至关重要的角色。一方面,有害环境因素暴露(如吸烟、食用腌制食物等),会通过形成DNA加成物或产生活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)等方式,引起DNA损伤^[86];另一方面,由于鼻咽癌病因的特殊性,DNA损伤修复相关基因与EBV的互作也不可忽视,研究发现,EBV的感染与再激活可能会诱导DNA损伤、抑制DNA损伤修复,进而导致宿主基因组不稳定^[69,87-89]。当个体的遗传背景中存在DNA损伤修复相关基因缺陷时,这些损伤可能无法得到及时修复,进而造成致癌突变的累积。

事实上,早在候选基因研究时期,DNA损伤修复相关基因就已引起研究者们的关注。ZHENG等^[90]发现*NBS1*基因错义突变E185Q(rs1805794 C>G, OR=1.69~3.87)与鼻咽癌发病风险增加显著相关,并且携带该突变的细胞具有更强的迁移能力;QIN等^[91]候选DNA损伤修复通路相关的88个基因进行分析并在独立人群中进行验证,发现了位于*RAD51L1*内含子的位点rs927220(OR=1.22)和rs11158728(OR=1.25)与鼻咽癌的发病风险显著相关;此外,多个研究团队还探讨了*ERCC1*、*XRCC1*、*XRCC3*、*XPC*、*XPD*、*hOGG1*、*CHK1*等基因错义突变与鼻咽癌发病风险的相关性,但大部分结果缺乏一致性^[92-98]。

利用全外显子组测序分析,研究者们发现了多个DNA损伤修复相关基因的罕见有害变异参与鼻咽癌发生。XIAO等^[42]通过13个鼻咽癌高发家系

共分离分析及病例对照人群独立验证,发现DNA聚合酶*POLN*基因多个罕见有害变异(如P577L)在家族性鼻咽癌患者中显著富集,携带该基因罕见有害变异个体鼻咽癌发病风险为非携带者的44倍;功能实验发现*POLN*是鼻咽癌抑癌基因,其通过与EBV DNA聚合酶辅因子BMRF1在细胞核中相互作用,促进EBV裂解基因表达、病毒DNA裂解复制及病毒颗粒释放,最终降低鼻咽癌细胞的活力;而罕见有害变异可降低*POLN*蛋白稳定性及蛋白表达水平,进而削弱*POLN*的抑癌基因功能。WANG等^[41]通过整合罕见有害变异进行基因关联分析,发现了6个家族性鼻咽癌易感基因,其中包括DNA同源重组修复基因*RAD54L*。值得注意的是,他们还通过联合英国生物样本库家族性肿瘤患者进行富集分析,发现*RAD54L*基因罕见有害变异在霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤患者中也显著富集,提示该基因可能在EBV感染相关肿瘤中具有共同的遗传机制。YU等^[43]的研究还发现位于DNA双链断裂损伤修复相关基因*PRKDC*和DNA错配修复相关基因*MLH1*上的罕见有害变异在鼻咽癌高发家系中存在共分离现象。

总体而言,除了个别易感基因(如*NBS1*和*POLN*)外,其他DNA损伤修复相关基因在鼻咽癌发生发展中的具体作用机制仍有待进一步研究。

4 肿瘤发生相关基因

肿瘤发生相关基因在鼻咽癌的遗传易感中也扮演了重要角色,多项研究通过细胞增殖、凋亡等肿瘤生物学表型及其下游机制探究了易感基因参与鼻咽癌发生发展的功能。BEI等^[34]通过GWAS研究发现位于肿瘤坏死家族受体超家族的孤儿受体*TNFRSF19*基因上游及内含子的易感位点rs1572072(OR=0.84)和rs9510787(OR=1.20)与鼻咽癌的风险显著相关;随后,DENG等^[99]进一步研究了该基因在鼻咽癌中的功能,发现*TNFRSF19*是鼻咽癌的促癌基因;与大多数TNF受体不同,*TNFRSF19*并不参与NF- κ B的激活,其胞内域通过直接结合TGF β I型受体的胞内激酶域,阻碍TGF β I型受体与Smad2/3的结合及后续信号转导,进而使肿瘤细胞逃避TGF β 生长抑制作用,促进鼻咽癌发生。WANG等^[100]通过联合GWAS研究及鼻咽癌细胞系组蛋白ChIP-seq、开放染色质测序、染色质

构象测序等表观基因组研究系统鉴定鼻咽癌特异调控元件,发现位于9q22.33区域的功能易感位点rs1867277(OR=0.74),其风险等位基因通过降低所在增强子活性,抑制靶基因*PHF2*表达;功能实验发现,*PHF2*通过发挥抑癌基因功能参与鼻咽癌发生发展。而对于既往GWAS研究发现的鼻咽癌易感区域9p21.3^[34],该研究进一步明确了该区域的功能易感位点为rs2069418(OR=0.73),其风险等位基因通过增加所在增强子活性,促进靶基因*CDKN2B-AS1*表达;功能实验发现*CDKN2B-AS1*通过发挥癌基因功能参与鼻咽癌发生发展。ZHEN等^[101]发现了位于lncRNA FAS-AS1上的鼻咽癌易感位点rs6586163(OR=0.65),该位点通过影响*FAS-AS1*的表达和RNA二级结构发挥功能;功能实验发现*FAS-AS1*在鼻咽癌中呈低表达状态,过表达*FAS-AS1*可以降低细胞活性、促进细胞凋亡。

5 其他基因

与鼻咽癌遗传易感相关的其他基因还包括代谢相关基因、端粒相关基因和X染色体上的基因等。研究者们通过候选方法探究代谢相关基因*CYP11A1*、*CYP2E1*、*GSTM1*、*GSTP1*、*GSTT1*等与鼻咽癌易感性的关系,发现仅有少量基因(如*CYP2E1*和*GSTM1*)的相关性可得到重复验证^[102-107]。BEI课题组^[37-38]通过全基因组关联研究发现位于5p15.33(*TERT/CLPTMIL*基因区域)的rs31489与鼻咽癌发病风险显著相关(OR=0.81~0.85)。LIU等^[108]通过靶向基因测序也发现rs31489为鼻咽癌保护性易感位点(OR=0.78)。但是该区域的功能易感位点尚不明确。*TERT*基因调控端粒长度,保护DNA在复制过程中的完整性^[109]。EB病毒编码的潜伏膜蛋白LMP1可激活*TERT*的表达并增强端粒酶活性,促使鼻咽癌细胞避免衰老和凋亡,保持持续增殖的能力^[110]。YU等^[43]也发现了位于*CLPTMIL*、*BRD2*、*HNRNPU*基因的罕见有害变异与家族性鼻咽癌的关联。ZUO等^[111]通过X染色体关联分析发现位于*DMD*内含子区域的rs5927056与鼻咽癌发病显著相关(OR=0.81),该位点可能通过调控*DMD*的表达,降低个体对鼻咽癌的易感性。*DMD*基因编码肌营养不良-糖蛋白复合物(dystrophin-glycoprotein complex)的组成部分,连接细胞骨架和细胞外基质,并作为肿瘤抑制基因参与间充质肿瘤的发展与进展^[112]。

6 遗传易感基因与EB病毒的交互作用

EB病毒感染是鼻咽癌另一关键致病因素。在既往研究中,HLA与EBV的相互作用及其在鼻咽癌发生中的角色一直受到广泛关注。流行病学研究表明,HLA多态性位点与EBV VCA-IgA抗体水平及EBV高危亚型BALF2 V317M之间的交互作用参与了鼻咽癌的发生,并且EBV在这一过程中发挥了中介效应^[113-114]。HLA在免疫系统中负责将EBV抗原肽呈递给细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL),进而诱导杀伤EBV感染细胞的免疫反应,但是该免疫反应高度依赖于个体的HLA分型,因此,探索鼻咽癌易感相关HLA的EBV抗原肽结合谱,可能是揭示鼻咽癌遗传易感的重要途径。DENG等^[115]在病例对照人群中进行HLA测序并将HLA等位基因与所有EBV抗原肽进行结合力预测,通过全肽组学关联分析系统探究在鼻咽癌与健康对照个体的不同HLA遗传背景下,EBV抗原肽结合谱的差异,其中,他们特别关注与鼻咽癌发生密切相关的EBV高危亚型^[114],发现携带与鼻咽癌风险相关HLA-A02超型的个体,他们对EBV高危亚型如BNRF1 V1222I的抗原肽结合力显著降低,而携带鼻咽癌保护型HLA-A03超型的个体,他们对EBV高危亚型如BALF2 I613V的抗原肽结合力显著增强。该研究从宏观的角度揭示了鼻咽癌易感基因HLA如何通过影响EBV抗原肽结合能力参与鼻咽癌的发生发展。

除了HLA基因外,其他易感基因与EB病毒的互作关系也有相关报道。XIAO等^[42]在鼻咽癌高癌家系研究中,探讨易感基因*POLN*与EB病毒的互作关系,发现*POLN*通过与EBV DNA聚合酶辅因子BMRF1在细胞核中相互作用,促进EBV裂解基因表达、病毒DNA裂解复制及病毒颗粒释放,参与鼻咽癌发生发展。

7 遗传易感基因与环境因素的交互作用

除了EB病毒感染外,环境及生活方式因素也在鼻咽癌的发生中发挥了重要作用。其中,吸烟是研究最为广泛的危险因素之一^[17-20]。同时,其他鼻咽癌相关环境及生活方式因素还包括室内环境、饮酒、膳食(食用咸鱼等腌制食品、新鲜蔬菜水果摄入不足)、口腔卫生健康及口腔微生态等^[21-25]。既往研究通过候选DNA损伤修复相关基因位点、代谢相关基因位点等,探讨了遗传因素与环境、生活方式因

素的交互作用。例如, CAO等^[116]发现DNA损伤修复相关基因 *XRCC1* 氨基酸变异194Trp/Trp与鼻咽癌发病风险显著相关($OR=0.48$), 而在吸烟者中, 该位点具有更强的遗传效应($OR=0.34$); SINGH等^[107,117]探讨CYP家族、GST家族以及DNA损伤修复相关基因(*XRCC1*、*XRCC2*)与生活方式因素的交互作用, 发现*GSTM1*危险等位基因在吸烟以及食用熏肉、腌制鱼的个体中具有更高的遗传效应, 而*XRCC1*危险等位基因在咀嚼烟草/槟榔的个体以及食用熏肉、腌制鱼的个体中具有更高的遗传效应; JI等^[118]发现, 尼古丁代谢相关基因 *CHRNA5* 多态性位点 rs384124 的缺失(ins/del或del/del)对鼻咽癌发病具有危险效应($OR=1.52$), 并且携带该位点危险型等位基因的吸烟人群, 其鼻咽癌发生风险是携带保护型位点的非吸烟者的4.35倍, 提示该位点与吸烟存在显著的交互作用; LIAO等^[119]发现位于乙醛脱氢酶家族(aldehyde dehydrogenase, *ALDH*)的位点与鼻咽癌易感性显著相关, 并且这些位点与酒精摄入存在显著协同作用。此外, 其他一些研究者也利用候选的方式进行易感基因与吸烟的交互作用研究, 但是许多发现不具有统计学意义^[92,94,96,106]。

8 遗传易感基因的鉴定在鼻咽癌个体化预防中的应用

随着鼻咽癌遗传易感基因谱的不断拓展, 个体化的遗传风险评估工具逐步得到优化。利用遗传易感位点构建的多基因风险评分模型, 已成功应用于普通人群及鼻咽癌高癌家系人群的遗传风险评估。RUAN等^[120]建立包含7个SNP位点的多基因风险评分(polygenic risk score, PRS)模型, 该模型可在一定程度上识别鼻咽癌高危人群[AUC(area under the curve)=0.64], 当联合遗传易感位点与鼻咽癌家族史、环境因素变量后, 综合模型的预测效能显著提升($AUC=0.74$)。ZHOU等^[121]联合7个SNP位点及3个EBV变异位点建立综合风险评分模型, 进一步提升了高危人群的识别效能。HE等^[39]增加了建模位点的数量, 建立了包含14个遗传易感位点的PRS模型, 并将其应用于前瞻性鼻咽癌筛查队列, 发现了该模型可通过富集鼻咽癌高风险个体显著改善EB病毒抗体筛查的效果, 将抗体筛查阳性预测值从平均水平4.33%提升到了11.91%; 此外, 他们还基于遗传风险评分构建鼻咽癌风险分层策略, 提出了个体化筛

查方案: 以男性为例, 对 $PRS \geq 90\%$ 人群, 建议其筛查起始年龄应提早到23岁; 而对 $PRS \leq 10\%$ 人群, 筛查起始年龄可延迟至41岁。WANG等^[41]则针对鼻咽癌高癌家系人群, 建立了综合罕见变异及常见变异的遗传风险评分模型, 发现了PRS评分最高者($\geq 75\%$)鼻咽癌终生累积发病风险接近25%, 是最低风险组的12倍。上述研究为高癌家系遗传咨询、高危人群识别以及个体化精准筛查提供了重要参考。

9 总结与展望

随着研究规模的不断扩大, 越来越多的鼻咽癌遗传易感基因被鉴定出来, 部分易感基因的功能机制也逐渐得到阐明。总体而言, 鼻咽癌的遗传易感性具有以下几个重要特征: (1) HLA区域在鼻咽癌遗传易感中占据核心地位; (2) 易感基因与EB病毒广泛互作, 共同参与鼻咽癌发生; (3) 易感位点主要通过改变蛋白编码或调控基因转录, 影响靶基因表达, 进而参与鼻咽癌的发生发展。这些特征也揭示了遗传因素的复杂性, 需要更多的研究来深入阐释鼻咽癌的发病机制及其遗传基础。

对复杂疾病遗传易感机制的研究包括致病位点的鉴定和靶基因功能的研究两个关键步骤。在致病位点的鉴定过程中, 需要从大量统计学关联的遗传变异中筛选出具有生物学意义的位点, 并精准定位其影响的靶基因。这一步至关重要, 因为只有靶基因被准确鉴定的基础上, 后续的功能分析和分子机制研究才具备实际意义。对统计学意义最为显著的位点(lead SNP)及其高度连锁的位点进行功能注释是快速筛选潜在功能位点的重要手段。许多预测工具及大规模公共数据库为变异的注释提供了重要支持, 但是考虑到易感位点遗传效应可能具有组织或种族特异性, 建立及完善适用于鼻咽癌研究的多组学数据库, 并通过采用跨种族/跨表型的分析方法进行联合分析, 是推动易感位点功能深入解读的关键。

对于鼻咽癌遗传易感的核心区域HLA, 致病位点的鉴定和靶基因功能研究面临着更多挑战。一方面, HLA区域具有结构多样性和更加复杂的远程连锁不平衡结构, 这使得HLA区域具有统计学关联的变异位点数量显著增加, 极大提高了功能易感位点鉴定的难度。为了解决这一难题, 未来需要深入结合表观遗传、转录组及蛋白组数据, 进一步明确

HLA在鼻咽癌遗传易感的分子机制;此外,还需要从HLA与EBV互作的角度出发,应用最新的基于深度学习模型的抗原肽-HLA结合预测工具,鉴定HLA基因特异性结合的EB病毒抗原肽及肿瘤新抗原,从而明确HLA基因的功能。另一方面,由于种群特异的正向选择作用,HLA区域表现出高度的人群特异性,在鼻咽癌高发区与低发区人群中HLA等位基因频率和连锁不平衡结构存在显著差异,而现有的HLA参考基因组主要基于低发区人群建立,将其应用于鼻咽癌研究中可能导致分型准确性不足。因此,未来需构建适用于鼻咽癌高发区人群的高精度HLA参考基因组,以提升HLA分型的准确性,进而找到鼻咽癌关键易感位点,为疾病的早期防控和精准治疗提供科学依据。

在易感基因研究中,除了生物信息学分析外,开展体外与体内功能实验验证至关重要。然而,目前关于鼻咽癌易感基因的作用机制,相对缺乏有力的体内外实验证据。一方面是由于合适的体内外研究模型有限。首先是与鼻咽癌组织特性(99% EBV阳性)一致的细胞株较少,除了C666-1和NPC43是少数能够长期维持EBV阳性的细胞株外,被大量广泛使用的鼻咽癌细胞株CNE1、CNE2和HK1等,面临EBV缺失、细胞基因组被HeLa细胞污染等问题^[122];其次是缺乏理想的体内模型,由于缺乏小鼠鼻咽癌细胞株及有效的小鼠原位鼻咽癌模型,并且缺乏EBV感染的小鼠模型,目前大部分研究依靠传统的裸鼠成瘤模型,其研究结果与病人体内存在巨大差异。随着鼻咽癌类器官模型的成功建立^[123],研究人员将能够更深入地探讨易感基因的功能机制,提供更具说服力的证据。另一方面,现有的鼻咽癌易感基因功能研究多聚焦于单一易感位点或基因,通量有限。随着高通量功能筛选技术的不断成熟,诸如高通量荧光素酶报告基因实验^[124]和高通量CRISPR/Cas9基因编辑技术^[125]等方法的应用将为加速易感位点和基因的功能解读提供新的手段。

尽管鼻咽癌的遗传度达61.3%~68.08%,但是在GWAS研究和全外显子组研究中,所有位点对鼻咽癌的遗传度仅为10.3%~15.2%^[126-127],这部分“丢失的遗传度”(missing heritability)需通过更多的方法来挖掘。一方面,需要继续拓宽遗传变异的研究范围,除了常见及罕见的多态性位点之外,还应关注其他类型的变异,例如通过全基因组二代测序或者

长度长测序技术,鉴定大片段结构变异和嵌合变异等。另一方面,遗传因素与EBV的交互作用仍是未来鼻咽癌易感基因功能研究的重要方向,将为疾病遗传病因提供新的解读。这些研究将继续推动鼻咽癌遗传易感位点的全面发现,进而优化现有的鼻咽癌多基因风险评分模型,有助于更好地识别高危人群。同时,也将为治疗靶点的发现以及药物研发等领域提供重要支持。未来,将全基因组关联研究锚定的鼻咽癌易感通路(如DNA损伤修复通路)相关基因与蛋白组、代谢组以及药物数据库进行联合分析^[128-131],将有望揭示新的药物治疗靶点;此外,结合个体遗传背景中免疫相关基因的多态性与免疫治疗预后进行分析,将有助于寻找免疫治疗敏感人群,为患者个体化治疗提供指导。

参考文献 (References)

- [1] WONG K C W, HUI E P, LO K W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-95.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-63.
- [3] CAO S M, SIMONS M J, QIAN C N. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(2): 114-9.
- [4] CAI M, WANG Y, MA H, et al. Advances and challenges in immunotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 131: 102840.
- [5] YU W M, HUSSAIN S S. Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese immigrants, compared with Chinese in China and South East Asia: review [J]. *J Laryngol Otol*, 2009, 123(10): 1067-74.
- [6] FLORES A D, DICKSON R I, RIDING K, et al. Cancer of the nasopharynx in British Columbia [J]. *Am J Clin Oncol*, 1986, 9(4): 281-91.
- [7] LIU Z, CHANG E T, LIU Q, et al. Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area [J]. *Cancer*, 2017, 123(14): 2716-25.
- [8] HUANG S F, HSIAO J H, YOUNG C K, et al. Familial aggregation of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan [J]. *Oral Oncol*, 2017, 73: 10-5.
- [9] TSAO S W, TSANG C M, LO K W. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1732): 20160270.
- [10] YOUNG L S, DAWSON C W. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(12): 581-90.
- [11] RAAB-TRAUB N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC [J]. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12(6): 431-41.
- [12] GULLEY M L. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases [J]. *J Mol Diagn*, 2001, 3(1): 1-10.

- [13] YOUNG L S, MURRAY P G. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours [J]. *Oncogene*, 2003, 22(33): 5108-21.
- [14] CHAN K C A, WOO J K S, KING A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 513-22.
- [15] JI M F, SHENG W, CHENG W M, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1630-7.
- [16] LI T, LI F, GUO X, et al. Anti-Epstein-Barr virus BNLf2b for mass screening for nasopharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(9): 808-19.
- [17] XUE W Q, QIN H D, RUAN H L, et al. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011 [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(3): 325-38.
- [18] LONG M, FU Z, LI P, et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e016582.
- [19] CHANG E T, LIU Z, HILDESHEIM A, et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study in Southern China [J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 185(12): 1272-80.
- [20] LIN J H, WEN C P, JIANG C Q, et al. Smoking and nasopharyngeal cancer: individual data meta-analysis of six prospective studies on 334 935 men [J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(3): 975-86.
- [21] GUO X, JOHNSON R C, DENG H, et al. Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(12): 2942-7.
- [22] JIA W H, QIN H D. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(2): 117-26.
- [23] CHANG E T, YE W, ZENG Y X, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(6): 1035-47.
- [24] LIAO Y, ZHANG J B, LU L X, et al. Oral microbiota alteration and roles in Epstein-Barr virus reactivation in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0344822.
- [25] LIAO Y, WU Y X, TANG M, et al. Microbes translocation from oral cavity to nasopharyngeal carcinoma in patients [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1645.
- [26] LU S J, DAY N E, DEGOS L, et al. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region [J]. *Nature*, 1990, 346(6283): 470-1.
- [27] FENG B J, HUANG W, SHUGART Y Y, et al. Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4 [J]. *Nat Genet*, 2002, 31(4): 395-9.
- [28] CHEN H, FENG B, LIANG H, et al. The susceptibility gene for familial nasopharyngeal carcinoma is mapped on chromosome 4p11-p14 by haplotype analyses [J]. *Chin Sci Bull*, 2003, 48: 2328-31.
- [29] XIONG W, ZENG Z Y, XIA J H, et al. A susceptibility locus at chromosome 3p21 linked to familial nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(6): 1972-4.
- [30] HU L F, QIU Q H, FU S M, et al. A genome-wide scan suggests a susceptibility locus on 5p 13 for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(3): 343-9.
- [31] FRIBORG J, WOHLFAHRT J, KOCH A, et al. Cancer susceptibility in nasopharyngeal carcinoma families: a population-based cohort study [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(18): 8567-72.
- [32] NG C C, YEW P Y, PUAH S M, et al. A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(7): 392-7.
- [33] TSE K P, SU W H, CHANG K P, et al. Genome-wide association study reveals multiple nasopharyngeal carcinoma-associated loci within the HLA region at chromosome 6p21.3 [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(2): 194-203.
- [34] BEI J X, LI Y, JIA W H, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(7): 599-603.
- [35] TANG M, LAUTENBERGER J A, GAO X, et al. The principal genetic determinants for nasopharyngeal carcinoma in China involve the HLA class I antigen recognition groove [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(11): e1003103.
- [36] CHIN Y M, MUSHIRODA T, TAKAHASHI A, et al. HLA-A SNPs and amino acid variants are associated with nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(3): 678-87.
- [37] BEI J X, SU W H, NG C C, et al. A GWAS meta-analysis and replication study identifies a novel locus within CLPTM1L/TERT associated with nasopharyngeal carcinoma in individuals of Chinese ancestry [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 188-92.
- [38] CUI Q, FENG Q S, MO H Y, et al. An extended genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(16): 3626-34.
- [39] HE Y Q, WANG T M, JI M, et al. A polygenic risk score for nasopharyngeal carcinoma shows potential for risk stratification and personalized screening [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1966.
- [40] DAI W, ZHENG H, CHEUNG A K, et al. Whole-exome sequencing identifies MST1R as a genetic susceptibility gene in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(12): 3317-22.
- [41] WANG T M, HE Y Q, XUE W Q, et al. Whole-exome sequencing study of familial nasopharyngeal carcinoma and its implication for identifying high-risk individuals [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(12): 1689-97.
- [42] XIAO R W, WANG F, WANG T M, et al. Rare POLN mutations confer risk for familial nasopharyngeal carcinoma through weakened Epstein-Barr virus lytic replication [J]. *EBioMedicine*, 2022, 84: 104267.
- [43] YU G, HSU W L, COGHILL A E, et al. Whole-exome sequencing of nasopharyngeal carcinoma families reveals novel variants potentially involved in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9916.
- [44] LEE N Y, HUM M, ONG P Y, et al. Germline variants associated with nasopharyngeal carcinoma predisposition identified through whole-exome sequencing [J]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3680.
- [45] BECK S, GERAGHTY D, INOKO H, et al. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium [J]. *Nature*, 1999, 401(6756): 921-3.
- [46] SIMONS M J, WEE G B, DAY N E, et al. Immunogenetic as-

- pects of nasopharyngeal carcinoma: I. Differences in HL-A antigen profiles between patients and control groups [J]. *Int J Cancer*, 1974, 13(1): 122-34.
- [47] SIMONS M J, DAY N E, WEE G B, et al. Nasopharyngeal carcinoma V: immunogenetic studies of Southeast Asian ethnic groups with high and low risk for the tumor [J]. *Cancer Res*, 1974, 34(5): 1192-5.
- [48] HILDESHEIM A, APPLE R J, CHEN C J, et al. Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(23): 1780-9.
- [49] TIAN W, ZHU F M, WANG W Y, et al. Sequence-based typing of HLA-A gene in 930 patients with nasopharyngeal carcinoma in Hunan province, southern China [J]. *Tissue Antigens*, 2015, 86(1): 15-20.
- [50] YU K J, GAO X, CHEN C J, et al. Association of human leukocyte antigens with nasopharyngeal carcinoma in high-risk multiplex families in Taiwan [J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(11): 910-4.
- [51] NING L, KO J M, YU V Z, et al. Nasopharyngeal carcinoma MHC region deep sequencing identifies HLA and novel non-HLA TRIM31 and TRIM39 loci [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 759.
- [52] TIAN W, ZHU F, CAI J, et al. Multiple low-frequency and rare HLA-B allelic variants are associated with reduced risk in 1,105 nasopharyngeal carcinoma patients in Hunan province, southern China [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(5): 1397-404.
- [53] WANG R, HU Y, YINDOM L M, et al. Association analysis between HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 with nasopharyngeal carcinoma among a Han population in Northwestern China [J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(3): 197-202.
- [54] YAO K, YANG S, SHEN J, et al. HLA-DRB1 allele polymorphism and nasopharyngeal carcinoma risk: a meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(1): 297-303.
- [55] YANG H, YU K, ZHANG R, et al. The HLA-DRB1 allele polymorphisms and nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 7119-28.
- [56] DOUIK H, ROMDHANE N A, GUÉMIRA F. Are HLA-E*0103 alleles predictive markers for nasopharyngeal cancer risk [J]? *Pathol Res Pract*, 2016, 212(4): 345-9.
- [57] GHANDRI N, GABBOUJ S, FARHAT K, et al. Association of HLA-G polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma risk and clinical outcome [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(2): 150-8.
- [58] VAN GENT M, SPARRER K M J, GACK M U. TRIM proteins and their roles in antiviral host defenses [J]. *Annu Rev Virol*, 2018, 5(1): 385-405.
- [59] YU C, CHEN S, GUO Y, et al. Oncogenic TRIM31 confers gemcitabine resistance in pancreatic cancer via activating the NF- κ B signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3224-36.
- [60] LIU B, ZHANG M, CHU H, et al. The ubiquitin E3 ligase TRIM31 promotes aggregation and activation of the signaling adaptor MAVS through Lys63-linked polyubiquitination [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(2): 214-24.
- [61] SONG H, LIU B, HUAI W, et al. The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation by promoting proteasomal degradation of NLRP3 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13727.
- [62] GUO P, MA X, ZHAO W, et al. TRIM31 is upregulated in hepatocellular carcinoma and promotes disease progression by inducing ubiquitination of TSC1-TSC2 complex [J]. *Oncogene*, 2018, 37(4): 478-88.
- [63] SUZUKI M, WATANABE M, NAKAMARU Y, et al. TRIM39 negatively regulates the NF κ B-mediated signaling pathway through stabilization of Cactin [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(5): 1085-101.
- [64] DESHAIES R J, JOAZEIRO C A. RING domain E3 ubiquitin ligases [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 399-434.
- [65] ZHANG L, HUANG N J, CHEN C, et al. Ubiquitylation of p53 by the APC/C inhibitor Trim39 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(51): 20931-6.
- [66] HUANG N J, ZHANG L, TANG W, et al. The Trim39 ubiquitin ligase inhibits APC/CCdh1-mediated degradation of the Bax activator MOAP-1 [J]. *J Cell Biol*, 2012, 197(3): 361-7.
- [67] HE Y Q, XUE W Q, LI D H, et al. Transcriptome-wide association analysis identified candidate susceptibility genes for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(9): 887-91.
- [68] SCHRAMBACH S, ARDIZZONE M, LEYMARIE V, et al. *In vivo* expression pattern of MICA and MICB and its relevance to auto-immunity and cancer [J]. *PLoS One*, 2007, 2(6): e518.
- [69] LUNG M L, CHEUNG A K, KO J M, et al. The interplay of host genetic factors and Epstein-Barr virus in the development of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(11): 556-68.
- [70] BEN NASR H, CHAHED K, MESTIRI S, et al. Association of IL-8 (-251)T/A polymorphism with susceptibility to and aggressiveness of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Hum Immunol*, 2007, 68(9): 761-9.
- [71] WEI Y S, KUANG X H, ZHU Y H, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and the risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tissue Antigens*, 2007, 70(1): 12-7.
- [72] NONG L G, LUO B, ZHANG L, et al. Interleukin-18 gene promoter polymorphism and the risk of nasopharyngeal carcinoma in a Chinese population [J]. *DNA Cell Biol*, 2009, 28(10): 507-13.
- [73] SONG C, CHEN L Z, ZHANG R H, et al. Functional variant in the 3'-untranslated region of Toll-like receptor 4 is associated with nasopharyngeal carcinoma risk [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(10): 1285-91.
- [74] ZHOU X X, JIA W H, SHEN G P, et al. Sequence variants in toll-like receptor 10 are associated with nasopharyngeal carcinoma risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(5): 862-6.
- [75] HE J F, JIA W H, FAN Q, et al. Genetic polymorphisms of TLR3 are associated with nasopharyngeal carcinoma risk in Cantonese population [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 194.
- [76] BUTSCH KOVACIC M, MARTIN M, GAO X, et al. Variation of the killer cell immunoglobulin-like receptors and HLA-C genes in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(11 Pt 1): 2673-7.
- [77] WEI Y S, LAN Y, TANG R G, et al. Single nucleotide polymorphism and haplotype association of the interleukin-8 gene with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clin Immunol*, 2007, 125(3): 309-17.
- [78] MAKNI L, BEN HAMDA C, AL-ANSARI A, et al. Association of common IL-10 promoter gene variants with the susceptibility

- to head and neck cancer in Tunisia [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(1): 123-8.
- [79] BEN CHAABEN A, AYADI I, ABAZA H, et al. Impact of toll-like receptor 4 variations on nasopharyngeal carcinoma risk and survival in tunisian population [J]. *Tunis Med*, 2024, 102(2): 100-6.
- [80] CAO Y, MIAO X P, HUANG M Y, et al. Polymorphisms of death pathway genes FAS and FASL and risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(11): 944-50.
- [81] WANG R, QIN H M, LIAO B Y, et al. Genetic polymorphisms in interleukin 13 gene with the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in a Chinese population [J]. *Cytokine*, 2019, 115: 121-6.
- [82] WANG M H, ZHOU Y Q, CHEN Y Q. Macrophage-stimulating protein and RON receptor tyrosine kinase: potential regulators of macrophage inflammatory activities [J]. *Scand J Immunol*, 2002, 56(6): 545-53.
- [83] CHAUDHURI A. Regulation of macrophage polarization by RON receptor tyrosine kinase signaling [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 546.
- [84] MURRAY P J, WYNN T A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723-37.
- [85] NOWARSKI R, GAGLIANI N, HUBER S, et al. Innate immune cells in inflammation and cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(2): 77-84.
- [86] ALYAFEAI E, QAED E, AL-MASHRIQI H S, et al. Molecular dynamics of DNA repair and carcinogen interaction: implications for cancer initiation, progression, and therapeutic strategies [J]. *Mutat Res*, 2024, 829: 111883.
- [87] WU H, HAN B W, LIU T, et al. Epstein-Barr virus deubiquitinating enzyme BPLF1 is involved in EBV carcinogenesis by affecting cellular genomic stability [J]. *Neoplasia*, 2024, 55: 101012.
- [88] GRUHNE B, SOMPALLAE R, MASUCCI M G. Three Epstein-Barr virus latency proteins independently promote genomic instability by inducing DNA damage, inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints [J]. *Oncogene*, 2009, 28(45): 3997-4008.
- [89] HAU P M, TSAO S W. Epstein-Barr virus hijacks DNA damage response transducers to orchestrate its life cycle [J]. *Viruses*, 2017, 9(11): 341.
- [90] ZHENG J, ZHANG C, JIANG L, et al. Functional NBS1 polymorphism is associated with occurrence and advanced disease status of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(9): 689-96.
- [91] QIN H D, SHUGART Y Y, BEI J X, et al. Comprehensive pathway-based association study of DNA repair gene variants and the risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8): 3000-8.
- [92] YANG Z H, DAI Q, KONG X L, et al. Association of ERCC1 polymorphisms and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(3): 196-201.
- [93] CHO E Y, HILDESHEIM A, CHEN C J, et al. Nasopharyngeal carcinoma and genetic polymorphisms of DNA repair enzymes XRCC1 and hOGG1 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(10): 1100-4.
- [94] YANG Z H, LIANG W B, JIA J, et al. The xeroderma pigmentosum group C gene polymorphisms and genetic susceptibility of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(3): 379-84.
- [95] YANG Z H, DU B, WEI Y S, et al. Genetic polymorphisms of the DNA repair gene and risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *DNA Cell Biol*, 2007, 26(7): 491-6.
- [96] KEPPEM C, BAROOAH P, BORTHAKUR P, et al. Genetic polymorphisms along with dietary and environmental factors enhance the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Nagaland of Northeast India [J]. *Biochem Genet*, 2020, 58(4): 533-50.
- [97] GUO Z, WANG Y, ZHAO Y, et al. A functional variant in CHK1 contributes to increased risk of nasopharyngeal carcinoma in a Han Chinese population [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5/6): 3248-55.
- [98] LI G, YAO J, ZHANG F, et al. The relationship between the hOGG1 rs1052133 polymorphism and the occurrence of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23: 15330338241246457.
- [99] DENG C, LIN Y X, QI X K, et al. TNFRSF19 inhibits TGF β signaling through interaction with TGF β receptor type I to promote tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3469-83.
- [100] WANG T M, XIAO R W, HE Y Q, et al. High-throughput identification of regulatory elements and functional assays to uncover susceptibility genes for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Am J Hum Genet*, 2023, 110(7): 1162-76.
- [101] GUO Z, LI Z, ZHANG M, et al. LncRNA FAS-AS1 upregulated by its genetic variation rs6586163 promotes cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma through regulating mitochondria function and Fas splicing [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8218.
- [102] CHENG Y J, CHIEN Y C, HILDESHEIM A, et al. No association between genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2, and nasopharyngeal carcinoma in Taiwan [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(2): 179-80.
- [103] KONGRUTTANACHOK N, SUKDIKUL S, SETAVARIN S, et al. Cytochrome P450 2E1 polymorphism and nasopharyngeal carcinoma development in Thailand: a correlative study [J]. *BMC Cancer*, 2001, 1: 4.
- [104] GUO X, O'BRIEN S J, ZENG Y, et al. GSTM1 and GSTT1 gene deletions and the risk for nasopharyngeal carcinoma in Han Chinese [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(7): 1760-3.
- [105] HE Y, ZHOU G Q, LI X, et al. Correlation of polymorphism of the coding region of glutathione S-transferase M1 to susceptibility of nasopharyngeal carcinoma in South China population [J]. *Ai Zheng*, 2009, 28(1): 5-7.
- [106] ALAMI I E, KHAALI W, JALBOUT M, et al. Genetic variations in CYP2A6, CYP2E1, GSTM1, GSTT1 genes and the risk of nasopharyngeal carcinoma in North African population [J]. *Ann Hum Genet*, 2024, doi: 10.1111/ahg.12562.
- [107] SINGH S A, GHOSH S K. Metabolic phase I (CYPs) and phase II (GSTs) gene polymorphisms and their interaction with environmental factors in nasopharyngeal cancer from the ethnic population of Northeast India [J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(1): 33-44.
- [108] LIU Z, GOLDSTEIN A M, HSU W L, et al. Evaluation of rare and common variants from suspected familial or sporadic nasopharyngeal carcinoma (NPC) susceptibility genes in sporadic

- NPC [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1682-6.
- [109] BELLON M, NICOT C. Regulation of telomerase and telomeres: human tumor viruses take control [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(2): 98-108.
- [110] CHENG R Y, YUEN P W, NICHOLLS J M, et al. Telomerase activation in nasopharyngeal carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(3): 456-60.
- [111] ZUO X Y, FENG Q S, SUN J, et al. X-chromosome association study reveals genetic susceptibility loci of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biol Sex Differ*, 2019, 10(1): 13.
- [112] WANG Y, MARINO-ENRIQUEZ A, BENNETT R R, et al. Dystrophin is a tumor suppressor in human cancers with myogenic programs [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 601-6.
- [113] DIAO H, XUE W Q, WANG T M, et al. The interaction and mediation effects between the host genetic factors and Epstein-Barr virus VCA-IgA in the risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(11): e29224.
- [114] XU M, YAO Y, CHEN H, et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(7): 1131-6.
- [115] DENG C M, WANG T M, HE Y Q, et al. Peptidome-wide association analysis of Epstein-Barr virus identifies epitope repertoires associated with nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(6): e28860.
- [116] CAO Y, MIAO X P, HUANG M Y, et al. Polymorphisms of XRCC1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in the Cantonese population [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 167.
- [117] SINGH S A, GHOSH S K. Polymorphisms of XRCC1 and XRCC2 DNA repair genes and interaction with environmental factors influence the risk of nasopharyngeal carcinoma in North-east India [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(6): 2811-9.
- [118] JI X, ZHANG W, GUI J, et al. Role of a genetic variant on the 15q25.1 lung cancer susceptibility locus in smoking-associated nasopharyngeal carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109036.
- [119] LIAO W L, CHAN F C, CHANG K P, et al. Associations between ALDH genetic variants, alcohol consumption, and the risk of nasopharyngeal carcinoma in an East Asian population [J]. *Genes*, 2021, 12(10): 1547.
- [120] RUAN H L, QIN H D, SHUGART Y Y, et al. Developing genetic epidemiological models to predict risk for nasopharyngeal carcinoma in high-risk population of China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56128.
- [121] ZHOU X, CAO S M, CAI Y L, et al. A comprehensive risk score for effective risk stratification and screening of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5189.
- [122] ZHOU X, ZHAO W, CHEN Y, et al. Patient-derived tumor models for human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Enzymes*, 2019, 46: 81-96.
- [123] WANG X W, XIA T L, TANG H C, et al. Establishment of a patient-derived organoid model and living biobank for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(9): 526.
- [124] SIEBRING-VAN OLST E, VAN BEUSECHEM V W. High-throughput firefly luciferase reporter assays [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1755: 19-29.
- [125] SHALEM O, SANJANA N E, ZHANG F. High-throughput functional genomics using CRISPR-Cas9 [J]. *Nat Rev Genet*, 2015, 16(5): 299-311.
- [126] DAI J, SHEN W, WEN W, et al. Estimation of heritability for nine common cancers using data from genome-wide association studies in Chinese population [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(2): 329-36.
- [127] ZENG Y, LUO C L, LIN G W, et al. Whole-exome sequencing association study reveals genetic effects on tumor microenvironment components in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(1): e182768.
- [128] NAMBA S, KONUMA T, WU K H, et al. A practical guideline of genomics-driven drug discovery in the era of global biobank meta-analysis [J]. *Cell Genom*, 2022, 2(10): 100190.
- [129] SMITH-BYRNE K, HEDMAN A, DIMITRIOU M, et al. Identifying therapeutic targets for cancer among 2 074 circulating proteins and risk of nine cancers [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3621.
- [130] GROELLY F J, FAWKES M, DAGG R A, et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(2): 78-94.
- [131] REISLANDER T, GROELLY F J, TARSOUNAS M. DNA damage and cancer immunotherapy: a STING in the tale [J]. *Mol Cell*, 2020, 80(1): 21-8.