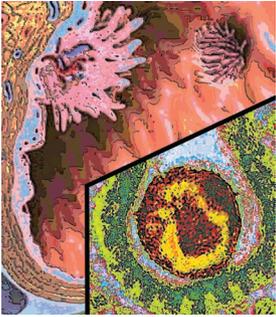


Urothelkarzinome

APOBEC-vermittelte Mutagenese



APOBEC3-Proteine sind Cytidin-Desaminasen, die als Bestandteile des angeborenen Immunsystems der Abwehr einer Retrovirus-Infektion dienen. Der Virenschutz ist allerdings in zweifacher Hinsicht ein zweischneidiges Schwert. Zum einen ist davon auszugehen, dass moderate APOBEC-Mutagenese mit subletalen Varianten die virale Heterogenität befördert und Immunevasion hervorruft [1]. Andererseits destabilisieren APOBEC-Enzyme nicht nur das Erbgut der viralen Pathogene, sondern APOBEC-vermittelte Mutagenese findet sich auch in den Tumorzellen zahlreicher Krebsarten statt. Dabei werden interessante Parallelen zwischen HIV und Krebs deutlich [2]. So bieten APOBEC-Enzyme verlockende Angriffspunkte in der HIV- und Krebstherapie [3]. Beim Urothelkarzinom der Blase steht ein Großteil der hohen Mutationslast mit APOBEC-Signaturen im Zusammenhang. Diese wurden bei Blasenkrebs-Patienten auch mit vorteilhaften onkologischen Ergebnissen in Verbindung gebracht [2, 4].

Cytidin-Desaminasen bilden die Überfamilie AID*/APOBEC* aus den Proteinen der AID und der APOBEC-Enzymfamilie (APOBEC1, APOBEC2, APOBEC3A-H und APOBEC4). Hauptfunktion der AID ist die somatische Hypermutation der Immunglobulin-Gene in reifenden B-Zellen. APOBEC3*-Enzyme, sind Elemente des angeborenen Immunsystems, die bei der RNA-Edierung und der Restriktion von Retroviren oder Retrotransposons in einzelsträngiger DNA die Umwandlung von Cytosin in Uracil katalysieren. Da auch in Zellen während der Replikation, der DNA-Reparatur oder der Transkription Zugriff auf einzelsträngige DNA besteht, können in Krebsgenomen APOBEC-induzierte Mutationscluster auftreten. Dabei kommt es zu lokalisierten auffällig gebündelten Hypermutationen mit der Bezeichnung „kataegis“ (altgriech.: Donner). Analysen genomischer und exomischer Krebs-Datenbanken ergaben, dass sich >33% der verstreuten APOBEC-induzierten Mutationen während der DNA-Replikation im Folgestrang ereignen [5]. Neben somatischen Mutationen, die sich normalerweise im Laufe des Alterns anreichern, und solchen, die durch eine Reihe unterschiedlicher Noxen verursacht werden, wurde in jüngerer Zeit nachgewiesen, dass auch APOBEC induzierte Veränderungen des Erbguts als ein wesentlicher Mutationsauslöser bei zahlreichen Krebsentitäten in Frage kommen [6]. Jeder dieser mutagenen Einflüsse hinterlässt charakteristische Spuren im Ge-

nom, die sich unter Umständen als Mutationssignaturen nachweisen lassen. Unter etwas mehr als 20 unterschiedlichen Mutationssignaturen, die Alexandrov et al. (2013) aus nahezu 5 Millionen Mutationen in mehr als 7.000 Karzinomen abgeleitet haben, sind zwei – Signatur 2 und 13 – die sich als APOBEC-vermittelt einstufen lassen [7].

APOBEC-vermittelte Mutagenese-Signaturen in humanen Krebsentitäten weit verbreitet

Im Jahr 2013 berichteten Roberts et al., dass APOBEC-vermittelte Mutagenese in Krebsgenomen allgegenwärtig ist und mit den APOBEC-mRNA-Spiegeln korreliert. Ihre Analyse von 954.247 Mutationen in 2.680 Exomsequenzen von 14 Krebsarten – vorwiegend TCGA*-Daten – ergab für Blasen-, Zervikal-, Brust-, Kopf-Hals- und Lungenkrebs einen bis zu 68%igen Anteil APOBEC-vermittelter Mutationsmuster [6]. Die Anreicherung der Blasenkarzinome mit APOBEC-vermittelten Mutanten sowie deren Verbindung zu Interaktionen zwischen menschlichem Genom und HIV* sind augenfällige Indikatoren für spektakuläre Zusammenhänge der APOBEC-Mutagenese bei Krebs und Retrovirusinfektion [6].

Durch die Analyse immer umfangreicherer Genexpressionsprofile wurde in jüngerer Zeit die Identifizierung detaillierter molekularer Subtypen in erster Linie beim MIBC* aber auch beim NMIBC* vorangetrieben [8, 9]. Hiervon erwartet man sich die Entwicklung weg von einem schlecht verstandenen, heterogenen

* Abkürzungen auf Seite 188

Krankheitsverlauf mit unwägbarer therapeutischer Ansprechbarkeit hin zu verbesserter Prognosestratifizierung und der Einführung maßgeschneiderter, personalisierter Behandlungsregime [10]. Andererseits wird auf die systematische Nichtübereinstimmung der Subtypen hingewiesen, die sich bei der Klassifizierung mittels globalem mRNA-Profilierung oder durch immunhistochemisches Profiling mit einzelnen Tumorzellen identifizieren lassen [11].

Das oberflächliche Harnblasenkarzinom ist eine ausgesprochen heterogene Krankheit mit sehr ungewissem Ausgang. Seine Subgruppierung anhand einer umfassenden Transkriptionsanalyse von 460 Urothelkarzinomen im Frühstadium zeigte, dass das NMIBC in drei hauptsächliche Klassen mit basal- und luminalartigen Charakteristika und unterschiedlichen klinischen Ergebnissen gruppiert werden kann. Driver-Mutationen in wohlbekanntenen Krebs-Genen (z.B. *TP53* und *ERBB2*) wurden zusammen mit APOBEC-vermittelten Mutationssignaturen insbesondere in Hochrisiko-Tumoren nachgewiesen [8].

Im Jahr 2017 analysierten Robertson et al. TCGA-Daten einer expandierten Kohorte mit 412 MIBC-Fällen. Darin wurden 58 signifikant mutierte Gene registriert, von denen 34 in der vorausgegangenen Analyse von 2014 [12] noch nicht bekannt waren. Zwei mit APOBECA und APOBECB erklärbare Mutationssignaturen beinhalteten 67% aller Einzelnukleotid-Varianten. Damit bestätigte sich, dass MIBC ähnlich wie Melanome und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome insgesamt sehr hohe Mutationsraten aufweisen, und dass diese in erster Linie mit Mutationssignaturen der APOBEC-Cytidin-Desaminase assoziiert sind. Dass mutagene APOBEC-Aktivität bereits früh in der Karzinogenese des Harnblasentumors auftritt, wird aus dem überwiegend klonalen Ursprung der Blasenkrebs-Mutationen gefolgert [4].

Mit Cluster-Analysen wurden vier Mutationssignaturen MSig1 – MSig4 identifiziert, die mit der Gesamt-

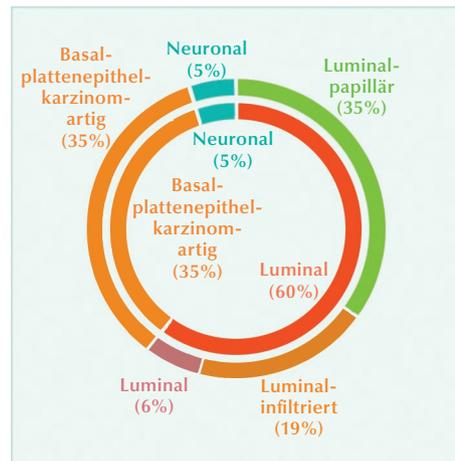


Abb. 2: Das TCGA-Konsortium legte folgende fünf mRNA-basierte MIBC-Subtypen fest [4]: [luminal-papillär (35%), luminal-infiltriert (19%), luminal (6%), basal-plattenepithelkarzinomartig (35%) und neuronal (5%)]. Nach [10].

überlebensrate in Verbindung stehen. Patienten mit MSig1-Krebs, einem Cluster mit hoher APOBEC-Mutationssignatur und hoher Mutationslast, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von beachtlichen 75%. Für die hohe Überlebenswahrscheinlichkeit spielen offenbar wirksamere Antitumor-Immunreaktionen des Wirts gegenüber Tumoren mit hoher Mutationslast eine Rolle. Das spiegelt sich auch in der 5-Jahres-Überlebensrate von nur 22% bei Patienten wider, deren MSig2-Tumor vom Cluster mit der niedrigsten Mutationslast dominiert wird (Abb. 1A). Auch Untergruppen mit der höchsten Gesamtmutationsbelastung, der höchsten APOBEC-Mutationslast und der höchsten Neoantigenlast hatten günstigere Überlebenswahrscheinlichkeiten als die jeweils weniger belasteten Subgruppen (Abb. 1B–D).

Mittels Clusterbildung der mRNA-Expressionspiegel ließen sich fünf molekulare MIBC-Subtypen ableiten (Abb. 2).

Der luminal-papilläre Cluster (n=142, 35%) hatte mehr Tumoren mit papillärer Morphologie als die beiden an-

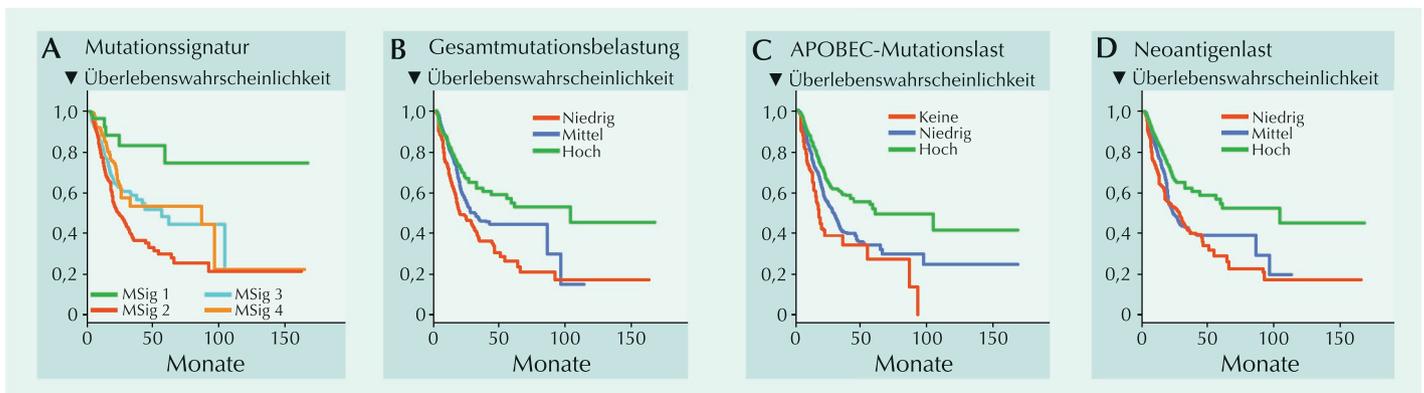


Abb. 1: Kaplan-Meier-Plots der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit: (A) Mutationssignatur_Cluster (MSig1-4); (B) Gesamtmutationsbelastung (Einzelnukleotid-Varianten); (C) APOBEC-vermittelte Mutationslast; (D) Neoantigenlast [4].

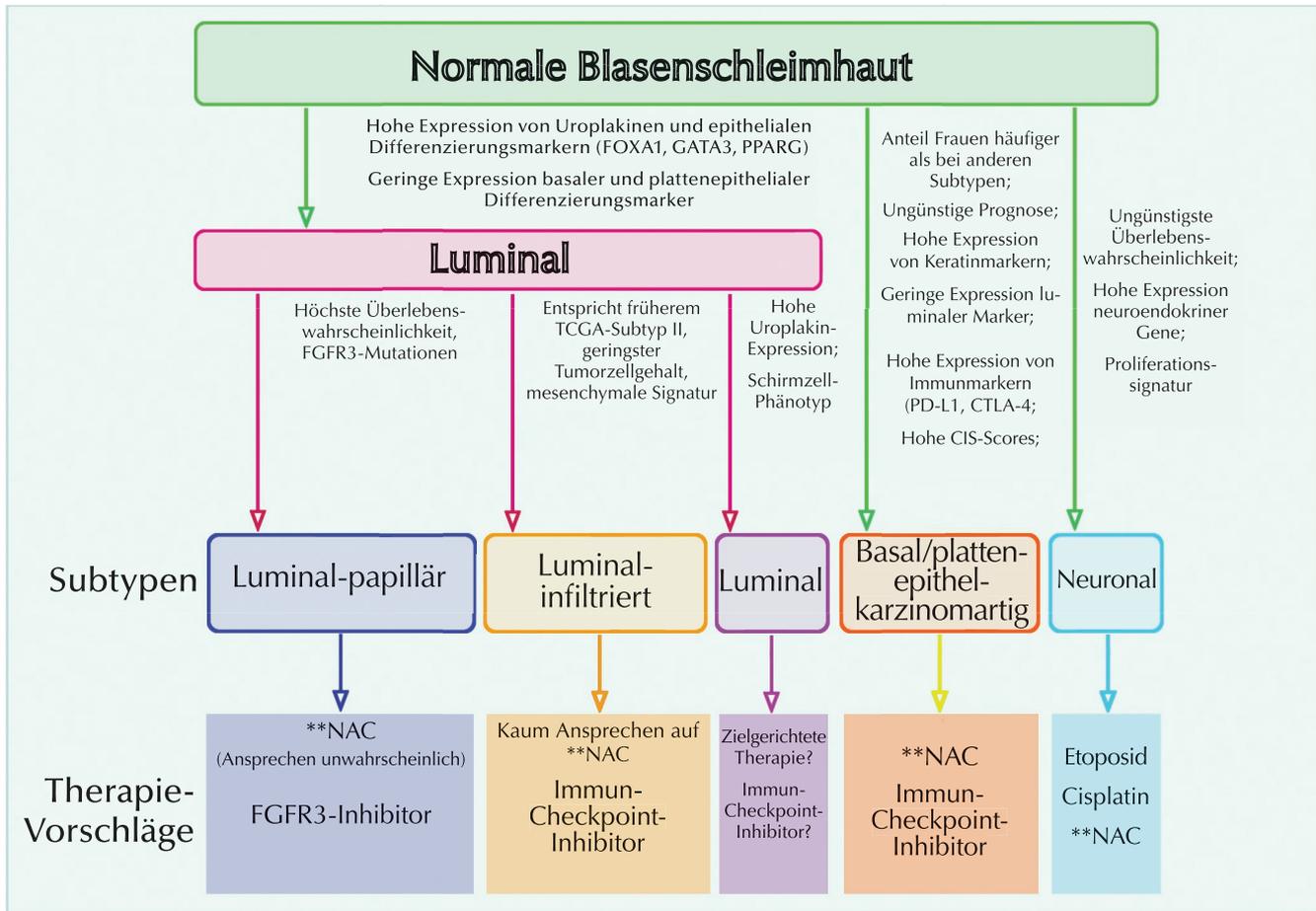


Abb. 3: Luminal-papilläre Tumore sind durch eine hohe FGFR-Mutationsrate gekennzeichnet. Sie gelten als die Niedrigrisiko-Subgruppe. Patienten profitieren wahrscheinlich nicht von einer neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie (NAC). Luminal-infiltrierte Tumore tragen ihre Bezeichnung aufgrund der sehr hohen Lymphozyten-Infiltrationsrate. Bemerkenswert ist die hohe Expression verschiedenartiger Immunmarker. Luminale Tumore weisen einen Schildzell („umbrella cell“)-Phänotyp auf. Sie exprimieren hohe Spiegel an Uroplakinen (UPK1A, UPK2), KRT20* und SNX31*. Basal-plattenepithelkarzinomartige Tumore sind wohl als klassische Plattenepithelkarzinome aufzufassen. Ihre Inzidenz bei Frauen ist erhöht. Kennzeichnend sind plattenepitheliale Differenzierung, basale Keratin-Expression, hohe Expression der Immunmarker PD-L1 und CTLA-4 sowie Anzeichen einer Immuninfiltration. Angemessene Therapieoptionen sind eine Cisplatin-basierte NAC und Immun-Checkpoint-Inhibition [13]. Neuronale Tumore entsprechen den klassischen kleinzelligen Tumoren. Ihnen fehlt in den meisten Fällen eine neuroendokrine Morphologie. Übereinstimmend mit dem bekanntermaßen aggressiven Phänotyp des neuroendokrinen Blasenkrebses haben sie das ungünstigste klinische Ergebnis aller Subtypen. Nach [6, 10].

**In einer Multicenter-Studie wurde jüngst nachgewiesen, dass der Benefit einer neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie (NAC) zwischen den einzelnen molekularen Subtypen variiert. Im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie profitieren Patienten mit „basalen“ Tumoren am meisten [14].

deren luminalen Subtypen (58% versus 20%). Mehrheitlich lagen ein niedriges Stadium (T2, 55% versus 23%) und höhere Tumorreinheit vor. Verschiedene Merkmale wiesen auf eine dominante Rolle des FGFR3* in luminal-papillären Tumoren hin: Anreicherung von FGFR3-Mutationen, FGFR3-Amplifizierung, FGFR3-Überexpression und FGFR3-TACC3*-Fusionen.

Der luminal-infiltrierte Subtyp (n=78, 19%) unterschied sich von anderen luminalen Subtypen durch geringere Tumorreinheit. Dieser Subtyp enthielt Tumore, die in der früheren TCGA-Klassifikation als Clus-

ter II bezeichnet werden. Sie waren mit dem höchsten Benefit bei Anti-PDL1-Therapie in Verbindung gebracht worden [15]. Sie erreichten 5-Jahres-Überlebensraten, die denen der basal-plattenepithelkarzinomartigen und luminalen Subtypen vergleichbar waren. Die Expression der Immunmarker PD-1 und PD-L1 war deutlich erhöht.

Tumore des Luminal-Subtyps (n=26, 6%) hatten die höchsten Spiegel verschiedener Uroplakine (UPK1A, UPK2). Diese Tumore leiten sich offenbar von intermediären Zellen ab, die über ein Transkriptionspro-

gramm verfügen, das zur Expression der für normale Schildzellen charakteristischen Marker führt.

Der basal-plattenepithelkarzinomartige Subtyp (n=142, 35%), war durch hohe Expression basaler Marker und Stammzell-Marker (CD44, KRT5, KRT6A, KRT14) wie auch Markern der Plattenepithel-Differenzierung (TGM1, DSC3, PI3) gekennzeichnet.

Beim neuronalen Subtyp (n=20, 5%) lag bei 3 von 4 Tumoren eine neuroendokrine Histologie vor. Alle 20 neuronalen Subtypen wiesen eine relativ hohe Expression von Genen in Verbindung mit neuronaler Differenzierung und Entwicklung wie auch typische neuroendokrine Marker auf. Mutationen sowohl in *TP53* als auch *RB1* (Markenzeichen des kleinzelligen neuroendokrinen Krebses) oder eine *TP53*-Mutation und *E2F3*-Amplifikation wurden in der Hälfte der Proben nachgewiesen. In 17 der 20 Tumore wurden Genmutationen im p53/Zellzyklus-Pathway nachgewiesen.

Parallelen der APOBEC-vermittelten Mutagenese bei HIV-Infektion und Krebs

Sowohl HIV als auch maligne Tumore treiben ständig „Versteckspiel“ mit dem Immunsystem ihres Wirtsorganismus. In dieser „Raubtier-Beute-Beziehung“ wird die APOBEC-Mutagenese zweckentfremdet. In einem Bereich subletaler APOBEC-Enzymaktivität erreichen HIV-Virionen und Krebs ein hohes Maß an Populationsfitness, die es ihnen ermöglicht, sich der Erkennung und/oder Abwehr durch das angeborene und adaptive Immunsystem zu entziehen. Mit APOBEC3G-vermittelter subletaler Mutagenese der proviralen HIV-1-DNA kann sich die Evolution des HIV-1 entscheidend beschleunigen. Die erhöhte Populationsfitness solcher Mutantenpopulationen kann entscheidend zur Pathogenese, Immunevasion wie auch Arzneimittelresistenz beitragen [16].

Chronische Stimulation der APOBEC-Aktivität führt auf T-Zellen zu vermehrter Expression inhibitorischer Immun-Checkpoint-Rezeptoren wie PD-1, Tim-3 und CTLA-4. Bei humaner HIV-1-Virämie erschöpft sich dadurch die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort [17, 18]. Das ist Grundlage eines Therapiekonzeptes: Der Immunerschöpfung bei „gesunden“ HIV-1-infizierten Personen soll mit einem Anti-PD-L1-Antikörper entgegengewirkt werden. Bei einer ersten Testung dieser Konzeption mit einer niedrigen Einzeldosis des Immun-Checkpoint-Inhibitors BMS-936559 kam es bei einem Teil der Probanden tatsächlich zu erhöhter HIV-1-spezifischer Immunität [19].

Bei Krebs wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Expression von Immun-Checkpoints und

dem Vorliegen von DNA-Instabilität nachgewiesen. An der Regulation der PD-L1-Überexpression ist eher die entfesselte Aktivität der APOBEC-Enzyme als die Gesamtmutationslast entscheidend beteiligt [20]. Parallelen zwischen dem zellulären Genom und HIV bestehen in der maßvollen APOBEC-Mutagenese. Denn exzessive APOBEC3B- und APOBEC3A-Mutagenese induziert die DNA-Schadensantwort (DDR*) und ist auf übermäßigem Niveau für Krebszellen toxisch [7, 21]. Um überleben zu können, müssen Krebszellen ähnlich wie HIV daher die APOBEC-Mutagenese im Zaum halten und DDR-Pathways dämpfen.

Einfluss der APOBEC-Expression auf Therapieansprechen beim Urothelkarzinom der Blase

Anhand von Exom-Sequenzierung und Klonalitätsanalysen untersuchten Faltas et al. (2016), wie selektiver Druck einer Cisplatin-basierten Chemotherapie die dynamische klonale Entwicklung in Urothelkarzinomen der Blase lenkt [22]. Paarweise Analysen zeigten, dass sich bei einer Chemotherapie signifikante Veränderungen in den Mutationslandschaften einstellen, d. h. Primärtumore und Metastasen sind durch unterschiedliche genetische Muster gekennzeichnet. In mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelten Tumoren wurde eine deutliche Zunahme der APOBEC-Signaturen festgestellt. Als mögliche Erklärung hierfür wird die Zunahme der für die APOBEC-Mutagenese benötigten einzelsträngigen DNA durch die Cisplatin-basierte Chemotherapie diskutiert [22].

Die APOBEC-Mutationssignaturen 2 und 13 sind unterscheidbare Mutationsprozesse, die beim Blasenkrebs auch zeitlich auseinanderzuhalten sind. In dessen Entwicklungsgang steht eine ansteigende Expression der APOBEC-Cytidin-Desaminasen in Verbindung mit signifikantem Anwachsen der Mutations-signatur 2. Im Gegensatz dazu ist die ebenfalls mit APOBEC-Cytidin-Desaminasen assoziierte Signatur 13 deutlich an frühe Mutationen gekoppelt [23]. Signatur 13 steht in Verbindung mit exzessiver APOBEC-gekoppelter Aktivität des DNA-Reparaturproteins REV1 [23].

Die bei Vif*-defizienten HIV-1-infizierten Zellen mit APOBEC3G hervorruftbare letale Hypermutation [24] kann als Paradigma für eine generelle Strategie in der Krebstherapie dienen. Dabei wird das Ziel verfolgt, APOBEC-vermittelte mutagene Effekte so zu steigern, dass Krebszellen desaströse DNA-Schäden erfahren und punktuell absterben. Als mögliche Agentien hierfür gelten Inhibitoren der DNA-Schadensregulierung

wie PARP*- und ATR*-Inhibitoren [25]. Andererseits kann auch mit der gegenteiligen Strategie durch Inhibition der APOBEC3-vermittelten Mutagenese die Tumorentwicklung gehemmt und unerwünschte Ergebnisse unterdrückt werden. Beschränkte Evolvierbarkeit von Krebs ließe sich mit Inhibitoren der APOBEC-Genexpression und mit chemischen Inhibitoren der DNA-Desaminase-Aktivität bewirken [26]. In einer Proof-of-Principle-Studie konnte das im Tierversuch anhand von Brustkrebszellen mittels APOBEC3B-Knockdown realisiert werden [27].

Eine für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Blockade wichtige Unterscheidung betrifft den Status der APOBEC-induzierten Neoantigene (klonal bzw. subklonal). Erstere repräsentieren im Krebs den Stamm des somatischen Evolutionsbaumes, während subklonale Mutationen als dessen Zweige anzusehen sind. In den meisten Krebsarten betrifft die APOBEC-vermittelte Mutagenese vorwiegend subklonale Neoantigene (Signatur 2). Beim Blasenkrebs ist die APOBEC-vermittelte Mutagenese dagegen hauptsächlich klonaler Natur (Signatur 13). Dieser Umstand mag als Erklärung für die paradoxerweise günstigeren Ergebnisse bei Blasenkrebs-Patienten mit hoher APOBEC-Mutationslast dienen. Folgerichtig scheinen Tumore mit extensiver klonaler APOBEC-Mutagenese besser als solche mit bevorzugt subklonaler APOBEC-Mutagenese für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren geeignet zu sein [2].

APOBEC-mRNA-Expression mit Gesamtüberleben und PD-L1 Expression assoziiert

In einer Kohorte aus 73 Patienten mit metastasiertem Blasenkrebs, die mit einem Platin-basierten Regime behandelt wurden, untersuchten Mullane et al.

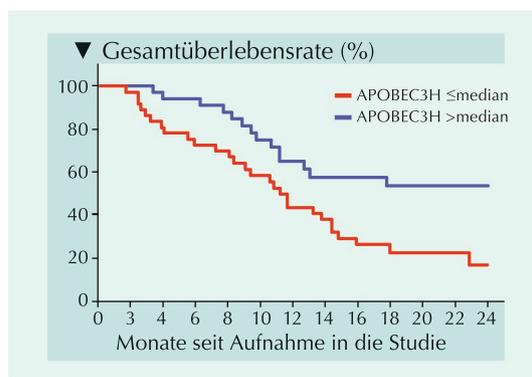


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensraten von Blasenkrebs-Kohorten mit Tumoren höherer und niedrigerer APOBEC3H-Expression [28].

(2016) die Verbindung der APOBEC-mRNA-Expression mit der PD-L1-Expression auf TIMC* und Tumorzellen [28]. Da erhöhte Mutationsraten mit dem Platin-Ansprechen beim Urothelkarzinom in Verbindung stehen, wurde zunächst die Korrelation zwischen der APOBEC-Expression und dem Gesamtüberleben untersucht. In multivariater Analyse standen eine hohe Expression an APOBEC3A, D und H (Abb. 4) im Zusammenhang mit signifikant längerer Gesamtüberlebensdauer ($p=0,01$, $p=0,02$ bzw. $p=0,004$).

Sowohl eine erhöhte Expression von APOBEC3A als auch von APOBEC3D war signifikant mit dem Vorkommen von TIMC korreliert ($p=0,007$ bzw. $p=0,05$). Erhöhte Expression von APOBEC3A, APOBEC3D und APOBEC3H stand im Zusammenhang mit erhöhter PD-L1-Expression auf TIMC ($p=0,0009$, $0,0009$ bzw. $0,06$). Hingegen waren verminderte APOBEC3B-Spiegel grenzwertig mit vermehrter Expression von PD-L1 auf TIMC assoziiert ($p=0,05$).

Verlängerte Gesamtüberlebensdauer, erhöhte Expression von APOBEC3A, APOBEC3D und APOBEC3H assoziiert mit erhöhter PD-L1-Expression in der mit Cisplatin behandelten Blasenkrebs-Kohorte deuten darauf hin, dass Patienten mit vergleichbarem APOBEC3-Status generell verstärkt von einer Cisplatin-basierten Chemotherapie profitieren könnten. Andererseits wurde hypothetisiert, dass diese Patientenkollektive insbesondere als geeignete Kandidaten für eine Immuntherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren in Frage kämen [28].

APOBEC-vermittelte Mutagenese mit Überleben, Mutationen in DNA-Schadensantwortgenen und Immunansprechen assoziiert

Glaser et al. (2018) untersuchten in den Blasenkrebs-Datensätzen TCGA, BGI* und CCLL* Assoziationen der APOBEC-Mutationssignatur mit spezifischen Mutationen, molekularem Subtyp, Genexpression und Überleben. Sie überprüften damit ihre Hypothese, dass Tumore mit hohem Spiegel an APOBEC-vermittelter Mutagenese reich an Mutationen in DNA-Schadensantwort (geläufiger: DNA damage response; DDR)-Genen sein sollten und höhere Spiegel an Genen in Verbindung mit der Immunaktivierung exprimieren. Andererseits sollten Tumore mit einem niedrigen Grad an APOBEC-vermittelter Mutagenese eher einen höheren Gehalt an Onkogenen aufweisen [29].

In der TCGA-Blasenkrebskohorte stand die Gesamtmutationslast in direkter Beziehung zur Häufigkeit des APOBEC-vermittelten Nukleotid-Austauschs C>G. Dabei war der Anteil an COSMIC*-Signatur-

ren 2 und 13 in den APOBEC^{hoch}-Tumoren erwartungsgemäß erhöht. In APOBEC^{niedrig}-Tumoren waren hingegen die Signaturen 1 und 5 (mit dem Alter bei Diagnosestellung korrelierend bzw. unbekannter Ätiologie) vorherrschend [29].

Das Mutationsmuster von Blasenkrebs wird von APOBEC-vermittelter Mutagenese dominiert. Deren Grad der Anreicherung diente der dichotomen Stratifizierung in APOBEC^{hoch}- und APOBEC^{niedrig}-Tumore. Im TCGA-Interimsdatensatz mit 388 urothelialen Blasenkarzinomen waren 324 APOBEC^{hoch}-Tumore und 64 APOBEC^{niedrig}-Tumore. Erstere standen mit einer nahezu doppelten Gesamtüberlebensdauer (OS) im Zusammenhang (medianes OS: 38,2 vs. 18,5 Monate; $p=0,0050$; **Abb. 5**)

In der TCGA-Kohorte waren in APOBEC^{hoch}-Tumoren eher DDR-Gene (*TP53*, *ATR*, *BRCA2*) und Chromatin-Remodeling-Gene (*ARID1A*, *MLL*, *MLL3*) mutiert, während in den APOBEC^{niedrig}-Tumoren Mutationen wahrscheinlicher in *KRAS* und *FGFR3* auftraten [29].

Fazit

Die auf APOBEC-Cytidin-Desaminasen basierende antiretrovirale Immunabwehr fungiert bei zahlreichen Krebsarten als ein mutationsauslösender Faktor. Unter den sequenzierten Karzinomen gehört Blasenkrebs zu denen mit den höchsten Mutationsraten. Im Genom lassen sich die Spuren der APOBEC-vermittelten Mutationen in Form ihrer Signaturen auffin-

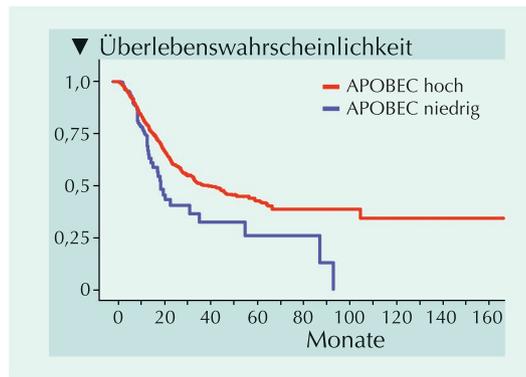


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit von Blasenkrebs-Patienten mit APOBEC^{hoch}- und APOBEC^{niedrig}-Tumoren [29].

den. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom steht ein Großteil der gesamten Mutationslast mit der APOBEC-Mutationsignatur im Zusammenhang. Sowohl HIV als auch Krebs bedienen sich der subletalen APOBEC-Mutagenese als Mittel zur Erlangung von Medikamentenresistenz und Immunevasion. Beim Blasenkrebs ist die APOBEC-vermittelte Mutagenese anders als bei den meisten anderen Krebsentitäten hauptsächlich klonaler Natur, die für Patienten mit einem günstigeren Ergebnis als subklonale Mutagenese korreliert ist. Verbesserte Überlebensparameter bei Blasenkrebs-Patienten im Zusammenhang mit vermehrter APOBEC-Mutagenese wurden in Studien bereits bestätigt. *jfs* ◀

AID; aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase
APOBEC3; apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3
ATR; Ataxia telangiectasia and Rad3 related
BGI; Beijing Genomics Institute
CCLE; Cancer Cell Line Encyclopedia
COSMIC; catalogue of somatic mutations in cancer
CTLA-4 Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DDR; DNA damage response and repair
HIV-1; Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
KRT20; Zytokeratin 20
MIBC; Muskelinvasiver Blasenkrebs
NAC; Neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie
NMIBC; Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs
PARP; Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PD-L1; Programmed death-ligand 1
SNX31; Sorting nexin-31
TACC3; Transforming acidic coiled-coil-containing protein 3 (Protein der mitotischen Spindel)
TCGA; The Cancer Genome Atlas
Tim-3; (mucin-domain-containing molecule-3
TIMC; Tumor-infiltrierende mononukleäre Zellen
Vif; Viraler Infektivitätsfaktor

- [1] Squires KD, Monajemi M, Woodworth CF, et al. 2015. Impact of APOBEC mutations on CD8+ T cell recognition of HIV epitopes varies depending on the restricting HLA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 70:172-178.
- [2] Venkatesan S, Rosenthal R, Kanu N, et al. 2018. Perspective: APOBEC mutagenesis in drug resistance and immune escape in HIV and cancer evolution. *Ann Oncol* 29:563-572.
- [3] Olson ME, Harris RS, Harki DA, 2018. APOBEC enzymes as targets for virus and cancer therapy. *Cell Chem Biol* 25:36-49.
- [4] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. 2017. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 171:540-556.
- [5] Seplyarskiy VB, Soldatov RA, Popadin KY, et al. 2016. APOBEC-induced mutations in human cancers are strongly enriched on the lagging DNA strand during replication. *Genome Res* 26:174-182.
- [6] Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak LJ, et al. 2013. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat Genet* 45:970-976.
- [7] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. 2013. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415-421.
- [8] Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. 2016. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 30:27-42.
- [9] Tan TZ, Rouanne M, Tan KT et al. 2018. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. *Eur Urol* <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.027> [Epub ahead of print].
- [10] Inamura K, 2018. Bladder cancer: new insights into its molecular pathology. *Cancers (Basel)* 10(4). pii: E100.
- [11] Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M, 2017. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol* 242:113-25.

- [12] **Cancer Genome Atlas Research Network (2014)**. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 507:315-322.
- [13] **Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. 2016**. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 17: 1590-1598.
- [14] **Seiler R, Ashab HA, Erho N, et al. 2017**. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 72:544-554.
- [15] **Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. 2016**. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387:1909-1920.
- [16] **Sadler HA, Stenglein MD, Harris RS, Mansky LM, (2010)**. APOBEC3G trägt durch subletale Mutagenese zur Variation von HIV-1 bei. *J Virol* 84:7396-7404.
- [17] **Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. 2006**. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8⁺ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 12: 1198-1202.
- [18] **Jin H-T, Anderson AC, Tan WG, et al. 2010**. Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14733-14738.
- [19] **Gay CL, Bosch RJ, Ritz J, et al. 2017**. Clinical trial of the anti-PD-L1 antibody BMS-936559 in HIV-1 infected participants on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 215:1725-1733.
- [20] **Boichard A, Tsigelny IF, Kurzrock R, 2017**. High expression of PD-1 ligands is associated with kataegis mutational signature and APOBEC3 alterations. *Oncoimmunol* 6: e1284719.
- [21] **Nikkilä J, Kumar R, Campbell J et al. 2017**. Elevated APOBEC3B expression drives a kataegis-like mutation signature and replication stress-related therapeutic vulnerabilities in p53-defective cells. *Br J Cancer* 117:113-123.
- [22] **Faltas BM, Prandi D, Tagawa ST, et al. 2016**. Clonal evolution of chemotherapy-resistant urothelial carcinoma. *Nat Genet* 48: 1490-1499.
- [23] **McGranahan N, Favero F, de Bruin EC, et al. 2015**. Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. *Sci Transl Med* 7:283ra254.
- [24] **Okada A, Iwatani Y, 2016**. APOBEC3G-mediated G-to-A hypermutation of the HIV-1 genome: The missing link in antiviral molecular mechanisms. *Front Microbiol* 7:2027.
- [25] **Buisson R, Lawrence MS, Benes CH, Zou L, 2017**. APOBEC3A and 3B activities render cancer cells susceptible to ATR inhibition. *Cancer Res* 77:4567-4578.
- [26] **Li M, Shandilya SMD, Carpenter MA et al. 2012**. First-in-class small molecule inhibitors of the single-strand DNA cytosine deaminase APOBEC3G. *ACS Chem Biol* 7:506-517.
- [27] **Law EK, Sieuwerts AM, LaPara K et al. 2016**. The DNA cytosine deaminase APOBEC3B promotes tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer *Sci Adv* 2:e1601737.
- [28] **Mullane SA, Werner L, Rosenberg J, et al. 2016**. Correlation of apobec mRNA expression with overall survival and pd-1 expression in urothelial carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6:27702.
- [29] **Glaser AP, Fantini D, Wang Y, et al. 2018**. APOBEC-mediated mutagenesis in urothelial carcinoma is associated with improved survival, mutations in DNA damage response genes, and immune response. *Oncotarget* 9:4537-4548.