

EBV 相关胃癌临床及病理机制的研究进展

谭美英 综述,甘润良 审校

(南华大学肿瘤研究所,湖南 衡阳 421001)

摘 要: 癌细胞中存在 EB 病毒的胃癌被称为 EBV 相关胃癌(EBVaGC),约占全部胃癌的 9%,男性居多,好发于近侧胃,以弥漫型为主,分为三种组织学亚型:淋巴上皮瘤样癌、克隆氏病样淋巴反应性癌和普通型腺癌。大量的 CD3⁺和 CD8⁺TILs 以及成熟的 CD83⁺树突状细胞的存在是 EBVaGC 的局部免疫特征。EBVaGC 属于 EBV 潜伏 I 型,表达的病毒潜伏期基因有 EBNA1、EBERs、LMP2A 和 BARTs。此外,EBVaGC 也显示出一些特殊的分子异常,其中主要的是整体的和非随机的癌症相关基因的启动子区域 CpG 岛甲基化,如 P16、P73 和 E-cadherin,通常这些基因的表达下调。

关键词: EBV; EBV 相关胃癌; DNA 甲基化; 病毒宿主反应

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

EB 病毒(EBV)是一种普遍存在的人类 γ 疱疹病毒,已证实该病毒可以引起许多淋巴组织肿瘤如伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma, HL)和鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤等,也与一些上皮细胞的恶性肿瘤密切相关,如鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)和一组胃癌。1990 年 Burke 等^[1]首次报道在胃的淋巴上皮瘤样癌中使用 PCR 技术检测到 EBV 基因组。随后许多研究者采用原位杂交(ISH)技术在胃癌组织中检测到 EBV 编码的小分子 RNA(EBERs)。1993 年 Tokunaga 等^[2]将细胞内存在 EB 病毒感染的胃癌定义为 EBV 相关胃癌(Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma, EBVaGC),其余的为非 EBV 相关胃癌(EBV-negative gastric carcinomas, EBVnGC)。美国国立癌症研究所(NCI)2011 年的 meta 统计分析(荟萃分析)显示,EBVaGC 在组织学、地域特征、年龄、性别和好发部位等方面有别于其他类型胃癌,可以将其归类为一种独特的疾病实体^[3]。在过去的二十多年,EBVaGC 中的 EBV 致癌机制的研究取得一些进展。本文将就 EBVaGC 的临床病理特征及发生机制等方面进行综述。

1 流行病学及临床病理学特点

EBVaGC 分布于世界各地,在世界胃癌中所占的比例介于 7.5%~8.8%,各地区间存在差异,最高的报道在日本(20.1%),最低的是巴布亚新几内亚(1.3%),种族分布特点:高加索人>西班牙人>亚洲人^[3-6]。

EBVaGC 和 EBVnGC 患者的平均年龄分别介于 50~68 岁和 56~72 岁,EBVaGC 的患者略微年轻,无明显年龄差异^[3,6]。EBVaGC 与性别有显著的相关性,男性居多,是女性的 2~3 倍^[3-6]。男性中普遍的生活方式和职业因素如吸烟,经常饮用咖啡和高温饮料,经常食用高盐辛辣食物,以及木屑和(或)铁屑的接触可能促成了 EBVaGC 的发生发展^[4,7]。

幽门螺旋杆菌感染率在 EBVaGC 中是 53.2%,EBVnGC 是 56.3%,因此 EBVaGC 与幽门螺旋杆菌的感染无明显相关性^[6]。幽门螺旋杆菌存在于胃细胞外,幽门螺旋杆菌阳性胃癌主要发生在胃窦,组织学类型以肠型为主,而 EBV 存在胃细胞核内,EBVaGC 多数发生在胃体部,它们可能是两条不同的致癌途径。

EBVaGC 好发于胃的近端(胃的贲门部和胃体),而普通型胃癌好发于胃窦部^[3-6]。EBVaGC 常表现为溃疡型或碟状的肿瘤并伴有胃壁明显增厚,这些特点在胃超声内镜检查和 CT 扫描时可以得到很明显的^[8]。EBVaGC 与肿瘤的侵袭深度、淋巴结转移及临床分期无明显相关性^[5-6]。弥漫型比肠型

收稿日期:2012-11-12

基金项目:国家自然科学基金(30801335)。

作者简介:谭美英,硕士研究生,讲师,研究方向:肿瘤分子病理, E-mail:hytmy@sohu.com. 通讯作者甘润良,博士,教授,硕士生导师,研究方向:肿瘤分子病理, E-mail:gan998@yahoo.com.

EBVaGC 多见,镜下黏膜层呈萎缩性胃炎改变伴淋巴细胞、巨噬细胞浸润^[3-6]。

依据宿主免疫反应状态,EBVaGC 分为三种组织学类型:淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)、克隆氏病样淋巴反应性癌(carcinoma with Crohn's disease-like lymphoid reaction, CLR)和普通型腺癌(conventional-type adenocarcinoma, CA)^[9-11]。LELC 的典型形态是低分化腺癌伴密集的淋巴细胞浸润和肿瘤黏膜内层的“花边样”结构^[12]。大多数文献报道 80% 以上的 LELC 呈 EBV 阳性^[6]。EBV 阳性与 EBV 阴性的 LELC 相比,前者病理特点是细胞轻度异型性,核分裂象少见,显著的淋巴间质,及癌细胞巢内淋巴细胞浸润。CLR 的典型特征是肿瘤的边缘出现较多具有活跃生发中心的淋巴样滤泡,与普通型尤其是弥漫型腺癌相比,促纤维结缔组织增生的反应不明显。CA 的特征是淋巴细胞浸润少,纤维结缔组织增生明显。LELC 预后最好,CLR 介于两者之间^[9]。

残胃癌中 EBVaGC 的发病率比非手术胃癌高 3~4 倍^[4,6],同时有研究报道称 EBVaGC 的发病率与手术类型密切相关,胃空肠吻合术(Billroth II 吻合术)明显高于胃十二指肠吻合术(Billroth I 吻合术),这可能与 Billroth II 吻合术后胆汁返流增加,改变残胃微环境并损伤胃黏膜有关^[13]。此外,在残胃中(尤其是 Billroth II 吻合术)经常被发现的胃炎囊状息肉,可能是 EBVaGC 的癌前病变^[14]。

2 EB 病毒感染细胞的机制

EBV 对 B 细胞和上皮细胞显示出不同的趋向性。B 细胞感染主要始于其表面表达丰富的 CD21 分子(EBV 的受体)与 EBV 表面的糖蛋白 gp350 之间的相互作用,再由 HLA-II(组织相容性白细胞抗原)与 EBV 糖蛋白 gp42 相互作用触发 EBV 与 B 细胞膜融合而进入 B 细胞内,随后经核融合复合体(gH/gL/gp42)介导实现 EBV 与 B 细胞核的融合进入核内^[15]。但 EBV 感染上皮细胞的途径至今尚未完全阐明。最近有研究表明扁桃体上皮细胞的 EBV 感染是通过记忆 B 细胞介导经上皮的底外侧转移感染实现的,上皮细胞的感染需要 EBV-gH 和 gL 糖蛋白,而不是 gp42, B 细胞的 CD11b 和上皮细胞的 CD44v3 和 LEEP-CAM 参与了含有 EBV 的 B 细胞和上皮细胞底外侧面之间的粘连^[16]。

Shinozaki 等^[17]在研究紧密连接蛋白(CLDN)时发现 EBVaGC 的肿瘤细胞呈现 CLDN18 高频表达(84%)和 CLDN3 低频表达(5%)。这个表达谱(CLDN18⁺, 3⁻)与位于成人和胎儿的正常胃黏膜上皮的表达谱相符,但与肠上皮化生(CLDN18⁻, 3⁺)不同。EBV 主要感染胃表型的上皮细胞可能与这种表型的上皮细胞缺乏向肠表型转分化的潜能有关,并且受感染的细胞在分化时具有高度同质性。

3 EBVaGC 的免疫调节机制

肿瘤免疫主要体现在两个方面:一方面是肿瘤细胞逃逸机体免疫,另一方面是机体免疫抵抗肿瘤细胞浸润。在 EBVaGC 中, vIL-10 (EBV 编码的病毒白细胞介素 10) 表达的上调和 HLA-I 类抗原的差异性表达(HLA-E 过量表达, HLA-A/HLA-B 表达下调)可能有利于肿瘤细胞逃避 CTL 和 NK 细胞的免疫监视^[18]。肿瘤的环境普遍被认为是一个免疫抑制的环境,但是有研究显示肿瘤组织中大量的 CD3⁺ 和 CD8⁺ TILs 以及成熟的 CD83⁺ 树突状细胞的存在是 EBVaGC 的特征,代表一个不依赖胃癌发病机制的良好预后因素^[19]。绝大部分的 EBVaGC 具有丰富的肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs),又被称为富于淋巴细胞型胃癌,例如 LELC 型和 CLR 型 EBVaGC。Ohtani 等^[20]研究发现在富于淋巴细胞型胃癌的间质细胞和部分癌细胞中存在大量的 CXCR3(炎症趋化因子类)及其配体 CXCL9(γ 干扰素诱导性单核因子),其中部分 CXCL9(+) 间质细胞被鉴定为树突状细胞,这一发现提示富于淋巴细胞型胃癌的淋巴样间质细胞可能代表带有大部分 Th1 转换的免疫反应的第三级淋巴组织。Song 等^[10]对 EBVaGC 的宿主细胞免疫反应进行分层分析,结果显示这种 EBV 相关的富于淋巴细胞型胃癌的总生存时间和无病生存期明显更长,这显示 EBVaGC 的预后依赖患者的炎症免疫反应。

4 EB 病毒的致癌机制

4.1 EBVaGC 中的 EBV 感染形式及其基因产物的功能

EBV 通过建立潜伏感染与复活的方式存在于宿主体内。潜伏感染 EBV 以 3 种不同转录形式来表达 EBV 潜伏基因(见表 1)^[21]。EBVaGC 属于潜

伏期 I 型,表达的病毒潜伏基因包括 EBNA1,EBER,LMP2A,和 BARTs^[21-22]。具有使淋巴细胞永生生化活性的病毒蛋白 EBNA2 和 LMP1 在 I 型潜伏

的肿瘤中并不表达,这种癌基因蛋白的缺失提示 EBVaGC 存在其他致癌机制。

表 1 EBV 相关肿瘤的潜伏模式和基因表达

潜伏期	EBNA1	EBNA2, 3s,LP	LMP1	LMP2A, 2B	EBERs	BARTs	miRs	恶性肿瘤
I	+	-	-	+/-	+	+	+	BL; EBVaGC
II	+	-	+	+	+	+	+	HL; NPC; NK/T 细胞淋巴瘤
III	+	+	+	+	+	+	+	AIDS 相关的 B 细胞淋巴瘤;脓胸相关的淋巴瘤

EBNA: EBV 核抗原; EBERs: EBV 编码的小分子 RNAs; LMP: 潜伏期膜蛋白; BARTs: BamHI-A 向右的转录物; miRs: microRNAs; AIDS: 获得性免疫缺陷综合征

EBNA1 在所有 EBV 相关肿瘤组织的潜伏期和裂解期都表达,是一种抗原递呈和加工的抑制剂^[23]。Cheng 等^[24]发现 EBVaGC 细胞中的 EBNA1 能降低 P53 蛋白水平抑制其功能,有利于宿主细胞的存活、生长和转化。EBNA1 还可以使 EBVaGC 细胞中的 PML NBs(早幼粒细胞白血病核小体)的表达缺失从而破坏 DNA 损伤后的凋亡反应,促进细胞的生存,这提示 EBNA1 可能是通过破坏 PML 的机制来促进胃癌的发展^[25]。

EBERs 是一种在 EBV 感染细胞中大量表达的非编码 RNAs,EBER-ISH 技术是确诊 EBVaGC 的金标准^[22]。EBERs 促进了软琼脂中的 EBV 阴性 BL 细胞的克隆增殖和 SCID 小鼠肿瘤的发生,上调 bcl-2 癌基因产物抗细胞凋亡^[26]。EBER1 上调胰岛素样生长激素 1 的表达,同时分泌胰岛素样生长激素 1,在 NU-GC-3 胃癌细胞系中充当一种自分泌生长因子^[27]。也有研究结果表明,仅携带 EBER2 基因的重组体 EBV 比仅携带 EBER1 基因的重组体 EBV 在 B 淋巴细胞生长转化中发挥更大的作用^[28]。

BARF1 几乎在所有的 EBVaGC 中被检测到。有研究显示在 EBVaGC 中 BARF1 通过增加 Bcl-2-to-Bax 的比例,发挥抗细胞凋亡的作用从而促进癌细胞的生存^[29]。BARF1 在体外能诱导胃上皮细胞系(HaCaT) cyclinD1 的表达,并且 cyclinD1 在 EB-VaGC 组织中过表达,与 EBVnGC 相比差异具有显著性,提示 BARF1 可能通过调控细胞周期促进肿瘤形成^[30]。

LMP2A 被证实在 EBV 感染的胃癌细胞系中通过核因子-κB 途径上调细胞存活基因的表达^[31]。而且在 EBVaGC 中 LMP2A 通过 STAT3 的磷酸化作

用上调细胞内 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1),引起抑癌基因 PTEN 的超甲基化^[32]。

Shinozaki 等^[33]发现所有 I 型潜伏期表达的基因协同作用通过下调 miR-200 家族(上皮与间质转换相关的 microRNAs)的表达,减少 E-cadherin 的表达,从而使细胞与细胞之间的粘附受损,被认为是 EBVaGC 发生的关键步骤。此外 Shukla 等^[34]研究发现存在 EBV 感染的胃癌、消化性溃疡、胃萎缩、慢性炎症、同时合并幽门螺旋杆菌感染的病人,其病变胃组织内的 EBV 增殖期转录物(裂解基因 BZLF1、BARF1 和 BcLF1)的表达增加,提示这些因素可能诱导了 EBV 的复活和肿瘤的形成。

4.2 EBVaGC 中癌症相关基因的甲基化

EBVaGC 主要的分子异常是整体的和非随机的许多癌症相关基因的启动子区 CpG 岛甲基化作用^[11]。CpG 岛通常位于编码基因的启动子或 5'外显子序列区,它们的甲基化导致转录抑制和下游基因功能的失活。EBVaGC 比 EBVnGC 的肿瘤抑制基因(p16,p14 和 APC)的超甲基化明显更频繁^[35]。CpG 甲基化在 EBVaGC 并不是随机的,与 EBVnGC 高甲基化型胃癌相比具有明显的高频率癌症相关基因的甲基化(p14ARF,p15,p16INK4A,p73,TIMP3,E-cadherin,DAPK 和 GSTP1)^[36]。此外 Sun 等^[37]在 EBVaGC 的病例和癌细胞系中发现了高频率的 SOX9 的 CpG 岛甲基化。SOX9 位于男性 Y 染色体上,是多细胞系发育和分化所必需的基因,提示 SOX9 可能与 EBVaGC 的发生密切相关,这可能也与 EBVaGC 男性占优势的发病特征密切相关。

4.3 EBVaGC 中 EBV-miRs 的功能

EBV 是第一个被发现能编码 miRs 的人类病毒,经鉴定有 25 种 EBV-miRs,它们被编排在病毒基

因组的2个簇里;3个 miRs 邻近 BHRF1 基因,剩余22个 miRs 位于 BamHI A 区向右的转录物(BART)的内含子区域^[38]。EBVaGC 仅表达 miR-BARTs 而不表达 miR-BHRF1s^[39]。miR-BART2 是 BALF5 开放阅读框的反义引物,已经被证实具有通过降解机制调节病毒 DNA 聚合酶表达的功能,而且多种 miR-BARTs 也被发现能调节病毒癌基因产物 LMP1 的表达^[40]。生物信息分析表明 EBV 编码的 miR-BART-5 与人类的 hsa-miR-18 具有显著的“种子”序列同源性,并且参与细胞生长的人类基因的 mRNA 转录物有可能是病毒以及人类 miRNA 的共同靶点。hsa-miR-18 作为致癌 microRNA 的病因学作用提示 miR-BART-5 可能充当在 EBV 阳性胃癌患者中观察到的病毒致癌 microRNA^[41]。Choy 等^[42]报道 miR-BART-5 是一种能靶向细胞蛋白 P53 上调细胞凋亡的调节剂,能助长 EBVaGC 宿主细胞的存活,从而促进潜伏期感染的建立。使用 RNA 聚合酶 II 抑制剂或利用 Drosha 和 Dicer 的靶向 RNA 干扰作用可以使 SNU-719 EBV 阳性的胃癌细胞系的 miR-BART 的表达水平下降^[43]。EBV 编码的 miRs 的功能仍有大量未知之处,值得深入研究。

参考文献:

- [1] Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction [J]. *Mod Pathol*, 1990, 3(3): 377-380.
- [2] Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 1993, 143(5): 1250-1254.
- [3] Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 38-43.
- [4] Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, et al. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 824-833.
- [5] Li S, Du H, Wang Z, et al. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma [J]. *Sci China Life Sci*, 2010, 53(4): 524-530.
- [6] Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(3): 354-365.
- [7] Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goeptfert R, et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(2): 195-201.
- [8] Maeda E, Akahane M, Uozaki H, et al. CT appearance of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma [J]. *Abdom Imaging*, 2009, 34(5): 618-625.
- [9] Song HJ, Kim KM. Pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis [J]. *Gut Liver*, 2011, 5(2): 143-148.
- [10] Song HJ, Srivastava A, Lee J, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 84-92.
- [11] Fukayama M. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2010, 60(5): 337-350.
- [12] Lee JM, Kim H, Noh SH, et al. Expression of Epstein-Barr Virus Gene and Clonality of Infiltrated T Lymphocytes in Epstein-Barr Virus-associated Gastric Carcinoma [J]. *Immune Netw*, 2011, 11(1): 50-58.
- [13] Chen JN, Jiang Y, Li HG, et al. Epstein-Barr virus genome polymorphisms of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in gastric remnant carcinoma in Guangzhou, southern China, an endemic area of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Virus Res*, 2011, 160(1-2): 191-199.
- [14] Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: do novo and metachronous gastric remnant carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40(6): 570-577.
- [15] Young KA, Herbert AP, Barlow PN, et al. Molecular basis of the interaction between complement receptor type 2 (CR2/CD21) and Epstein-Barr virus glycoprotein gp350 [J]. *J Virol*, 2008, 82(22): 11217-11227.
- [16] Shannon-Lowe C, Rowe M. Epstein-Barr virus infection of polarized epithelial cells via the basolateral surface by memory B cell-mediated transfer infection [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(5): e1001338.
- [17] Shinozaki A, Ushiku T, Morikawa T, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a distinct carcinoma of gastric phenotype by claudin expression profiling [J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57(8): 775-785.
- [18] Chao Y, Jing Y, Jia Y, et al. Conservation and mutation of viral interleukin-10 gene in gastric carcinomas and nasopharyngeal carcinomas [J]. *J Med Virol*, 2011, 83(4): 644-650.

- [19] Chiaravalli AM, Feltri M, Bertolini V, et al. Intratumour T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterised for microsatellite instability and Epstein-Barr virus infection[J]. *Virchows Arch*, 2006, 448(3):344-353.
- [20] Ohtani H, Jin Z, Takegawa S, et al. Abundant expression of CXCL9 (MIG) by stromal cells that include dendritic cells and accumulation of CXCR 3 + T cells in lymphocyte-rich gastric carcinoma[J]. *J Pathol*, 2009, 217(1):21-31.
- [21] Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2011, 207(9):529-537.
- [22] Chen JN, He D, Tang F, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(4):262-271.
- [23] Malik-Soni N, Frappier L. Proteomic profiling of EBNA1-host protein interactions in latent and lytic Epstein-Barr virus infections [J]. *J Virol*, 2012, 86(12):6999-7002.
- [24] Cheng TC, Hsieh SS, Hsu WL, et al. Expression of Epstein-Barr nuclear antigen 1 in gastric carcinoma cells is associated with enhanced tumorigenicity and reduced cisplatin sensitivity [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(1):151-160.
- [25] Sivachandran N, Dawson CW, Young LS, et al. Contributions of the Epstein-Barr virus EBNA1 protein to gastric carcinoma[J]. *J Virol*, 2012, 86(1):60-68.
- [26] Samanta M, Takada K. Modulation of innate immunity system by Epstein-Barr virus-encoded non-coding RNA and oncogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1):29-35.
- [27] Iwakiri D, Takada K. Role of EBERs in the pathogenesis of EBV infection [J]. *Adv Cancer Res*, 2010, 107:119-136.
- [28] Wu Y, Maruo S, Yajima M, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA 2 (EBER2) but not EBER1 plays a critical role in EBV-induced B-cell growth transformation[J]. *J Virol*, 2007, 81(20):11236-11245.
- [29] Wang Q, Tsao SW, Ooka T, et al. Anti-apoptotic role of BART1 in gastric cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2006, 238(1):90-103.
- [30] Wiech T, Nikolopoulos E, Lassman S, et al. Cyclin D1 expression is induced by viral BART1 and is overexpressed in EBV-associated gastric cancer[J]. *Virchows Arch*, 2008, 452(6):621-627.
- [31] Hino R, Uozaki H, Inoue Y, et al. Survival advantage of EBV-associated gastric carcinoma: survivin up-regulation by viral latent membrane protein 2A [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(5):1427-1435.
- [32] Hino R, Uozaki H, Murakami N, et al. Activation of DNA methyltransferase 1 by EBV latent membrane protein 2A leads to promoter hypermethylation of PTEN gene in gastric carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(7):2766-2774.
- [33] Shinozaki A, Sakatani T, Ushiku T, et al. Downregulation of microRNA-200 in EBV-associated gastric carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(11):4719-4727.
- [34] Shukla SK, Prasad KN, Tripathi A, et al. Expression profile of latent and lytic transcripts of Epstein-Barr virus in patients with gastroduodenal diseases: A study from northern India [J]. *J Med Virol*, 2012, 84(8):1289-1297.
- [35] Gedder H, zur Hausen A, Gabbert HE, et al. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1 [J]. *Cell Oncol*, 2011, 34(3):209-214.
- [36] Ksiaz F, Ziadi S, Amara K, et al. Biological significance of promoter hypermethylation of tumor-related genes in patients with gastric carcinoma [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 404(2):128-133.
- [37] Sun M, Uozaki H, Hino R, et al. SOX9 expression and its methylation status in gastric cancer [J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(3):271-279.
- [38] Zhu JY, Pfuhl T, Mutsch N, et al. Identification of novel Epstein-Barr virus microRNA genes from nasopharyngeal carcinomas [J]. *J Virol*, 2009, 83(7):3333-3341.
- [39] Kim do N, Chae HS, Oh ST, et al. Expression of viral microRNAs in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma [J]. *J Virol*, 2007, 81(2):1033-1036.
- [40] Lo AK, To KF, Lo KW, et al. Modulation of LMP1 protein expression by EBV-encoded microRNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(41):16164-16169.
- [41] Babu SG, Ponia SS, Kumar D, et al. Cellular oncomiR orthologue in EBV oncogenesis [J]. *Comput Biol Med*, 2011, 41(10):891-898.
- [42] Choy EY, Siu KL, Kok KH, et al. An Epstein-Barr virus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(11):2551-2560.
- [43] Kim do N, Lee SK. Biogenesis of Epstein-Barr virus microRNAs [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 365(1-2):203-210.