

EBV BART microRNAs 在鼻咽癌中的作用研究进展

许元基 综述, 潘建基 审校

(福建医科大学省立临床医学院, 福建省肿瘤医院, 福建 福州 350014)

摘要: MicroRNAs(miRNAs)是一类长度大约 22nt 的内源性非编码单链 RNA,在转录后水平调控基因的表达。EBV BART microRNAs 是由 EBV BART 基因编码,其与鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)的发生及发展有着重要的关系。目前研究发现 BART miRNAs 在 NPC 中的作用主要与免疫逃逸、侵袭转移及抗凋亡作用等相关。文章主要对 EBV BART microRNAs 在 NPC 中的作用进行综述。

关键词: EB 病毒;BART microRNAs;鼻咽肿瘤;免疫逃逸;侵袭转移;凋亡

中图分类号: R373.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)09-0752-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.09.B013

Progress on Roles of EBV BART MicroRNAs in Nasopharyngeal Carcinoma

XU Yuan-ji, PAN Jian-ji

(The Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract: MicroRNA(miRNA) is an endogenous non-coding single-stranded RNA with a length about 22nt, it regulates gene expression at the transcription level. EBV BART microRNA is encoded by EBV BART gene, which is important for the pathogenesis and development of nasopharyngeal carcinoma (NPC). Recent evidences show that the roles of BART miRNAs are involved in immune evasion, invasion, metastasis and anti-apoptosis in NPC. This article reviews the research progress on the roles of EBV BART microRNAs in nasopharyngeal carcinoma.

Subject words: Epstein-Barr virus; BART microRNAs; nasopharyngeal neoplasms; immune evasion; invasion and metastasis; apoptosis

MicroRNAs(miRNAs)为一类长度大约 22nt 的内源性非编码单链 RNA,它们能被表达在真核生物和一些病毒中^[1-3],其功能在于导致 RNA 沉默和参与转录后基因表达水平的调控^[1,4]。1993 年, Lee 等^[5]首次在秀丽隐杆线虫的突变体内发现一种长度约为 22nt 的非编码 RNA,能够调节线虫细胞发育时序,从而揭开了 mircoRNA 的研究序幕。

Epstein-Barr 病毒(EBV)属于 γ -疱疹病毒亚科^[6],是第 1 个发现编码 miRNA 的病毒^[7]。EBV 能够编码 22 个 miRNA 前体,产生 44 个成熟 miRNA^[8,9]。EBV 编码的 miRNA 成簇分布,比较集中于基因组的某一

区域内,由多顺反子转录而成^[10]。EBV 基因组主要有 2 个编码 miRNAs 的区域,其中 BHRF1 区域编码 EBV-miR-BHRF1-1~3, BART 区域则编码 EBV-miR-BART 1~22^[11]。鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国华南地区常见的头颈部恶性肿瘤之一,具有高度的侵袭和转移特性^[12,13]。全世界有 95.0% 成年人感染了 EBV,但只有少部分人会发生 NPC^[14],其致病机理尚不完全清楚。研究发现, NPC 与 EBV 感染密切相关, EBV 在 NPC 中呈 II 型潜伏感染, EBV 的基因组几乎能够在所有的 NPC 病例中被检测出^[15-18]。虽然宿主细胞编码 1000 多种 miRNA,而 EBV miRNA 仅有 44 种,但在 NPC 中 BARTs miRNA 表达量却占细胞总 miRNA 的 25.0%,说明 BARTs miRNA 对 EBV 基因组和宿主细胞基因组的

基金项目: 促进海峡两岸科技合作联合基金(U1405221)

通讯作者: 潘建基,主任医师,博士;福建省肿瘤医院放疗科,福建省福州市晋安区福马路 420 号(350014); E-mail: panjianji@126.com

收稿日期: 2016-01-03; **修回日期:** 2016-03-12

表达调控起着相当重要的作用^[19]。因此,EBV 编码的 miRNAs 与 NPC 发生发展的关系值得探讨。本文主要介绍目前 EBV BART microRNAs 在 NPC 中参与免疫逃逸、侵袭转移及抗凋亡作用方面的研究进展。

1 MicroRNA 的生成机制与作用机制及 EBV BART microRNAs 介绍

1.1 MicroRNA 的生成机制与作用机制

MicroRNA(miRNA)是一类高度保守的非编码、单链小 RNA,能够对基因的表达进行调控,其被广泛发现在植物、动物及一些病毒中。编码 miRNA 的基因首先在 RNA 聚合酶 II 的作用下,转录产生长度为几百至几千个核苷酸、具有 5' 帽子结构和 3' PolyA 尾的初级 miRNA(primary microRNA,pri-miRNA)^[20];然后在细胞核内被 RNase III(Drosha 酶)和双链 RNA 结合蛋白(DGCR8)作用下加工生成约 70nt 大小、具有发夹结构的前体 miRNA (precursor microRNA,pre-miRNA)^[21,22];Pre-miRNA 与转运蛋白 Exportin-5(Exp5)结合^[23],在 Ran-GTP 酶的作用下转运进入细胞质,然后经 RNase III(Dicer 酶)作用于发夹结构处从而将其加工成双链 RNA^[24,25],随后在解旋酶作用下,形成成熟的单链 miRNA;而成熟的 miRNA 能参与形成 RNA 诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex,RISC)^[26],从而引起靶 mRNA 的降解或翻译抑制^[27]。

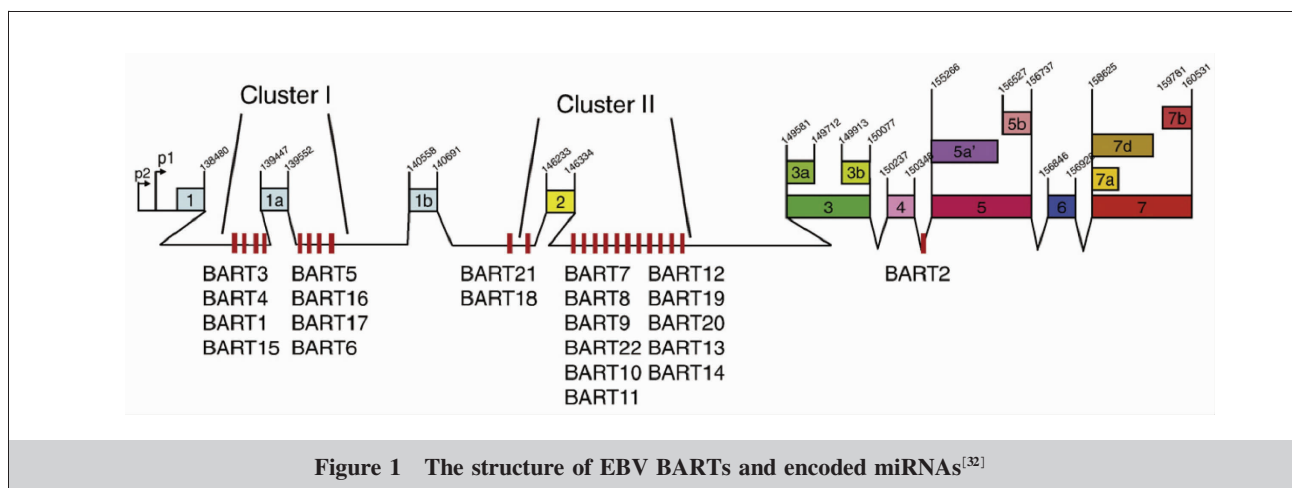
miRNA 主要与靶基因编码的 mRNA 3' 端非编码区以完全或不完全方式配对结合,从而调控基因

的表达。如果 miRNA 与靶 mRNA 不完全互补,则在蛋白质翻译水平上抑制其表达,通常这类 miRNA 的结合位点在 mRNA 的 3' 端非编码区;如果 miRNA 与靶位点完全互补或几乎完全互补,那么这些 miRNA 的结合往往引起靶 mRNA 的降解,通常这类 miRNA 的结合位点在 mRNA 的编码区。一个 miRNA 可以有多个靶基因,而几个 miRNAs 也可以调节同一个基因。一些病毒(如 EBV)编码的 miRNAs 不仅可以调控宿主的基因表达,还能调控自身基因的表达。由此可见,miRNA 在调控基因表达方面扮演着举足轻重的作用。

1.2 EBV BART microRNAs 介绍

BARTs (BamHI A rightward transcripts)是 EBV BamHI 向右转录产物^[28-30],能够在 NPC 中持续、高度地表达^[31],这提示 BARTs 在 NPC 中起着重要的作用。BART 编码的 22 个前体 miRNAs 主要位于其内含子 1、2 之间,分为 2 大簇。内含子 1 编码 8 个前体 miRNAs 为第 1 簇,内含子 2 编码 11 个前体 miRNAs 为第 2 簇。miR-BART 18 和 miR-BART 21 由位于外显子 2 上游的内含子编码,miR-BART 2 由位于 BART 外显子 4、5 之间的内含子编码。EBV BARTs 及其编码的 microRNAs 具体分布情况如图 1 所示(Figure 1)。

BART miRNAs 能够在所有 EBV 感染的细胞中进行表达,但是在上皮细胞中的表达水平要比在 B 细胞中的表达水平高 8~13 倍^[18]。此外,研究发现 EBV-miR-BART 7 和 EBV-miR-BART 13 在健康人中或其他非 NPC 患者中不表达或低表达,但在 NPC 中特异性高表达,且表达水平与肿瘤的分期有关,放



疗结束后其表达水平接近 0^[33]。因此,EBV BART miRNAs 具备作为检测 NPC 的标志物的可能,Gourzones 等^[34]的研究结果也证实了这一点。

EBV BART miRNAs 能够通过与宿主或自身的靶基因结合,从而实现了对宿主或自身靶基因的调控。目前研究发现 BART miRNAs 在 NPC 中的作用主要与免疫逃逸、侵袭转移及抗凋亡作用等密切相关。

2 EBV BART microRNAs 在 NPC 中参与免疫逃逸

2.1 EBV BART microRNAs 干扰免疫识别

EBV BART microRNAs 可通过多种途径干扰免疫细胞对肿瘤靶细胞的识别。潜伏膜蛋白 2A(latent membrane protein 2A, LMP2A)是能被细胞毒性 T 细胞所识别的具有免疫原性的 EBV 抗原,miR-BART 22 能够导致 LMP2A 的表达下调,从而能够使 EBV 感染的细胞逃脱宿主的免疫监视^[35]。miR-BART2-5p 的靶基因是诱导应激免疫配体 MICB,从而下调 MICB 的表达,逃避 NK 细胞的识别^[36]。另外,研究发现潜伏膜蛋白 1(latent membrane protein 1, LMP1)能够被 miR-BART 1-5p、miR-BART 16、miR-BART 17-5p 调控^[37],一方面,LMP1 对于细胞的转化至关重要,但是浓度过高会对细胞产生毒性;另一方面细胞表面的 LMP1 表达能够引起免疫反应。因此抑制 LMP1 的表达能够逃避免疫监视。Importin-7 (IPO7)参与从细胞液到细胞核内的蛋白转入,其参与固有免疫,研究表明 miR-BART 3-3p 通过调控 IPO7 来逃避免疫监视^[38]。

2.2 EBV BART microRNAs 帮助病毒潜伏感染

EBV BART microRNAs 也可通过多种途径帮助病毒维持潜伏感染状态。研究发现 EBV 编码产生的 miR-BART 2-5p 通过调控病毒的裂解周期,使病毒维持潜伏状态而不裂解,从而逃避免疫系统的监视。BALF5 是 EBV 裂解过程中复制必需的 DNA 聚合酶,而 EBV 编码产生的 miR-BART 2-5p 可以抑制 BALF5 的表达,从而抑制 EBV 进入裂解期持续处于潜伏期^[39]。此外,Iizasa 等^[40]研究发现 EBV 编码的 miR-BART6-5p 能够下调 Dicer 酶的表达,进而影响细胞和病毒 miRNA 的表达,而沉默 miR-BART6-5p 能够提高 LMP1、EBNA2 等蛋白表达量,使病毒进入

潜伏期Ⅲ或裂解期。由此可见,抑制 Dicer 酶的表达也能够有利于病毒处于潜伏感染状态,从而逃避免疫系统监视。

3 EBV BART microRNAs 在 NPC 中参与侵袭转移

NPC 具有侵袭与转移的特性,初次诊断时分别有 70.0%~80.0%和 4.4%~6.0%的患者发生淋巴结区域转移和远处转移^[41,42]。而且,远处转移已成为首诊无转移 NPC 患者治疗失败的主要原因。Zong 等^[43]报道 1241 例首诊无转移 NPC 患者采用调强放射治疗联合化疗等综合治疗,5 年内仍有 207 例 (16.7%)发生远处转移。EBV BART miRNAs 是否也参与鼻咽癌侵袭转移的发生? 2012 年 Wong 等和 2015 年 Zhang 等研究均发现 NPC 患者中的血浆有高表达的 BART miRNAs,提示 NPC 细胞可能通过分泌的 BART miRNAs 影响周围及远处的细胞,从而参与肿瘤的侵袭与转移^[33,44]。2013 年 Lei 等^[45]发现 EBV 编码的 miR-BART3* 可以下调 NPC 抑癌基因 *DICER1* 的表达,进而促进 NPC 细胞的生长和转化。2014 年 Hsu 等^[46]报道鼻咽癌 EBV 编码的 miR-BART9 通过下调靶基因上皮钙黏附蛋白(E-Cadherin)的表达,进而促进 NPC 细胞上皮间质转化,最终导致肿瘤转移的发生。EBV 编码产生的 miR-BART 7 在 NPC 中高度的表达,研究发现在体外 miR-BART 7 能增强 NPC 细胞的增殖和侵袭转移能力^[47]。Cai 等最新的两项研究也表明 EBV miR-BART7 可通过抑制抑癌基因 *PTEN* 的表达,从而促进肿瘤细胞上皮间质转化及转移的发生^[48,49]。因此,EBV BART miRNAs 能促进 NPC 发生侵袭转移,具体 EBV BART miRNAs 中哪些 BART miRNAs 还能表现为促进 NPC 细胞侵袭转移有待于进一步探讨。

4 EBV BART microRNAs 与抗凋亡作用

EBV BART microRNAs 也与抗细胞凋亡作用息息相关。PUMA(p53-upregulated modulator of apoptosis)属于 Bcl-2 蛋白家族,具有促进凋亡的作用。miR-BART 5 能够与 PUMA mRNA 的 3' 非翻译区结合,导致 PUMA 表达下调、抑制凋亡的发生,从而促进

宿主细胞的生存^[50]。Bim(Bcl-2 interacting mediator of cell death)蛋白是促凋亡蛋白,活化的 Bim 蛋白可以通过 Bcl-2/Bax 相互作用来激活 Bax 引发线粒体途径的细胞凋亡。miR-BART 1,3,9,11,12 的靶基因是 *Bim*,从而下调 *Bim* 基因的表达^[32],达到抗凋亡的作用。此外,Bax 在线粒体上的受体 TOM22 受 miR-BART 16 调控,从而 miR-BART 16 能够抑制 Bax 引发的凋亡^[38]。MAP3K5 即凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1,ASK1) 是细胞凋亡过程中重要的激酶,参与炎症和肿瘤中的多条信号通路反应,是 MAPK 通路中 JNK 和 P38MAPK 通路重要的早期应答基因。研究发现 miR-BART 22 在 NPC 细胞中高度表达,其能够和 MAP3K5 的 3' 端非翻译序列结合,下调 MAP3K5 的表达,因此能够降低 MAPK 信号通路的磷酸化水平,抑制 NPC 细胞的凋亡与分化^[51]。

5 总结与展望

EBV BART microRNAs 在 NPC 发生及发展过程中起着重要的作用。EBV 编码的 BART miRNAs 一方面可以与自身编码的基因发生作用,能够促进病毒的潜伏和感染,使病毒维持潜伏状态而不裂解,这对于逃避免疫系统的监视具有重要意义;另一方面可以与宿主靶基因发生作用,能够促进病毒逃避免疫系统的监视,还能促进宿主细胞的侵袭转移和抑制宿主细胞发生凋亡。本文主要介绍的是在 NPC

中参与免疫逃逸、侵袭转移及抗凋亡作用的 BART microRNAs,参见表 1(Table 1)。

随着人们对 EBV BART microRNAs 研究和理解的不断深入,将为今后 NPC 的诊断与治疗提供全新的视角。研究表明,NPC 患者血浆中的 BART microRNAs 的表达,有可能成为 NPC 理想的肿瘤标志物。由于血浆中 miRNA 的性质相对稳定,检测简单、方便、可重复,这对于 NPC 早期诊断具有重要意义。此外,可针对与 NPC 相关的 BART miRNAs 进行的靶向治疗,将为 NPC 的综合治疗提供了新的途径。

参考文献:

- [1] Bartel DP. MicroRNAs:genomics,biogenesis,mechanism, and function[J]. Cell,2004,116(2):281-297.
- [2] Skalsky RL,Cullen BR. Viruses,microRNAs,and host interactions[J]. Annu Rev Microbiol,2010,64:123-141.
- [3] Grundhoff A,Sullivan CS. Virus-encoded microRNAs [J]. Virology,2011,411(2):325-343.
- [4] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. Nature,2004,431(7006):350-355.
- [5] Lee RC,Feinbaum RL,Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell,1993,75(5):843-854.
- [6] Davison AJ,Eberle R,Ehlers B,et al. The order herpesvirales[J]. Arch Virol,2009,154(1):171-177.
- [7] Pfeffer S,Zavolan M,Grasser FA,et al. Identification of virus-encoded microRNAs [J]. Science,2004,304(5671):734-736.
- [8] Kozomara A,Griffiths-Jones S. MiRBase:integrating microRNA annotation and deep-sequencing data [J]. Nucleic

Table 1 The role of EBV BART miRNAs in NPC

BART miRNAs function	BART miRNAs	Target gene	Target gene function	Reference
Immune evasion	miR-BART 22	LMP2A	Mediated cell transformation	[35]
	miR-BART2-5p	MICB	Ligand of NKG2D receptor	[36]
	miR-BART 1-5p,16,17-5p	LMP1	EBV latent membrane protein	[37]
	miR-BART 3-3p	IPO7	Involved in immune response	[38]
	miR-BART 2-5p	BALF5	DNA polymerase	[39]
	miR-BART6-5p	Dicer	Catalytic miRNA mature	[40]
		EBNA2	Mediated incubation period to cleavage stage	
Invasion and metastasis	miR-BART3*	DICE1	Anti-oncogene	[45]
	miR-BART 9	E-cadherin	Mediated cell aggregation	[46]
	miR-BART 7	PTEN	Anti-oncogene	[48,49]
Anti-apoptotic	miR-BART 5	PUMA	Pro-apoptotic protein	[50]
	miR-BART 1,3,9,11,12	Bim	Pro-apoptotic protein	[32]
	miR-BART 16	TOM22	Bax mitochondrial receptor	[38]
	miR-BART 22	MAP3K5	Protein phosphorylation	[51]

- Acids Res, 2011, 39(Database issue): D152–D157.
- [9] Klinke O, Feederle R, Delecluse HJ. Genetics of Epstein-Barr virus microRNAs[J]. Semin Cancer Biol, 2014, 26(6): 52–59.
- [10] Cullen BR. Viral and cellular messenger RNA targets of viral microRNAs [J]. Nature, 2009, 457(7228): 421–425.
- [11] Qiu J, Cosmopoulos K, Pegtel M, et al. A novel persistence associated EBV miRNA expression profile is disrupted in neoplasia [J]. PLoS Pathol, 2011, 7(8): e1002193.
- [12] Chin D, Boyle GM, Porceddu S, et al. Head and neck cancer: past, present and future [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2006, 6(7): 1111–1117.
- [13] Li X, Wang E, Zhao YD, et al. Chromosomal imbalances in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of comparative genomic hybridization results [J]. J Transl Med, 2006, 4: 4.
- [14] Barth S, Meister G, Grasser FA. EBV-encoded miRNAs[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1809(11–12): 631–640.
- [15] Burgos JS. Involvement of the Epstein-Barr virus in the nasopharyngeal carcinoma pathogenesis [J]. Med Oncol, 2005, 22(2): 113–121.
- [16] Chen SJ, Chen GH, Chen YH, et al. Characterization of Epstein-Barr virus miRNAome in nasopharyngeal carcinoma by deep sequencing[J]. PLoS One, 2010, 5(9): e12745.
- [17] Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(3): 803–821.
- [18] Deyrup AT. Epstein-Barr virus-associated epithelial and mesenchymal neoplasms [J]. Hum Pathol, 2008, 39 (4): 473–483.
- [19] Riley KJ, Rabinowitz GS, Yario TA, et al. EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency[J]. EMBO J, 2012, 31(9): 2207–2221.
- [20] Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II [J]. EMBO J, 2004, 23(20): 4051–4060.
- [21] Han J, Lee Y, Yeom KH, et al. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing [J]. Genes Dev, 2004, 18(24): 3016–3027.
- [22] Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, et al. Processing of primary microRNAs by the microprocessor complex [J]. Nature, 2004, 432(7014): 231–235.
- [23] Yir, Qin Y, Macari G, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs[J]. Genes Dev, 2003, 17(24): 3011–3016.
- [24] Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, et al. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference[J]. Nature, 2001, 409(6818): 363–366.
- [25] Hutvaqner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, et al. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA [J]. Science, 2001, 293(5531): 834–838.
- [26] Hammond SM. Dicing and slicing: the core machinery of the RNA interference pathway [J]. FEBS Lett, 2005, 579 (26): 5822–5829.
- [27] Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer[J]. Cancer Res, 2005, 65(9): 3509–3512.
- [28] Hitt M, Allday M, Hara T, et al. EBV gene expression in an NPC-related tumour[J]. EMBO J, 1989, 8(9): 2639.
- [29] Smith PR, De Jesus O, Turner D, et al. Structure and coding content of CST (BART) family RNAs of Epstein-Barr virus[J]. J Virol, 2000, 74(7): 3082–3092.
- [30] Zhang J, Chen H, Weinmayer G, et al. Epstein-Barr virus BamHI-a rightward transcript-encoded RPMS protein interacts with the CBF1-associated corepressor CIR to negatively regulate the activity of EBNA2 and Notch1C [J]. J Virol, 2001, 75(6): 2946–2956.
- [31] Gilligan K, Rajadurai P, Lin JC, et al. Expression of the Epstein-Barr virus BamHI A fragment in nasopharyngeal carcinoma: evidence for a viral protein expressed in vivo [J]. J Virol, 1991, 65(11): 6252–6259.
- [32] Marquitz AR, Mathur A, Nam CS, et al. The Epstein-Barr virus BART microRNAs target the pro-apoptotic protein Bim[J]. Virology, 2011, 412(2): 392–400.
- [33] Zhang G, Zong J, Lin S, et al. Circulating Epstein-Barr virus microRNAs miR-BART7 and miR-BART13 as biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnosis and treatment[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E301–E312.
- [34] Gourzones C, Gelin A, Bombik I, et al. Extra-cellular release and blood diffusion of BART viral micro-RNAs produced by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Virol J, 2010, 7: 271.
- [35] Lung RW, Tong JH, Sung YM, et al. Modulation of LMP2A expression by a newly identified Epstein-Barr virus-encoded MicroRNA miR-BART22 [J]. Neoplasia, 2009, 11(11): 1174–1184.
- [36] Nachmani D, Stern-Ginossar N, Sarid R, et al. Diverse herpesvirus microRNAs target the stress-induced immune ligand MICB to escape recognition by natural killer cells [J]. Cell Host Microbe, 2009, 5(4): 376–385.
- [37] Lo AK, To KF, Lo KW, et al. Modulation of LMP1 protein expression by EBV-encoded microRNAs [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(41): 16164–16169.
- [38] Dolken L, Malterer G, Erhard F, et al. Systematic analysis of viral and cellular microRNA targets in cells latently infected with human γ -herpesviruses by RISC immunoprecipitation assay [J]. Cell Host Microbe, 2010, 7 (4): 324–334.
- [39] Barth S, Pfuhl T, Mamiani A, et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART2 down-regulates the viral DNA polymerase BALF5 [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36 (2): 666–675.
- [40] Iizasa H, Wulff BE, Alla NR, et al. Editing of Epstein-Barr virus-encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency [J]. J Bio Chem, 2010, 285(43): 33358–33370.

- [41] Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis[J]. Hong Kong Med J, 1997, 3(4): 355-361.
- [42] Chen MY, Jiang R, Guo L, et al. Locoregional radiotherapy in patients with distant metastases of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(11): 604-613.
- [43] Zong JF, Lin SJ, Lin J, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on nasopharyngeal carcinoma: validation of the 7th edition AJCC staging system [J]. Oral Oncol, 2015, 51: 254-259.
- [44] Wong AM, Kong KL, Tsang JW, et al. Profiling of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma reveals potential biomarkers and oncomirs [J]. Cancer, 2012, 118(3): 698-710.
- [45] Lei T, Yuen KS, Xu R, et al. Targeting of DICE1 tumor suppressor by Epstein-Bar virus-encoded miR-BART3* microRNA in nasopharyngeal Carcinoma[J]. Int J Cancer, 2013, 133(1): 79-87.
- [46] Hsu CY, Yi YH, Chang KP, et al. The Epstein-Barr virus-encoded microRNA MiR-BART9 promotes tumor metastasis by targeting E-cadherin in nasopharyngeal carcinoma [J]. PLoS Pathol, 2014, 10: e1003974.
- [47] Chan JY, Gao W, Ho WK, et al. Overexpression of Epstein-Barr virus-encoded microRNA-BART7 in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma [J]. Anticancer Res, 2012, 32(8): 3201-3210.
- [48] Cai LM, Lyu XM, Luo WR, et al. EBV-miR-BART7-3p promotes the EMT and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by suppressing the tumor suppressor PTEN [J]. Oncogene, 2015, 34(17): 2156-2166.
- [49] Cai L, Li J, Zhang X, et al. Gold nano-particles (AuNPs) carrying anti-EBV-miR-BART7-3p inhibit growth of EBV-positive nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 7838-7850.
- [50] 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.
- [51] Jiang QP, Liu SY, He XF, et al. Relationship between MAP3K5 and Epstein-Barr virus-encoded miR-BART22 expression in nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of Southern Medical University, 2011, 31(7): 1146-1149. [江庆萍, 刘少颜, 何秀芳, 等. 鼻咽癌中 MPA3K5 和 Epstein-Barr 病毒编码的 miR-BART22 表达的关系及意义 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(7): 1146-1149.]

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。