МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, 2022, том 56, № 1, с. 55–68

ОБЗОРЫ

УДК 577.218

МУТАГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕЗАМИНАЗ AID/APOBEC В ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЕ И КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

© 2022 г. О. Н. Шилова[a], Д. Л. Цыба[b, c], Е. С. Шилов[d, *]

[a] Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, 117997 Россия

[b] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022 Россия

[c] Научно-технологический университет "Сириус", Сочи, 354340 Россия

[d] Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

*e-mail: shilov_evgeny@inbox.ru

Поступила в редакцию 28.12.2020 г.
После доработки 23.04.2021 г.
Принята к публикации 01.06.2021 г.

Белки семейства AID/APOBEC способны дезаминировать цитидин в составе нуклеиновых кислот с образованием урацила. Эти ферменты используются клеткой для редактирования матричных РНК, защиты от вирусов, внесения точечных мутаций в ДНК в процессе соматического гипермутагенеза и переключения изотипов антител. Дезаминазы – мощные мутагены, поэтому регуляция их экспрессии, активности и специфичности происходит сразу по нескольким механизмам, что особенно характерно для AID – дезаминазы, способной перестраивать ядерный геном. В обзоре обсуждаются механизмы нарушения экспрессии и активации белков AID/APOBEC в опухолях человека, их роль в канцерогенезе и прогрессии опухолей. Также проанализировано диагностическое и потенциальное терапевтическое значение повышенной экспрессии AID/APOBEC в разных типах опухолей. Мы предполагаем, что в случае сóлидных опухолей повышенная экспрессия эндогенных дезаминаз может служить одним из маркеров ответа на иммунотерапию, так как множественные точечные мутации в ДНК хозяина приводят к аминокислотным заменам в последовательностях опухолевых белков и тем самым увеличивают вероятность возникновения неоэпитопов.

Ключевые слова: AID, APOBEC, мутагенез, опухоль, редактирование РНК, геномная нестабильность

DOI: 10.31857/S0026898422010086

ВВЕДЕНИЕ

AID/APOBEC (Activation Induced Deaminase/Apolipoprotein B mRNA Editing enzyme, Catalytic polypeptide-like) – семейство Zn-зависимых цитидиндезаминаз, конвертирующих цитидин в составе РНК или одноцепочечной ДНК в уридин. В норме эти ферменты участвуют в редактировании клеточных мРНК, противовирусном иммунном ответе клетки и обеспечивают соматический гипермутагенез в генах иммуноглобулинов при созревании В-лимфоцитов. В клетках человека насчитывается 11 белков, принадлежащих к семейству AID/APOBEC, в том числе AID, APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 и 7 гомологов APOBEC3, нумеруемых от 3A до 3H с пропуском 3E, профиль экспрессии и функции которых тканеспецифичны. Для доменов цитидиндезаминаз всех ферментов семейства AID/APOBEC характерно наличие консервативного Zn-содержащего мотива ZDD с супервторичной структурой вида α-спираль–β-слой–α-спираль [1]. Выбор субстрата и регуляция каталитического дезаминирования контролируются длиной, составом и пространственным расположением белковых доменов, прилегающих к каталитическому центру. Нуклеиновые кислоты, узнаваемые дезаминазами AID/APOBEC, обычно имеют весьма короткие консенсусные последовательности. Например, AID узнает мотив WRC*H, APOBEC3A – TTC*A, APOBEC3B – ATC*A, APOBEC3F – TTC*W, APOBEC3G – YCC*H, APOBEC3H – TC*A (звездочками обозначен дезаминируемый цитозин) [2]. Спектр возможных мишеней с такими последовательностями чрезвычайно широк, поэтому нарушение регуляции экспрессии и мутации в генах APOBEC-дезаминаз вызывают внесение большого количества изменений в последовательности ДНК и мРНК, приводят к развитию ряда иммунологических нарушений (гипер-IgM-синдром), а также злокаче-

ственных новообразований (В-клеточные лимфомы, гепатоцеллюлярная карцинома и другие опухоли). Способность ферментов модифицировать нуклеиновые кислоты используется клеткой для изменения своего фенотипа на уровне редактирования ядерного генома или мРНК. Однако те же ферменты при недостаточной избирательности или неточной регуляции могут генерировать онкогенные мутации и способствовать злокачественному перерождению клетки. Данный обзор посвящен роли дезаминаз семейства AID/APOBEC в канцерогенезе и опухолевой прогрессии.

РОЛЬ ДЕЗАМИНАЗ AID/APOBEC В РЕДАКТИРОВАНИИ КЛЕТОЧНЫХ РНК И ДНК

Первым описанным представителем семейства стал фермент APOBEC1, который при участии кофакторов редактирует мРНК аполипопротеина B (apoB) в клетках эпителия тонкой кишки, что и нашло отражение в названии семейства. В результате превращения цитидина в уридин в последовательности мРНК формируется стоп-кодон и итоговый белковый продукт оказывается в 2 раза короче полноразмерного. Обе формы apoB обеспечивают всасывание, транспорт и потребление тканями триглицеридов и холестерина, хотя включаются в разные структуры. Укороченный вариант присутствует только в хиломикронах, транспортирующих липиды от кишечника к печени [3], поскольку APOBEC1 экспрессируется в тонком кишечнике, но не в гепатоцитах. В свою очередь полноразмерный белок служит структурной основой для всей липопротеидной частицы и сохраняется в ней в течение всего времени ее существования [4, 5]. APOBEC2 участвует в дифференцировке скелетной и сердечной мускулатуры [6–8] и вовлечен в регуляцию сигналинга трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), определяющего латеральную асимметрию в ходе эмбрионального развития позвоночных, хотя его нокаут не приводит к летальности [9, 10]. Сообщалось о важности APOBEC2 для нормальной работы митохондрий в мышцах, однако молекулярный субстрат этого фермента до сих пор не идентифицирован и детальный механизм его работы неизвестен [11]. Дезаминазы APOBEC3 экспрессируются в клетках, вовлеченных в противовирусный иммунный ответ, и редактируют одноцепочечные вирусные нуклеиновые кислоты, внося в них мутации. Белок APOBEC4 преимущественно экспрессируется в семенниках, однако его функция до сих пор неизвестна [12].

Дезаминаза AID изменяет фенотип клетки за счет внесения мутаций в геномную ДНК. Этот фермент участвует в соматическом гипермутагенезе, сопровождающем VDJ-рекомбинацию в иммуноглобулиновых локусах В-лимфоцитов, в переключении изотипа антител и в созревании аффинитета зрелых В-лимфоцитов [13]. Дезоксиуридин в составе ДНК образуется с помощью фермента AID в основном во время фазы G_1 клеточного цикла [14, 15], в ней же распознается системами репарации. Во время S-фазы бóльшая часть изменений последовательности ДНК сохраняется в виде транзиции и реже как трансверсия; при этом вероятность мутации в локусе, подверженном действию дезаминазы, возрастает с 10^{-9} до 10^{-3} на один нуклеотид за одно деление. В случае близкого расположения сайтов дезаминирования работа системы эксцизионной репарации может приводить к двухцепочечным разрывам ДНК. Затем происходит их репарация, которая приводит к перестройке локуса и смене изотипа кодируемого антитела [16]. К активации AID в В-клетке приводят такие события, как активация В-клеточного рецептора на фоне дополнительных сигналов от костимуляторной молекулы CD40, TLR, а также влияющих на выбор переключаемого класса антитела цитокинов: интерлейкина-4 (IL-4), TGF-β или интерферона-γ (IFN-γ) [17]. К основным транскрипционным факторам, запускающим экспрессию AID, относятся NF-κB и HoxC4 [17]. Схематично регуляция активности этой дезаминазы показана на рис. 1.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ AID/APOBEC

Работа многих ферментов регулируется не только за счет экспрессии кодирующих их генов, но и на посттрансляционном уровне, это касается и белков AID/APOBEC. К важным факторам регуляции активности цитидиндезаминаз относится их внутриклеточная локализация. Во время интерфазы белки APOBEC3A, APOBEC3C и APOBEC3H распределяются в клетке более-менее равномерно, возможно за счет своего небольшого размера (~25 кДа), позволяющего неспецифическое проникновение через ядерные поры [18]. Белки APOBEC3, имеющие два дезаминазных домена и молекулярную массу около 50 кДа, во время интерфазы могут быть как ядерными (APOBEC3B), так и цитоплазматическими (APOBEC3D, APOBEC3F и APOBEC3G) [18]. AID, несмотря на небольшой размер, находится преимущественно в цитоплазме, поскольку удаляется из ядра экспортином CRM1, узнающим сигнал ядерного экспорта (NES) внутри С-концевого мотива, и для попадания в ядро требует активного, опосредованного сигналом ядерной локализации (NLS) импорта [19, 20]. Показано, что после переноса AID в ядро белок находится там недолго, порядка 30 минут, в остальное время дезаминаза находится преимущественно в цитоплазме [21]. Важный сигнал для изменения локализации AID – ее фосфорилирование протеинкиназой А: хроматинассоциированная форма AID

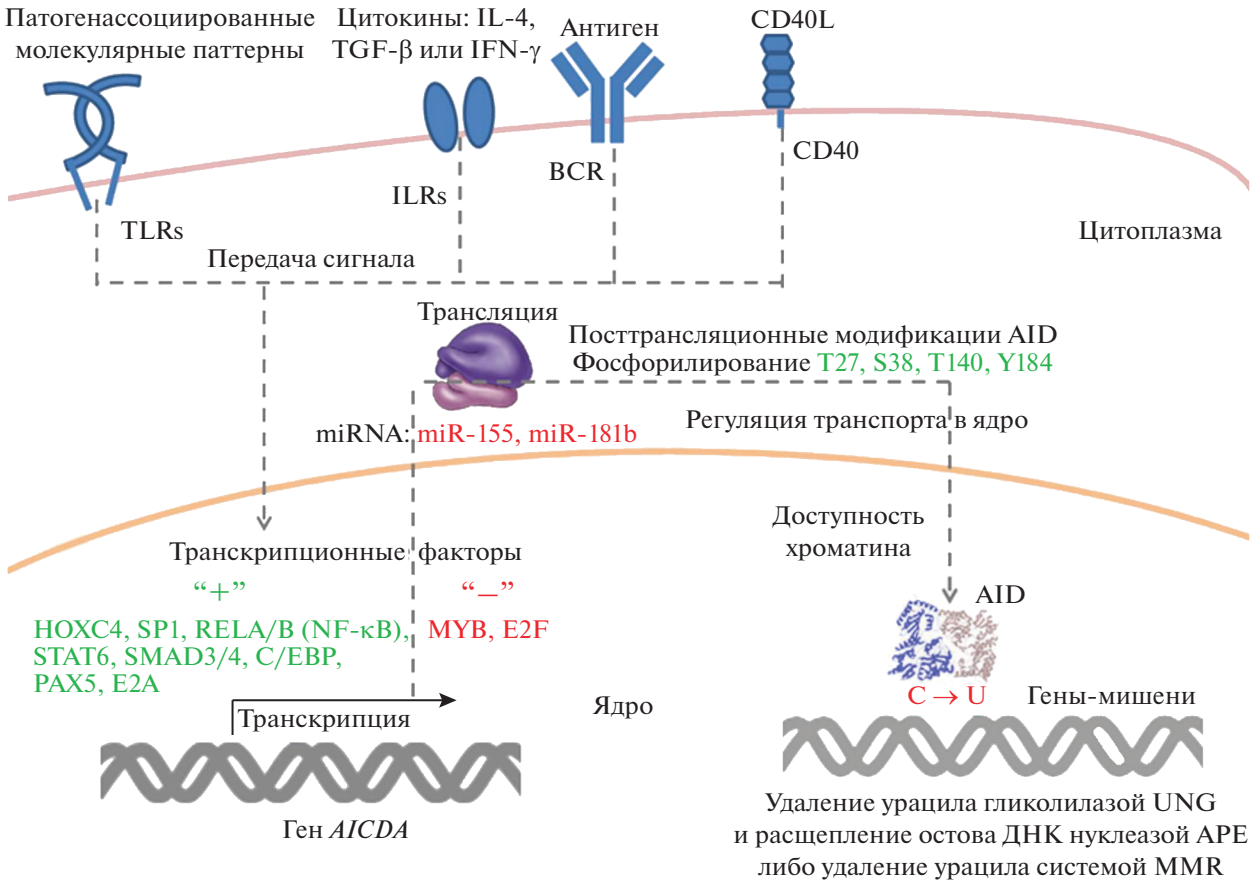

Рис. 1. Схема регуляции мутагенной активности цитидиндезаминаз на примере AID. Условные обозначения: TLRs – Toll-подобные рецепторы, ILRs – рецепторы интерлейкинов, BCR – В-клеточный рецептор, UNG – гликозилаза уридиновых нуклеотидов, MMR – репарация неспаренных оснований, miRNA – микроРНК.

преимущественно фосфорилирована по остатку Ser38 [22–24]. APOBEC1 также может перемещаться в ядро, но в отсутствие белка-партнера ACF находится главным образом в цитоплазме [25, 26]. Интересно, что повреждения ДНК могут вызывать переход APOBEC3G из цитоплазмы в ядро [27], а также перенос AID в том же направлении [28]. Цитоплазматическая локализация большинства APOBEC3, по-видимому, связана с редактированием цитоплазматических нуклеиновых кислот, включая вирусные. Еще один компартмент клетки, содержащий нуклеиновые кислоты, – митохондрии, однако данные о том, способны ли цитидиндезаминазы вносить мутации в митохондриальную ДНК, противоречивы. При раке носоглотки, индуцированном вирусом Эпштейна–Барр, обнаружена индукция APOBEC3B и APOBEC3F, коррелирующая с частотой транзиций G→A в митохондриальной ДНК [29]. Однако при анализе митохондриальных ДНК из линий В-клеточных лимфом с высокими уровнями экспрессии AID в ней практически не выявляют мутации, вызываемые цитидиндезаминазами [30]. Предполагается, что митохондриальная ДНК дезаминируется под действием цитидиндезаминаз исключительно в цитоплазме [31].

Механизмы, обеспечивающие избирательность AID в отношении генов иммуноглобулинов, изучены не до конца. Показано, что у мышей ключевую роль в привлечении AID к последовательностям тяжелой цепи иммуноглобулинов играют транскрипционные факторы ETS1 и PAX5, также в образовании комплекса участвуют белки E2A и IRF4 [32]. У мышей ETS1 экспрессируется во многих тканях в период эмбрионального и раннего постнатального развития, однако во взрослом организме мыши и человека экспрессия этого белка наблюдается преимущественно в органах иммунной системы: тимусе, селезенке и лимфоузлах. Интересно, что уровень ETS1 сравнительно высок в "покоящихся" стадиях развития В-клеток (пре-В-клетки, про-В-клетки, IgM^+ В-клетки красного костного мозга, наивные В-лимфоциты и В-клетки памяти), но снижается при активации В-клеток: для В-клеток герминативных центров и плазматических клеток характерна низкая экспрессия ETS1, вплоть до полного ее отсутствия [33]. Сам ETS1

повышает экспрессию характерного для В-клеток транскрипционного фактора PAX5, который также участвует в поддержании точной локализации AID. Снижение экспрессии ETS1 относится к необходимым условиям для дальнейшей дифференцировки В-клеток, так как ETS1 ингибирует фактор BLIMP-1, обеспечивающий развитие плазматических клеток [34]; в свою очередь, BLIMP-1 снижает экспрессию PAX5 [35]. Таким образом, одновременно с уменьшением экспрессии AID в клетках герминативных центров снижается и экспрессия белков, определяющих избирательность дезаминазы в отношении генов иммуноглобулинов. Можно предположить, что в отсутствие белков, ограничивающих активность AID, количество случайно отредактированных участков генома увеличится. Однако неизвестно, насколько избирательны дезаминазы в отношении геновмишеней в случае их патологической активности. Скорее всего, выбор мишеней во многом случаен и определяется в первую очередь пространственной доступностью ДНК для дезаминазы внутри ядра. Так, используя секвенирование, F. Meng и др. [36] обнаружили, что последовательности, редактируемые AID в В-лимфоцитах мыши и человека, ассоциированы с областями активной транскрипции, а именно с участками, транскрибируемыми в обоих направлениях, в составе которых есть суперэнхансеры. J. Qian и соавт. [37], основываясь на результатах по иммунопреципитации хроматина, также показали, что участки ДНК, подверженные случайному редактированию AID, ассоциированы с активными областями суперэнхансеров, которые, в свою очередь, зависят от типа клеток.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ФУНКЦИЯ ДЕЗАМИНАЗ APOBEC3

Для большинства членов семейства AID/APOBEC либо не показано редактирование мРНК клетки, как в случае с APOBEC2 и APOBEC4, либо показано преимущественное редактирование вирусных нуклеиновых кислот, как в случае белков APOBEC3. Противовирусная активность дезаминаз наиболее подробно описана для APOBEC3G, а именно для взаимодействия APOBEC3G с геномом ВИЧ. Белок APOBEC3G попадает в пакующиеся вирусные капсиды, связывается с провирусной одноцепочечной минус-цепью ДНК и дезаминирует цитидин преимущественно в последовательностях 5'-C<u>C</u>-3' [4]. Впоследствии РНК-зависимая ДНК-полимераза распознает урацил как тимин, что приводит к замене гуанина на аденин при синтезе плюс-цепи ДНК в новой зараженной клетке. Связанный с этим гипермутагенез приводит к образованию преждевременных стоп-кодонов и накоплению других мутаций, препятствующих образованию новых вирусных частиц [38]. Таким образом, APOBEC3G влияет на размножение вируса на следующем цикле репликации после проникновения в клетку. Также дезаминирование цитозина может снижать количество вирусной ДНК в зараженной клетке за счет распознавания и разрушения урацилсодержащей ДНК системами репарации [39]. Показано, что родственные белки: APOBEC3F, APOBEC3D и APOBEC3H – также участвуют в противодействии ретровирусам, создавая мутации в других сайтах вирусной ДНК (5'-T<u>C</u>-3') [4]. В качестве альтернативного механизма ограничения репликации лентивирусов для белков семейства APOBEC3 описано независимое от дезаминазной активности подавление обратной транскрипции [40], хотя в других работах эта гипотеза не подтверждена, так как лишенный каталитического домена белок APOBEC3G не подавлял ВИЧ-инфекцию [41, 42].

В ходе коэволюции вирусов и хозяев некоторые вирусы приобрели устойчивость к клеточным системам защиты. Например, вирусы могут инактивировать дезаминазы, препятствуя их упаковке в вирион, и успешно продолжать инфекцию. Так, С-концевая последовательность белка нуклеокапсида Т-лимфотропного вируса человека содержит две короткие последовательности, которые в норме препятствуют попаданию молекул APOBEC3G в новые вирионы и тем самым снижают чувствительность вируса к действию дезаминаз [43]. Пенистые вирусы (Spumaretrovirinae) полагаются на специальный белок Bet, который взаимодействует с APOBEC3G и APOBEC3F и препятствует упаковке этих белков в вирион, хотя и не снижает их содержание в цитоплазме зараженной клетки [44]. Наконец, самое радикальное решение проблемы дезаминаз выработано в результате эволюции ВИЧ-1. Вирусный белок Vif может связываться с белками APOBEC3C, D, F, G, H и привлекать к ним специфическую Е3-убиквитинлигазу, что приводит к деградации дезаминаз в протеасоме [4]. Однако Vif не способен уничтожить весь пул APOBEC3 в зараженной клетке. На это указывают множественные G→A замены в специфических сайтах провирусов в геномах клеток, полученных от пациентов с острой и хронической ВИЧ-инфекцией, а также при вертикальной передаче ВИЧ новорожденным [45].

Анализ единичных аминокислотных замен позволил выявить ключевые участки APOBEC3G человека, необходимые для взаимодействия с Vif ВИЧ-1: для связывания необходим остаток Asp128 и важны Pro129 и Asp130 [46]. Показано, что белки Vif других лентивирусов млекопитающих связываются в том же участке APOBEC3G, хотя ключевые остатки могут отличаться [47]. Для упаковки в вирионы важны аминокислоты 124–127 APOBEC3G, непосредственно прилегающие к сайту узнавания Vif [46]. Гены мутантных

вариантов APOBEC3G используют в разработках по генотерапии ВИЧ-инфекции: в Т-клетки или стволовые клетки красного костного мозга, предназначенные для трансплантации, вводят последовательность белка APOBEC3G, устойчивого к Vif, чтобы усилить естественный механизм защиты клеток от ретровируса [48]. Как ни странно, лентивирусные векторы, одни из наиболее эффективных с точки зрения трансдукции и способные интегрировать ген резистентного Vif в геном клетки-мишени, повреждаются под действием APOBEC3G в клетках-продуцентах, из-за чего приходится использовать аденоассоциированный вирус [49] или применять самоактивируемые лентивирусные системы [50].

Несмотря на протективную роль дезаминаз APOBEC3 дикого типа, вызванный ими мутагенез может служить источником мутаций, выгодных для вируса. Так, штаммы ВИЧ, несущие некоторые мутации Vif, снижающие его активность, чаще приобретают устойчивость к антиретровирусной терапии за счет более частых транзиций G→A, в том числе в генах-мишенях лекарств [51]. По-видимому, в таком случае дезаминазы не могут полностью подавлять репликацию вируса, но обеспечивают высокий уровень мутагенеза, дающий материал для селекции более агрессивных штаммов. Кроме того, остаточная активность APOBEC3 может затрагивать сайты, влияющие на связывание антигенных пептидов белков вируса с молекулами главного комплекса гистосовместимости [52]. В ходе дальнейшего изучения белков семейства APOBEC3 накоплены данные по противовирусному действию этих ферментов в отношении ретровирусов, в том числе Т-лимфотропному вирусу человека [43], ретротранспозонам [53], вирусу иммунодефицита обезьян [54], вирусу инфекционной анемии лошадей [55], вирусу мышиной лейкемии [56], спумаретровирусу [57, 58], а также аденоассоциированному вирусу [53]. Изучение взаимодействия белков APOBEC3 с ДНК ожидаемо привело к установлению роли этих белков в сдерживании инфекций, вызываемых ДНК-содержащими вирусами, такими как вирус гепатита В [59, 60] и парвовирусы [53]. Помимо способности дезаминировать однонитевую ДНК для дезаминаз APOBEC3 обнаружена способность редактировать РНК ВИЧ-1 [61], что позволило предположить такую активность в отношении других РНК-содержащих вирусов, не имеющих в цикле репликации стадии обратной транскрипции. Кроме того, опосредованное дезаминазами APOBEC3 редактирование РНК обнаружено для активированных по М1-типу моноцитов и макрофагов [62], а также клеток рака молочной железы, причем в последнем случае интенсивность редактирования коррелировала с уровнем активации генов провоспалительных белков и количеством мигрировавших в опухолевый очаг иммунных клеток [63].

Недавно показано, что APOBEC1 также может редактировать хромосомную ДНК [64], поэтому прежнее функциональное разделение ферментов на редактирующие только ДНК и редактирующие только РНК чисто условное. Действительно, для РНК-содержащих вирусов эпидемического паротита, кори и респираторно-синцитиального вируса было показано снижение эффективности заражения клеток, гиперэкспрессирущих APOBEC3G [65]. Возможно, в данном случае свою роль также сыграли другие белки семейства APOBEC3. Так, заражение клеток респираторного эпителия коронавирусом HCoV-NL63 привело к повышенной экспрессии APOBEC3A, 3C, 3D, 3F, но не 3G, а экспрессия белков 3C, 3F и 3H в клетках линии LLC-MK2 снизила вирусную нагрузку на 2 порядка, причем протективный эффект наблюдался только в случае каталитически активных белков [66]. Большинство млекопитающих, включая грызунов, тем не менее, прекрасно обходится одной копией APOBEC3, хотя наличие у человека 7 разных паралогов может быть связано со специфичностью дезаминаз к нуклеиновым кислотам различных вирусов.

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ AID/APOBEC В ОПУХОЛЯХ

Дезаминазы семейства AID/APOBEC – эндогенный источник мутаций в клетке, поэтому для раковой клетки это поставщики новых мутаций, которые затем подвергаются отбору на уровне опухолевых клонов. Анализ данных полногеномного секвенирования опухолей выявил характерные для APOBEC кластеры фокального гипермутагенеза в клетках многих типов рака, таких как плоскоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, акральная меланома и некоторые саркомы, причем наличие этих кластеров положительно коррелирует с уровнем экспрессии APOBEC3B [67, 68]. Связь белков AID/APOBEC с формированием опухолевого клона может быть непосредственной – за счет мутаций в гене дезаминазы, ведущей к повышению ее активности. Так, выявлена роль мутаций генов APOBEC3 (паралогов C, D, F, G и H) в патогенезе множественной миеломы [69]; при этом мутации в генах самих дезаминаз могут повышать их мутагенный потенциал в опухолях. Так, появление однонуклеотидных полиморфизмов и делеций в генах APOBEC3 коррелирует с повышенным риском развития рака мочевого пузыря и молочной железы соответственно [70–72]. Однако чаще всего наблюдаются нарушения регуляторных механизмов, которые в норме поддерживают экспрессию дезаминаз на безопасном для клетки уровне. При рассмотрении отдельных представителей семейства можно

заметить, что практически для всех из них есть сообщения либо о сверхэксспрессии, либо о мутациях в тех или иных опухолях.

Наиболее очевидна мутагенная активность дезаминазы AID. В норме она обеспечивает перестройку трех локусов (*IGH*, *IGL*, *IGK*), кодирующих тяжелые и легкие цепи антител; в случае нарушения этого процесса возникают B-клеточные лимфомы, например лимфома Беркита, появляющаяся в результате AID-зависимого слияния локусов *IGH* и *MYC*. Однако неспецифические перестройки могут возникать и в других участках генома, приводя к онкогенным мутациям [73, 74]. Конститутивная экспрессия AID у мышей ведет к возникновению T-клеточных лимфом и опухолей легких [75]. Неудивительно поэтому, что повышенную экспрессию AID часто обнаруживают именно в малигнизированных лимфоцитах, например в опухолевых клетках B-клеточного лимфолейкоза. Повышенная экспрессия AID ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для пациента [76, 77], причем совсем не обязательно коррелирует с наличием перестроек в генах тяжелых цепей иммуноглобулинов [76]. Возможно, на паттерн возникающих в малигнизированном лимфоците мутаций влияет экспрессия альтернативных сплайсоформ AID, которая часто наблюдается при хроническом лимфолейкозе [78]. Например, отсутствие перестроек в локусе тяжелой цепи чаще встречается в случае повышенной экспрессии сразу трех альтернативных сплайсоформ AID [79]. Сообщалось, что экспрессию AID наблюдали в некоторых опухолях желудка, легких, печени, яичника и молочной железы [80, 81].

Помимо лимфоцитов, белки семейства AID/APOBEC могут экспрессироваться в норме во многих типах клеток в ответ на вирусную инфекцию. В таком случае под действием провоспалительных цитокинов в клетке повышается экспрессия и активность дезаминаз, подавляющих репликацию вируса, как уже описано выше. К ключевым внутриклеточным путям регуляции экспрессии APOBEC3 относится сигнальный путь NF-κB [82, 83], он же задействован в активации AID [84, 85]. Для APOBEC3A, APOBEC3F и APOBEC3G также показано повышение экспрессии в ответ на INFα [86–88]. Однако высокая активность APOBEC не всегда позволяет клетке элиминировать вирус, а происходящий параллельно соматический мутагенез в сочетании с вирусным поражением способны привести к нарушению регуляции клеточного цикла клетки и ее злокачественному перерождению. Кроме того, на фоне воспаления может не только повышаться активность противовирусных белков семейства APOBEC, но и возникать аберрантная экспрессия AID. Повышенная экспрессия APOBEC описана в вирусассоциированных опухолях желудка, печени, шейки матки [89]. Некоторые вирусы могут самостоятельно стимулировать экспрессию белков APOBEC. Вирус Эпштейна–Барр кодирует белок LMP1, который запускает сигнальный путь CD40 вне зависимости от наличия лиганда, что приводит к активации NF-κB и экспрессии AID [90, 91]. Заражение культивируемых клеток вирусом гепатита C также индуцирует экспрессию AID и, кроме того, ДНК-полимераз SOS-репарации: ζ и ι. Одновременно с этим наблюдаются перестройки в иммуноглобулиновом локусе *IGH* и накопление мутаций в генах, кодирующих BCL-6, p53, β-катенин и β-глобин [92]. По крайней мере часть из этих мутаций вызвана активностью AID, поэтому можно предположить, что “работа” этого фермента вносит вклад в развитие неоплазий, ассоциированных с вирусом гепатита C, в том числе неходжкинских B-клеточных лимфом и олигоклональной пролиферации лимфоцитов [93]. Однако вирусная инфекция клетки – это далеко не единственный стимул, запускающий активацию NF-κB. Сигнальные пути этой системы включают в себя рецепторы к TNF, липополисахариду и IL-1 (канонический путь), а также сигналы активации пролиферации лимфоцитов, такие как BAFFR, CD40, RANK и LTβR (неканонический путь) [94]. И поэтому нет ничего удивительного в том, что повышенная экспрессия белков семейства APOBEC выявлена во многих типах клеток в контексте воспалений разной этиологии.

Повышение экспрессии дезаминаз APOBEC в ответ на провоспалительные цитокины – это, по-видимому, довольно распространенное явление, которое наблюдается в разных типах клеток. В клетках гемопоэтического ряда (T-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках) экспрессия большинства белков APOBEC3 (за исключением APOBEC3B и APOBEC3C) повышается под действием провоспалительных цитокинов: IFN-α, IFN-γ, IL-2, IL-15, TNFα [95]. Аналогичное повышение экспрессии APOBEC3G в ответ на действие IFN-α, IFN-γ, IL-1 и TNFα было показано для нейрональных и астроцитарных клеток [96], а также для эпителиальных [97, 98]. Бактериальные патогены также вызывают повышение экспрессии белков семейства APOBEC через активацию NF-κB. Известно, что штаммы *Helicobacter pylori*, содержащие факторы вирулентности cagPAI, не только провоцируют развитие гастрита и язвы желудка, но и вовлечены в патогенез рака желудка и лимфомы, происходящей из ассоциированной со слизистой лимфоидной ткани [99]. Одним из механизмов канцерогенеза, вызванного *H. pylori*, может быть аберрантная экспрессия AID в клетках эпителия желудка, которую обнаружили в присутствии патогенных штаммов *H. pylori*, – это приводит к накоплению мутаций в геноме эпителиоцитов, в том числе в гене опухолевого супрессора p53 [81]. В индукцию AID в этом слу-

чае вносят вклад сразу два механизма: непосредственная активация NF-κB факторами вирулентности, которые бактерия вводит в эпителиальную клетку при помощи системы секреции IV типа, и запуск воспалительного ответа, опосредованного цитокинами [98].

Хроническое воспаление, не имеющее четкой связи с конкретным патогеном, также может вызывать аберрантную экспрессию AID/APOBEC, что способствует малигнизации. Воспаление кишечника, вызванное язвенным колитом или болезнью Крона, значительно повышает риск колоректального рака с вероятностью, коррелирующей с длительностью заболевания [100, 101]. В отсутствие инфекции и сигналов от микробиоты провоспалительные цитокины могут вырабатываться опухолевым микроокружением, способствуя накоплению мутаций и формированию субклонов внутри опухоли. Гиперэкспрессия APOBEC характерна для не ассоциированных с патогенами опухолей головы и шеи, легких, шейки матки, молочной железы, мочевого пузыря [102]. Считается, что в этих типах опухолей дезаминазы семейства APOBEC не относятся к онкогенам как таковым, но способствуют опухолевой прогрессии. Например, в клетках кишечного эпителия в ответ на Th2-цитокины IL-4 и IL-13 может запускаться экспрессия AID, приводящая к накоплению мутаций в гене опухолевого супрессора p53 [97]. В свою очередь, нарушение работы p53 может усиливать аберрантную экспрессию дезаминаз. Промоторные области генов APOBEC3 содержат сайты связывания p53, в норме это обусловливает снижение экспрессии гена. В связи с этим мутации гена *TP53*, либо блокировка его белкового продукта, например белками E6/E7 вируса папилломы человека (ВПЧ), приводят к снятию его ингибирующего действия и повышению экспрессии APOBEC [103]. Для ряда опухолей выявлена гиперэкспрессия белков APOBEC лишь на поздних этапах прогрессии – когда опухоль глубоко инвазирует в окружающие ткани и метастазирует [104]. Например, для аденокарцином легкого показано, что в первичном очаге опухоли профиль мутаций не соответствовал активностям APOBEC, в то время как в метастазах значительную часть мутаций можно объяснить действием дезаминаз [105]. Повышение экспрессии белков APOBEC может быть обусловлено снижением ингибирующего действия p53 и в случае вирусассоциированных опухолей. Так, некоторые вирусы (в частности ВПЧ) могут индуцировать экспрессию APOBEC [106] путем снятия ингибирующего влияния белка p53. Это дополнительно усиливает экспрессию APOBEC3A и APOBEC3B, первоначально вызванную активацией противовирусного иммунитета, что в итоге приводит к возникновению соматических мутаций и формированию опухолевого клона клеток, ухудшая течение заболевания и прогноз [107]. Повышенную экспрессию APOBEC3B и наличие единичных либо кластерных мутаций в последовательностях-мишенях выявляют при анализе клеток рака мочевого пузыря, шейки матки, легких, молочной железы и опухолей головы и шеи [67]. Наличие большого числа генетических перестроек должно приводить к активации систем репарации или гибели клетки путем апоптоза, однако в опухолевых клетках эти защитные механизмы нарушены, и повышенный мутагенез приводит к опухолевой прогрессии.

Повышенная экспрессия в опухолях обнаружена даже для тех членов семейства AID/APOBEC, чьи естественные мишени до сих пор неизвестны. Например, хотя данные о влиянии APOBEC1 на канцерогенез у человека отсутствуют, удалось обнаружить корреляцию между уровнем экспрессии APOBEC1 и числом инсерций/делеций в геномах раковых клеток [108]. APOBEC2 обычно рассматривают исключительно в свете эмбрионального развития поперечно-полосатой мышечной ткани, поскольку дефекты в молекуле этого фермента ассоциированы с миопатиями. Однако сейчас появились сообщения о связи аберрантной экспрессии APOBEC2 в гепатоцитах с развитием гепатоцеллюлярной карциномы на фоне гепатита B [109]. Предполагается, что инфицирование гепатоцитов вирусом гепатита B приводит к нарушению образования регуляторных РНК и повышению экспрессии промутагенной дезаминазы. Следует отметить, что экспрессия белков APOBEC3 в опухолевых клетках может негативно регулироваться на посттранскрипционном уровне за счет связывания мРНК APOBEC с микроРНК в цитоплазме, что препятствует нормальному синтезу белкового продукта [110].

Точечные мутации в ДНК, вызываемые работой тандема цитидиндезаминаз и систем репарации, могут приводить к инактивации генов опухолевых супрессоров, активации протоонкогенов, накоплению нейтральных соматических мутации и возникновению раковых неоантигенов. В последнем случае высокая активность дезаминаз будет означать более вероятный ответ пациента на иммунотерапию опухоли и считается благоприятным прогностическим маркером [111]. На модели мышиной меланомы B16 это было подтверждено экспериментально: экспрессия APOBEC3B приводила к увеличению числа опухолевых неоэпитопов и повышала эффективность иммунотерапии [112]. Тем не менее нельзя говорить о положительном эффекте опосредованного дезаминазами мутагенеза. Определение мутационных профилей опухолей и выявление характерных наборов мутаций (“сигнатур”) позволяет предсказывать клиническое течение заболевания. Так, в случае множественной миеломы высокий уровень APOBEC-опосредованных транзиций дает неблагоприят-

ный прогноз [113, 114]. Аналогичное наблюдение было сделано для APOBEC3B на когорте пациентов с карциномой надпочечников, выбранных из базы данных The Cancer Genome Atlas [115], и на когорте пациентов с раком яичников [116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дезаминазы семейства AID/APOBEC используются клетками для редактирования собственных нуклеиновых кислот в ядре либо для внесения мутаций в вирусные нуклеиновые кислоты в цитоплазме. AID вносит изменения в геномную ДНК В-лимфоцитов, что приводит к соматическому гипермутагенезу или переключению изотипа антител. Ядерная локализация также характерна для APOBEC1, редактирующего мРНК apoB. Белки APOBEC3 работают в цитоплазме и редактируют в первую очередь вирусные нуклеиновые кислоты, подавляя репликацию вирусов. В норме их активность регулируется на нескольких уровнях: транскрипции, трансляции, внутриклеточной локализации, доступности мишени и активации в составе белковых комплексов. Тем не менее экспрессия этих генов может варьировать в широких пределах в процессе канцерогенеза. К основным механизмам, которые связывают индукцию или прогрессию опухолей с активностью дезаминаз AID/APOBEC, относятся следующие:

1) Транзиторная активация дезаминаз в ходе иммунного ответа на патоген, который не реплицируется непосредственно в этих клетках (как в случае рака желудка и *Helicobacter pylori*).

2) Хроническая активация APOBEC в клетках, зараженных онкогенными вирусами (такими как ВПЧ и вирус гепатита В); при этом активность белков AID/APOBEC, индуцированная непосредственно вирусной инфекцией или выделяемыми окружением цитокинами, может приводить к возникновению дополнительных мутаций в геномной ДНК.

3) Нарушение нормального соматического гипермутагенеза при созревании В-лимфоцитов и последующая конститутивная либо периодическая экспрессия дезаминазы AID.

В качестве дополнительного механизма вовлечения дезаминаз AID/APOBEC в канцерогенез можно предположить возникновение фенокопий мутаций онкогенов или опухолевых супрессоров. Поскольку для многих белков AID/APOBEC характерна способность узнавать и модфицировать РНК, можно предположить, что при редактировании мРНК создаются фенокопии мутаций в ДНК. В таком случае не будет возникать мутаций в ядерной ДНК и они не будут детектироваться при секвенировании, однако мутантный фенотип будет реализовываться на уровне редактирования транскриптов и функционирования транслированных с этих мРНК белков. Этот механизм хорошо известен для дезаминаз семейства ADAR, которые конвертируют аденозин в инозин. Сверхэкспрессия ADAR и специфическое редактирование РНК характерны для широкого спектра опухолей и огромного числа генов-мишеней, включая гены микроРНК [117]. Более подробно роль РНК-редактирования в опухолях с помощью аденозиндезаминаз рассмотрена в обзоре Gallo и соавт. [118]. Для дезаминазы APOBEC1 подобный механизм идентифицирован в опухолях нервной ткани и мРНК онкосупрессора нейрофиброматоза NF1 [119, 120], для APOBEC3 показано редактирование в опухолях мРНК многих опухолеассоциированных генов, в том числе *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *MDM2*, *KMT2A*, *MSH2*, *PTEN* и *TSC2* [121, 122].

Тем не менее, несмотря на то, что для многих типов опухолей показана повышенная экспрессия или отличная от нормы локализация дезаминаз AID/APOBEC, в большинстве случаев их значимость для онкогенеза не установлена. Также неизвестно, насколько избирательны дезаминазы в отношении генов-мишеней при нарушении их нормальной локализации. Скорее всего, выбор редактируемой последовательности во многом случаен и определяется в первую очередь транскрипционной активностью клетки. Таким образом, дезаминазы вносят свой вклад в накопление мутаций, а отбор на онкогенность мутаций идет уже на уровне выживания и пролиферации клонов внутри опухоли.

Сами по себе дезаминазы AID/APOBEC относятся к компонентам генетической нестабильности, и направленная на модуляцию их активности терапия вряд ли будет иметь клиническое значение. Однако в качестве прогностического маркера, позволяющего оценить мутагенный потенциал опухолевых клеток и эффективность иммунотерапии, направленной против опухолевых неоантигенов, эти ферменты востребованы уже в настоящее время [111, 113, 116].

Работа поддержана грантом РФФИ №19-34-51014 и Стипендией Президента Российской Федерации СТ-5585.2018.4, выполнена с использованием инфраструктуры НТУ "Сириус".

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Betts L., Xiang S., Short S., Wolfenden R., Carter C., Jr. (1994) Cytidine deaminase. The 2.3 Å crystal structure of an enzyme: transition-state analog complex. *J. Mol. Biol.* **235**(2), 635–656. https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1018

2. Silvas T.V., Schiffer C.A. (2019) APOBEC3s: DNA-editing human cytidine deaminases. *Protein Sci*. **28**(9), 1552–1566. https://doi.org/10.1002/pro.3670
3. Nakajima K., Nagamine T., Fujita M., Ai M., Tanaka A., Schaefer E. (2014) Apolipoprotein B-48: a unique marker of chylomicron metabolism. *Adv. Clin. Chem*. **64**, 117–177.
4. Salter J.D., Bennett R.P., Smith H.C. (2016) The APOBEC Protein Family: United by Structure, Divergent in Function. *Trends Biochem. Sci*. **41(7)**, 578–594.
5. Smith H.C. (2017) RNA binding to APOBEC deaminases; not simply a substrate for C to U editing. *RNA Biol*. **14**(9), 1153–1165. https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1259783
6. Liao W., Hong S.H., Chan B.H., Rudolph F.B., Clark S.C., Chan L. (1999) APOBEC-2, a cardiac- and skeletal muscle-specific member of the cytidine deaminase supergene family. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **260**, 398–404.
7. Etard C., Roostalu U., Strahle U. (2010) Lack of Apobec2-related proteins causes a dystrophic muscle phenotype in zebrafish embryos. *J. Cell Biol*. **189**, 527–539.
8. Sato Y., Probst H.C., Tatsumi R., Ikeuchi Y., Neuberger M.S., Rada C. (2010) Deficiency in APOBEC2 leads to a shift in muscle fiber type, diminished body mass, and myopathy. *J. Biol. Chem*. **285**, 7111–7118.
9. Vonica A., Rosa A., Arduini B.L., Brivanlou A.H. (2011) APOBEC2, a selective inhibitor of TGFβ signaling, regulates left-right axis specification during early embryogenesis. *Dev. Biol*. **350**, 13–23. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.09.016
10. Mikl M.C., Watt I.N., Lu M., Reik W., Davies S.L., Neuberger M.S., Rada C. (2005) Mice deficient in APOBEC2 and APOBEC3. *Mol. Cell. Biol*. **25**, 7270–7277.
11. Sato Y., Ohtsubo H., Nihei N., Kaneko T., Sato Y., Adachi S.I., Kondo S., Nakamura M., Mizunoya W., Iida H., Tatsumi R., Rada C., Yoshizawa F. (2018) Apobec2 deficiency causes mitochondrial defects and mitophagy in skeletal muscle. *FASEB J*. **32**(3), 1428–1439. https://doi.org/10.1096/fj.201700493R
12. Rogozin I., Basu M., Jordan I., Pavlov Y., Koonin E. (2005) APOBEC4, a new member of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases predicted by computational analysis. *Cell Cycle*. **4**, 1281–1285. https://doi.org/10.4161/cc.4.9.1994
13. Pilzecker B., Jacobs H. (2019) Mutating for good: DNA damage responses during somatic hypermutation. *Front. Immunol*. **10**, 438. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00438
14. Sharbeen G., Yee C., Smith A., Jolly C. (2012) Ectopic restriction of DNA repair reveals that UNG2 excites AID-induced uracils predominantly or exclusively during G1 phase. *J. Exp. Med*. **209**, 965–974. https://doi.org/10.1084/jem20112379
15. Wang Q., Kieffer-Kwon K., Oliviera T., Mayer C., Yao K., Pai J., Cao Z., Dose M., Casellas R., Jankovic M., Nussenzweig M.C., Robbiani D.F. (2017) The cell cycle restricts activation-induced cytidine deaminase activity to early G1. *J. Exp. Med*. **214**, 49–58. https://doi.org/10.1084/jem20161649
16. Yu K., Lieber M. (2019) Current insights into the mechanism of mammalian immunoglobulin class switch recombination. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. **54**(4), 333–351. https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1659227
17. Zan H., Casali P. (2013) Regulation of Aicda expression and AID activity. *Autoimmunity*. **46**(2), 83–101. https://doi.org/10.3109/08916934.2012.749244
18. Lackey L., Law E., Brown W., Harris R. (2013) Subcellular localization of the APOBEC3 proteins during mitosis and implications for genomic DNA deamination. *Cell Cycle*. **12**(5), 762–772. https://doi.org/10.4161/cc.23713
19. Patenaude A., Orthwein A., Hu Y., Campo V., Kavli B., Buschiazzo A., Di Noia J. (2009) Active nuclear import and cytoplasmic retention of activation-induced deaminase. *Nat. Struct. Mol. Biol*. **16**(5), 517–527. https://doi.org/10.1038/nsmb.1598
20. Patenaude A., Di Noia J. (2010) The mechanisms regulating the subcellular localization of AID. *Nucleus*. **1**(4), 325–331. https://doi.org/10.4161/nucl.1.4.12107
21. Le Q., Maizels N. (2019) Activation-induced deaminase (AID) localizes to the nucleus in brief pulses. *PLoS Genet*. **15**(2), e1007968. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007968
22. Pasqualucci L., Kitaura Y., Gu H., Dalla-Favera R. (2006) PKA-mediated phosphorylation regulates the function of activation-induced deaminase (AID) in B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **103**(2), 395–400. https://doi.org/10.1073/pnas.0509969103
23. Basu U., Chaudhuri J., Alpert C., Dutt S., Ranganath S., Li G., Schrum J., Manis J., Alt F. (2005) The AID antibody diversification enzyme is regulated by protein kinase A phosphorylation. *Nature*. **438**(7067), 508–511. https://doi.org/10.1038/nature04255
24. Cheng H., Vuong B., Basu U., Franklin A., Schwer B., Astarita J., Phan R.T., Datta A., Manis J., Alt F.W., Chaudhuri J. (2009) Integrity of the AID serine-38 phosphorylation site is critical for class switch recombination and somatic hypermutation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **106**(8), 2717–2722. https://doi.org/10.1073/pnas.0812304106
25. Blanc V., Henderson J., Kennedy S, Davidson N. (2001) Mutagenesis of apobec-1 complementation factor reveals distinct domains that modulate RNA binding, protein-protein interaction with apobec-1, and complementation of C to U RNA-editing activity. *J. Biol. Chem*. **276**(49), 46386–46393. https://doi.org/10.1074/jbc.M107654200
26. Blanc V., Henderson J., Kennedy S, Davidson N. (2003) A novel nuclear localization signal in the auxiliary domain of apobec-1 complementation factor regulates nucleocytoplasmic import and shuttling. *J. Biol. Chem*. **278**(42), 41198–41204. https://doi.org/10.1074/jbc.M302951200
27. Nowarski R., Wilner O.I., Cheshin O., Shahar O.D., Kenig E., Baraz L., Britan-Rosich E., Nagler A., Har-

ris R.S., Goldberg M., Willner I., Kotler M. (2012) APOBEC3G enhances lymphoma cell radioresistance by promoting cytidine deaminase-dependent DNA repair. *Blood*. **120**, 366–375. https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-402123

28. Brar S.S., Watson M., Diaz M. (2004) Activation-induced cytosine deaminase (AID) is actively exported out of the nucleus but retained by the induction of DNA breaks. *J. Biol. Chem*. **279**, 26395–26401. https://doi.org/10.1074/jbc.M403503200
29. Wakae K., Kondo S., Pham H.T., Wakisaka N., Que L., Li Y., Zheng X., Fukano K., Kitamura K., Watashi K., Aizaki H., Ueno T., Moriyama-Kita M., Ishikawa K., Nakanishi Y., Endo K., Muramatsu M., Yoshizaki T. (2020) EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer. *Cancer Med*. **9**(20), 7663–7671. https://doi.org/10.1002/cam4.3357
30. Wu H., Zhang K., Chen Y., Li J., Strout M.P., Gu X. (2020) Optimized high-fidelity 3DPCR to assess potential mitochondrial targeting by activation-induced cytidine deaminase. *FEBS Open Bio*. **10(9)**, 1782–1792. https://doi.org/10.1002/2211-5463.12927
31. Suspène R., Aynaud M.M., Guétard D., Henry M., Eckhoff G., Marchio A., Pineau P., Dejean A., Vartanian J.P., Wain-Hobson S. (2011) Somatic hypermutation of human mitochondrial and nuclear DNA by APOBEC3 cytidine deaminases, a pathway for DNA catabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**(12), 4858–4863. https://doi.org/10.1073/pnas.1009687108
32. Grundström C., Kumar A., Priya A., Negi N., Grundström T. (2018) S1 and PAX5 transcription factors recruit AID to Igh DNA. *Eur. J. Immunol*. **48**(10), 1687–1697. https://doi.org/10.1002/eji.201847625
33. Garrett-Sinha L.A. (2013) Review of Ets1 structure, function, and roles in immunity. *Cell. Mol. Life Sci*. **70**(18), 3375–3390. https://doi.org/10.1007/s00018-012-1243-7
34. John S.A., Clements J.L., Russell L.M., Garrett-Sinha L.A. (2007) Ets-1 regulates plasma cell differentiation by interfering with the activity of the transcription factor Blimp-1. *J. Biol. Chem*. **283**(2), 951–962. https://doi.org/10.1074/jbc.M705262200
35. Shaffer A.L., Lin K.I., Kuo T.C., Yu X., Hurt E.M., Rosenwald A., Giltnane J.M., Yang L., Zhao H., Calame K., Staudt L.M. (2002) Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity*. **17**(1), 51–62. https://doi.org/10.1016/s1074-7613(02)00335-7
36. Meng F.L., Du Z., Federation A., Hu J., Wang Q., Kieffer-Kwon K.R., Meyers R.M., Amor C., Wasserman C.R., Neuberg D., Casellas R., Nussenzweig M.C., Bradner J.E., Liu X.S., Alt F.W. (2014) Convergent transcription at intragenic super-enhancers targets AID-initiated genomic instability. *Cell*. **159**(7), 1538–1548. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.014
37. Qian J., Wang Q., Dose M., Pruett N., Kieffer-Kwon K.R., Resch W., Liang G., Tang Z., Mathé E., Benner C., Dubois W., Nelson S., Vian L., Oliveira T.Y., Jankovic M., Hakim O., Gazumyan A., Pavri R., Awasthi P., Song B., Liu G., Chen L., Zhu S., Feigenbaum L., Staudt L., Murre C., Ruan Y., Robbiani D.F., Pan-Hammarström Q., Nussenzweig M.C., Casellas R. (2014) B cell super-enhancers and regulatory clusters recruit AID tumorigenic activity. *Cell*. **159**(7), 1524–1537. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.013
38. Mangeat B., Turelli P., Caron G., Friedli M., Perrin L., Trono D. (2003) Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature*. **424**(6944), 99–103.
39. Yang B., Chen K., Zhang C., Huang S., Zhang H. (2007) Virion-associated uracil DNA glycosylase-2 and apurinic/apyrimidinic endonuclease are involved in the degradation of APOBEC3G-edited nascent HIV-1 DNA. *J. Biol. Chem*. **282**(16), 11667–11675. https://doi.org/10.1074/jbc.M606864200
40. Bishop K., Verma M., Kim E., Wolinsky S., Malim M. (2008) APOBEC3G inhibits elongation of HIV-1 reverse transcripts. *PLoS Pathog*. **4**(12), e1000231. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000231
41. Browne E.P., Allers C., Landau N.R. (2009) Restriction of HIV-1 by APOBEC3G is cytidine deaminase-dependent. *Virology*. **387**(2), 313–321. https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.02.026
42. Albin J.S., Brown W.L., Harris R.S. (2014) Catalytic activity of APOBEC3F is required for efficient restriction of Vif-deficient human immunodeficiency virus. *Virology*. **450–451**, 49–54. https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.11.041
43. Derse D., Hill S.A., Princler G., Lloyd P., Heidecker G. (2007) Resistance of human T cell leukemia virus type 1 to APOBEC3G restriction is mediated by elements in nucleocapsid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **104**(8), 2915–2920. https://doi.org/10.1073/pnas.0609444104
44. Russell R.A., Wiegand H.L., Moore M.D., Schäfer A., McClure M.O., Cullen B.R. (2005) Foamy virus Bet proteins function as novel inhibitors of the APOBEC3 family of innate antiretroviral defense factors. *J. Virol*. **79**(14), 8724–8731. https://doi.org/10.1128/JVI.79.14.8724-8731.2005
45. Desimmie B.A., Delviks-Frankenberrry K.A., Burdick R.C., Qi D., Izumi T., Pathak V.K. (2014) Multiple APOBEC3 restriction factors for HIV-1 and one Vif to rule them all. *J. Mol. Biol*. **426**(6), 1220–1245. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.10.033
46. Huthoff H., Malim M.H. (2007) Identification of amino acid residues in APOBEC3G required for regulation by human immunodeficiency virus type 1 Vif and virion encapsidation. *J. Virol*. **81**(8), 3807–3815. https://doi.org/10.1128/JVI.02795-06
47. Letko M., Silvestri G., Hahn B.H., Bibollet-Ruche F., Gokcumen O., Simon V., Ooms M. (2013) Vif proteins from diverse primate lentiviral lineages use the same binding site in APOBEC3G. *J. Virol*. **87**(21), 11861–11871. https://doi.org/10.1128/JVI.01944-13
48. Smith J.L., Bu W., Burdick R.C., Pathak V.K. (2009) Multiple ways of targeting APOBEC3-virion infectivity factor interactions for anti-HIV-1 drug development. *Trends Pharmacol. Sci*. **30**(12), 638–646. https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.09.006

49. Ao Z., Wang X., Bello A., Jayappa K.D., Yu Z., Fowke K., He X., Chen X., Li J., Kobinger G., Yao X. (2011) Characterization of anti-HIV activity mediated by R88-APOBEC3G mutant fusion proteins in CD4$^+$ T cells, peripheral blood mononuclear cells, and macrophages. *Hum. Gene Ther.* **22**(10), 1225–1237. https://doi.org/10.1089/hum.2010.012

50. Delviks-Frankenberry K.A., Ackerman D., Timberlake N.D., Hamscher M., Nikolaitchik O.A., Hu W.S., Torbett B.E., Pathak V.K. (2019) Development of lentiviral vectors for HIV-1 gene therapy with Vif-resistant APOBEC3G. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* **18**, 1023–1038. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.10.024

51. Fourati S., Malet I., Binka M., Boukobza S., Wirden M., Sayon S., Simon A., Katlama C., Simon V., Calvez V., Marcelin A.G. (2010) Partially active HIV-1 Vif alleles facilitate viral escape from specific antiretrovirals. *AIDS.* **24**(15), 2313–2231. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833e515a

52. Kim E.Y., Lorenzo-Redondo R., Little S.J., Chung Y.S., Phalora P.K., Maljkovic Berry I., Archer J., Penugonda S., Fischer W., Richman D.D., Bhattacharya T., Malim M.H., Wolinsky S.M. (2014) Human APOBEC3 induced mutation of human immunodeficiency virus type-1 contributes to adaptation and evolution in natural infection. *PLoS Pathog.* **10**(7), e1004281. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004281

53. Chen H., Lilley C., Yu Q., Lee D., Chou J., Narvaiza I., Landau N.R., Weitzman M.D. (2006) APOBEC3A is a potent inhibitor of adeno-associated virus and retrotransposons. *Curr. Biol.* **16**(5), 480–485. https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.01.031

54. Yu Q., Chen D., König R., Mariani R., Unutmaz D., Landau N.R. (2004) APOBEC3B and APOBEC3C are potent inhibitors of simian immunodeficiency virus replication. *J. Biol. Chem.* **279**(51), 53379–53386. https://doi.org/10.1074/jbc.M408802200

55. Zielonka J., Bravo I.G., Marino D., Conrad E., Perković M., Battenberg M., Cichutek K., Münk C. (2009) Restriction of equine infectious anemia virus by equine APOBEC3 cytidine deaminases. *J. Virol.* **83**, 7547–7559. https://doi.org/10.1128/JVI.00015-09

56. Bishop K., Holmes R., Sheehy A., Davidson N., Cho S., Malim M.H. (2004) Cytidine deamination of retroviral DNA by diverse APOBEC proteins. *Curr. Biol.* **14**(15), 1392–1396. https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.06.057

57. Löchelt M., Romen F., Bastone P., Muckenfuss H., Kirchner N., Kim Y., Truyen U., Rösler U., Battenberg M., Saib A., Flory E., Cichutek K., Münk C. (2005) The antiretroviral activity of APOBEC3 is inhibited by the foamy virus accessory Bet protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**(22), 7982–7987. https://doi.org/10.1073/pnas.0501445102

58. Delebecque F., Suspène R., Calattini S., Casartelli N., Saïb A., Froment A., Wain-Hobson S., Gessain A., Vartanian J.P., Schwartz O. (2006) Restriction of foamy viruses by APOBEC cytidine deaminases. *J. Virol.* **80**(2), 605–614. https://doi.org/10.1128/JVI.80.2.605-614.2006

59. Noguchi C., Ishino H., Tsuge M., Fujimoto Y., Imamura M., Takahashi S., Chayama K. (2005) G to A hypermutation of hepatitis B virus. *Hepatology.* **41**(3), 626–633. https://doi.org/10.1002/hep.20580

60. Suspène R., Guétard D., Henry M., Sommer P., Wain-Hobson S., Vartanian J.P. (2005) Extensive editing of both hepatitis B virus DNA strands by APOBEC3 cytidine deaminases *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 8321–8326. https://doi.org/10.1073/pnas.0408223102

61. Bishop K., Holmes R., Sheehy A.M., Malim M.H. (2004) APOBEC-mediated editing of viral RNA. *Science.* **305**(5684), 645. https://doi.org/10.1126/science.1100658

62. Sharma S., Patnaik S., Taggart T., Kannisto E., Enriquez S., Gollnick P., Baysal B. (2015) APOBEC3A cytidine deaminase induces RNA editing in monocytes and macrophages. *Nat. Commun.* **6**, 6881. https://doi.org/10.1038/ncomms7881

63. Asaoka M., Ishikawa T., Takabe K., Patnaik S.K. (2019) APOBEC3-mediated RNA editing in breast cancer is associated with heightened immune activity and improved survival. *Int. J. Mol. Sci.* **20**(22), 5621. https://doi.org/10.3390/ijms20225621

64. Caval V., Jiao W., Berry N., Khalfi P., Pitré E., Thiers V., Vartanian J.P., Wain-Hobson S., Suspène R. (2019) Mouse APOBEC1 cytidine deaminase can induce somatic mutations in chromosomal DNA. *BMC Genomics.* **20**(1), 858. https://doi.org/10.1186/s12864-019-6216-x

65. Fehrholz M., Kendl S., Prifert C., Weissbrich B., Lemon K., Rennick L., Duprex P.W., Rima B.K., Koning F.A., Holmes R.K., Malim M.H., Schneider-Schaulies J. (2012) The innate antiviral factor APOBEC3G targets replication of measles, mumps and respiratory syncytial viruses. *J. Gen. Virol.* **93**(Pt 3), 565–576. https://doi.org/10.1099/vir.0.038919-0

66. Milewska A., Kindler E., Vkovski P., Zeglen S., Ochman M., Thiel V., Rajfur Z., Pyr K. (2018) APOBEC3-mediated restriction of RNA virus replication. *Sci. Rep.* **8**, 5960. https://doi.org/10.1038/s41598-018-24448-2

67. Burns M.B., Temiz N.A., Harris R.S. (2013) Evidence for APOBEC3B mutagenesis in multiple human cancers. *Nat. Genet.* **45**(9), 977–983. https://doi.org/10.1038/ng.2701

68. Campbell P.J., Getz G., Korbel J.O., ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. (2020) Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature.* **578**, 82–93. https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6

69. Went M., Kinnersley B., Sud A., Johnson D.C., Weinhold N., Försti A., van Duin M., Orlando G., Mitchell J.S., Kuiper R., Walker B.A., Gregory W.M., Hoffmann P., Jackson G.H., Nöthen M.M., da Silva Filho M.I., Thomsen H., Broyl A., Davies F.E., Thorsteinsdottir U., Hansson M., Kaiser M., Sonneveld P., Goldschmidt H., Stefansson K., Hemminki K., Nilsson B., Morgan G.J., Houlston R.S. (2019) Transcriptome-wide association study of multiple myeloma identifies candidate susceptibility genes. *Hum. Genomics.*

13(1), 37.
https://doi.org/10.1186/s40246-019-0231-5

70. Nik-Zainal S., Wedge D.C., Alexandrov L.B., Petljak M., Butler A.P., Bolli N., Davies H.R., Knappskog S., Martin S., Papaemmanuil E., Ramakrishna M., Shlien A., Simonic I., Xue Y., Tyler-Smith C., Campbell P.J., Stratton M.R. (2014) Association of a germline copy number polymorphism of APOBEC3A and APOBEC3B with burden of putative APOBEC-dependent mutations in breast cancer. *Nat. Genet.* **46**(5), 487–491.
https://doi.org/10.1038/ng.2955

71. Middlebrooks C., Banday A., Matsuda K., Udquim K.I., Onabajo O.O., Paquin A., Figueroa J.D., Zhu B., Koutros S., Kubo M., Shuin T., Freedman N.D., Kogevinas M., Malats N., Chanock S.J., Garcia-Closas M., Silverman D.T., Rothman N., Prokunina-Olsson L. (2016) Association of germline variants in the APOBEC3 region with cancer risk and enrichment with APOBEC-signature mutations in tumors. *Nat. Genet.* **48**(11), 1330–1338.
https://doi.org/10.1038/ng.3670

72. Cortez L.M., Brown A.L., Dennis M.A., Collins C.D., Brown A.J., Mitchell D., Mertz T.M., Roberts S.A. (2019) APOBEC3A is a prominent cytidine deaminase in breast cancer. *PLoS Genet.* **15**(12), e1008545.
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008545

73. Yoshikawa K., Okazaki I.M., Eto T., Kinoshita K., Muramatsu M., Nagaoka H., Honjo T. (2002) AID enzyme-induced hypermutation in an actively transcribed gene in fibroblasts. *Science*. **296**, 2033–2036.
https://doi.org/10.1126/science.1071556

74. Kotani A., Okazaki I., Muramatsu M., Kinoshita K., Begum N.A., Nakajima T., Saito H., Honjo T. (2005) A target selection of somatic hypermutations is regulated similarly between T and B cells upon activation-induced cytidine deaminase expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**, 4506–4511.
https://doi.org/10.1073/pnas.0500830102

75. Okazaki I., Hiai H., Kakazu N., Yamada S., Muramatsu M., Kinoshita K., Honjo T. (2003) Constitutive expression of AID leads to tumorigenesis. *J. Exp. Med.* **197**, 1173–1181.
https://doi.org/10.1084/jem.20030275

76. McCarthy H., Wierda W., Barron L., Cromwell C.C., Wang J., Coombes K.R., Rangel R., Elenitoba-Johnson K.S., Keating M.J., Abruzzo L.V. (2003) High expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) and splice variants is a distinctive feature of poor-prognosis chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* **101**, 4903–4908.
https://doi.org/10.1182/blood-2002-09-2906

77. Heintel D., Kroemer E., Kienle D., Schwarzinger I., Gleiss A., Schwarzmeier J., Marculescu R., Le T., Mannhalter C., Gaiger A., Stilgenbauer S., Döhner H., Fonatsch C., Jäger U.; the German CLL Study Group. (2004) High expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) mRNA is associated with unmutated IGVH gene status and unfavourable cytogenetic aberrations in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. **18**, 756–762.
https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403294

78. Wu X., Darce J., Chang S., Nowakowski G., Jelinek D. (2008) Alternative splicing regulates activation-induced cytidine deaminase (AID): implications for suppression of AID mutagenic activity in normal and malignant B cells. *Blood*. **112**(12), 4675–4682.
https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-145995

79. Marantidou F., Dagklis A., Stalika E., Korkolopoulou P., Saetta A., Anagnostopoulos A., Laoutaris N., Stamatopoulos K., Belessi C., Scouras Z., Patsouris E. (2010) Activation-induced cytidine deaminase splicing patterns in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cells Mol. Dis.* **44**(4), 262–267.
https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2009.12.005

80. Rebhandl S., Huemer M., Greil R., Geisberger R. (2015) AID/APOBEC deaminases and cancer. *Oncoscience*. **2**(4), 320–333.
https://doi.org/10.18632/oncoscience

81. Matsumoto Y., Marusawa H., Kinoshita K., Endo Y., Kou T., Morisawa T., Azuma T., Okazaki I.M., Honjo T., Chiba T. (2007) *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat. Med.* **13**(4), 470–476.
https://doi.org/10.1038/nm1566

82. Maruyama W., Shirakawa K., Matsui H., Matsumoto T., Yamazaki H., Sarca A.D., Kazuma Y., Kobayashi M., Shindo K., Takaori-Kondo A. (2016) Classical NF-κB pathway is responsible for APOBEC3B expression in cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **478**(3), 1466–1471.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.148

83. Gao J., Choudhry H., Cao W. (2018) Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like family genes activation and regulation during tumorigenesis. *Cancer Sci.* **109**(8), 2375–2382.
https://doi.org/10.1111/cas.13658

84. Maul R.W., Gearhart P.J. (2010) Aid and somatic hypermutation. *Adv. Immunol.* **105**, 159–191.
https://doi.org/10.1016/S0065-2776(10)05006-6

85. Tilborghs S., Corthouts J., Verhoeven Y., Arias D., Rolfo C., Trinh X., van Dam P. (2017) The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **120**, 141–150.
https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.001

86. Tanaka M., Marusawa H., Seno H., Matsumoto Y., Ueda Y., Kodama Y., Endo Y., Yamauchi J., Matsumoto T., Takaori-Kondo A., Ikai I., Chiba T. (2006) Anti-viral protein APOBEC3G is induced by interferon-alpha stimulation in human hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **341**(2), 314–319.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.192

87. Pillai S., Abdel-Mohsen M., Guatelli J., Skasko M., Monto A., Fujimoto K., Yukl S., Greene W.C., Kovari H., Rauch A., Fellay J., Battegay M., Hirschel B., Witteck A., Bernasconi E., Ledergerber B., Günthard H.F., Wong J.K. (2012) Role of retroviral restriction factors in the interferon-α-mediated suppression of HIV-1 *in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**(8), 3035–3040.
https://doi.org/10.1073/pnas.1111573109

88. Li Y., Xia Y., Han M., Chen G., Zhang D., Thasler W., Protzer U., Ning Q. (2017) IFN-α-mediated base excision repair pathway correlates with antiviral response

against hepatitis B virus infection. *Sci. Rep.* **7**, 12715. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13082-z

89. Bobrovnitchaia I., Valieris R., Drummond R., Lima J., Freitas H., Bartelli T., de Amorim M., Nunes D., Dias-Neto E., Silva I. (2020) APOBEC-mediated DNA alterations: a possible new mechanism of carcinogenesis in EBV-positive gastric cancer. *Int. J. Cancer.* **146**(1), 181–191. https://doi.org/10.1002/ijc.32411
90. He B., Raab-Traub N., Casali P., Cerutti A. (2003) EBV-encoded latent membrane protein 1 cooperates with BAFF/BLyS and APRIL to induce T cell-independent Ig heavy chain class switching. *J. Immunol.* **171**, 5215–5224. https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.5215
91. Li M., Maizels N. (1999) Activation and targeting of immunoglobulin switch recombination by activities induced by EBV infection. *J. Immunol.* **163**, 6659–6664.
92. Machida K., Cheng K., Sung V., Shimodaira S., Lindsay L., Levine A., Lai M. (2004) Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**, 4262–4267. https://doi.org/10.1073/pnas.0303971101
93. Kinoshita K., Nonaka T. (2006) The dark side of activation-induced cytidine deaminase: relationship with leukemia and beyond. *Int. J. Hematol.* **83**(3), 201–207. https://doi.org/10.1532/IJH97.06011
94. Hoesel B., Schmid J. (2013) The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer.* **12**, 86. https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86
95. Siriwardena S., Chen K., Bhagwat A. (2016) The functions and malfunctions of AID/APOBEC family deaminases: the known knowns and the known unknowns. *Chem. Rev.* **116**(20), 12688–12710. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00296
96. Wang Y., Wang X., Zhang H., Zhou L., Liu S., Kolson D., Song L., Ye L., Ho W. (2009) Expression and regulation of antiviral protein APOBEC3G in human neuronal cells. *J. Neuroimmunol.* **206**(1–2), 14–21. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.10.003
97. Endo Y., Marusawa H., Kou T., Nakase H., Fujii S., Fujimori T., Kinoshita K., Honjo T., Chiba T. (2008) Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation and the development of colitis-associated colorectal cancers. *Gastroenterology.* **135**(3), 889–898, 898.e1-3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.091
98. Marusawa H., Chiba T. (2010) *Helicobacter pylori*-induced activation-induced cytidine deaminase expression and carcinogenesis. *Curr. Opin. Immunol.* **22**(4), 442–447. https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.06.001
99. Sugiyama T., Asaka M. (2004) *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Med. Electron. Microsc.* **37**(3), 149–157. https://doi.org/10.1007/s00795-004-0250-7
100. Eaden J., Abrams K., Mayberry J. (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* **48**, 526–535. https://doi.org/10.1136/gut.48.4.526
101. Jess T., Gamborg M., Matzen P., Munkholm P., Sorensen T. (2005) Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a metaanalysis of population-based cohort studies. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 2724–2729. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x
102. Zou J., Wang C., Ma X., Wang E., Peng G. (2017) APOBEC3B, a molecular driver of mutagenesis in human cancers. *Cell Biosci.* **7**, 29. https://doi.org/10.1186/s13578-017-0156-4
103. Periyasamy M., Singh A., Gemma C., Kranjec C., Farzan R., Leach D.A., Navaratnam N., Pálinkás H.L., Vértessy B.G., Fenton T.R., Doorbar J., Fuller-Pace F., Meek D.W., Coombes R.C., Buluwela L., Ali S. (2017) p53 controls expression of the DNA deaminase APOBEC3B to limit its potential mutagenic activity in cancer cells. *Nucleic Acids Res.* **45**(19), 11056–11069. https://doi.org/10.1093/nar/gkx721
104. Kanu N., Cerone M.A., Goh G., Zalmas L.P., Bartkova J., Dietzen M., McGranahan N., Rogers R., Law E.K., Gromova I., Kschischo M., Walton M.I., Rossanese O.W., Bartek J., Harris R.S., Venkatesan S., Swanton C. (2016) DNA replication stress mediates APOBEC3 family mutagenesis in breast cancer. *Genome Biol.* **17**(1), 185. https://doi.org/10.1186/s13059-016-1042-9
105. Roper N., Gao S., Maity T., Banday R., Zhang X., Venugopalan A., Cultraro C.M., Patidar R., Sindiri S., Brown A.L., Goncearenco A., Panchenko A.R., Biswas R., Thomas A., Rajan A., Carter C.A., Kleiner D.E., Hewitt S.M., Khan J., Prokunina-Olsson L., Guha U. (2019) APOBEC mutagenesis and copy-number alterations are drivers of proteogenomic tumor evolution and heterogeneity in metastatic thoracic tumors. *Cell Reports.* **26**(10), 2651–2666.e6. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.028
106. Covino D.A., Gauzzi M.C., Fantuzzi L. (2018) Understanding the regulation of APOBEC3 expression: current evidence and much to learn. *J. Leukoc. Biol.* **103**(3), 433–444. https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0717-310R
107. Warren C., Westrich J., Doorslaer K., Pyeon D. (2017) Roles of APOBEC3A and APOBEC3B in human papillomavirus infection and disease progression. *Viruses.* **9**(8), 233. https://doi.org/10.3390/v9080233
108. Niavarani A., Shahrabi Farahani A., Sharafkhah M., Rassoulzadegan M. (2018) Pancancer analysis identifies prognostic high-APOBEC1 expression level implicated in cancer in-frame insertions and deletions. *Carcinogenesis.* **39**(3), 327–335. https://doi.org/10.1093/carcin/bgy005
109. Li A., Wu J., Zhai A., Qian J., Wang X., Qaria M.A., Zhang Q., Li Y., Fang Y., Kao W., Song W., Zhang Z., Zhang F. (2019) HBV triggers APOBEC2 expression through miR-122 regulation and affects the proliferation of liver cancer cells. *Int. J. Oncol.* **55**(5), 1137–1148. https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4870
110. Cao W., Wu W. (2018) Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like gene expression, RNA editing, and microRNAs regulation. *Methods Mol. Biol.* **1699**, 75–81. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7435-1_5

111. Boichard A. Pham T., Yeerna H., Goodman A., Tamayo P., Lippman S., Frampton G.M., Tsigelny I.F., Kurzrock R. (2019) APOBEC-related mutagenesis and neo-peptide hydrophobicity: implications for response to immunotherapy. *Oncoimmunology.* **8**(3), 1550341. https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1550341

112. Driscoll C.B., Schuelke M.R., Kottke T. (2020) APOBEC3B-mediated corruption of the tumor cell immunopeptidome induces heteroclitic neoepitopes for cancer immunotherapy. *Nat. Commun.* **11**(1), 790. https://doi.org/10.1038/s41467-020-14568-7

113. Maura F., Petljak M., Lionetti M., Cifola I., Liang W., Pinatel E., Alexandrov L.B., Fullam A., Martincorena I., Dawson K.J., Angelopoulos N., Samur M.K., Szalat R., Zamora J., Tarpey P., Davies H., Corradini P., Anderson K.C., Minvielle S., Neri A., Avet-Loiseau H., Keats J., Campbell P.J., Munshi N.C., Bolli N. (2018) Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. *Leukemia.* **32**(4), 1044–1048. https://doi.org/10.1038/leu.2017.345

114. Walker B.A., Wardell C.P., Murison A., Boyle E.M., Begum D.B., Dahir N.M., Proszek P.Z., Melchor L., Pawlyn C., Kaiser M.F., Johnson D.C., Qiang Y.W., Jones J.R., Cairns D.A., Gregory W.M., Owen R.G., Cook G., Drayson M.T., Jackson G.H., Davies F.E., Morgan G.J. (2015) APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat. Commun.* **6**, 6997.

115. Gara S.K., Tyagi M.V., Patel D.T., Gaskins K., Lack J., Liu Y., Kebebew E. (2020) GATA3 and APOBEC3B are prognostic markers in adrenocortical carcinoma and APOBEC3B is directly transcriptionally regulated by GATA3. *Oncotarget.* **11**, 3354–3370. https://doi.org/10.18632/oncotarget.27703

116. Du Y., Tao X., Wu J., Yu H., Yu Y., Zhao H. (2018) APOBEC3B up-regulation independently predicts ovarian cancer prognosis: a cohort study. *Cancer Cell Int.* **18**, 78. https://doi.org/10.1186/s12935-018-0572-5

117. Han L., Diao L., Yu S., Xu X., Li J., Zhang R., Yang Y., Werner H.M.J., Eterovic A.K., Yuan Y., Li J., Nair N., Minelli R., Tsang Y.H., Cheung L.W.T, Jeong K.J., Roszik J., Ju Z., Woodman S.E., Lu Y., Scott K.L., Li J.B., Mills G.B., Liang H. (2015) The genomic landscape and clinical relevance of A-to-I RNA editing in human cancers. *Cancer Cell.* **28**(4), 515–528. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.08.013

118. Galeano F., Tomaselli S., Locatelli F., Gallo A. (2012) A-to-I RNA editing: the "ADAR" side of human cancer. *Semin. Cell Dev. Biol.* **23**(3), 244–250. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.09.003

119. Skuse G.R., Cappione A.J., Sowden M., Metheny L.J., Smith H.C. (1996) The neurofibromatosis type I messenger RNA undergoes base-modification RNA editing. *Nucleic Acids Res.* **24**(3), 478–485. https://doi.org/10.1093/nar/24.3.478

120. Mukhopadhyay D., Anant S., Lee R.M., Kennedy S., Viskochil D., Davidson N.O. (2002) C→U editing of neurofibromatosis 1 mRNA occurs in tumors that express both the type II transcript and apobec-1, the catalytic subunit of the apolipoprotein B mRNA-editing enzyme. *Am. J. Hum. Genet.* **70**(1), 38–50. https://doi.org/10.1086/337952

121. Sharma S., Patnaik S.K., Kemer Z., Baysal B.E. (2017) Transient overexpression of exogenous APOBEC3A causes C-to-U RNA editing of thousands of genes. *RNA Biol.* **14**(5), 603–610. https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1184387

122. Baysal B.E., Sharma S., Hashemikhabir S., Jang S.C. (2017) RNA editing in pathogenesis of cancer. *Cancer Res.* **77**(14), 3733–3739. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0520

MUTAGENIC ACTIVITY OF AID/APOBEC DEAMINASES IN ANTIVIRAL DEFENSE AND CARCINOGENESIS

O. N. Shilova[1], D. L. Tsyba[2, 3], and E. S. Shilov[4, *]

[1] *Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia*

[2] *Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, 197022 Russia*

[3] *Sirius University of Science and Technology, Sochi, 354340 Russia*

[4] *Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia*

**e-mail: shilov_evgeny@inbox.ru*

Proteins of the AID/APOBEC family are capable of cytidine deamination in nucleic acids forming uracil. These enzymes are involved in mRNA editing, protection against viruses, introduction of point mutations into DNA during somatic hypermutagenesis, and antibody isotype switch. Since these deaminases, especially AID, are potent mutagens, their expression, activity and specificity are regulated by several intracellular mechanisms. In this review, we discuss the mechanisms of impaired expression and activation of AID/APOBEC proteins in human tumors, their role in carcinogenesis and tumor progression. Also, the diagnostic and potential therapeutic value of increased expression of AID/APOBEC in different types of tumors is analyzed. We assume that in the case of solid tumors, increased expression of endogenous deaminases can serve as one of the markers of the response to immunotherapy, since multiple point mutations in a host DNA could lead to amino acid substitutions in tumor proteins and thereby increase the frequency of neoepitopes.

Keywords: AID, APOBEC, mutagenesis, tumor, RNA editing, genomic instability