

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program:

Biologie

Studijní obor:

Biologie



Mária Gašpareková

Onkogénne retrovírusy: mechanizmy nádorovej transformácie krvotvorných buniek vedúce
k leukémii

Oncoretroviruses: tumor transformation mechanisms of hematopoietic cells resulting in
leukaemia

Bakalárská práca

Školiteľ: Mgr. Michaela Bendová

Praha, 2015

Poděkování:

Ďakujem Mgr. Michaele Bendovej za jej čas, trpezlivosť a ochotu pri vypracovávaní tejto bakalárskej práce. Ďalej by som chcela poďakovať Michalovi Dvořákovi, PhD. za jeho čas a cenné rady a takisto celému kolektívu Laboratória molekulárnej virológie za vytvorenie priateľského prostredia a neustále posúvanie vpred. Nakoniec by som rada poďakovala svojim rodičom za podporu a trpezlivosť, hlavne v zlých časoch.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 14. 8. 2015

.....

Obsah

Použité skratky	4
Abstrakt	5
Úvod	6
1 Genóm	8
2 FeLV – vírus mačacej leukémie	9
2.1 Úvod	9
2.2 Výskyt	9
2.3 Infekcia	9
2.4 Mechanizmus	10
2.4.1 Inzercia blízko protoonkogénu	10
2.4.2 c-Myc a miesta integrácie	10
2.4.3 Využitie LTR oblasti	11
2.5 Podskupiny FeLV	11
2.6 Ďalšie ochorenia	12
2.7 Záver	12
3 HLTV-1 – lymfotropný vírus T-buniek ľudí typu 1	14
3.1 Úvod	14
3.2 Genóm	14
3.3 Mechanizmy nádorovej transformácie buniek	15
3.3.1 Tax	15
3.3.2 HBZ	17
3.4 Záver	18
4 Ďalšie leukemické retrovírusy	19
4.1 Vírus bovinnej leukémie (BLV)	19
4.2 Vírus vtácej myeloblastózy (AMV)	20
4.2.1 c-Myb	20
4.2.2 v-Myb	20
4.3 Záver	21
Záver	22
Literatúra	24

Použité skratky

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	syndrom získanej imunitnej nedostatočnosti
ALS	avian leukosis virus	vírus vtácej leukózy
AML	acute myeloblastic leukemia	akútna myeloblastická leukémia
AMV	avian myeloblastosis virus	vírus vtácej myeloblastózy
ATL	adult T-cell leukemia	leukémia T-lymfocytov dospelých a starších osôb
BLV	bovine leukemia virus	vírus bovinnej leukémie
bZIP	basic leucine zipper	
CA	capside protein	kapsidový proteín
CBP	CREB-binding protein	proteín viažuci CREB
CREB	cAMP response element-binding protein	
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	
FeLV	feline leukemia virus	vírus mačacej leukémie
FIV	feline immunodeficiency virus	vírus mačacej imunitnej nedostatočnosti
HBZ	HTLV-1 basic leucine zipper factor	
HIV	human immunodeficiency virus	vírus imunitnej nedostatočnosti ľudí
hTERT	human telomerase reverse transcriptase	katalytická podjednotka telomerázy u ľudí
HTLV	human T-cell leukemia virus	lymfotropný vírus T-buniek ľudí
IKK	I κ B kinase	I κ B kináza
IN	integrase	integráza
LTR	long terminal repeat	
MA	matrix protein	matrixový proteín
MAV	myeloblastosis-associated virus	vírus asociovaný s myeloblastózou
MLV	murine leukemia virus	vírus myšacej leukémie
NC	nucleocapside protein	nukleokapsid
NEMO	NF- κ B essentials modulator	
NIK	NF- κ B inducing kinase	NF- κ B indukujúca kináza
ORF	open reading frame	otvorený čítací rámec
PR	protease	protéza
RT	reverse transcriptase	reverzná transkriptáza
SU	surface protein	povrchový proteín
TM	transmembrane protein	transmembránový proteín
TxRE	Tax responsive elements	

Abstrakt

HTLV-1 a FeLV sú retrovírusy, ktoré sú schopné transformovať hostiteľské bunky a spôsobiť rakovinu, hlavne leukémiu, v infikovanom organizme. Patriace do čeľade Retroviridae a oba využívajúce veľmi podobný genóm, tieto vírusy si vyvinuli odlišné spôsoby, ako dosiahnuť transformáciu infikovaných buniek. Kým FeLV využíva inzerčnú aktiváciu do blízkosti bunkových proto-onkogénov za účelom regulácie transkripcie týchto génov, alebo nesie bunkový onkogén vo svojom genóme, HTLV-1 kóduje vírusové proteíny, ktoré sú schopné regulovať množstvo procesov bunky. Jedným z týchto proteínov je Tax, ktorý reguluje veľa udalostí bunky, ako signalizáciu, bunkový cyklus, apoptózu a ďalšie. Ďalší proteín zodpovedný za onkogenézu je HBZ, ktorý je prepisovaný z antiparalelného vlákna DNA provírusu. Nakoniec sú stratégie HTLV-1 a FeLV spôsobujúce rakovinu porovnané s niektorými ďalšími leukemickými retrovírusmi za účelom ukázania, že molekulárne stratégie opísané na príkladoch HTLV-1 a FeLV sú viac-menej spoločné aj pre ďalšie onkogénne retrovírusy.

Kľúčové slová: HTLV-1, FeLV, transformácia, leukémia, nádor, onkogén

Abstract

HTLV-1 and FeLV are retroviruses, which are able to transform host cells and cause cancer, mostly leukemia, in infected organism. Belonging to Retroviridae family and both using very similar genome, these viruses developed different ways to reach transformation of infected cells. While FeLV uses insertional activation close to cellular proto-oncogenes in order to regulate transcription of these genes or carries cellular oncogene in its genome, HTLV-1 codes viral proteins which are able to regulate many processes of the cell. One of these proteins is Tax, which regulates many events in the cell, such as signalization, cell cycle, apoptosis and others. Another protein responsible for oncogenesis is HBZ, which is transcribed from antisense strand of proviral DNA. In the end HTLV-1 and FeLV strategies causing cancer are compared with some other leukemic retroviruses in order to show, that molecular strategies described on examples of HTLV-1 and FeLV are more or less common also for other oncogenic retroviruses.

Key words: HTLV-1, FeLV, transformation, leukaemia, tumor, oncogene

Úvod

Retrovírusy patria medzi obalené ssRNA vírusy, ktorých genetická informácia sa nachádza v dvoch kópiách v kapside vírusu. Ich životný cyklus sa v bunke začína takzvanou reverznou transkripciou, pri ktorej sa RNA forma genómu prepíše do DNA formy. Tá sa následne vloží do genómu hostiteľskej bunky v podobe provírusu.

Retrovírusy ako čeľaď vírusov, napádajú široké spektrum živočíchov a nevyhol sa im ani človek. Zároveň sú pôvodcami najrôznejších ochorení, často spôsobom, kedy jeden retrovírus spôsobuje hneď niekoľko rôznych ochorení organizmu. Nie sú to však len negatívne vlastnosti, ktoré retrovírusy majú a našťastie ich detailným štúdiom vedci prichádzajú na to, ako možno tieto malé častice využívať v náš prospech. Jedným a určite najznámejším spôsobom je génová terapia, kde retrovírusy slúžia ako vektory. Toto využitie majú takisto vo vede a výskume. Jednou z ich nevýhod v tejto oblasti je miesto vloženia provírusu, ktoré je do určitej miery náhodné. Samozrejme, u niektorých retrovírusov boli objavené takzvané všeobecné miesta integrácie, avšak ani na to sa netreba spoliehať. Čo sa dnes javí ako problém však zajtra môže byť riešenie a tak sa vedci nevzdávajú a stále vylepšujú metódy, ktorými by naplno využili potenciál retrovírusov.

Najznámejším a najviac študovaným retrovírusom je nepochybne vírus imunitnej nedostatočnosti ľudí (HIV), ktorý spôsobuje syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS). Toto ochorenie trápi veľkú časť ľudskej populácie a jeho účinky na organizmus sú zničujúce. Napriek veľkej snahe vedcov sa stále nedarí vyvinúť účinný liek, ktorý by liečil príznaky AIDS aj keď vedci sú stále bližšie a bližšie.

Dostatočná pozornosť bola a stále je upriamená takisto na onkogénne retrovírusy, skupinu, ktorá spôsobuje nádorovú transformáciu infikovaných buniek, ktorá vedie k nádorom. Za ďalšiu, aj keď umelo vytvorenú skupinu by sa dali považovať leukemické retrovírusy. Napriek tomu, že patria do rôznych rodov a vyskytujú sa u rôznych živočíchov a človeka, kde spôsobujú pomerne veľké množstvo nádorových ochorení, mechanizmy nádorovej transformácie, ktoré v infikovaných bunkách používajú, sú pomerne podobné. Jedným z nich je inzerčná aktivácia. Tá spôsobuje zosilnenie prepisu bunkového onkogénu v prípade, že sa provírus dostane do okolia tohto génu a môže viesť ku vzniku nádoru. Retrovírus tiež môže vo svojom genóme niesť sekvenciu onkogénu, ktorý bol pôvodne bunkový, avšak vyštepením alebo rekombináciou provírusu sa dostal do genómu retrovírusu. Oba tieto spôsoby využíva napríklad vírus mačacej leukémie (FeLV), ale aj iné leukemické

retrovírusy. Ďalším spôsobom je využitie produktov pôvodom vírusových génov. Nositeľmi takýchto génov v genóme (a to konkrétne v pX regióne) sú HTLV-1, ktorý spôsobuje leukémiu T-lymfocytov dospelých a starších osôb (ATL) a BLV, čo je vírus bovinnej leukémie.

1 Genóm

Retrovírusy patria do skupiny obalených vírusov s viriónmi o priemere 80-110 nm, ktorých genetická informácia sa nachádza v RNA forme. Kapsid obsahuje dve identické kópie RNA pozitívnej polarita, ktorá pripomína bunkovú mRNA svojou úpravou koncov (5' koniec obsahuje cap štruktúru a 3' koniec je polyadenylovaný).

Genóm s dĺžkou 8-12 kbp má pomerne jednoduché zloženie a pre všetky retrovírusy platí, že kóduje aspoň 3 gény. Sú to gag, pol a env. Prvý z génov, gag, kóduje proteíny pre matrix [MA], kapsid [CA] a nukleokapsid [NC]. Tieto tri proteíny sú proteíny core vírusu (centrálna štruktúra viriónu, obsahujúca genóm). Ako ďalší gén, pol kóduje vírusové enzýmy nevyhnutné pre priebeh životného cyklu vírusu v bunke. Sú to proteáza [PR], reverzná transkriptáza [RT], ktorej úlohou je nielen prepísať RNA genóm vírusu do DNA formy, ale má taktiež schopnosť degradovať RNA vlákno v prípade, že je naviazané na DNA (teda keď vznikne hybridné RNA-DNA vlákno) a zároveň dosyntetizovať druhé vlákno DNA. Posledným enzýmom kódovaným genóm pol je integráza [IN], ktorej funkciou je integrovať vzniknutý provírus (dsDNA) do DNA hostiteľskej bunky. Posledný gén genómu retrovírusov je env. Kóduje dva proteíny obalu vírusu a to transmembránový proteín [TM] a povrchový proteín [SU]. Na oboch koncoch genómu sa nachádzajú LTR (long terminal repeat) oblasti, ktoré obsahujú špecifické nukleotidové motívy interagujúce s bunkovými aktivátormi transkripcie. Tým pomáhajú aktivácií provírusu v hostiteľskej DNA.

2 FeLV – vírus mačacej leukémie

2.1 Úvod

Mačka domáca je nepochybne obľúbeným domácim zvierat'om mnohých ľudí. Nie je však prekvapením, že aj tento milý tvor má svoje retrovírusy, ktoré sú veľmi podobné tým ľudským, čo sa ochorení týka. Reč je hlavne o dvoch retrovírusoch, o víruse mačacej leukémie FeLV a o víruse mačacej imunitnej nedostatočnosti FIV, ktoré patria medzi dve najbežnejšie ochorenia týchto živočíchov. V tejto práci bude pozornosť upriamená na FeLV. Vírus mačacej leukémie, FeLV patrí medzi retrovírusy, konkrétne γ -retrovírusy a z dvoch vymenovaných je patogénnejší. Tomuto vírusu bolo v minulosti pripisovaných mnoho ochorení a klinických príznakov, azda viac, než čomukoľvek inému. Aj v súčasnosti je prítomnosť tohto vírusu pozorovaná v mnohých prípadoch rôznych, hlavne nádorových ochorení, avšak nie je úplne objasnené, akú úlohu zohráva v mnohých z nich.

2.2 Výskyt

Čo sa rozšírenia vírusu týka, relatívne nedávne vyšetrenia mačiek na území severnej Ameriky naznačujú, že aj pohlavie, vek, životný štýl a zdravotný stav zvierat'a zohrávajú určitú úlohu v pravdepodobnosti výskytu FeLV. Zo skúmanej vzorky až 2,3% mačiek bolo FeLV pozitívnych a častejšie sa jednalo o jedince žijúce von, než dnu (J. K. Levy et al. 2006).

2.3 Infekcia

Infekcia vyvolaná vírusom FeLV sa delí na niekoľko typov, a to konkrétne na abortívny, regresívny, latentný a progresívny (Torres, Mathiason, and Hoover 2005; J. Levy et al. 2008).

Abortívnu infekciou je nazývaný taký stav, kedy má infikované zviera vysokú mieru neutralizačných protilátok a po infekcii nie je nositeľom vírusu, nie je uňho nájdený vírusový antigén a dokonca ani DNA provírusu. Tento druh infekcie sa pravdepodobne vyskytuje u jedincov vystavených len malej dávke FeLV, aj keď sa nevie, ako často sa tento jav nachádza v prírode prirodzene (Major et al. 2010).

Progresívna infekcia je taká, pri ktorej sú pri detekcii zvieratá pozitívne na vírusovú protilátku, alebo ich bunky vo veľkom množstve obsahujú provírus FeLV (Torres, Mathiason, and Hoover 2005). Tieto mačky sú trvalými nositeľmi vírusu.

Regresívna infekcia je strednou cestou medzi abortívnu a progresívnu. Po infekcii u mačky nastúpi imunitná odpoveď a vírus je protilátkami detekovateľný. DNA buniek

hostiteľa tiež obsahuje provírus, ktorý je detekovateľný aj po infekcii. Mačka je zároveň vírusovým prenášačom, avšak u väčšiny jedincov len niekoľko týždňov.

2.4 Mechanizmus

2.4.1 Inzercia blízko protoonkogénu

Azda najdôležitejším mechanizmom nádorovej transformácie buniek u FeLV je inkorporácia provírusu do bezprostredného okolia bunkového onkogénu v genóme hostiteľskej bunky, ktorá vírusu umožňuje regulovanie prepisu tohto génu v zmysle jeho aktivácie alebo zosilnenia.

2.4.2 c-Myc a miesta integrácie

Najdôležitejším z týchto onkogénov je c-Myc, gén patriaci do rodiny Myc. V tejto skupine sa nachádza niekoľko génov, ako napríklad B-Myc, L-Myc, N-myc a s-Myc, no nie všetky z nich sú onkogény (Luscher and Eisenman 1990). c-Myc patrí medzi bunkové onkogény s niekoľkými dôležitými funkciami. c-Myc gén aktivuje mechanizmus bunkového cyklu a je schopný ovplyvňovať aj metabolizmus bunky svojou schopnosťou aktivácie procesu glykolýzy. Zvyšuje tiež aktivitu niektorých enzýmov podieľajúcich sa na metabolizme DNA (Dang 1999). Toto vedie k nekontrolovanej proliferácii buniek a vzniku ochorenia (Tsatsanis et al. 1994).

V prirodzene sa vyskytujúcich nádoroch bola frekvencia výskytu aktivácie génu c-Myc prostredníctvom FeLV vysoká, a to až 32%. Takisto bol vysoký výskyt inzercie provírusu do flvi-2 miesta (24%) (Tsatsanis et al. 1994). Je však ťažké posúdiť, či tieto dva deje sú medzi sebou previazané, pretože ich spoločný výskyt v nádorových bunkách bol iba okolo 50% (L. S. Levy et al. 1993). Časť nádorov spôsobených vírusom FeLV je molekulárne pripisovaných vloženiu provírusu do blízkosti proto-onkogénu alebo génu, ktorý nádory potláča (tumor supressor), a teda sa týmto deaktivuje.

Pri štúdiu FeLV bolo objavených dvanásť všeobecných miest integrácie spájaných so vznikom lymfómu spolu na šiestich lokusoch a to: c-myc, flvi-1, flvi-2 (ktoré obsahuje bmi-1), fit-1, pim-1 a flit-1. Tieto miesta sú všeobecne známe buď vďaka ich vplyvu na gén myc, prípadne sa nejako spájajú s genom myb, čo je takisto onkogén, z čoho vyplýva, že inzercia provírusu do týchto miest ľahko dokáže regulovať bunkové proto-onkogény (Levesque, Bonham, and Levy 1990; Levy and Lobelle-Rich 1992; Levy et al. 1993; Tsujimoto et al. 1993; Tsatsanis et al. 1994; Fujino et al. 2009).

2.4.3 Využitie LTR oblasti

Ďalšie možnosti ako môže vírus v bunkách pracovať je využitie jeho LTR oblasti. Štúdie ukázali, že transaktivačná aktivita génu z LTR vírusu FeLV je odvodená z jej schopnosti tvoriť malé RNA molekuly, prepisy, ktoré však nekódujú žiadny produkt. Jedná sa o LTR oblasti exogénnych vírusov FeLV (Ghosh, Roy-Burman, and Faller 2000). Tieto malé RNA prepisy, ktoré nie sú kódujúce, sú LTR-špecifické, zodpovedajú U3 sekvencií a sú tvorené infikovanými bunkami. V navodení ochorenia hrajú RNA molekuly úlohu aktivátorov NF- κ B signalizácie a génových transaktivátorov (Forman et al. 2009).

2.5 Podskupiny FeLV

Existujú 4 podskupiny FeLV a to FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C a FeLV-T. Tieto sa líšia v sekvencií génu env, pričom každá podskupina používa na infekciu hostiteľskej bunky iné receptory (Sarma and Log 1973; Boomer et al. 1997; Tailor, Willett, and Kabat 1999; Anderson et al. 2001; Mendoza, Anderson, and Overbaugh 2006; Cheng et al. 2006; Cheng, Anderson, and Overbaugh 2007).

Na overenie prítomnosti infekcie existuje niekoľko laboratórnych metód, ktoré sa od seba odlišujú svojou využiteľnosťou. FeLV infekcia môže byť rozpoznaná pomocou izolácie vírusu, s využitím protilátky a následnej imunofluorescencie, pomocou ELISA testu s rozpoznaním antigénu (obyčajne p27 core proteín), alebo s použitím molekulárnych metód, napríklad PCR (detekcia DNA provírusu) (J. Levy et al. 2008). Molekulárne metódy PCR v tomto prípade preukázali výhodu, pretože sa javia ako citlivejšie. Bola totiž zistená spojitosť výsledku infekcie s množstvom provírusu. U 10% testovaných mačiek negatívnych na p27 antigén, bol výsledok PCR pozitívny, čo znamená, že sa v ich bunkách našla DNA provírusu. Množstvo provírusu však bolo až 300 krát menšie, ako u p27 pozitívnych vzoriek (Hofmann-Lehmann et al. 2001). Toto zistenie je pre rozšírenie vírusu FeLV veľmi dôležité, keďže lepšia diagnostika vedie k lepšej ochrane zdravých jedincov pred jedincami, ktorí nejavia známky infekcie avšak časom sa môžu stať infekčnými.

Ďalšia veľká štúdia bola zameraná na rozšírenie jednotlivých podskupín FeLV medzi jedincami mačiek v Brazílii. Testovaných bolo 608 mačiek, ktoré nemali príznaky nijakého ochorenia spôsobeného FeLV, teda boli hodnotené ako zdravé, a 464 mačiek, ktoré preukazovali príznaky ochorenia spojených s FeLV infekciou. Nebol zistený vzťah medzi zdravotným stavom mačky a prítomnosťou provírusu, ale bol zistený vzťah medzi množstvom provírus-pozitívnych mačiek vzhľadom k podmienkam, v ktorých žili (mačky, ktoré nežili len vnútri domu alebo bytu, ale mali prístup von boli pozitívne častejšie). Tento fakt je logický,

pretože FeLV je vysoko infekčný vírus a zvieratá s možnosťou fyzického kontaktu s inými (nakazenými) mačkami sa môžu nakaziť pomerne jednoducho.

Čo sa týka rozšírenia jednotlivých podskupín FeLV, výsledky ukazujú, že všetky jedince pozitívne na FeLV-B boli pozitívne aj na FeLV-A a provírus FeLV-C nebol nájdený ani v jednom testovanom zvierati (Coelho et al. 2008). Toto pozorovanie potvrdzuje fakt, že podskupina FeLV-B vznikla z pôvodného FeLV-A zmenou sekvencie génu env (Roy-Burman 1995).

2.6 Ďalšie ochorenia

U mačiek infikovaných FeLV sa takisto našlo mnoho iných typov nádorov, pričom je ťažké posúdiť, či tieto vznikli práve vďaka infekciám, s jej pomocou, alebo sa jednalo len o náhodu. Napríklad melanóm dúhovky nebol priamo spojený s FeLV, avšak až približne 16% testovaných vzoriek tohto nádoru bolo pozitívnych na mačacie retrovírusy (FeLV/FIV) (Stiles et al. 1999). Toto tvrdenie však bolo o niekoľko rokov neskôr čiastočne vyvrátené, pretože inej skupine sa nepodarilo mačacie retrovírusy vo svojich vzorkách nájsť (Cullen et al. 2002). Ďalšie ochorenia, ktoré sa našli u mačiek infikovaných FeLV sú napríklad osteochondrómy alebo neuroblastómy (Pool and Carrig 1987 ; Schrenzel et al. 1990).

S FeLV sú spájané aj hematologické zmeny v organizme. Sú to napríklad anémia, neutropénia (zníženie počtu neutrofilov) (Brown and Rogers 2001), pancytopénia (pokles množstva krviniek v periférnej krvi) (Shimoda et al. 2000), zmeny krvných doštičiek a panleukopénia nazývaná tiež mačací mor, keďže ide o silno virulentné ochorenie (Lutz et al. 1995).

2.7 Záver

Vírus FeLV sa počas rokov ukázal ako veľmi variabilný a to nielen z hľadiska genómu, keďže vytvára množstvo rekombinantných podôb a mnohé jeho podoby sú rozšírené len lokálne, ale taktiež z hľadiska patogenity. Tento vírus je spájaný s mnohými chorobami, či už ako pôvodca, alebo len ako náhodná zhoda okolností. Oba tieto dôvody naznačujú, že je veľmi náročné detailne a pozorne preskúmať potenciál FeLV, ako aj molekulárne mechanizmy transformácie buniek týmto vírusom. Zároveň sa u niektorých spôsobov transformácie predpokladá podobný mechanizmus, aký využívajú iné leukemické retrovírusy (HTLV-1, ALS, MLV). Napriek tomu, že dodnes nie sú detailne preskúmané všetky molekulárne mechanizmy interakcie vírusu s hostiteľskou bunkou, boli vytvorené nové detekčné metódy a taktiež boli zistené veľmi dôležité súvislosti, medzi infikovanými

mačkami a prostredím, v ktorom žijú, ktoré dokážu pomôcť majiteľom mačiek predísť zbytočnej infekcií FeLV negatívnych jedincov. To potvrdzuje aj znižujúci sa výskyt tohto vírusu u mačiek v porovnaní s minulosťou.

3 HLTV-1 – lymfotropný vírus T-buniek ľudí typu 1

3.1 Úvod

Objavy a štúdium živočíšnych onkogénnych retrovírusov vyvolali snahy o objavenie a preskúmanie prípadných onkogénnych retrovírusov človeka. To sa nakoniec podarilo objavením lymfotropného vírusu T-buniek ľudí (human T-cell leukaemia virus type 1, HTLV-1). Tento vírus bol identifikovaný v rokoch 1980-1 ako príčina špecifického nádorového ochorenia v juhozápadnom Japonsku, označovaného ako leukémia T-lymfocytov dospelých a starších osôb (adult T-cell leukaemia, ATL) (Takatsuki 2005). Lymfotropné vírusy T-buniek ľudí sú radené medzi deltaretrovírusy.

Do tejto skupiny patria dodnes 4 známe kmene HTLV a to HTLV typu 1 až 4 (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4), pričom výskyt HTLV-3 a HTLV-4 bol u ľudí objavený len nedávno, a to zatiaľ len na území Afrického kontinentu (Calattini et al. 2005; Wolfe et al. 2005). Vírus HTLV-2 bol izolovaný z lymfocytov pacienta s leukémiou z vlasových buniek (hairy cell leukaemia) a taktiež je spojovaný s niekoľkými prípadmi nervových porúch. S leukémiou však nie. Jedine HTLV-1, ktorý napriek tomu, že vo svojom genóme nenesie onkogény, dokáže nádorovo transformovať hostiteľské bunky (T-lymfocyty). Tejto transformácie je schopný v oboch prípadoch, ako in vitro, tak in vivo.

V tejto kapitole bude teda pozornosť venovaná HTLV-1, ktorý, ako už bolo povedané, bol objavený ako prvý ľudský retrovírus primárne asociovaný s leukémiou T-lymfocytov dospelých a starších osôb (ATL = adult T-cell leukaemia).

Provírus HTLV-1 bol detegovaný hlavne v CD4+ T-bunkách a v menšom rozsahu v CD8+ T-bunkách (Yasunaga et al. 2001). Táto nevyrovnanosť v detekcii však mohla byť spôsobená aj faktom, že u CD4+ T-buniek núti vírusová infekcia bunky k množeniu na rozdiel od CD8+ T-buniek, kde dochádza len k oneskorenej bunkovej smrti (Sibon et al. 2006).

3.2 Genóm

Všeobecný zjednodušený model genómu retrovírusov bol popísaný na začiatku tejto práce, avšak genóm vírusu HTLV-1 je o niečo zložitejší.

Časť genómu medzi génom env a oblasťou 3' LTR, nazývaná tiež pX oblasť obsahuje regulačné gény a faktory vírusu, Tax, Rex, p12, p13, p30 a p21. Vlákno zápornej polarita kóduje tzv. „antisense“ transkript pX, nazývaný Hbz (Gaudray et al. 2002). Z týchto sú

najvýznamnejšími génmi Tax a HBZ. Oba sa totiž podieľajú na premene T-lymfocytov a následnom vzniku ochorenia.

Gén Tax je z veľkej časti zodpovedný za navodenie nádorového stavu. Bolo preukázané, že bráni v opravných mechanizmoch buniek. Takéto bunky sa potom snažia zastaviť bunkový cyklus a navodiť programovanú bunkovú smrť. Bunky infikované vírusom HTLV-1 však nie sú schopné navodiť žiadny z týchto dvoch stavov, pretože sú ovplyvňované práve produktom génu Tax.

HTLV-1 basic leucine zipper (bZIP) factor, HBZ, je gén kódovaný na antiparalelnom vlákne provírusu HTLV-1. HBZ sa aktívne vyskytuje v infikovaných bunkách vo forme ako proteínu, tak vo forme mRNA. Obe tieto formy majú svoju funkciu v bunke, HBZ proteín slúži ako na tlmenie transkripcie, tak aj na reguláciu prepisu napríklad hTERT, katalytickej podjednotky telomerázy u ľudí. HBZ RNA zasa plní svoju funkciu v proliferácii T buniek.

3.3 Mechanizmy nádorovej transformácie buniek

3.3.1 Tax

Transaktivátorový proteín, Tax, je v HTLV-1 infikovaných bunkách zodpovedný za mnoho procesov, od signalizácie, cez reguláciu delenia buniek a reguláciu jednotlivých kontrolných bodov mitózy, až po ovplyvňovanie bunky na úrovni opravy DNA. Z mRNA transkriptu génu Tax, môžu vzniknúť až dva proteíny. Okrem proteínu Tax, je to ešte proteín Rex, ktorý môže byť týmto prepisom kódovaný. V skutočnosti však Tax transkript prevláda nad Rex, čo je spôsobené silnejšou Kozakovou sekvenciou tohto génu. Po tom, ako je proteín Tax vytvorený, je premiestnený do jadra, kde väzbou na TxRE (Tax responsive elements) aktivuje transkripciu vírusu.

3.3.1.1 Interakcia s NF- κ B

Jadrový faktor κ B (NF- κ B) hrá v bunkách dôležitú úlohu a to hneď v niekoľkých oblastiach. Medzi jeho hlavné funkcie patrí regulácia mnohých biologických procesov, akými sú napríklad rast a proliferácia buniek, vývoj a prežitie, ale napríklad aj imunitná odpoveď. Zmena regulácie NF- κ B vyvoláva u ľudí mnoho ochorení a to hlavne rakovinového a imunitného typu (Gutian Xiao et al. 2006). U buniek infikovaných HTLV-1, či už nádorovo premenených, alebo nepremenených, je NF- κ B stále aktivovaný, na rozdiel od normálnych T-buniek (Watanabe et al. 2005). Nie je teda prekvapením, že NF- κ B a jeho regulácia pomocou vírusových proteínov plnia hlavnú úlohu v premene T buniek. Ako regulátor NF- κ B v HTLV-1 infikovaných bunkách vystupuje vírusový proteín Tax. Tax aktivuje IKK (I κ B kinase)

prostredníctvom interakcie s NEMO (NF- κ B essential modulator). Dôjde k fosforilácii I κ B α a teda k jej degradácii, čo má za následok aktiváciu kanonickej (klasickú) NF- κ B dráhy (Chu et al. 1998; Jin et al. 1999; Harhaj and Sun 1999; G Xiao and Sun 2000; G Xiao, Harhaj, and Sun 2000). Tax zároveň pridáva IKK1 (katalytická podjednotka IKK) do komplexu s p100. To aktivuje nekanonickú (alternatívnu) NF- κ B dráhu, ktorá je nezávislá na NIK (NF- κ B inducing kinase) (G Xiao et al. 2001; Qu et al. 2004).

3.3.1.2 p53

Ďalším významným bunkovým partnerom vírusového onkogénu Tax je po NF- κ B proteín p53, ktorý je skúmaný najmä pre jeho úlohu tlmenia nádorov (tumor suppressor). Tento proteín vyskytujúci sa v mnohobunkových organizmoch spája bunkové signály ako v rámci bunky na úrovni signalizácie medzi poškodenými organelami, tak na úrovni mnohobunkovej pri signalizácii medzi bunkami a ich okolím. Vďaka signalizácii p53 pomáha bunkám v plnení ich osudu, či už ide o prežívanie buniek, ich starnutie, programovanú bunkovú smrť, diferenciáciu alebo migráciu (Surget, Houry, and Bourdon 2013). Proteín p53 je schopný viazať sa na niektoré regulačné proteíny a tým meniť a prispôbovať ich funkcie (Koutsodontis et al. 2005). Dôležité je tiež poznamenať, že p53 nie je len transaktivátor transkripcie, ale môže transkripciu aj potláčať (Ho and Benchimol 2003).

Čo sa nádorov týka, p53 sa nachádza až v 60% všetkých ľudských nádorov v mutovanej forme, čo ale neplatí pre pacientov s ATL. V ich bunkách sa proteín p53 vyskytoval v mutovanom stave len v malom percente a práve naopak, väčšina ATL buniek obsahovala pôvodnú formu p53 a to preto, že tento bol inaktivovaný onkoproteínom Tax (Tabakin-Fix et al. 2006).

Jedna z možností regulácie proteínu p53 pomocou Tax je aj súťaž o väzbu s CBP. CBP, alebo tiež CREB-binding protein je transkripčný koaktivátor rôznych transkripčných faktorov a v bunke je ho len obmedzené množstvo. Je teda logické, že v prípade, že je CBP naviazaný na Tax proteín skôr, ako na p53, nemôže už vykonávať svoju pôvodnú funkciu. Tax týmto spôsobom potláča funkciu p53 v bunke, čo je zároveň veľmi zaujímavé, pretože väčšina vírusových DNA onkoproteínov deaktivuje p53 priamou väzbou (Ariumi et al. 2000).

3.3.1.3 Poškodenie DNA

V neposlednom rade Tax proteín pôsobí aj na poškodenia DNA a ich opravu. Jednou z jeho funkcií v tejto oblasti je potláčanie funkcie DNA polymerázy β , ktorá sa za normálnych okolností podieľa na oprave DNA a to na takzvanom base excision repair (Philpott and Buehring 1999). Toto však nie je jediný typ opravy DNA ovplyvňovaný proteínom Tax. Ten

potláča takisto takzvanú nucleotide excision repair a mismatch repair (Kao and Marriott 1999; Morimoto et al. 2005). Keďže Tax proteín potláča a bráni mnohým opravám DNA, v tej sa po istom čase začnú hromadiť mutácie a poškodenie je potom nenávratné.

3.3.2 HBZ

Dlhý čas sa myslelo, že gény retrovírusov sú prepisované len z paralelného (sense) a nikdy nie z antiparalelného (anti-sense) vlákna a to z jedného promótoru nachádzajúceho sa v 5' LTR oblasti provírusu. Na komplementárnom vlákne provírusu HTLV-1 sa však vyskytoval konzervovaný otvorený čítací rámec (ORF) a to naznačovalo, že aj antiparalelné vlákno provírusu môže mať potenciál kódovania génov a teda vzniku mRNA zápornej polarity. Existencia antiparalelného prepisu HTLV-1 bola preukázaná pomocou metódy Northern blot analysis v roku 1989, avšak až v roku 2002 bol určený proteín vznikajúci z antiparalelného transkriptu provírusu HTLV-1 (Gaudray et al. 2002). Týmto proteínom bol tzv. HTLV-1 basic leucine zipper (bZIP) factor, skrátene HBZ.

Oblasť kódujúca gén HBZ sa nachádza na antiparalelnom vlákne provírusu, na pozícií medzi Tax exónom 3 a Env exónom 2. Počiatok prepisu génu je umiestnený hneď na niekoľkých pozíciách v 3' LTR oblasti, čo je pravdepodobne spôsobené tým, že v bezprostrednej blízkosti počiatku transkripcie sa na antiparalelnom vlákne nenachádza žiadny TATA box. Často používané miesta počiatku transkripcie boli zistené pre pozície 8713, 8865, 8887, 8894 (Cavanagh et al. 2006).

Čo sa štruktúry proteínu týka, proteín obsahuje tri domény. Na N-konci sa nachádza doména aktivujúca transkripciu, na C-konci zasa bZIP doména a medzi nimi takzvaná centrálna doména (Gaudray et al. 2002, Hivin et al. 2005). Tieto sa podieľajú na interakciách s hosťiteľskými faktormi, napríklad centrálna doména obsahuje tri jadrové lokalizačné signály (Hivin et al. 2005) a bZIP doména má hneď niekoľko funkcií, ku príkladu aktiváciu JunD (spolu s aktivačnou doménou)(Thébault et al. 2004) ale aj inhibíciu c-Jun a Jun B (Basbous et al. 2003).

Antiparalelný transkript génu HBZ podlieha zostrihu, vďaka ktorému vznikajú dve formy tohto transkriptu (Satou et al. 2006; Cavanagh et al. 2006; Murata et al. 2006). Tieto sa odlišujú vo veľkosti exonu 1. Jeden variant sa vyskytuje častejšie, ako (Cavanagh et al. 2006), a dokonca aj niekoľkokrát častejšie, než transkript, ktorý zostrihu nepodlieha. Toto bolo pozorované ako v prípadoch ATL pacientov, tak v prípadoch HTLV-1 nositeľov (Usui et al. 2008).

5'LTR býva v bunkách ATL často buď metylovaný, alebo sa tam nachádza mutácia. Toto obyčajne vedie k utlmeniu prepisu vírusových génov, ako génu Tax, tak aj ostatných

vyskytujúcich sa na paralelnom vlákne. Ako protiklad proti tomu, 3'LTR je naopak hypermetylovaný, čo pre HBZ gén nachádzajúci sa na antiparalelnom vlákne znamená zvýšenie jeho prepisu (Koiwa et al. 2002).

Jednou z prvých zistených funkcií HBZ bolo tlmenie vírusovej transkripcie sprostredkovanaj génom Tax. Bolo zistené, že interakcia bZIP domény s CREB-2 (tiež nazývaný ATF-4) ruší väzbu CREB-2 na 5'LTR TxRE (Tax responsive elements), čoho výsledkom bolo práve negatívne ovplyvnenie transkripcie vírusu. Toto negatívne ovplyvnenie je však závislé na dávke HBZ (Gaudray et al. 2002; Arnold et al. 2006).

Ďalšou neopomenuteľnou funkciou HBZ je regulácia transkripcie hTERT (katalytická podjednotka telomerázy u ľudí), či už v kladnom, alebo zápornom zmysle. Bolo totiž preukázané, že proteín HBZ je schopný regulovať transkripciu hTERT v závislosti na jeho väzobnom partnerovi Jun. V prípade, že väzobným partnerom je JunD, HBZ reguluje transkripciu hTERT v zmysle jej aktivácie. Naopak, HBZ s c-Jun túto transkripciu potláča (Kuhlmann et al. 2007).

Proteínová forma HBZ však nie je jediná, ktorá vykonáva v bunke nejaké funkcie. Významnú úlohu hlavne v proliferácií T buniek tvorí HBZ RNA. Špecifická štruktúra RNA zvaná stem loop zvyšuje transkripciu génu E2F1 a tým zvyšuje proliferáciu T buniek. Táto štruktúra sa nachádza blízko N-konca transkriptu HBZ (Satou et al. 2006). V prípade génu E2F1 bolo zistené, že môže byť aktivovaný aj génom Tax (Iwanaga et al. 2001), avšak expresia E2F1 je nadmerne zvýšená v bunkách ATL s absenciou Tax, čo naznačuje, že práve HBZ RNA nesie zodpovednosť za zvýšenú tvorbu E2F1 v ATL bunkách.

3.4 Záver

Doterajšie poznatky naznačujú, že oba uvedené gény vírusu HTLV-1 hrajú svoju úlohu v navodení a udržaní ochorenia ATL. V neskorších štádiách ochorenia gén Tax ustupuje génu HBZ, ktorý potláča proliferáciu buniek a taktiež hrá úlohu v udržaní leukemických buniek a tým pretrvávaniu ochorenia. Detailné mapovanie molekulárnych mechanizmov tohto ochorenia je veľmi dôležité. Milióny ľudí po celom svete sú infikovaní týmto vírusom a všetky poznatky o molekulárnych procesoch v bunke po HTLV-1 infekcií sú užitočné pri výrobe čo najlepších vakcín a liečiv.

4 Ďalšie leukemické retrovírusy

Hlavným cieľom tejto práce je zamerať sa na mechanizmy, ktorými dochádza k nádorovej transformácii buniek vplyvom leukemických retrovírusov. Zatiaľ boli predstavené dva retrovírusy navodzujúce nádorový stav buniek vedúci hlavne k leukémií a iným nádorovým ochoreniam krvi a jej buniek, a to vírus mačacej leukémie (FeLV) a lymfotropný vírus T-buniek ľudí (HTLV-1). Na nich bolo poukázané na niekoľko mechanizmov, ako na inzerčnú aktiváciu proto-onkogénov, tak na schopnosť niest' si v genóme pôvodne bunkové onkogény, ale aj gény vírusu, ktoré sú či už vo forme proteínu alebo RNA transkriptu schopné ovplyvňovať napríklad regulačné mechanizmy a signalizačné dráhy bunky. To, že tieto procesy sú z veľkej časti spoločné pre väčšinu leukemických retrovírusov, bude v krátkosti popísané v tejto kapitole.

4.1 Vírus bovinnej leukémie (BLV)

Vírus bovinnej leukémie, patriaci medzi deltaretrovírusy, je si v mnohých veciach podobný s lymfotropným vírusom T-buniek ľudí. Ako HTLV-1, tak aj BLV spôsobuje nádory až po dlhej dobe latencie. Čo sa genómu týka, oba vírusy obsahujú úsek pX nachádzajúci sa medzi génom env a 3'LTR oblasťou. Táto časť genómu u oboch vírusov kóduje regulačné proteíny. U BLV sú to Tax, Rex, R3 a G4. Treba taktiež poznamenať, že pX región má vírusový pôvod a nejedná sa o prevzaté bunkové onkogény (Sagata et al. 1984). BLV spôsobuje ochorenie nazývané enzootická bovinná leukóza (EBL), ktoré napáda hlavne B-bunky.

Čo sa BLV Tax génu týka, má niekoľko funkcií. Medzi prvé z nich patrí nepochybne aktivácia vírusovej transkripcie (Derse 1987; Willems et al. 1987), regulácia rastu bunky a tlmenie bunkových génov s tým spojených, ako napríklad c-fos (Tajima and Aida 2002), ďalej tiež schopnosť regulácie programovanej bunkovej smrti, tlmenie opráv DNA (Takahashi et al. 2005; Philpott and Buehring 1999) a v neposlednom rade hrá úlohu v podpore prežívania buniek a ich transformácií (Takahashi et al. 2004; Willems et al. 1990). Medzi pomerne nové poznatky o tomto géne tiež patrí fakt, že BLV Tax reguluje vrodenú imunitnú odpoveď (Arainga, Takeda, and Aida 2012).

Avšak na rozdiel od HTLV-1, BLV Tax gén nedokáže navodiť nádorový stav sám. Dopomôže mu k tomu ďalšia udalosť, ktorou je napríklad mutácia v regulačnom géne bunky, ktorý sa podieľa na procese transformácie. Týmto génom je tumor supresorový gén p53. Veľké množstvo nádorov a bovinných lymfómových línií B-buniek vyvolaných

prostredníctvom BLV obsahovalo substitučnú (missense) mutáciu práve tohto génu (Dequiedt et al. 1995; Ishiguro et al. 1997; Zhuang et al. 1997; Komori et al. 1996).

G4 proteín, nachádzajúci sa taktiež v pX oblasti BLV môže zohrávať svoju úlohu v nádorovej transformácii u BLV infikovaných buniek. G4 proteín sa podieľa na imortalizácii a vzniku nádorov in vivo svojou interakciou s farnezylo pyrofosfát syntetázou. Oba tieto proteíny sú lokalizované v mitochondriách, ktoré sú metabolické centrum bunky a takisto sa podieľajú na rozhodovaní o jej živote a zániku (Lefebvre et al. 2002). Toto naznačuje, že táto interakcia je dôležitá pre potenciálnu nádorovú transformáciu buniek, aj keď zatiaľ len in vitro.

4.2 Vírus vtácej myeloblastózy (AMV)

Akútna myeloblastická leukémia (acute myeloblastic leukaemia, AML) je ochorenie, ktoré je spôsobené vírusom vtácej myeloblastózy (avian myeloblastosis virus AMV) (Beard 1963). AMV patrí medzi alfa retrovírusy. Pokusy so skorou in vitro odpoveďou ukázali, že produkcia vírusových častíc s leukemogénnym potenciálom si okrem AMV vyžadovala taktiež prítomnosť pomocného vírusu (helper virus). Týmto pomocným vírusom je Myeloblastosis-associated virus (MAV), replikačne kompetentný vtáči retrovírus, ktorý nesie zodpovednosť za vznik niekoľkých ochorení, ako sú osteopetróza, nefroblastóm alebo lymfoidná leukóza (Moscovici, Gazzolo, and Moscovici 1975; Perbal 1995). AMV nesie vo svojom genóme onkogén v-Myb, ktorý sa v minulosti dostal do genómu vírusu z genómu hostiteľskej bunky nesúcej c-Myb replikáciou.

4.2.1 c-Myb

Na N-konci proteínu c-Myb sa nachádza DNA-väzobná doména. Tá je v evolúcií konzervovaná a skladá sa z dvoch alebo troch repetitívnych sekvencií (R1, R2, R3). Tieto však nemajú rovnakú funkciu. Zatiaľ čo R1 sa na DNA viaže nešpecificky, R2 a R3 sa viažu práve špecificky. Funkcia R1 je stabilizácia celého komplexu (Ogata et al. 1992). *Proteín c-Myb je dôležitou súčasťou signálnych dráh, ktoré ovplyvňujú dozrievanie erytroidných, lymfoidných a myeloidných buniek (White and Weston 2000). Podieľa sa na regulácii vývoja B-lymfocytov, trombopoézy a megakaryocytopoézy a u T-lymfocytov, ktoré sú aktivované pomocou IL-2 je potrebný pri prechode buniek z G1 do S fázy bunkového cyklu (Thomas et al. 2005; Carpinelli et al. 2004; Gewirtz et al. 1989).

4.2.2 v-Myb

Sekvencia génu v-Myb bola prvýkrát objavená v roku 1979 v genóme AMV (Roussel et al. 1979). v-Myb sa v genóme AMV nachádza na 3' konci génu pol a nahradzuje veľkú

časť sekvencie kódujúcej proteíny obalu. Jeho vznik je pripisovaný pravdepodobne rekombinácií medzi DNA provírusu AMV a génom c-Myb a následnému zostrihu šiestich intrónov (Klempnauer and Bishop 1983). Gén v-Myb je oproti pôvodnému c-Myb-u skrátený o koncové sekvencie DNA a to z oboch strán (z 3' aj 5' konca). Tieto oblasti sú nahradené časťami sekvencií retrovírusových génov gag a pol. v-Myb je na rozdiel od pôvodnej bunkovej formy ovplyvnený LTR sekvenciou vírusu, ktorá zosilňuje jeho expresiu. Tento gén taktiež obsahuje bodové mutácie, ktoré majú za následok 11 zmien aminokyseliny vo výslednom proteíne (Gerondakis and Bishop 1986).

Onkogénnu aktiváciu proteínu c-Myb vyvoláva skrátenie tejto molekuly o C alebo N-koncovú časť. Pritom je však proteín stále schopný viazať sa na DNA a interagovať s niektorými kofaktormi transkripcie (Cuddihy et al. 1993; Grässer, Graf, and Lipsick 1991; Tanaka, Nomura, and Ishii 1997; Lane et al. 1990). Zámena všetkých jedenástich aminokyselín však nie je dostačujúca pre onkogénnu transformáciu krvotvorných buniek. Tieto mutácie ale majú vplyv na aktivitu v-Myb v bunke (Stober-Grässer and Lipsick 1988).

4.3 Záver

Napriek tomu, že v-Myb sám osebe nedokáže navodiť onkogénnu transformáciu buniek, ani v prípade mutácie jedenástich aminokyselín, je považovaný za onkogén, ktorý sa minimálne podieľa na vzniku ochorenia AML, čím sa táto stratégia podobá už opísanému FeLV.

Záver

Retrovírusy sa radia medzi RNA vírusy, ktoré vo svojej hostiteľskej bunke zanechajú kópiu svojej nukleovej kyseliny vo forme DNA provírusu. Delia sa na niekoľko skupín a sú veľmi variabilné, čo sa vyvolaných ochorení týka. Sú tiež pomerne široko rozšírené medzi niekoľko živočíšnych druhov. Nemožno sa však na ne pozerat' len ako na potenciálnych pôvodcov ochorení, v dnešnej dobe sa totiž ľudia snažia využívať mimo iné aj retrovírusy na liečbu nádorových ochorení a to prostredníctvom génovej terapie. Schopnosť inzercie provírusu do genómu hostiteľskej bunky však môže byť dvojsečná zbraň.

Jednou z možností transformácie buniek a následného vzniku nádorového ochorenia, ktorými sa zaoberá táto práca, je práve inzerčná aktivácia. Je to stav, kedy sa DNA provírusu dostane do blízkosti bunkového onkogénu, ktorého transkripciu zosilní prostredníctvom svojej LTR oblasti. Tento jav je často sprevádzaný tým, že retrovírus si už vo svojom genóme nesie onkogén, ktorý má bunkový pôvod. Ten potom pomôže v nádorovej transformácii infikovanej bunky. Tieto mechanizmy sú v práci popísané najmä na príklade vírusu mačacej leukémie (FeLV), ktorá ako onkogén využíva c-Myc. FeLV je však veľmi variabilný vírus, ktorý nielenže má niekoľko podskupín, ktoré sa od seba líšia sekvenciou env génu, ale je taktiež spájaný s veľkým množstvom rôznych nádorových ochorení na základe detekcie provírusu v nádorových bunkách. Hoci je veľmi ťažké robiť výskum v tejto oblasti z dôvodu variability vírusu a mnoho molekulárnych mechanizmov ostalo stále nepreskúmaných, množstvo mačiek infikovaných týmto vírusom stále klesá a s novými objavmi sa darí úspešne chrániť FeLV negatívne mačky viac a viac.

V tejto práci však nie je pozornosť venovaná len zvieracím leukemickým vírusom, ale aj ľudskému, a to HTLV-1. Na tomto príklade je popísaný ďalší typ nádorovej transformácie buniek vedúci k leukémiám a to prostredníctvom génov, ktoré nemajú bunkový, ale vírusový pôvod. Sú to gény nachádzajúce sa v pX oblasti vírusu a to hlavne gén Tax a gén prepisovaný z antiparalelného transkriptu, HBZ. Tax je transaktivátor transkripcie, ktorý je zodpovedný za celý zoznam procesov, ktoré ovplyvňuje (regulácia delenia buniek, oprava DNA či ovplyvňovanie signalizácie). HBZ má v bunkách duálnu funkciu, vo forme proteínu je zodpovedný za reguláciu transkripcie hTERT, ako aj tlmenie vírusovej transkripcie. RNA forma HBZ hrá rolu v proliferácii T buniek zvýšením transkripcie génu E2F1. HTLV-1 je vo veľkej miere študovaný a vedci sa snažia čo najlepšie pochopiť všetky procesy a mechanizmy, ktorými HTLV-1 interaguje s hostiteľskými bunkami. Je to samozrejme hlavne preto, že sa jedná o ľudský vírus a čo najlepšie poznanie detailov o tomto víruse by

mohlo napomôcť k výrobe čo najúčinnjších liečiv a rozšíreniu možností, ako s ochorením ATL bojovať.

Posledná kapitola práce je venovaná niektorým ďalším leukemickým retrovírusom. Jej úlohou je poukázať na fakt, že medzi týmto typom retrovírusov existuje určitá konzervovaná spojitosť v tom, ako navodzujú nádorový stav, či už in vitro, alebo in vivo. Tiež ukazuje, že onkogénne retrovírusy si evolučne nevyvinuli príliš mnoho spôsobov, ako bunku transformovať, avšak ich spôsoby sú účinné a napriek tomu, že existujú viac rozšírené vírusové ochorenia, ani onkogénne retrovírusy nie sú v tomto ohľade zanedbateľné.

Literatúra

1. Anderson, M M, a S Luring, S Robertson, C Dirks, and J Overbaugh. 2001. "Feline Pit2 Functions as a Receptor for Subgroup B Feline Leukemia Viruses." *Journal of Virology* 75 (22): 10563–72. doi:10.1128/JVI.75.22.10563-10572.2001.
2. Arainga, Mariluz, Eri Takeda, and Yoko Aida. 2012. "Identification of Bovine Leukemia Virus Tax Function Associated with Host Cell Transcription, Signaling, Stress Response and Immune Response Pathway by Microarray-Based Gene Expression Analysis." *BMC Genomics* 13 (1). BMC Genomics: 121. doi:10.1186/1471-2164-13-121.
3. Ariumi, Y, a Kaida, J Y Lin, M Hirota, O Masui, S Yamaoka, Y Taya, and K Shimotohno. 2000. "HTLV-1 Tax Oncoprotein Represses the p53-Mediated Trans-Activation Function through Coactivator CBP Sequestration." *Oncogene* 19 (12): 1491–99. doi:10.1038/sj.onc.1203450.
4. Arnold, Joshua, Brenda Yamamoto, Min Li, Andrew J. Phipps, Ihab Younis, Michael D. Lairmore, and Patrick L. Green. 2006. "Enhancement of Infectivity and Persistence in Vivo by HBZ, a Natural Antisense Coded Protein of HTLV-1." *Blood* 107 (10): 3976–82. doi:10.1182/blood-2005-11-4551.
5. Basbous, Jihane, Charlotte Arpin, Gilles Gaudray, Marc Piechaczyk, Christian Devaux, and Jean Michel Mesnard. 2003. "The HBZ Factor of Human T-Cell Leukemia Virus Type I Dimerizes with Transcription Factors JunB and c-Jun and Modulates Their Transcriptional Activity." *Journal of Biological Chemistry* 278 (44): 43620–27. doi:10.1074/jbc.M307275200.
6. Beard, J W. 1963. "AVIAN VIRUS GROWTHS AND THEIR ETIOLOGIC AGENTS." *Advances in Cancer Research* 7 (January): 1–127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14153766>.
7. Boomer, S, M Eiden, C C Burns, and J Overbaugh. 1997. "Three Distinct Envelope Domains, Variably Present in Subgroup B Feline Leukemia Virus Recombinants, Mediate Pit1 and Pit2 Receptor Recognition." *Journal of Virology* 71 (11): 8116–23.
8. Brown, M R, and K S Rogers. 2001. "Neutropenia in Dogs and Cats: A Retrospective Study of 261 Cases." *Journal of the American Animal Hospital Association* 37 (2). American Animal Hospital Association: 131–39. doi:10.5326/15473317-37-2-131.
9. Calattini, Sara, Sébastien Alain Chevalier, Renan Duprez, Sylviane Bassot, Alain Froment, Renaud Mahieux, and Antoine Gessain. 2005. "Discovery of a New Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV-3) in Central Africa." *Retrovirology* 2 (January): 30. doi:10.1186/1742-4690-2-30.

10. Carpinelli, Marina R, Douglas J Hilton, Donald Metcalf, Jennifer L Antonchuk, Craig D Hyland, Sandra L Mifsud, Ladina Di Rago, et al. 2004. "Suppressor Screen in Mpl^{-/-} Mice: C-Myb Mutation Causes Supraphysiological Production of Platelets in the Absence of Thrombopoietin Signaling." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (17): 6553–58. doi:10.1073/pnas.0401496101.
11. Cavanagh, Marie-Hélène, Sébastien Landry, Brigitte Audet, Charlotte Arpin-André, Patrick Hivin, Marie-Eve Paré, Julien Thête, et al. 2006. "HTLV-I Antisense Transcripts Initiating in the 3'LTR Are Alternatively Spliced and Polyadenylated." *Retrovirology* 3: 15. doi:10.1186/1742-4690-3-15.
12. Coelho, Fabiana Magalhães, Maria Rosa Quaresma Bomfim, Fabíola De Andrade Caxito, Natália Almeida Ribeiro, Marcela Miranda Luppi, Érica Azevedo Costa, Maria Emilia Oliveira, Flávio Guimarães Da Fonseca, and Mauricio Resende. 2008. "Naturally Occurring Feline Leukemia Virus Subgroup A and B Infections in Urban Domestic Cats." *Journal of General Virology* 89 (11): 2799–2805. doi:10.1099/vir.0.2008/003855-0.
13. Cuddihy, A E, L A Brents, N Aziz, T P Bender, and W M Kuehl. 1993. "Only the DNA Binding and Transactivation Domains of c-Myb Are Required to Block Terminal Differentiation of Murine Erythroleukemia Cells." *Molecular and Cellular Biology* 13 (6): 3505–13. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=359820&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
14. Cullen, Cheryl L, Deborah M Haines, Marion L Jackson, and Bruce H Grahn. 2002. "Lack of Detection of Feline Leukemia and Feline Sarcoma Viruses in Diffuse Iris Melanomas of Cats by Immunohistochemistry and Polymerase Chain Reaction." *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation : Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* 14 (4): 340–43. doi:10.1177/104063870201400414.
15. Dang, C V. 1999. "C-Myc Target Genes Involved in Cell Growth, Apoptosis, and Metabolism." *Mol Cell Biol* 19 (1): 1–11. doi:citeulike-article-id:258891.
16. Dequiedt, F, R Kettmann, A Burny, and L Willems. 1995. "Mutations in the p53 Tumor-Suppressor Gene Are Frequently Associated with Bovine Leukemia Virus-Induced Leukemogenesis in Cattle but Not in Sheep." *Virology* 209 (2): 676–83. doi:10.1006/viro.1995.1303.
17. Derse, D. 1987. "Bovine Leukemia Virus Transcription Is Controlled by a Virus-Encoded Trans-Acting Factor and by Cis-Acting Response Elements." *Journal of Virology* 61 (8): 2462–71.
18. Forman, Lora W, Ruma Pal-Ghosh, Remco A Spanjaard, Douglas V Faller, and Sajal K Ghosh. 2009. "Identification of LTR-Specific Small Non-Coding RNA in FeLV Infected Cells." *FEBS Letters* 583 (8): 1386–90. doi:10.1016/j.febslet.2009.03.056.

19. Fujino, Yasuhito, Chun Peng Liao, Yan Shi Zhao, Judong Pan, Lawrence E. Mathes, Kathleen a. Hayes, Koichi Ohno, Hajime Tsujimoto, and Pradip Roy-Burman. 2009. "Identification of a Novel Common Proviral Integration Site, Flit-1, in Feline Leukemia Virus Induced Thymic Lymphoma." *Virology* 386 (1). Elsevier Inc.: 16–22. doi:10.1016/j.virol.2009.01.021.
20. Gaudray, Gilles, Frederic Gachon, Jihane Basbous, Martine Biard-piechaczyk, Christian Devaux, and Jean-michel Mesnard. 2002. "The Complementary Strand of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 RNA Genome Encodes a bZIP Transcription Factor That Down-Regulates Viral Transcription." *Society* 76 (24): 12813–22. doi:10.1128/JVI.76.24.12813.
21. Gerondakis, S, and J M Bishop. 1986. "Structure of the Protein Encoded by the Chicken Proto-Oncogene c-Myb." *Molecular and Cellular Biology* 6 (11): 3677–84.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=367128&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
22. Gewirtz, A M, G Anfossi, D Venturelli, S Valpreda, R Sims, and B Calabretta. 1989. "G1/S Transition in Normal Human T-Lymphocytes Requires the Nuclear Protein Encoded by c-Myb." *Science (New York, N.Y.)* 245 (4914): 180–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665077>.
23. Ghosh, S K, P Roy-Burman, and D V Faller. 2000. "Long Terminal Repeat Regions from Exogenous but Not Endogenous Feline Leukemia Viruses Transactivate Cellular Gene Expression." *Journal of Virology* 74 (20): 9742–48. doi:10.1128/JVI.74.20.9742-9748.2000.
24. Grässer, F A, T Graf, and J S Lipsick. 1991. "Protein Truncation Is Required for the Activation of the c-Myb Proto-Oncogene." *Molecular and Cellular Biology* 11 (8): 3987–96.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=361198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
25. Harhaj, E W, and S C Sun. 1999. "IKKgamma Serves as a Docking Subunit of the IkappaB Kinase (IKK) and Mediates Interaction of IKK with the Human T-Cell Leukemia Virus Tax Protein." *The Journal of Biological Chemistry* 274 (33): 22911–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10438454>.
26. Hivin, Patrick, MéliSSa Frédéric, Charlotte Arpin-André, Jihane Basbous, Bernard Gay, Sabine Thébault, and Jean-Michel Mesnard. 2005. "Nuclear Localization of HTLV-I bZIP Factor (HBZ) Is Mediated by Three Distinct Motifs." *Journal of Cell Science* 118 (Pt 7): 1355–62. doi:10.1242/jcs.01727.
27. Ho, J, and S Benchimol. 2003. "Transcriptional Repression Mediated by the p53 Tumour Suppressor." *Cell Death and Differentiation* 10 (4): 404–8. doi:10.1038/sj.cdd.4401191.
28. Hofmann-Lehmann, R, J B Huder, S Gruber, F Boretti, B Sigrist, and H Lutz. 2001. "Feline Leukaemia Provirus Load during the Course of Experimental Infection and in Naturally Infected Cats." *The Journal of General Virology* 82 (Pt 7): 1589–96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413369>.

29. Cheng, Heather H, Maria M Anderson, F Claire Hankenson, Lily Johnston, Chitra V Kotwaliwale, and Julie Overbaugh. 2006. "Envelope Determinants for Dual-Receptor Specificity in Feline Leukemia Virus Subgroup A and T Variants." *Journal of Virology* 80 (4): 1619–28. doi:10.1128/JVI.80.4.1619-1628.2006.
30. Cheng, Heather H, Maria M Anderson, and Julie Overbaugh. 2007. "Feline Leukemia Virus T Entry Is Dependent on Both Expression Levels and Specific Interactions between Cofactor and Receptor." *Virology* 359 (1): 170–78. doi:10.1016/j.virol.2006.09.004.
31. Chu, Z L, J A DiDonato, J Hawiger, and D W Ballard. 1998. "The Tax Oncoprotein of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Associates with and Persistently Activates I κ B Kinases Containing IKK α and IKK β ." *The Journal of Biological Chemistry* 273 (26): 15891–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632633>.
32. Ishiguro, N, H Furuoka, T Matsui, M Horiuchi, M Shinagawa, M Asahina, and K Okada. 1997. "p53 Mutation as a Potential Cellular Factor for Tumor Development in Enzootic Bovine Leukosis." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 55 (4): 351–58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9151406>.
33. Iwanaga, R, K Ohtani, T Hayashi, and M Nakamura. 2001. "Molecular Mechanism of Cell Cycle Progression Induced by the Oncogene Product Tax of Human T-Cell Leukemia Virus Type I." *Oncogene* 20 (17): 2055–67. doi:10.1038/sj.onc.1204304.
34. Jin, D Y, V Giordano, K V Kibler, H Nakano, and K T Jeang. 1999. "Role of Adapter Function in Oncoprotein-Mediated Activation of NF- κ B. Human T-Cell Leukemia Virus Type I Tax Interacts Directly with I κ B Kinase Gamma." *The Journal of Biological Chemistry* 274 (25): 17402–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364167>.
35. Kao, S Y, and S J Marriott. 1999. "Disruption of Nucleotide Excision Repair by the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Protein." *Journal of Virology* 73 (5): 4299–4304.
36. Klempnauer, K H, and J M Bishop. 1983. "Transduction of c-Myb into Avian Myeloblastosis Virus: Locating Points of Recombination within the Cellular Gene." *Journal of Virology* 48 (3): 565–72. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=255387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
37. Koiwa, Tsukasa, Akiko Hamano-usami, Takaomi Ishida, Akihiko Okayama, Kazunari Yamaguchi, Shimeru Kamihira, and Toshiki Watanabe. 2002. "Methylation of Latent Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Provirus In Vitro and In Vivo 5J-Long Terminal Repeat-Selective CpG Methylation of Latent Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Provirus In Vitro and In Vivo" 76 (18): 9389–97. doi:10.1128/JVI.76.18.9389.
38. Komori, H, N Ishiguro, M Horiuchi, M Shinagawa, and Y Aida. 1996. "Predominant p53 Mutations in Enzootic Bovine Leukemic Cell Lines." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 52 (1-2): 53–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8807776>.

39. Koutsodontis, George, Eleftheria Vasilaki, Wan-Chih Chou, Paraskevi Papakosta, and Dimitris Kardassis. 2005. "Physical and Functional Interactions between Members of the Tumour Suppressor p53 and the Sp Families of Transcription Factors: Importance for the Regulation of Genes Involved in Cell-Cycle Arrest and Apoptosis." *The Biochemical Journal* 389 (Pt 2): 443–55. doi:10.1042/BJ20041980.
40. Kuhlmann, Anne-Sophie, Julien Villaudy, Louis Gazzolo, Marc Castellazzi, Jean-Michel Mesnard, and Madeleine Duc Dodon. 2007. "HTLV-1 HBZ Cooperates with JunD to Enhance Transcription of the Human Telomerase Reverse Transcriptase Gene (hTERT)." *Retrovirology* 4: 92. doi:10.1186/1742-4690-4-92.
41. Lane, T, C Ibanez, A Garcia, T Graf, and J Lipsick. 1990. "Transformation by v-Myb Correlates with Trans-Activation of Gene Expression." *Molecular and Cellular Biology* 10 (6): 2591–98.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=360617&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
42. Lefebvre, Laurent, Alain Vanderplasschen, Vincenzo Ciminale, Hubertine Heremans, Olivier Dangoisse, Jean-claude Jauniaux, Jean-Francois Toussaint, et al. 2002. "Oncoviral Bovine Leukemia Virus G4 and Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 p13 II Accessory Proteins Interact with Farnesyl Pyrophosphate Synthetase." *Journal of Virology* 76 (3): 1400–1414. doi:10.1128/JVI.76.3.1400.
43. Levesque, K S, L Bonham, and L S Levy. 1990. "Flvi-1, a Common Integration Domain of Feline Leukemia Virus in Naturally Occurring Lymphomas of a Particular Type." *Journal of Virology* 64 (7): 3455–62.
44. Levy, Julie, Cynda Crawford, Katrin Hartmann, Regina Hofmann-Lehmann, Susan Little, Eliza Sundahl, and Vicki Thayer. 2008. "2008 American Association of Feline Practitioners' Feline Retrovirus Management Guidelines." *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10 (3): 300–316. doi:10.1016/j.jfms.2008.03.002.
45. Levy, Julie K, H Morgan Scott, Jessica L Lachtara, and P Cynda Crawford. 2006. "Seroprevalence of Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus Infection among Cats in North America and Risk Factors for Seropositivity." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228 (3). American Veterinary Medical Association 1931 North Meacham Road - Suite 100, Schaumburg, IL 60173 USA 847-925-8070 847-925-1329 avmajournals@avma.org: 371–76. doi:10.2460/javma.228.3.371.
46. Levy, L S, and P a Lobelle-Rich. 1992. "Insertional Mutagenesis of Flvi-2 in Tumors Induced by Infection with LC-FelLV, a Myc-Containing Strain of Feline Leukemia Virus." *Journal of Virology* 66 (5): 2885–92.

47. Levy, L S, P A Lobelle-Rich, J Overbaugh, J L Abkowitz, R Fulton, and P Roy-Burman. 1993. "Coincident Involvement of Flvi-2, c-Myc, and Novel Env Genes in Natural and Experimental Lymphosarcomas Induced by Feline Leukemia Virus." *Virology* 196 (2): 892–95. doi:10.1006/viro.1993.1553.
48. Luscher, B., and R. N. Eisenman. 1990. "New Light on Myc and Myb. Part II. Myb." *Genes and Development* 4 (12 B): 2235–41. doi:10.1101/gad.4.12b.2235.
49. Lutz, H, I Castelli, F Ehrensperger, a Pospischil, M Roskopf, G Siegl, M Grob, and S Martinod. 1995. "Panleukopenia-like Syndrome of FeLV Caused by Co-Infection with FeLV and Feline Panleukopenia Virus." *Veterinary Immunology and Immunopathology* 46 (1-2): 21–33. doi:10.1016/0165-2427(94)07003-P.
50. Major, Andrea, Valentino Cattori, Eva Boenzi, Barbara Riond, Peter Ossent, Marina Luisa Meli, Regina Hofmann-Lehmann, and Hans Lutz. 2010. "Exposure of Cats to Low Doses of FeLV: Seroconversion as the Sole Parameter of Infection." *Veterinary Research* 41 (2): 17. doi:10.1051/vetres/2009065.
51. Mendoza, Ramon, Maria M Anderson, and Julie Overbaugh. 2006. "A Putative Thiamine Transport Protein Is a Receptor for Feline Leukemia Virus Subgroup A A Putative Thiamine Transport Protein Is a Receptor for Feline Leukemia Virus Subgroup A" 80 (7): 3378–85. doi:10.1128/JVI.80.7.3378.
52. Morimoto, Hiroaki, Junichi Tsukada, Yoshihiko Kominato, and Yoshiya Tanaka. 2005. "Reduced Expression of Human Mismatch Repair Genes in Adult T-Cell Leukemia." *American Journal of Hematology* 78 (2): 100–107. doi:10.1002/ajh.20259.
53. Moscovici, C, L Gazzolo, and M G Moscovici. 1975. "Focus Assay and Defectiveness of Avian Myeloblastosis Virus." *Virology* 68 (1): 173–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/171844>.
54. Murata, Ken, Toshihisa Hayashibara, Kazuyuki Sugahara, Akiko Uemura, Taku Yamaguchi, Hitomi Harasawa, Kazuto Tsuruda, et al. 2006. "A Novel Alternative Splicing Isoform of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 bZIP Factor (HBZ-SI) Targets Distinct Subnuclear Localization A Novel Alternative Splicing Isoform of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 bZIP Factor (HBZ-SI) Targets Distinct S." *Journal of Virology* 80 (5): 2495. doi:10.1128/JVI.80.5.2495.
55. Ogata, K, H Hojo, S Aimoto, T Nakai, H Nakamura, A Sarai, S Ishii, and Y Nishimura. 1992. "Solution Structure of a DNA-Binding Unit of Myb: A Helix-Turn-Helix-Related Motif with Conserved Tryptophans Forming a Hydrophobic Core." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (14): 6428–32. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=49514&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

56. Perbal, B. 1995. "Pathogenic Potential of Myeloblastosis-Associated Viruses." *Infectious Agents and Disease* 4 (4): 212–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665086>.
57. Philpott, S M, and G C Buehring. 1999. "Defective DNA Repair in Cells with Human T-Cell Leukemia/bovine Leukemia Viruses: Role of Tax Gene." *Journal of the National Cancer Institute* 91 (11): 933–42.
58. Pool, R.R., and C.B. Carrig. 1987. "Multiple Cartilaginous Exostoses in Dogs." *Veterinary Pathology* 24 (3): 276–78.
59. Qu, Zhaoxia, Guoliang Qing, Arnold Rabson, and Gutian Xiao. 2004. "Tax Deregulation of NF-kappaB2 p100 Processing Involves Both Beta-TrCP-Dependent and -Independent Mechanisms." *The Journal of Biological Chemistry* 279 (43): 44563–72.
doi:10.1074/jbc.M403689200.
60. Roussel, M., S. Saule, C. Lagrou, C. Rommens, H. Beug, T. Graf, and D. Stehelin. 1979. "Three New Types of Viral Oncogene of Cellular Origin Specific for Haematopoietic Cell Transformation." *Nature* 281 (5731): 452–55. doi:10.1038/281452a0.
61. Roy-Burman, P. 1995. "Endogenous Env Elements: Partners in Generation of Pathogenic Feline Leukemia Viruses." *Virus Genes* 11 (2-3): 147–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828142>.
62. Sagata, Noriyuki, Teruo Yasunagal, Kazue Ohishi, Junko Tsuzuku-kawamura, and Yoji Ikawa. 1984. "Comparison of the Entire" 3 (13): 3231–37.
63. Sarma, Padman S., and T. Log. 1973. "Subgroup Classification of Feline Leukemia and Sarcoma Viruses by Viral Interference and Neutralization Tests." *Virology* 54 (1): 160–69.
doi:10.1016/0042-6822(73)90125-6.
64. Satou, Yorifumi, Jun-ichirou Yasunaga, Mika Yoshida, and Masao Matsuoka. 2006. "HTLV-I Basic Leucine Zipper Factor Gene mRNA Supports Proliferation of Adult T Cell Leukemia Cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (3): 720–25. doi:10.1073/pnas.0507631103.
65. Shimoda, T, N Shiranaga, T Mashita, and a Hasegawa. 2000. "Bone Marrow Necrosis in a Cat Infected with Feline Leukemia Virus." *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science* 62 (1): 113–15. doi:10.1292/jvms.62.113.
66. Schrenzel, M D, R J Higgins, S H Hinrichs, M O Smith, and M Torten. 1990. "Type C Retroviral Expression in Spontaneous Feline Olfactory Neuroblastomas." *Acta Neuropathologica* 80 (5): 547–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2174630>.
67. Sibon, David, Anne Sophie Gabet, Marc Zandecki, Christiane Pinatel, Julien Thête, Marie Hélène Delfau-Larue, Samira Rabaaoui, et al. 2006. "HTLV-1 Propels Untransformed CD4+ Lymphocytes into the Cell Cycle While Protecting CD8+ Cells from Death." *Journal of Clinical Investigation* 116 (4): 974–83. doi:10.1172/JCI27198.

68. Stiles, J., D. Bienzle, J.A. Render, N.C. Buyukmihci, and E.C. Johnson. 1999. "Use of Nested Polymerase Chain Reaction (PCR) for Detection of Retroviruses from Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Uveal Melanomas in Cats." *Veterinary Ophthalmology* 2 (2): 113–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397251>.
69. Stober-Grässer, U, and J S Lipsick. 1988. "Specific Amino Acid Substitutions Are Not Required for Transformation by v-Myb of Avian Myeloblastosis Virus." *Journal of Virology* 62 (3): 1093–96. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=253675&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
70. Surget, Sylvanie, Marie P. Khoury, and Jean Christophe Bourdon. 2013. "Uncovering the Role of p53 Splice Variants in Human Malignancy: A Clinical Perspective." *OncoTargets and Therapy* 7: 57–67. doi:10.2147/OTT.S53876.
71. Tabakin-Fix, Yulia, Inbal Azran, Yana Schavinky-Khrapunsky, Oren Levy, and Mordechai Aboud. 2006. "Functional Inactivation of p53 by Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Protein: Mechanisms and Clinical Implications." *Carcinogenesis* 27 (4): 673–81. doi:10.1093/carcin/bgi274.
72. Taylor, C S, B J Willett, and D Kabat. 1999. "A Putative Cell Surface Receptor for Anemia-Inducing Feline Leukemia Virus Subgroup C Is a Member of a Transporter Superfamily." *Journal of Virology* 73 (8): 6500–6505.
73. Tajima, Shigeru, and Yoko Aida. 2002. "Mutant Tax Protein from Bovine Leukemia Virus with Enhanced Ability To Activate the Expression of c-Fos Mutant Tax Protein from Bovine Leukemia Virus with Enhanced Ability To Activate the Expression of c-Fos." *Society* 76 (5): 2557–62. doi:10.1128/JVI.76.5.2557.
74. Takahashi, Masahiko, Shigeru Tajima, Kosuke Okada, William C Davis, and Yoko Aida. 2005. "Involvement of Bovine Leukemia Virus in Induction and Inhibition of Apoptosis." *Microbes and Infection / Institut Pasteur* 7 (1): 19–28. doi:10.1016/j.micinf.2004.09.014.
75. Takahashi, Masahiko, Shigeru Tajima, Shin-Nosuke Takeshima, Satoru Konnai, Shan Ai Yin, Kosuke Okada, William C Davis, and Yoko Aida. 2004. "Ex Vivo Survival of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Sheep Induced by Bovine Leukemia Virus (BLV) Mainly Occurs in CD5- B Cells That Express BLV." *Microbes and Infection / Institut Pasteur* 6 (6): 584–95. doi:10.1016/j.micinf.2004.02.014.
76. Takatsuki, Kiyoshi. 2005. "Discovery of Adult T-Cell Leukemia." *Retrovirology* 2 (January): 16. doi:10.1186/1742-4690-2-16.
77. Tanaka, Yasunori, Teruaki Nomura, and Shunsuke Ishii. 1997. "Two Regions in c-Myb Proto-Oncogene Product Negatively Regulating Its DNA-Binding Activity." *FEBS Letters* 413 (1): 162–68. doi:10.1016/S0014-5793(97)00900-9.

78. Thébault, Sabine, Jihane Basbous, Patrick Hivin, Christian Devaux, and Jean Michel Mesnard. 2004. "HBZ Interacts with JunD and Stimulates Its Transcriptional Activity." *FEBS Letters* 562 (1-3): 165–70. doi:10.1016/S0014-5793(04)00225-X.
79. Thomas, Matthew D, Christopher S Kremer, Kodi S Ravichandran, Klaus Rajewsky, and Timothy P Bender. 2005. "C-Myb Is Critical for B Cell Development and Maintenance of Follicular B Cells." *Immunity* 23 (3): 275–86. doi:10.1016/j.immuni.2005.08.005.
80. Torres, Andrea N., Candace K. Mathiason, and Edward a. Hoover. 2005. "Re-Examination of Feline Leukemia Virus: Host Relationships Using Real-Time PCR." *Virology* 332 (1): 272–83. doi:10.1016/j.virol.2004.10.050.
81. Tsatsanis, C, R Fulton, K Nishigaki, H Tsujimoto, L Levy, a Terry, D Spandidos, D Onions, and J C Neil. 1994. "Genetic Determinants of Feline Leukemia Virus-Induced Lymphoid Tumors: Patterns of Proviral Insertion and Gene Rearrangement." *Journal of Virology* 68 (12): 8296–8303.
82. Tsujimoto, Hajime, Ruth Fulton, Kazuo Nishigaki, Yasunobu Matsumoto, Atsuhiko Hasegawa, Atsumi Tsujimoto, Stanley Cevario, et al. 1993. "A Common Proviral Integration Region, Fit-1, in T-Cell Tumors Induced by Myc-Containing Feline Leukemia Viruses." *Virology* 196 (2): 845–48. doi:10.1006/viro.1993.1544.
83. Usui, Tetsuya, Katsunori Yanagihara, Kunihiro Tsukasaki, Ken Murata, Hiroo Hasegawa, Yasuaki Yamada, and Shimeru Kamihira. 2008. "Characteristic Expression of HTLV-1 Basic Zipper Factor (HBZ) Transcripts in HTLV-1 Provirus-Positive Cells." *Retrovirology* 5: 34. doi:10.1186/1742-4690-5-34.
84. Watanabe, Mariko, Takeo Ohsugi, Momoko Shoda, Takaomi Ishida, Shigemi Aizawa, Masae Maruyama-nagai, and Atae Utsunomiya. 2005. "Dual Targeting of Transformed and Untransformed HTLV-1 – Infected T Cells by DHMEQ , a Potent and Selective Inhibitor of NF- B , as a Strategy for Chemoprevention and Therapy of Adult T-Cell Leukemia" 106 (7): 2462–71. doi:10.1182/blood-2004-09-3646.Supported.
85. White, J R, and K Weston. 2000. "Myb Is Required for Self-Renewal in a Model System of Early Hematopoiesis." *Oncogene* 19 (9): 1196–1205. doi:10.1038/sj.onc.1203394.
86. Willems, L, a Gegonne, G Chen, a Burny, R Kettmann, and J Ghysdael. 1987. "The Bovine Leukemia Virus p34 Is a Transactivator Protein." *The EMBO Journal* 6 (11): 3385–89.
87. Willems, L, H Heremans, G Chen, D Portetelle, a Billiau, a Burny, and R Kettmann. 1990. "Cooperation between Bovine Leukaemia Virus Transactivator Protein and Ha-Ras Oncogene Product in Cellular Transformation." *The EMBO Journal* 9 (5): 1577–81.

88. Wolfe, Nathan D, Walid Heneine, Jean K Carr, Albert D Garcia, Vedapuri Shanmugam, Ubald Tamoufe, Judith N Torimiro, et al. 2005. "Emergence of Unique Primate T-Lymphotropic Viruses among Central African Bushmeat Hunters." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (22): 7994–99. doi:10.1073/pnas.0501734102.
89. Xiao, G, M E Cvijic, A Fong, E W Harhaj, M T Uhlik, M Waterfield, and S C Sun. 2001. "Retroviral Oncoprotein Tax Induces Processing of NF-kappaB2/p100 in T Cells: Evidence for the Involvement of IKKalpha." *The EMBO Journal* 20 (23): 6805–15. doi:10.1093/emboj/20.23.6805.
90. Xiao, G, E W Harhaj, and S C Sun. 2000. "Domain-Specific Interaction with the I Kappa B Kinase (IKK)regulatory Subunit IKK Gamma Is an Essential Step in Tax-Mediated Activation of IKK." *The Journal of Biological Chemistry* 275 (44): 34060–67. doi:10.1074/jbc.M002970200.
91. Xiao, G, and S C Sun. 2000. "Activation of IKKalpha and IKKbeta through Their Fusion with HTLV-I Tax Protein." *Oncogene* 19 (45): 5198–5203. doi:10.1038/sj.onc.1203894.
92. Xiao, Gutian, Arnold B Rabson, Wise Young, Guoliang Qing, and Zhaoxia Qu. 2006. "Alternative Pathways of NF-kappaB Activation: A Double-Edged Sword in Health and Disease." *Cytokine & Growth Factor Reviews* 17 (4): 281–93. doi:10.1016/j.cytogfr.2006.04.005.
93. Yasunaga, Jun-ichirou, Tatsunori Sakai, Kisato Nosaka, Ken-ichiro Etoh, Sadahiro Tamiya, and Shin Koga. 2001. "Impaired Production of Naive T Lymphocytes in Human T-Cell Leukemia Virus Type I – Infected Individuals : Its Implications in the Immunodeficient State." *Infection* 97 (10): 3177–83.
94. Zhuang, W, S Tajima, K Okada, Y Ikawa, and Y Aida. 1997. "Point Mutation of p53 Tumor Suppressor Gene in Bovine Leukemia Virus-Induced Lymphosarcoma." *Leukemia* 11 Suppl 3 (April): 344–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209385>.