

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01304

· 专题报道 ·

APOBECs 家族成员在癌症进化发育过程中的核心作用

刘文斌¹, 邓 阳², 于浩义³, 曹广文^{1*}

1. 第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室, 上海 200433

2. 泰山医学院流行病学研究所, 泰安 271000

3. 第二军医大学学员旅学员 5 队, 上海 200433

[摘要] 癌症形成于促炎症状态的微环境之中, 遵循着“变异-选择-适应”的达尔文进化规律。这一过程的遗传学基础是体细胞突变的产生与积累。目前, 大量体细胞突变的产生机制以及环境压力下变异细胞的自然选择过程尚不明确。载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽 (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide, APOBEC) 家族是一类高效的胞苷脱氨酶, 其转录可被促炎症细胞因子和趋化因子激活, 并在人体的固有和获得性免疫机制中发挥重要作用。APOBECs 家族在抑制病毒复制的同时, 也驱使有促癌作用的病毒突变体形成; 其基因编码功能还可以诱发有促癌作用的驱动突变产生。作为在炎-癌转化中发挥桥梁作用的标志性酶, APOBECs 家族对癌症的进化发育至关重要。

[关键词] 胞苷脱氨酶; 变异; 肿瘤; 进化

[中图分类号] R 730.231 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)12-1304-06

Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide family plays a central role in cancer evolution

LIU Wen-bin¹, DENG Yang², YU Hao-yi³, CAO Guang-wen^{1*}

1. Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Institute of Epidemiology, Taishan Medical College, Taian 271000, Shandong, China

3. The 5th Student Brigade, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] The process of carcinogenesis starts in the proinflammatory microenvironment and is abided by Darwinian evolution theory; mutation-selection-adaption; and the genetic basis of this process is the generation and accumulation of somatic mutations. Currently the molecular mechanisms of massive nucleotide alterations and natural selection of mutant cells under environment pressure still remain unclear. The apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide (APOBEC) family of cytidine deaminases, which is transcriptionally induced by proinflammatory cytokine and chemokine, plays important roles in the innate and adaptive immunities of human organism. APOBECs can not only inhibit viral replication but also facilitate the generation of cancer-promoting viral mutants; they can also facilitate the generation of driver mutations in the host genes, thus contribute to the development of cancers. APOBECs, as hallmark enzymes bridging inflammation and cancer, play an important role in cancer evolution.

[Key words] cytidine deaminase; mutation; neoplasms; evolution

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(12):1304-1309]

癌症细胞和正常细胞一样是由同一个受精卵通过有丝分裂而来的, 在细胞扩增的过程中二者携带的受精卵基因组拷贝会出现不同程度的变异。与可以遗传给个体的种系突变不同, 这类突变一般只在相应的细胞亚群中传递, 被称为体细胞突变。而癌

症正是某些发生体细胞突变的细胞单克隆性扩增的结果。目前认为体细胞突变是随机分布的, 其中少部分发生在控制细胞修复、增殖、分化、凋亡以及和微环境相互作用的关键基因上, 被称为“驱动突变”; 而剩余的绝大部分突变对于变异细胞的生存与增殖

[收稿日期] 2014-09-23 **[接受日期]** 2014-10-30

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(“973”计划, 2015CB554000)。Supported by National Key Basic Research Program (“973” Program, 2015CB554000)。

[作者简介] 刘文斌, 硕士生。E-mail: WenbinL@outlook.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81871060, E-mail: gcgao@smmu.edu.cn

没有显著的促进作用, 被称为“乘客突变”^[1]。驱动突变赋予变异细胞掠夺营养、无限增殖以及占据组织空间的生存优势, 也有部分突变使变异细胞更能耐受遗传不稳定性带来的毒性作用, 以利于体细胞突变的不断积累。在同样组织微环境的选择压力下, 变异细胞相对于正常细胞更易扩增, 并逐步进化为有干细胞特性的肿瘤起始细胞。

目前认为驱动突变的产生是随机的, 而正常细胞 DNA 的复制和传代是一个精确而稳定的过程, 其错误发生率很低, 不足以完成癌症细胞复杂变异的积累, 因此癌症细胞中一定存在致突变的特定分子机制。目前癌症基因研究发现的体细胞突变来源主要有 3 种: (1) 外源致癌因素的暴露, 如吸烟可以引起肺癌相关变异, 紫外线暴露引起皮肤肿瘤相关的体细胞突变^[2]; (2) 先天性 DNA 修复机制的缺陷, 如错配修复通路的损伤可以引起家族性的结直肠癌改变, 核酸切除修复机制的缺失可以引起皮肤肿瘤, 而同源重组和双链断裂修复机制的损伤则与乳腺癌和淋巴瘤相关^[3]; (3) 核酸编辑酶的作用, 如 APOBECs 家族引起的体细胞突变被证明是膀胱癌、胃癌、肺腺癌、淋巴瘤以及急性淋巴细胞白血病等多种肿瘤的共同遗传变异模式^[4]。然而这 3 种机制中, 外源致畸因素的暴露常只与少数特定的癌症相关, 同时 DNA 修复机制缺陷的发生频率也相对较低, 均不足以解释大多数癌症的变异累积现象。相对而言, 慢性炎症既是常见的疾病种类又是多种肿瘤典型的癌前病变, 而 APOBECs 家族作为核酸编辑酶的一种, 其功能与炎症免疫机制密切相关, 通过连接慢性炎症和癌症状态, 在肿瘤进化发育的过程中发挥关键作用。

1 APOBECs 家族及其免疫防御功能

1.1 APOBECs 家族成员及结构特点

APOBECs 家族成员的活性中心都含有一段或两段保守的特征性模序 His-X-Glu-X23-28-Pro-Cys-X2-4-Cys (X 代表任意氨基酸), 该结构可以发挥针对脊椎动物胞嘧啶核苷酸的脱氨基作用, 由于载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽 1 (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 1, APOBEC1) 是第一个被发现的 APOBECs 家族成员, 因此使用这一缩写词作为同类蛋白的前缀。已发现的 APOBECs 家族

成员有 11 个, 包括 APOBEC1 (A1)、APOBEC2 (A2)、APOBEC3A~H (3A、3B、3C、3D、3E、3F、3H)、APOBEC4 (A4) 以及活化诱导脱氨酶 (activation induced cytidine deaminase, AID)。目前除 A4 功能尚不明确外, APOBECs 家族成员均被证明对单链 DNA 和 RNA 上的胞苷有脱氨基作用。可以通过诱发靶基因上的胞嘧啶脱氨基成为尿嘧啶 (C>U) 而发挥多种生理功能。如, A1 能编辑载脂蛋白 B (apolipoprotein-B, apo-B) mRNA 上的特定位点, 使终止密码子提前出现, 导致截短性 apo-B (apo-B48) 的产生^[5]; A2 是一种在结构上比 A1 更为保守的胞苷脱氨酶, 与心肌、骨骼肌和早期胚胎特异性发育相关^[5-7], 而且 A2 自身发挥脱氨基作用的同时会抑制 A1 在 apo-B mRNA 上的脱氨基活性, 对 A1 编辑的 RNA 上 C>U 转换产生负显性功能^[5]。同时, APOBECs 家族中的另外两个成员 A3 和 AID, 则以其高效的核酸编辑活性引发病毒基因或免疫球蛋白基因发生高突变, 从而在人体固有和获得性免疫反应中发挥重要作用。

1.2 APOBEC3 是人体固有免疫反应的组成部分

目前发现的 A3 同源亚型有 7 种 (A3A~A3H), 其基因串联排列在 22 号染色体上^[8], 有显著的抗病毒固有免疫活性, 高效抑制多种反转录病毒的复制过程, 如乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和人类免疫缺陷病毒 I (human immunodeficiency virus-1, HIV-1)。其抗病毒机制包括 A3 诱发大量脱氨基突变以及多种修复通路的后续辅助作用: 第一步, A3 引发病毒负链 DNA 产生 dC>dU 超突变, 其后反应有 3 种: (1) 核糖核酸酶 (RNaseH I) 降解 RNA-DNA 杂交体形成含有尿嘧啶的单链互补 DNA (complementary DNA, cDNA), 激活尿嘧啶 DNA 转葡萄糖基酶 (uracil-DNA glycosylase, UNG) 产生无嘌呤嘧啶位点 (apurinic/apyrimidinic site, AP site), AP 位点被核酸内切酶识别导致核酸链整体被降解, 这种修复过程也在一定程度上消除了某些错配的 U-G 碱基对^[9]; (2) 继续进行反转录, 负链 cDNA 因为含有尿嘧啶突变错误而在合成正链时受阻, 导致转录本积累减少^[10]; (3) 逃避上述机制, 完成反转录, 合成含尿嘧啶的突变双链 cDNA, 则启动 DNA 修复机制, 将 U 变为胸腺嘧啶 (T), 进而正链 cDNA 形成鸟嘌呤到腺嘌呤 (G>A) 的超突变,

G>A超突变有可能引入致命的终止密码子,从而使病毒丧失活性;即使不产生终止密码子,也会改变其后编码蛋白的氨基酸组成,使病毒不能执行正常功能^[11]。

1.3 AID参与人体获得性免疫反应 抗体是脊椎动物对许多病原体产生适应性免疫应答的主要成分,AID作为一种由B淋巴细胞表达的胞苷脱氨酶,在抗体亲和力成熟的通路中起到核心作用^[12]。针对同一抗原,抗体可发生种类转换重组(class switch recombination,CSR),即球蛋白可变区不作改变,但恒定区重链发生替换,进而达到改变抗体效应分子功能的效果。在这一过程中,AID将恒定区重链从 μ 转换为 ϵ 、 α 和 γ ,使抗体种类由IgM变化为IgG、IgA和IgE^[12]。针对不同抗原,AID通过体细胞突变(somatic hypermutation,SHM)机制,使可变区DNA发生碱基替代,实现免疫球蛋白基因多样化,从而控制几种不同的高亲和性抗体形成^[12]。同A3在固有免疫反应中的作用一样,AID也需要碱基切除修复通路(base excision repair,BER)和错配修复通路(mismatch repair,MMR)的后续配合。

1.4 APOBECs家族的核酸编辑功能受UNG的制约 碱基切除修复通路(BER)中的尿嘧啶DNA葡萄糖基酶(UNG)在APOBECs家族参与的免疫防御机制中发挥重要的后续辅助功能,同时也是制衡其强大核酸编辑功能副作用的关键分子。主要体现在3方面:(1)在分子机制水平,UNG可以识别APOBECs家族引起的C>U突变,并切除尿嘧啶,形成AP位点,诱发核酸链水解以消除错配^[9];(2)在分布范围上,APOBECs家族对侵入核内的病毒基因进行降解,此时会威胁人体基因组;相应的,UNG核内亚型(UNG2)的活性明显高于其线粒体亚型(UNG1)^[13],有利于保护人体基因组稳定;(3)在作用目标上,APOBECs家族的对单链DNA(single stranded DNA,ssDNA)的脱氨基活性是对双链DNA(double stranded DNA,dsDNA)的200~300倍,而UNG2对ssDNA的尿嘧啶切除活性也比对dsDNA高出50倍^[13]。在缺乏UNG基因的患者体内,APOBECs家族的编码水平明显增高,说明研究所检测的突变水平反映的是A3编辑和UNG介导的DNA修复过程保持动态平衡的结果^[14]。

APOBECs家族的特征性模序在对核酸链的识

别上没有特异性,对非病毒以及免疫细胞外的人体正常基因组结构同样可以产生脱氨基作用。因此,UNG与APOBECs家族的平衡是人体以及癌症相关病毒的基因组稳定的前提。有研究证实,抑制UNG可以明显降低A3引起的HBV高突变,并增强其对病毒复制的抑制作用^[14]。而当APOBECs家族和UNG的代谢平衡同时显著上调时,产生的AP位点数量超过下游修复机制的限度,则会引起cccDNA的降解^[9]。这提示当APOBECs家族与UNG的平衡被打破或是整体异于常态时,均有产生体细胞突变的危险。虽然人体基因组只在转录或复制的短暂时段以ssDNA形式暴露于APOBECs家族,而且相关修复机制也远比病毒完善,但是当长期病理情况下,APOBECs家族持续作用,就可能打破平衡,成为癌症起始细胞进化发育的开端,最常见的情况就是慢性炎症。

1.5 APOBECs家族发挥连接炎症和癌症的桥梁作用 绝大多数实体瘤,甚至包括部分血液系统恶性肿瘤都与慢性炎症有关,慢性肝炎、慢性胃炎等都是典型的癌前病变。AID/A3作为免疫防御机制的重要组成部分,在正常组织中一般只有痕量表达。但是受肿瘤坏死因子、干扰素和白介素等炎症因子的刺激,由NF- κ B信号通路调节^[14],在炎症初期可上调,并在炎症慢性化、癌前病变直至癌变的全程持续作用。这在慢性肝炎-肝硬化-肝癌“三部曲”、慢性胃炎-胃癌以及原发性硬化性胆管炎-胆管癌等炎-癌转换现象中得到了证实^[15-16]。不仅如此,相关研究也证明,在APOBECs家族上调的慢性炎症组织中,p53、c-myc、INK4A/p16等癌基因上已经有多种体细胞突变的积累^[15,17]。这提示诱发赋予细胞生存优势的驱动突变是APOBECs家族连接炎-癌转换的关键。

2 APOBECs家族诱发体细胞突变是癌症进化发育的关键

2.1 APOBECs家族诱发体细胞突变是癌症基因变异的普遍模式 APOBECs家族高表达通过经典癌基因的突变与癌症相关联已经得到广泛的证实。在AID转染的小鼠模型中,AID的结构性表达就可以诱发癌基因p53发生体细胞突变,导致肝癌(13.75%)、肺癌(8.75%)、胃癌(1.25%)的发生^[17]。

事实上,不仅是目前研究较为深入的癌症基因变异与 APOBECs 家族有关,在多种癌症类型中,大量未深入挖掘的癌症相关体细胞突变均来源于 APOBECs 家族。

既往为了研究基因突变的产生来源,人们往往从一个典型的癌症基因入手,比如 TP53,通过重叠多个样本的测序结果来总结变异规律。随着基因测序技术的进步突破了规模上的限制,通过单个癌症样本就可以得到数千个体细胞变异,更为全面准确的癌症体细胞突变目录由此产生。通过总结分析同种癌症不同样本以及不同癌症之间的体细胞变异规律,可以得到特定变异标签以描述变异诱因以及变异序列背景^[18]。

一般情况下,特定标签常与特定的诱因和有限的癌症种类相关。但 APOBECs 家族则涉及多种变异标签描述的模式。其中发生在 TpCpN 三核苷酸上的 C>T 和 C>G 是癌症基因普遍的体细胞突变标签,在包括 30 种癌症的基因组研究中,近一半(16/30)的癌症都含有遵循这种突变标签的体细胞变异^[4]。这种标签所描述的变异模式的来源就是 APOBECs 家族的过度激活以及 DNA 复制和碱基切除修复机制的共同作用:APOBECs 家族发挥 C>U 脱氨基作用后,如果核酸链继续复制,则可以产生 C>T 突变;如果进入 UNG 介导的切除修复机制,则产生阻滞位点,之后发生插入突变,引起 C>G 转化。而在 APOBECs 家族相关体细胞突变标签所描述的相似序列背景下,A1、A3A 和(或)A3B 与人类癌症的发生发展关系更为紧密^[4]。

癌症基因组研究同时发现,不同癌症间的体细胞突变频率和种类相差较大,集中于幼儿发病的癌症体细胞突变率较低,而源于慢性暴露的癌症如肺癌(吸烟)和皮肤癌(紫外线)体细胞突变率较高;变异种类最少的癌症中至少含有 2 种突变标签,而肝癌则包含 6 种^[4]。这种与癌症发生时间相关的差别支持了长期驱动突变积累,优势细胞亚群进化发展为癌症的假说。肝癌中变异标签复杂,可能是因为长期炎症环境下,APOBECs 家族不仅诱发了人体基因组损伤,而且还可以引起其重要风险因素——肝炎病毒的进化。

2.2 APOBECs 家族促进 HBV 进化间接增加体细胞突变 嗜肝病毒在宿主间的进化非常保守,但是

作为嗜肝病毒的一种,HBV 在慢性感染致癌过程中存在非常明显的“变异-选择-适应”进化过程。HBV 反转录酶缺乏校正功能,使得 HBV 随机变异率较其他 DNA 病毒高。宿主的炎症-免疫环境会大量清除 HBV,其中也包括致突变机制的作用,但同时也产生了可供环境选择的变异基数以及决定进化方向的环境压力^[19]。野生型的 HBV 具有感染优势,早期感染、急性感染以及能够突破胎盘进行母婴传播的 HBV 均以野生型为主^[20]。在此后乙肝肝癌的“三部曲”过程中,HBV 变异逐渐产生并积累,其中部分变异型可以逃避免疫系统对病毒及病毒感染细胞的杀伤,获得生存机会,使感染得以继续直到致癌。因此,致癌阶段的 HBV 大多以变异型存在,感染能力降低而适应性和致癌性增强,呈“末路进化”特征。HBV 基因组中包含 4 个开放读码框,其中核心启动子区和前 S 区变异是肝细胞癌相关 HBV 变异的主要表现形式^[1, 21-23]。

在这个过程中,APOBECs 家族不仅参与免疫逃逸有关的 S 区变异,更重要的是可以通过诱变 HBV X 蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx),产生更易发生病毒基因整合的突变体^[14],进而间接地增加感染细胞遗传不稳定性。HBV X 区易被 A3 编辑,产生羧基端截短的 HBx 蛋白(C-terminal truncated hepatitis B virus X protein, Ct-HBx),这在活动性慢性 HBV 感染者的癌前肝组织中尤其明显。Ct-HBx 是 HBx 整合到肝细胞基因组的常见形式,尤其是在肝癌细胞基因组中。相对于全长的 HBx, Ct-HBx 可以更有效地促进肝细胞癌的侵袭性和转移性。通过肝癌基因组分析,发现 15 号染色体上的 *TERT* 基因是 HBV 整合的优先靶点,该基因对于抗细胞衰老有重要作用。同时 HBV 整合现象也反复发生在 *MLL4* 和 *CCNE1* 基因位点上。体外细胞系研究探索了整合增强后的作用,发现 A3 诱导 HepG2 细胞产生 Ct-HBx 突变体可以显著提高肿瘤细胞的集落形成和增殖能力^[14]。结果提示 APOBECs 家族通过 HBV 进化增加的病毒整合突变有驱动突变的特性。

2.3 APOBECs 家族相关体细胞突变与进化优势 癌症的发生发展是一个“变异-选择-适应”的过程,这与达尔文进化论所描述的物种遗传选择规律相似。在各种因素的作用下,细胞个体持续获得可遗传的随机体细胞突变,产生不同表型的细胞亚群。而组

织微环境中的资源和空间是有限的,同时存在损伤刺激、病原体入侵、炎症因子调节以及药物治疗等不稳定因素的影响,形成了选择压力,促使不同表型的变异细胞之间以及变异细胞与正常细胞之间进行生存竞争。成熟癌巢中心出现的细胞凋亡现象以及癌症的单克隆性扩增特点就证明了环境压力和竞争的存在。微环境的选择可以淘汰有害的体细胞突变,使赋予变异细胞生存优势的驱动突变得以积累,这种进化规律在基因序列上的体现已经证实^[24]。

APOBECs 家族作为人体免疫防御机制的一部分,在病原体入侵的炎症早期即被上调,并在慢性炎症转变到癌症的过程中持续发挥核酸编辑功能。期间产生的体细胞突变大部分只是无效的乘客突变,甚至可能有突变会导致基因严重不稳定性而危害细胞的生存,引发细胞凋亡。但其中也必然有驱动突变,比如在不同炎症中,APOBECs 家族均被观察到可以引发 p53 基因上的体细胞突变^[17]。p53 蛋白是维持细胞遗传稳定性的关键因子,可以活化 DNA 修复蛋白,并抑制细胞生长周期以保障 DNA 修复蛋白识别和修复 DNA 损伤,修复失败时还可以启动凋亡程序。p53 基因发生的体细胞突变,使得变异细胞更有可能突破细胞周期和细胞凋亡的屏障作用,获得无限增殖的能力,而且能耐受更多体细胞变异的积累,获得微环境选择压力下的进化优势^[25]。随着测序技术的进步,大量在炎症时期出现并一直积累到癌症状态的 APOBECs 家族相关体细胞变异被发现,从进化发育角度看,其中必定有相当数量的变异属于驱动突变,和 p53 体细胞突变一样可以赋予细胞克隆亚群某一方面的进化优势,因此才可以在微环境的选择压力下得以保留。但大量驱动基因的筛选及其优势功能赖以实现的具体信号通路还有待进一步探索。

3 展 望

进化发育是癌症发生发展的特征,在遗传方面的体现就是不断产生体细胞突变,并遵循达尔文进化规律,在组织微环境的选择压力下筛选驱动突变,逐渐积累生存优势的过程。然而这一理论中,产生不同癌症起始体细胞突变的共同机制、帮助变异细胞突破进化瓶颈的关键驱动突变、转移潜能癌细胞的特征性突变以及相关的环境选择机制都不明确。

APOBECs 家族是进一步解决上述问题的突破口。首先,APOBECs 家族以其显著的核酸编辑能力发挥免疫防御等重要生理功能,如果在炎症因子作用下异常表达,并与相关修复通路失衡后即可造成人体基因组损伤,持续引发大量体细胞突变,为基因进化提供了足够的变异基数。其次,APOBECs 家族引发的体细胞突变部分发生在已经明确的癌症基因上,而且癌症基因组分析也确定了大量 APOBECs 家族相关体细胞变异的积累,说明其中一定包括适应环境选择的驱动突变。最后,APOBECs 家族的炎-癌转化桥梁作用在肝癌、胃癌以及胆管癌等多种癌症中得到确认;基于新一代测序技术的多癌症基因组分析也发现 APOBECs 家族来源的突变模式在不同类型的肿瘤中同时存在,说明 APOBECs 家族相关体细胞变异有可能是癌症进化过程中起基础作用的共性机制。

从 APOBECs 家族相关体细胞突变入手,可以帮助我们从目前海量的癌症基因组数据中筛选驱动突变。结合测序技术的发展,利用高通量、低价格的单细胞基因组芯片技术,可实现对癌前期人群的预测诊断和对癌症患者治疗前后的疗效分析。APOBECs 家族相关的共性或特性驱动突变也为癌症的进化机制研究提供了线索。通过驱动突变所在基因或信号通路的作用,可以明确变异细胞在转变为肿瘤干细胞过程中突破进化屏障的关键机制,以及有转移和复发潜力的癌细胞亚群的遗传特征,最终为癌前病变的分类和风险分级提供新的依据,也为研发阻滞癌症进化的靶向药物提供目标,从而有望在进化初期寻找并清除特定的细胞克隆亚群,以达到预防和治疗癌症的作用。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Stratton M R, Campbell P J, Futreal P A. The cancer genome[J]. *Nature*, 2009, 458: 719-724.
- [2] Pfeifer G P. Environmental exposures and mutational patterns of cancer genomes[J]. *Genome Med*, 2010, 2: 54.
- [3] Hoeijmakers J H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer[J]. *Nature*, 2001, 411: 366-374.
- [4] Alexandrov L B, Nik-Zainal S, Wedge D C, Aparicio S

- A, Behjati S, Biankin A V, et al. Signatures of mutational processes in human cancer [J]. *Nature*, 2013, 500:415-421.
- [5] Etard C, Roostalu U, Strahle U. Lack of Apobec2-related proteins causes a dystrophic muscle phenotype in zebrafish embryos[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189:527-539.
- [6] Vonica A, Rosa A, Arduini B L, Brivanlou A H. APOBEC2, a selective inhibitor of TGFbeta signaling, regulates left-right axis specification during early embryogenesis[J]. *Dev Biol*, 2011, 350:13-23.
- [7] Sato Y, Probst H C, Tatsumi R, Ikeuchi Y, Neuberger M S, Rada C. Deficiency in APOBEC2 leads to a shift in muscle fiber type, diminished body mass, and myopathy [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:7111-7118.
- [8] Jarmuz A, Chester A, Bayliss J, Gisbourne J, Dunham I, Scott J, et al. An anthropoid-specific locus of orphan C to U RNA-editing enzymes on chromosome 22[J]. *Genomics*, 2002, 79:285-296.
- [9] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. *Science*, 2014, 343:1221-1228.
- [10] Luo K, Wang T, Liu B, Tian C, Xiao Z, Kappes J, et al. Cytidine deaminases APOBEC3G and APOBEC3F interact with human immunodeficiency virus type 1 integrase and inhibit proviral DNA formation[J]. *J Virol*, 2007, 81:7238-7248.
- [11] Mangeat B, Turelli P, Caron G, Friedli M, Perrin L, Trono D. Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts[J]. *Nature*, 2003, 424:99-103.
- [12] Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme[J]. *Cell*, 2000, 102:553-563.
- [13] Kavli B, Sundheim O, Akbari M, Otterlei M, Nilsen H, Skorpen F, et al. HUNG2 is the major repair enzyme for removal of uracil from U:A matches, U:G mismatches, and U in single-stranded DNA, with hSMUG1 as a broad specificity backup[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277:39926-39936.
- [14] Deng Y, Du Y, Zhang Q, Han X, Cao G. Human cytidine deaminases facilitate hepatitis B virus evolution and link inflammation and hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2014, 343:161-171.
- [15] Komori J, Marusawa H, Machimoto T, Endo Y, Kinoshita K, Kou T, et al. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 47:888-896.
- [16] Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium [J]. *Nat Med*, 2007, 13:470-476.
- [17] Morisawa T, Marusawa H, Ueda Y, Iwai A, Okazaki I M, Honjo T, et al. Organ-specific profiles of genetic changes in cancers caused by activation-induced cytidine deaminase expression[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123:2735-2740.
- [18] Burns M B, Lackey L, Carpenter M A, Rathore A, Land A M, Leonard B, et al. APOBEC3B is an enzymatic source of mutation in breast cancer[J]. *Nature*, 2013, 494:366-370.
- [19] Chen L, Zhang Q, Chang W, Du Y, Zhang H, Cao G. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48:1977-1987.
- [20] Li Z, Xie Z, Ni H, Zhang Q, Lu W, Yin J, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus: evolution of hepatocellular carcinoma-related viral mutations in the post-immunization era[J]. *J Clin Virol*, 2014, 61:47-54.
- [21] Yin J, Xie J, Zhang H, Shen Q, Han L, Lu W, et al. Significant association of different preS mutations with hepatitis B-related cirrhosis or hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45:1063-1071.
- [22] Liu S, Xie J, Yin J, Zhang H, Zhang Q, Pu R, et al. A matched case-control study of hepatitis B virus mutations in the preS and core promoter regions associated independently with hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Virol*, 2011, 83:45-53.
- [23] Cao G W. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15:5761-5769.
- [24] Caldas C. Cancer sequencing unravels clonal evolution [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30:408-410.
- [25] Breivik J. The evolutionary origin of genetic instability in cancer development[J]. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15:51-60.