

## APOBEC3 蛋白与 HPV 及宫颈癌的研究进展

魏 智<sup>1</sup>(综述) 赵洪波<sup>1</sup> 张 涛<sup>2</sup> 冯 璇<sup>1</sup> 杜 琰<sup>1△</sup>(审校)

(<sup>1</sup>复旦大学附属妇产科医院临床流行病学研究室 上海 200011; <sup>2</sup>香港中文大学医学院妇产科系 香港 999077)

**【摘要】** 宫颈癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一,已知人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌的主要病因,但具体机制尚不明确。人载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide, APOBEC)家族是一组能够编辑 DNA 或 RNA 序列的胞苷脱氨酶。APOBEC3 成员是固有免疫系统的重要成员,在抗病毒感染防御过程中扮演重要角色。APOBEC3 与多种肿瘤的发生发展密切相关,可能与 HPV 感染以及宫颈癌的关系尤为密切。APOBEC3B 可能通过“协助”HPV 病毒使抑癌蛋白失活及促进 HPV 病毒癌蛋白的突变,从而促进癌症的发生。本文就 APOBEC3 与 HPV 清除、突变和宫颈癌发生方面的研究进行综述。

**【关键词】** 载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽 3 (APOBEC3); 宫颈癌; 人乳头瘤病毒(HPV)

**【中图分类号】** R711.74 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.02.020

## Research progress on the relationship between APOBEC3 and HPV and cervical cancer

WEI Zhi<sup>1</sup>, ZHAO Hong-bo<sup>1</sup>, ZHANG Tao<sup>2</sup>, FENG Xuan<sup>1</sup>, DU Yan<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>Department of Clinical Epidemiology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China)

**【Abstract】** Cervical cancer is one of the malignant tumors that seriously threaten women's health. It is established that infection of human papilloma virus (HPV) is the main cause of cervical cancer, while the exact mechanism remains unclear. The human apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalyzed polypeptide (APOBEC) family is a group of cytidine deaminases that can edit DNA or RNA sequences. Recent studies have found that APOBEC3s are important members of the innate immune system, which play an important role in the defense process of anti-viral infection and are also closely related to the occurrence and development of a variety of tumors. APOBEC3B may be especially closely associated with HPV infection and cervical cancer. This paper reviews the relationships of APOBEC3 with HPV clearance, mutation, and occurrence of cervical cancer.

**【Key words】** apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide 3 (APOBEC3); cervical cancer; human papilloma virus (HPV)

\* This work was supported by Shanghai Talent Development Fund (2017017).

人载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽 3 (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic

polypeptide 3, APOBEC3) 家族的胞苷脱氨酶通过编辑病毒基因组, 在病毒感染的先天免疫应答中起

上海市人才发展基金(2017017)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: sophiedu\_61@163.com

网络首发时间: 2021-03-15 17:18:16 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210312.1446.038.html>

着重要作用<sup>[1]</sup>。然而,APOBEC3(A3)酶的胞嘧啶脱氨酶活性也会诱导宿主基因组中的体细胞突变,这可能会促进癌症的发生发展。人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)感染是宫颈癌的主要病因,但具体作用机制仍有待研究。近期研究发现A3家族可能作为HPV感染至宫颈癌过程中的重要桥梁。本文从A3对HPV及人体内抑癌基因的影响等方面讨论目前A3与HPV清除、突变以及宫颈癌发生的研究进展。

**HPV与宫颈癌** 宫颈癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一,是全球女性中第四常见的癌症。全球肿瘤流行病学研究报道,每年约有570 000例新诊断的宫颈癌病例,其中约311 000例因宫颈癌导致死亡<sup>[2]</sup>。

大量流行病学及分子生物学证据表明,HPV感染与宫颈癌的发生密切相关<sup>[3]</sup>,尤其是以HPV16及HPV18为主的高危型HPV(high risk human papilloma virus,HR-HPV)<sup>[4-5]</sup>。HPV致癌机制是病毒整合至宿主基因组。在HPV基因组编码的8种蛋白质中,非结构蛋白E6和E7与HR-HPV的致癌作用有关。E6和E7蛋白通过干扰有丝分裂过程中的着丝粒复制,直接增加基因组的不稳定性,从而导致染色体重排和拷贝数的变化<sup>[6-8]</sup>,以及通过降解人体内的p53和Rb抑癌蛋白导致宫颈癌发生<sup>[9-11]</sup>。同时有研究显示,HR-HPV持续感染是诱发正常宫颈从癌前病变,即宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)逐步从不同级别(CIN 1级:轻度非典型增生,CIN 2级:中重度非典型增生,CIN 3级:重度非典型增生及原位癌)发展至宫颈癌的关键因素<sup>[12]</sup>。

**APOBEC3** A3蛋白是一种胞嘧啶核苷酸脱氨酶,其基因定位于22号染色体。目前已发现的A3家族成员有A3A~A3H等7个亚型。A3蛋白是一种重要的免疫分子,很早就有研究发现A3与自身免疫相关<sup>[13]</sup>。A3G是最早被发现具有抗病毒活性的亚型。在宫颈细胞中A3常被干扰素(interferon,IFN)刺激上调,构成清除外来DNA的重要防御机制。A3蛋白亚型都有1或2个胞嘧啶脱氨酶结构域(cytidine deaminase domains,CD),其一般为His-X-Glu-X<sub>23-28</sub>-Pro-Cys-X<sub>2-4</sub>-Cys(其中X为任一氨基酸),A3家族抗病毒的胞嘧啶核苷酸脱氨酶活性主要是由CD结构催化完成<sup>[13]</sup>。CD可以通过作用于单链

DNA上的胞嘧啶核苷,使其脱氨基生成尿嘧啶核苷,生成的尿嘧啶核苷进而被尿嘧啶DNA糖基化酶(uracil DNA glycosylase,UDG)从单链和双链DNA中切除<sup>[14]</sup>。脱嘧啶内切核酸酶(apurinic apyrimidinic endonuclease,APE)进一步促进这种缺失尿嘧啶的DNA降解与清除<sup>[15]</sup>,至此完成A3蛋白对外源DNA的清除过程。然而,如果单链DNA未被UDG和APE处理,仅经A3处理使DNA中胞嘧啶核苷脱氨基为尿嘧啶核苷后继续被转录和复制,转录或复制出来的DNA链中本身胞嘧啶核苷对应的鸟嘌呤核苷变成腺嘌呤核苷,最终致使形成C→T突变,这可能是DNA或RNA产生A3特征性突变的重要机制。

有证据表明A3蛋白除抵御病毒感染,在先天免疫系统中发挥作用外,在复制细胞中表达则会导致DNA断裂<sup>[16]</sup>。快速复制细胞更易受到A3诱导的DNA损伤,支持了A3蛋白导致人类肿瘤基因组不稳定的假设<sup>[16]</sup>。对癌症基因表达数据的分析发现,A3B与多个DNA损伤反应和G2/M期细胞周期基因共表达,表明A3B很可能是在G2/M这一活跃复制期引发DNA损伤,并提示A3B可能和细胞DNA的损伤甚至癌症的发生有密切关系<sup>[17]</sup>。

**APOBEC3与HPV** 研究发现HPV的DNA中可能存在上述A3特征性突变,在良性疾病及宫颈癌前病变中,A3A、A3C和A3H可能是诱导HPV突变感染的重要亚型<sup>[18]</sup>。随后对宫颈角质化细胞W12(该细胞携带游离状态的HPV病毒)的相关研究发现,用IFN诱导内源性A3A、A3F以及A3G过表达,可导致HPV环状DNA发生突变<sup>[18]</sup>。宫颈癌和其他HPV相关肿瘤细胞中均表现出A3突变特征<sup>[19-21]</sup>,有研究表明,A3A和A3B是仅有的两个在HPV阳性角质形成细胞和癌细胞中表达上调的亚型<sup>[22-23]</sup>,也有研究发现A3G与HPV以及宫颈癌的发展密切相关<sup>[24]</sup>。

**APOBEC3促进HPV的DNA突变** 有研究通过PCR从CIN和侵袭性宫颈癌(invasive cervical cancer,ICC)患者的宫颈脱落细胞DNA中扩增出16型、52型和58型HPV的DNA,并进行全基因组测序<sup>[25]</sup>。总共从151个样本中检测到1 052个核苷酸变异位点,发现主要突变为C→T和C→A。在CIN中主要检测到C→T突变,但在CIN-2/3级中这种突变较CIN-1级的发生率降低;而在ICC中主

要为C→A突变<sup>[25]</sup>。对其核苷酸序列分析表明,TpCpN是APOBEC的首选靶序列,也是HPV基因组中C→T取代的主要位点<sup>[25]</sup>。对宫颈角质化W12细胞进行干扰素IFN- $\beta$ 诱导的A3高表达处理后,使用3D-PCR检测发现A3G可引起HPV16-E2基因的高突变,该突变可能是HPV基因组进化,甚至宫颈癌变的可能原因之一<sup>[18]</sup>。

目前研究认为人群中流行的HPV16分离株存在高度的遗传多样性<sup>[26-27]</sup>。研究显示,观察期间未进展为癌前期或癌症的HPV感染者中致癌蛋白E7罕见突变的发生率更高,这一发现表明E7在癌前病变或癌症中更加稳定,不易发生变异,这可能意味着E7的突变可能会降低HPV16的致癌性<sup>[26]</sup>。最近的一项临床研究发现了更多的病毒遗传多样性,而且其由A3驱动的可能性更大,队列研究表明这与良性感染或其随后的病毒清除有关,A3亚型诱导的这一突变可能限制了HPV16的活性,进而限制了HPV16的致癌潜力<sup>[28]</sup>。因此推测,A3蛋白诱导的这一突变看似有助于促进HPV16谱系的进化,但其实更多的是限制其致癌能力,即起到免疫防御作用。

以上结果提示:A3蛋白是HPV基因组突变的驱动因素,特别是在CIN-1级病变中,较高的HPV病毒复制水平可能使其基因组更容易受到APOBEC的攻击;HPV基因组在宿主内变异是HPV遗传多样性的来源,主要是由宿主细胞A3编辑产生。A3除联合UDG、APE清除人体细胞感染的HPV DNA外,诱导HPV的SNP变异也可以限制病毒活性,从而降低其致癌能力,起到免疫防御作用。

HPV促进细胞中APOBEC3的表达及活性 有研究致力于不同A3亚型(尤其是A3A与A3B)表达上调与HPV感染、癌前病变和宫颈癌的相关性<sup>[22]</sup>。HPV基因组中常见的C→T突变主要由A3介导,而HPV的DNA复制过程中暴露的单链DNA(single-stranded DNA, ssDNA)是A3的主要目标<sup>[20,29-30]</sup>。由此推测,HPV的DNA复制为APOBEC介导的HPV病毒基因组突变提供了条件。

目前已证明,在HPV阳性的角质形成细胞和宫颈癌组织中,A3A和A3B的mRNA表达通过HPV致癌蛋白E7相关的机制上调,还有研究表明HPV

致癌蛋白E6增加了A3B mRNA的表达<sup>[22-23,31-32]</sup>。其可能机制与p53基因相关,一些实验提示p53蛋白的失活导致A3B表达上调<sup>[32-34]</sup>;p53突变后癌细胞中A3B的表达上调,但与A3B相反,野生型p53可上调A3A的表达<sup>[34]</sup>;HPV致癌蛋白E6介导的A3B表达上调的可能机制是由于其解除了p53对A3B的表达抑制<sup>[32]</sup>。由于p53对不同A3亚型表达的调控可能在细胞应激条件下影响病毒感染过程,了解p53和A3亚型之间的相互作用或许可以为治疗持续性病毒感染和肿瘤病变提供新的途径。除通过p53,HPV还可能通过其他途径,如cullin 2依赖蛋白、转录因子TEAD等,影响A3蛋白的表达,甚至其稳定性<sup>[35-36]</sup>。

综上所述,我们认为HPV致癌蛋白E6/E7上调内源性A3蛋白表达水平,为研究HPV阳性癌细胞中A3特征性突变增多提供了新的方向。

**APOBEC3与肿瘤** 理论上,大多数DNA病毒及其宿主的双链基因组应受到保护,不受A3介导的胞苷脱氨作用影响。然而,在双链DNA基因组中经常发现A3诱导的突变。这些A3A和A3B介导的突变主要是由DNA复制过程中滞后链模板的脱氨引起的<sup>[20]</sup>。以上结果说明,癌细胞由于其高水平的细胞增殖和复制压力,是A3A和A3B介导的胞苷脱氨的主要靶点。

研究发现,A3A有细胞核内编辑HPV DNA的功能,在机体对抗和清除HPV的过程中可能起着重要作用,由此推测A3A可能参与抑制HPV相关肿瘤的发生发展<sup>[37]</sup>。但也有研究显示一些肿瘤,如肝癌、乳腺癌、骨肉瘤、淋巴瘤等中A3特征性突变增加,且A3A可能破坏自身细胞DNA,说明A3可能与肿瘤发生也密切相关<sup>[16,38-39]</sup>。

通过对19种癌症的100万种突变进行分析,发现A3B特征性突变与膀胱癌、宫颈癌、肺鳞癌、肺腺癌、头颈癌、乳腺癌等至少6种癌症密切相关<sup>[21]</sup>。现阶段已发现在HPV阳性肿瘤中,A3B过表达及其引起的DNA特征性突变增多<sup>[19-21,40]</sup>。通过检测细胞DNA损伤反应(DNA damage response,DDR)通路中经典蛋白激酶的表达情况,发现A3(尤其是A3A)过表达可以激活HPV感染细胞中的DDR通路,从而破坏细胞基因组的稳定性,提示A3A在HPV诱导的肿瘤形成中起重要作用<sup>[41]</sup>。这些研究表明A3可能成为HPV相关肿瘤治疗的新靶点。



**APOBEC3与宫颈癌** 有研究报道转染 A3G 的宫颈癌 SiH $\alpha$  细胞中 HPV E6 mRNA 和蛋白表达水平明显降低、抑癌基因 *p53* mRNA 和蛋白表达水平则显著升高,从而推测 A3 不仅可以通过清除 DNA 来抵御 HPV 感染,还可以通过降低 HPV E6 和上调 *p53* 基因来抑制 HPV 的致癌作用。另外,在宫颈癌患者 A3G 基因外显子 3 上发现了一个多态性位点(rs5757465),此基因罕见类型(CC 型)的比例较高,提示其可能是宫颈病变和宫颈癌的危险因素<sup>[42]</sup>。

Iizuka 等<sup>[24]</sup>对 1~3 级 CIN 及鳞状细胞癌患者的宫颈活检组织免疫荧光染色,在 CIN 及鳞癌病变中均检出免疫反应性 A3G 蛋白,其表达强度和阳性面积增加一致,且在 CIN-3 级病变细胞中明显高于 CIN-1/2 级病变细胞。对维吾尔族妇女宫颈癌、CIN 及正常对照组织的研究发现,宫颈癌组织中 A3G mRNA 和蛋白的表达水平均显著高于 CIN 组,CIN 组又明显高于正常对照组<sup>[42]</sup>。提示 A3G 与癌症进展存在一定的相关性,其在 HPV 诱导宫颈癌发生的过程中可能起到重要作用。

APOBEC 突变负荷与宫颈癌的突变总数显著相关性<sup>[43]</sup>。对 69 例宫颈癌样本进行外显子组测序,发现这些样本的 APOBEC 突变模式丰富,主要为 TCW 和 WGA 突变<sup>[44]</sup>。在 HPV 感染样本中发现 A3B mRNA 在高转录水平;与腺癌相比,APOBEC 特征突变在具有鳞状和腺鳞状组织学特征的宫颈肿瘤中更为常见<sup>[44]</sup>。

转录因子 NF- $\kappa$ B 在宫颈癌进展过程中具有促肿瘤作用<sup>[45]</sup>。研究提示经典的 NF- $\kappa$ B 途径在不同类型癌细胞的 A3B 调控转录过程中起重要作用<sup>[46]</sup>。另有研究发现 NF- $\kappa$ B 活化还可诱导 APOBEC 蛋白的表达<sup>[47]</sup>,表明 A3 是 NF- $\kappa$ B 通路 with 宫颈癌的突变特性之间一个重要的联系纽带。

研究发现,转染 A3A 质粒的宫颈癌 Hela 细胞迁移数量明显低于空白质粒转染组和未转染组,而后两者之间 Hela 细胞迁移能力无明显差异,提示 A3A 基因对宫颈癌 Hela 细胞迁移能力可能具有一定的抑制作用<sup>[48]</sup>。也有研究发现在用 A3G 转染宫颈癌 Hela 细胞后,A3G 过表达抑制了子宫颈癌细胞的增殖和侵袭<sup>[49]</sup>。这些实验结果间接提示 A3 在宫颈癌的发生、发展以及浸润转移过程中可能起着重要作用,A3 有可能通过抑制宫颈癌细胞的转移而成为宫颈癌治疗的新靶点。

研究发现 A3B 的上调与癌细胞中异质核糖核蛋白 A3(hnRNPA3)水平的增加有关,hnRNPA3 通过与单链端粒(TTAGGG)重复序列结合并募集端粒酶以延长端粒从而调节端粒长度,而端粒长度是癌症的一个标志<sup>[50]</sup>。hnRNPA3 还可能与 A3B 结合并将其募集到基因组 DNA 中,导致基因组 DNA 由于 A3B 脱氨酶活性而发生突变。这两种机制都可以解释 A3B 与癌症的关联。此外,免疫荧光分析表明 A3B 和 hnRNPA3 是共定位的<sup>[50]</sup>。该研究提示 hnRNPA3 是一种与 A3B 相互作用的重要细胞蛋白,可能为潜在的抗癌靶点。

**结语** 本文重点讨论目前 A3 的若干亚型与 HPV 清除、突变以及宫颈癌发生的研究进展。HPV 感染宫颈细胞后,其 DNA 被 A3 编辑并清除,从而起到免疫防御的作用。仅被 A3 编辑而未被成功清除的 DNA 产生 A3 特征性突变,其基因组不稳定性增加。HR-HPV 致癌蛋白 E6 和 E7 在 A3 的上调中起着很重要的作用,抑癌基因 *p53* 是其重要桥梁,其复制过程中产生的单链也对 A3 发挥作用提供了条件;而 HPV 基因组受 APOBEC 编辑产生的宿主内变异是 HPV 遗传多样性的进化来源。A3 表达水平与宫颈癌细胞中 DNA 总突变负荷之间存在显著正相关;在宫颈癌中 A3 过表达及其引起的 DNA 特征性突变增多。一些研究表明,A3 能抑制宫颈癌细胞迁移能力、促进 hnRNPA3 表达以延长端粒,在 CIN 与 ICC 中表达的强度差异都提示 APOBEC 蛋白在 HPV 诱导的宫颈癌发生过程中可能起到重要作用。

**作者贡献声明** 魏智 资料收集,论文撰写。赵洪波 论文构思和修订。张涛,冯璇 论文修订。杜琰 论文构思、撰写和修订。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] STAVROU S, ROSS SR. APOBEC3 proteins in viral immunity[J]. *J Immunol*, 2015, 195(10): 4565-4570.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

- [ 3 ] WALBOOMERS JM, JACOBS MV, MANOS MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. *J Pathol*, 1999, 189 (1) : 12-19.
- [ 4 ] MUNOZ N, BOSCH FX, DE SANJOSE S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6):518-27.
- [ 5 ] DE SANJOSE S, QUINT WG, ALEMANY L, *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1048-1056.
- [ 6 ] SCHIFFMAN M, DOORBAR J, WENTZENSEN N, *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16086.
- [ 7 ] DUENSING S, MUNGER K. Centrosome abnormalities, genomic instability and carcinogenic progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1471(2):M81-M88.
- [ 8 ] DUENSING S, LEE LY, DUENSING A, *et al.* The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(18):10002-10007.
- [ 9 ] MOODY CA, LAIMINS LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(8):550-560.
- [10] WERNES BA, LEVINE AJ, HOWLEY PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53[J]. *Science*, 1990, 248(4951):76-79.
- [11] BOYER SN, WAZER DE, BAND V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(20):4620-4624.
- [12] GUAN P, HOWEEL-JONES R, LI N, *et al.* Human papillomavirus types in 115, 789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10):2349-59.
- [13] HARRIS RS, LIDDAMENT MT. Retroviral restriction by APOBEC proteins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4 (11) : 868-877.
- [14] SCHROFELBAUER B, YU Q, ZEITLIN SG, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 VPR induces the degradation of the UNG and SMUG uracil-DNA glycosylases[J]. *J Virol*, 2005, 79(17):10978-10987.
- [15] YANG B, CHEN K, ZHANG C, *et al.* Virion-associated uracil DNA glycosylase-2 and apurinic/apyrimidinic endonuclease are involved in the degradation of APOBEC3 G-edited nascent HIV-1 DNA [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (16):11667-11675.
- [16] GREEN AM, LANDRY S, BUDAGYAN K, *et al.* APOBEC3A damages the cellular genome during DNA replication[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(7):998-1008.
- [17] NG J, QUIST J, GRIGORIADIS A, *et al.* Pan-cancer transcriptomic analysis dissects immune and proliferative functions of APOBEC3 cytidine deaminases [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(3):1178-1194.
- [18] WANG Z, WAKAE K, KITAMURA K, *et al.* APOBEC3 deaminases induce hypermutation in human papillomavirus 16 DNA upon beta interferon stimulation[J]. *J Virol*, 2014, 88(2):1308-1317.
- [19] ROBERTS SA, LAWRENCE MS, KLIMCZAK LJ, *et al.* An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(9):970-976.
- [20] HOOPE JI, CORTEZ LM, MERTZ TM, *et al.* APOBEC3A and APOBEC3B preferentially deaminate the lagging strand template during DNA replication [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(6):1273-1282.
- [21] BURNS MB, TEMIZ NA, HARRIS RS. Evidence for APOBEC3B mutagenesis in multiple human cancers [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(9):977-983.
- [22] WARREN CJ, XU T, GUO K, *et al.* APOBEC3A functions as a restriction factor of human papillomavirus [J]. *J Virol*, 2015, 89(1):688-702.
- [23] VIEIRA VC, LEONARD B, WHITE EA, *et al.* Human papillomavirus E6 triggers upregulation of the antiviral and cancer genomic DNA deaminase APOBEC3B [J]. *mBio*, 2014, 5(6):e02234-14.
- [24] IIZUKA T, WAKAE K, NAKAMURA M, *et al.* APOBEC3G is increasingly expressed on the human uterine cervical intraepithelial neoplasia along with disease progression [J/OL]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78 (4) [2017-06-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590025/>.
- [25] HIROSE Y, ONUKI M, TENJIMBAYASHI Y, *et al.* Within-host variations of human papillomavirus reveal APOBEC signature mutagenesis in the viral genome [J]. *J Virol*, 2018, 92(12):e00017-18.
- [26] MIRABELLO L, YEAGER M, YU K, *et al.* HPV16 E7 genetic conservation is critical to carcinogenesis [J]. *Cell*, 2017, 170(6):1164-1174.
- [27] WEELE PVAN DER, MEIJER C, KING AJ. Whole-genome sequencing and variant analysis of human papillomavirus 16 infections [J]. *J Virol*, 2017, 91 (19) : e00844-17.

- [28] ZHU B, XIAO Y, YEAGER M, *et al.* Mutations in the HPV16 genome induced by APOBEC3 are associated with viral clearance[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):886.
- [29] SEPLYARSKIY VB, SOLDATOV RA, POPADIN KY, *et al.* APOBEC-induced mutations in human cancers are strongly enriched on the lagging DNA strand during replication[J]. *Genome Res*, 2016, 26(2):174-182.
- [30] MORGANELLA S, ALEXANDROV LB, GLODZIK D, *et al.* The topography of mutational processes in breast cancer genomes[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11383.
- [31] MORI S, TAKEUCHI T, ISHII Y, *et al.* Identification of APOBEC3B promoter elements responsible for activation by human papillomavirus type 16 E6[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3):555-560.
- [32] PERIYASAMY M, SINGH AK, GEMMA C, *et al.* p53 controls expression of the DNA deaminase APOBEC3B to limit its potential mutagenic activity in cancer cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(19):11056-11069.
- [33] NIKKILA J, KUMAR R, CAMPBELL J, *et al.* Elevated APOBEC3B expression drives a kataegic-like mutation signature and replication stress-related therapeutic vulnerabilities in p53-defective cells[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(1):113-123.
- [34] MENENDEZ D, NGUYEN TA, SNIPE J, *et al.* The cytidine deaminase APOBEC3 family is subject to transcriptional regulation by p53[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(6):735-743.
- [35] WESTRICH JA, WARREN CJ, KLAUSNER MJ, *et al.* Human papillomavirus 16 E7 stabilizes APOBEC3A protein by inhibiting cullin 2-dependent protein degradation[J]. *J Virol*, 2018, 92(7):e01318-17.
- [36] MORI S, TAKEUCHI T, ISHII Y, *et al.* Human papillomavirus 16 E6 upregulates APOBEC3B via the TEAD transcription factor[J]. *J Virol*, 2017, 91(6):e02413-16.
- [37] VARTANIAN JP, GUETARD D, HENRY M, *et al.* Evidence for editing of human papillomavirus DNA by APOBEC3 in benign and precancerous lesions[J]. *Science*, 2008, 320(5873):230-233.
- [38] NOWARSKI R, KOTLER M. APOBEC3 cytidine deaminases in double-strand DNA break repair and cancer promotion[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12):3494-3498.
- [39] ALEXANDROV LB, NIK-ZAINAL S, WEDGE DC, *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer[J]. *Nature*, 2013, 500(7463):415-421.
- [40] HENDERSON S, CHAKRAVARTHY A, SU X, *et al.* APOBEC-mediated cytosine deamination links PIK3CA helical domain mutations to human papillomavirus-driven tumor development[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(6):1833-1841.
- [41] 王靖淞, 王慧, 梁珊珊, 等. APOBEC3s对HPV(+)上皮细胞基因组稳定性的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(22):4040-4044.
- [42] SUI S, CHEN H, HAN L, *et al.* Correlation of APOBEC3G polymorphism with human papillomavirus (HPV) persistent infection and progression of cervical lesions[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:6990-6997.
- [43] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE, ANALYTICAL BIOLOGICAL SERVICES, *et al.* Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer[J]. *Nature*, 2017, 543(7645):378-384.
- [44] ZAMMATARO L, LOPEZ S, BELLONE S, *et al.* Whole-exome sequencing of cervical carcinomas identifies activating ERBB2 and PIK3CA mutations as targets for combination therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(45):22730-22736.
- [45] DA CR, BASTOS MM, MEDEIROS R, *et al.* The NFkappaB signaling pathway in papillomavirus-induced lesions: friend or foe? [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5):2073-2083.
- [46] NAKAHARA T, TANAKA K, OHNO S, *et al.* Activation of NF-kappaB by human papillomavirus 16 E1 limits E1-dependent viral replication through degradation of E1[J]. *J Virol*, 2015, 89(9):5040-5059.
- [47] TILBORGHES S, CORTHOUTS J, VERHOEVEN Y, *et al.* The role of nuclear factor-kappa B signaling in human cervical cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120:141-150.
- [48] 郑婷婷, 陈姗, 张帝开. 转染 APOBEC3A 基因对宫颈癌 Hela 细胞生物学行为的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35(3):371-377.
- [49] XU Y, LENG J, XUE F, *et al.* Effect of apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide-like protein-3G in cervical cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10):12307-12312.
- [50] MISHRA N, REDDY KS, TIMILSINA U, *et al.* Human APOBEC3B interacts with the heterogenous nuclear ribonucleoprotein A3 in cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8):6695-6703.

(收稿日期:2020-05-26; 编辑:段佳)