

Erretrobirus endogenoak: birusen aztarnak gure genometan

Koldo Garcia-Etxebarria

Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila.
Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU)

Oraingo helbidea: Institute of Evolutionary Biology (UPF-CSIC). CEXS-UPF-PRBB

Begoña M. Jugo

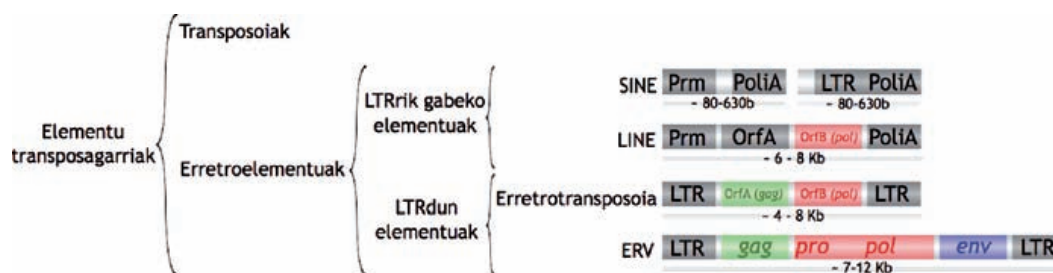
Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila.
Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU)

Laburpena: Erretrobirus endogenoak hainbat animalien genometan agertzen diren elementu genomikoak dira. Euren jatorria birikoa da eta, behin ostalariaren genomatan txertatu direla, belaunaldiz belaunaldi transmititzen dira. DNA zaborra bezala sailkatzen badira ere, elementu hauek ostalariarekin elkarrekintzan egon daitezkeela ikusi da. Artikulu honetan elementu genomiko hauei buruz ezagutzen diren punturik garrantzitsuenak birpasatuko ditugu.

Abstract: Endogenous retroviruses are genomic elements which are present in several animals' genomes. Their origin is viral and, once they are inserted in host's genome, they are transmitted generation to generation. Although they are classified as junk DNA, it has been pointed out that they could have some interactions with the host. In this paper we review the most important points of what is known about these elements.

Erretrobirus endogenoak (ERV, *endogenous retrovirus* ingelesez) organismo eukariotoen genometan agertzen diren elementuak dira. Erretrobirus exogenoek (XRV, *exogenous retrovirus*) hozi-lerroko zelulak infektatzen dituzte eta haien genomatan txertatzen dira. Hala, belaunaldiz belaunaldi transmititzen dira ERV bihurtuz [1].

ERVak elementu transposakorrak (TE, *transposable elements*) deritzen elementu genomikoen barruan sailkatzen dira (1. irudia). Ugaztunen genomaren ia erdia elementu transposakorrez osotuta dago. Elementu transposakorren artean, bi talde bereizten dira: transposonak eta erretroelementuak. Azken horiek, ere, bi klase nagusitan banatzen dira: LTRrik (*long terminal repeats*) gabeko elementuak eta LTRdun elementuak. LTRrik gabeko



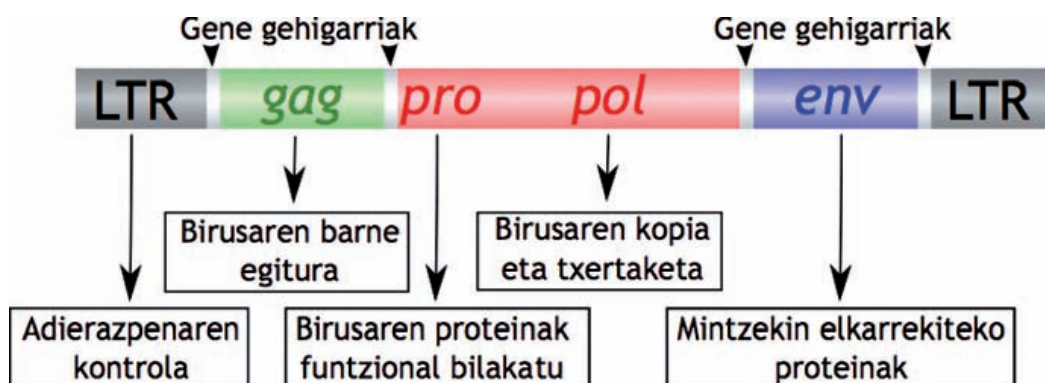
1. irudia. Elementu transposakorren sailkapena eta erretroelementuen egitura. [2]-tik moldatua.

elementuen artean SINEak (*short interspersed elements*) eta LINEak (*long interspersed elements*) aurki ditzakegu. Elementu hauek ugaztunen hozi-lerroetan kopia kopuru handitan agertzen dira; SINEek ez dute proteina-rik kodetzeko gaitasunik eta LINEak behar dituzte anplifikatzeko. LTRdun klasearen barruan erretrotransposonak eta ERVak eta ERVtan jatorria duten elementu errepikakorrak daude (adibidez, LTR bakartiak) [2].

ERVEN EGITURA

ERVek gutxienez *gag*, *pro-pol* eta *env* geneak eta alboetan LTRak azaltzen dituzte (2. irudia). Erretrobirus batzuetan, gene hauetaz gain, beste gene osagarri batzuk ere ager daitezke. Horiek agertzen badira, erretrobirusak konplexutzat jotzen dira eta agertzen ez badira, sinpletzat [3].

gag geneak birusaren barne-egiturarako beharrezkoak diren proteinak kodetzen ditu (2. irudia); *pro* geneak, ordea, erretrobirusen proteinak funtzional bilatzeko beharrezkoa den PR proteina kodetzen du. *pol* geneak, aldiz, erretrobirusen material genetikoaren kopiarako eta txertaketarako beharrezkoak diren proteinak kodetzen ditu. Azkenik, *env* geneak zelulako



2. irudia. ERVen egitura eta eskualde nagusien funtzioak.

proteina hartzaileekin espezifikoki elkarrekintza duten proteinak kodetzen ditu. LTRak, esan bezala, erretrobirusen alboetan dauden egiturak dira. Hauetan transkripzioaren kontrol-elementuak kokatzen dira, hala nola, sustatzaileak, areagotzaileak eta PoliA isatsaren seinalea [3].

ERVen SAILKAPENA ETA BANAKETA

Erretrobirus endogenoen eta erretrobirus exogenoen sailkapena ez da batera garatu, euren artean erlazioa dagoen arren. Horren ondorioz, oro har, ERVak ez dira XRVak sailkatzen diren generoetan barneratzen. Gainera, hasieran gizakien ERVak sailkatzeko erabilitako nomenklaturak lan hori zaildu du [4].

Azken lanetan, gizakien ERVetarako ezarri den irizpide berri bati jarraituz [5], ERVak hiru taldetan sailkatzen dira, XRVekin duten antzekotasunaren arabera: I. klasea, XRVen *Gammaretrovirus* eta *Epsilonretrovirus* generoen parekoa; II. klasea, *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus* eta *Lentivirus* generoen parekoa; eta *Spumavirus* generoaren parekoa den III. klasea [5].

ERVen bilaketak ornodunetan nahiz ornogabeetan egin badira ere, ERVak bakarrik ornodunetan aurkitu dira. Oinarrizko ornodunetan izan ezik, Cephalaspidomorphi (lanproiak) eta Myxini klaseetan alegia, aztertutako ornodun klase guztietan agertzen dira ERVak. Guztira, ERVak sei klaseren barnean dauden 25 ordenetan agertzen dira, kartilagodun arrainetatik ugaztunetara. Hala ere, ugaztunak gehien ikertu diren espezieak direnez ERVen banaketa orokorrari buruz dakiguna alboratuta egon daiteke [6].

I klaseko ERVak ostalari-hein zabalena duten ERVak dira. *Gammaretrovirus* generoarekin erlazonatutako ERVak anfibioetan, narrastietan, hegaztietan eta ugaztunetan aurkitu dira. *Epsilonretrovirus* generoarekin erlazonatutakoak, ordea, bakarrik apo espezie batean aurkitu dira [6].

II klaseko ERVek hein murriztua azaltzen dute: hegaztietan eta ugaztunetan bakarrik agertu dira. *Alpharetrovirus* generoarekin erlazioa duten ERVak 15 hegazti ordenatan detektatuak izan dira; *Betaretrovirus* generoarekin erlazonatutakoak, aldiz, ugaztunen 25 taxoietan deskribatuak izan dira; orain arte *Lentivirusekin* erlazonatutako ERVak untxi eta lemuretan bakarrik aurkitu dira; azkenik, *Deltaretrovirusekin* erlazonatutako ERVek ez da aurkitu [5, 6].

III klaseko ERVek banaketa ezberdina azaltzen dute. Tximinoetan eta saguetan nabariki agertzen dira baina beste ugaztun batzuetan nekez detektatzen dira. Hegazti, arrain eta plazenta gabeko ugaztunetan, aldiz, ez dira detektatuak izan [7].

ERVek duten sailkapen orokor horretaz gain, espezie bateko ERVak familia edo taldeetan sailkatzen dira, jatorrizko infekzio beretik eratorri diren ERV multzoak alegia.

GENOMA OSOKO ERVen BILAKETA

Genomikaren, hots, genomen sekuentziazioaren aroan, ERVekin lan egiteko informazio ugari dugu eskuragarri. Genoma osoen sekuentziak ditugunez, errazagoa da genoma jakin bateko ERV-sekuentzien bilaketa, banaketa, dibertsitatea eta dinamika ikertzea. Horri esker, hainbat genomatan gertatzen dena konpara daiteke [6]. ERVen detekzioa eta karakterizazioa egiteko lanabes bioinformatikoak garrantzitsu bilakatu dira. Orain arte, ERVen bilaketa bioinformatiko sakonak primateen, karraskarien eta behien genomatan egin dira (1. taula).

1. taula. Genoma osoetan egindako ERVen bilaketan emaitzen laburpena.

Espeziea	Genomaren %	Familia-kopurua	Erreferentzia
Gizakia	4,64-8	22-39	[6, 8]
Txinpantzea	—	42	[9]
Makakoa	—	8 espezifiko	[10]
Sagua	4,40	21	[11, 13, 14]
Arratoia	5,05	II klaseko 7	[12, 13]
Behia	3,96	24	[15]

Genoma osoko ERV bilaketa sakonena gizakiaren genomatan egin da. Gizakiaren ERVak bilatzeko eta aurretik zegoen informazio esperimentalarekin uztartzeko estrategia ezberdinak erabili dira. Gizakiaren genoma sekuentziazioaren ondorioz, ERVek gizakiaren %4,64ko estaldura dutela ondorioztatzen da (I. klasekoek %2,89, II. klasekoek %0,31 eta III. klasekoek %1,44) [8]. Hala ere, kopuru hori %8ra hel daitekeela uste da [6].

Txinpantzearen genomatan detektatutako ERVak 42 familietan sailkatu ziren analisi filogenetikoen arabera eta familia gehienak I. klasean kokatu ziren. CERV1/PTERV1 eta CERV2 delako familiek izan ezik, beste talde guztiek familia homologo bat dute gizakiarengan [9].

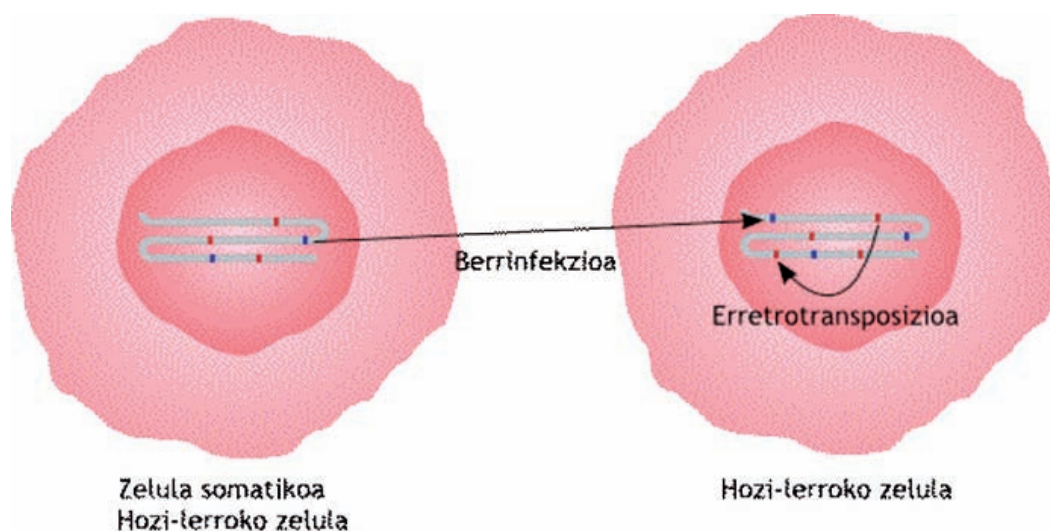
Makakoaren kasuan, Mundu Zaharreko Tximinoekiko espezifikoak diren ERVak aztertu ziren. Gizakiaren eta txinpantzearen eskualde homologoetan agertzen ez ziren eta makakoan agertzen ziren elementu errepikakorrak bilatu zituzten. ERVei dagokienez, 8 familia espezifiko aurkitu dira: 5 I. klasekoak eta 3 II. klasekoak [10].

Saguaren genoma sekuentziatu zenean, ERVek saguaren genomaren %4,4a ordezkaten dutela ikusi zen (I. klasekoek %0,68, II. klasekoek %3,14 eta III. klasekoek %0,58) [11]. Arratoiaren kasuan, aldiz, ERVek genomaren %5,05 ordezkaten dute (I. klasekoek %0,97, II. klasekoek %3,24 eta III. klasekoek %0,84) [12]. Bestalde, II. klaseko ERVak karraskarien genometan dauden ERVen gehiengoak dira eta 7 familian banatzen dira [13]. Saguetan LTRdun elementuei dagokienez, ERVen 3 klaseak ordezkatzeko 21 familian banatzen dira [14].

Behietan egindako analisietan, ERVak behiaren genomaren %3,96 izatera hel daitezke. ERVak 24 familia ezberdinetan sailkatzen dira, gehienak I klasekoak. III klaseko ERVen presentzia oso mugatua dela ikusi izan da. Bestalde, behietan ERVen banaketa genomaz zehar zorizkoa ez dela ere ikusi izan da [15].

ERVen KOPIA KOPURUAREN EMENDIOA

ERVak espezie ezberdinetan agertzen direla diogu, eta sakonki aztertutako espezie hauetan familia desberdinak agertzeaz gain, familia bakoitzeko kideak kopuru desberdinetan agertzen dira. Honen gakoak ERVen kopia kopuruaren emendioan dago. Horretarako bi mekanismo nagusi daude: erretrotransposizioa eta berrinfekzioa (3. irudia). 1. kasuan, ERVen kopuruaren emendioa hozi-lerroko zelulen barnean gertatzen da bi modutara: *cis* eran edo *trans* erako osaketan. Lehenengoan, ERVek euren geneak erabiltzen dituzte beren burua bikoizteko; bigarrenean, aldiz, euren geneak funtzionalak ez direnez, beste elementu batzuen bidez emendatzen dute beren kopurua. Berrinfekzioan, berriz, hozi-lerroko zeluletan edo zelula somatikoetan jatorria duen ERV batek hozi-lerroko zelulak infektatzen ditu.



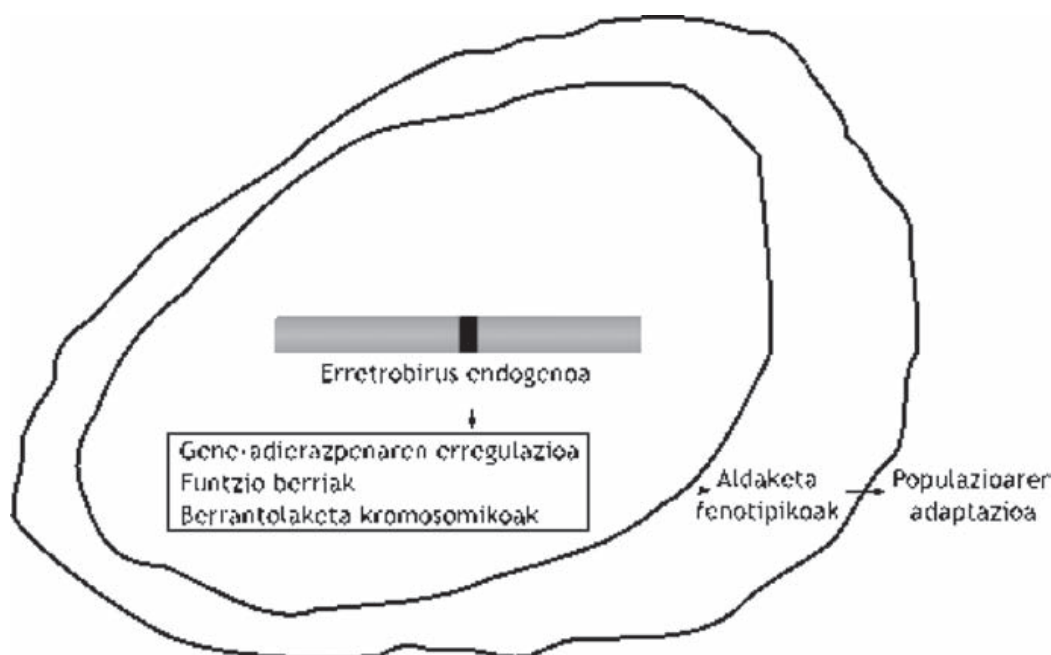
3. irudia. ERVen kopia-kopuruaren emendio-mekanismoak.

Mekanismo horietaz gain, ERV ez-funtzionalak adierazitako ERVekin, XRVekin edo genomaren beste leku batean dagoen ERV batekin errekonbina daitezke eta, batzuetan, prozesu horren ondorioz, funtzionaltasuna berreskura dezakete [6, 16].

ERVen kopuruaren emendioa, batez ere, gizakien ERVetan (HERV, *human endogenous retrovirus*) aztertu izan da. Oro har, ikusi izan da HERV familia gehienek berrinfekzio bidez emendatu dutela beren kopia kopurua [16, 17]. Hala ere, ikusi izan da kopia kopuru handienak dituzten familiek beren kopia kopurua erretrotransposizioaren bidez emendatu dutela [17]. Era berean, ikusi izan da HERV-H familiako klado batean eta ERV9 familian emendioa *trans* erako osaketan gertatu dela eta HERV-K(HML3) familian, berriz, ikusi izan da erretrotransposizioa *cis* erara gertatu dela. Azkenik, HERV-W familiaren kideen bi herenek LINE erretrotransposonen bidez emendatu dute beren kopurua [17].

ERVek OSTALARIAN DUTEN ERAGINA

ERVek, ostalariaren genoman txertatzerakoan eta beren kopurua emendatzerakoan, ostalarian hainbat eragin izan ditzakete (4. irudia).



4. irudia. Erretrovirus endogenoen eraginak ostalarian maila ezberdinetan. [18]-tik moldatua.

ERVak ostalariaren geneetatik hurbil txertatzen badira, euren LTRek gene horien adierazpena alda dezakete. Adibidez, gizakiaren kasuan,

HERV-E familiako kide bat txertatzeak listuan amilasa adieraztea eragin du. Halaber, jatorrizko transkripzioa areagotu dezakete, genetik distantzia-hein zabal batean txertatuz; eragina ERVtik 100kb-ra heldu daiteke [19]. ERVek geneen adierazpena aldatzeko beste modu bat gene-moztitsasketa alternatiboak sortzea da. Azkenik, ERVek genomaren antolaketan eragin dezakete antzeko ERV arteko errekonbinazioaren bidez [19], hala nola:

- LTR arteko errekonbinazioaren eraginez solo-LTR-ak gelditzea. Hauek geneen sustatzaileetan eta areagotzaileetan eragin, eta, hortaz, ostalariaren geneetan eragin handia izan dezakete.
- Kromosoma eta norabide berean dauden bi ERVen arteko errekonbinazioa gertatzea, eta ondorioz, birusek eta kromosomak zati bat galtzea.
- Kromatida ezberdinetan dauden ERVen 5' eta 3' LTRen arteko errekonbinazioa gertatzea, eta ondorioz, kromatida batean ERVaren zati zentrala tandemean geratzea eta beste kromatidan solo-LTRa.
- Gene-konbertsioa gertatzea, eta ERV baten sekuentzia zati bat beste ERVn kopiatzea.

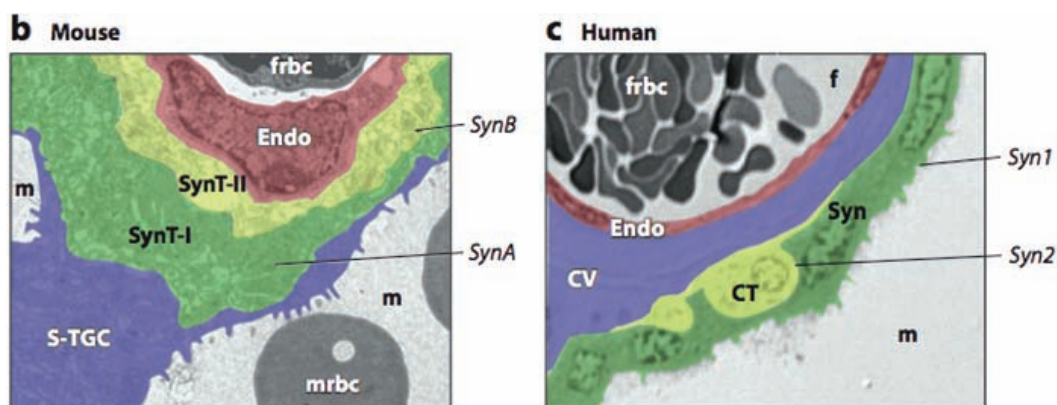
Prozesu horiek direla eta, sinesgarria izan daiteke ERV arteko errekonbinazio gertaerek eskualde genomikoen, exonen eta kontrol-eskualdeen nahasketan eragina izan dutela, eta, hala, horiek beste testuinguru batera eramango ditu, non, genomaren dinamikan eragin handia izan dezaketen [19].

ERVen eta hainbat gaixotasunen arteko erlazioari buruzko eztabaida ere badago; ERVak hainbat gaixotasun neurodegeneratiboren eta minbiziren jatorri edo ondorio ote diren eztabaidatzen da, hain zuzen ere. Jern eta beste hainbaten ustez [19], ERVak gaixotasunekin lotzeko saiakerak oinarri genetiko nahikorik gabeko asoziazioak dira eta, ondorioz, gehiegi behar-tutako ondorioak lortzen direla uste dute. Hala ere, hainbat gaixotasunetan ERVen funtzioa edo eragin-mekanismoa argi ez badago ere, ERVen adierazpena hainbat gaixotasunetan detektatu da [19]. Adibiderik argienak saguetan aurkitu dira. Hainbat erretrobirusen forma endogenok eta IAP partikulak (jatorri errotrobirala duten elementuak) gaixotasun genetikoekin eta minbiziekin erlazionatu dira. Gizakien kasuan, aldiz, ez da, oro har, ERV berrien adierazpen-erlazio argirik aurkitu [19]. Hala ere, ikusi izan da esklerosi anizkoitza duten pertsonetan HERV-W familiaren *env* genea adierazten dela eta gene horrek erantzun immunea abiarazten duela [20]. Familia horren *env* genea zergatik adierazten den guztiz argi ez badago ere, ikusi da Herpesbirusak egonez gero aktiba daitezkeela, hots, aktibazioa ingurumenaren araberakoa izan daitezkeela [20].

Bestalde, gizakietan ikusi izan da ERVen adierazpena aztertutako minbizidun ehunetan gainerregulatuta dagoela. Adibidez, kartzinoma mota ba-

tzuetan ikusi izan da barrabiletako eta obulutegiko hozi-zelulako tumoreetan HERV-K familia adierazten dela. Gainera ikusi izan da familia horren *gag* eta *env* geneen adierazpenaren eta terapiaren porrotaren eta metastasiaren artean korrelazioa egon daitekela [21]. Halaber, ikusi izan da zelula hematopoietiko gaiztoetan ere HERV-E familiaren kide batzuk eta erlazonatutako ERVen *gag* genea adierazten direla [22] edota badagoela HERV-Kren *pol* genearen adierazpenaren eta bularreko minbiziaren pronostikoaren arteko erlazioa [23]. Oraindik ere, gaixotasun horietan ERVek zerikusirik ote duten argitzeke dago, lehen aipatu dugun bezala, jatorri edo ondorio diren zehaztu gabe baitago.

Hala ere, ostalariarentzat ERVak onuragarriak izan daitezke. ERVen eragin onuragarrikerik ikertuena gizakiaren sinzitina proteinak dira. Proteina horiek ERV ezberdinen *env* genearen produktuak dira eta, plazentaren garapenean, zeregin garrantzitsua dute (5. irudia). Sinzitina-1 deritzon proteina HERV-W familiako *env* genetik eratortzen da. Proteina hori plazentaren kanpoaldea eratzen duten tropoblastoetan adierazten da eta zelulen fusioan eta sinzitioaren eraketan parte hartzen du. Sinzitina-2 proteina ere hauteman da; horrek sinzitina-1 proteinaren ezaugarri antzekoak ditu baina, kasu honetan, HERV-FRD familiaren *env* genea da. Ezberdintasunen artean Sinzitina-2 proteinak gaitasun immunosupresoreak dituela dago [19, 24]. Antzeko funtzioa eta jatorri erretrobirala duten proteinak saguan detektatu dira, sinzitina-A eta sinzitina-B saguaren ERVen *env* genearen produktuak dira. Ardian JSRV birusaren forma endogenoaren *env* geneak ere antzeko ezaugarriak ditu. Gene horiek jatorri dituzten ERVek ez dute ahaidetasun filogenetikorik, beraz, espezie bakoitzak modu independentean lortu du; hau da, eboluzioan konbergentzia bat gertatu da [19, 24].



5. irudia. Sinzitinaren adierazpena gizakian. m, amaren odola; Syn, sinzitioa; Syn1 sinzitina-1 proteina adierazten den gunea (sinzitioa); Syn2 sinzitina-2 proteina adierazten den gunea (zitotropoblasto bilotsuan); CT, zitotropoblasto bilotsua; CV, bilo korionikoa; Endo, fetuarren endotelioa; frbc, fetuarren odolo; frbc, fetuarren globulo gorriak. [24]-tik hartua.

ETORKIZUNA

ERVeI buruz oraindik asko gelditzen zaigu jakiteke. Azken urteotan, elementu genetiko, baina aldi berean biriko, hauei buruz lan ezberdina egin badira ere, gero eta interes handiagoa pizten dute, batez ere hainbat gaixotasunetan izan dezaketen funtzioa dela eta. Bestalde, ezin daiteke ahaztu ERVek euren genoma-ostalariaren eboluzioan joka dezaketen funtzioa, geneen funtzioa eta genomaren antolaketa orokorra baldintzatuz. Hortaz, beste espezie batzuetan ERVak sakonki detektatzea, ERVeI buruz dakiguna beste espezie hauetan gertatzen ote den baieztatzea, eta ERV eta genoma ostalariren arteko elkarrekintzak aztertzea eta ulertzea dira aurretik ditugun erronka nagusiak arlo honetan.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BOEKE, J. eta STOYE, J. (1997). *Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements, Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (NY).
- [2] BANNERT, N. eta KURTH, R. (2004). «Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 14572-14579.
- [3] VOGT, V. (1997). *Retroviral virions and genomes. Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (NY).
- [4] TRISTEM, M. (2000). «Identification and characterization of novel human endogenous retrovirus families by phylogenetic screening of the Human Genome Mapping Project database». *Journal of Virology* **74**, 3715-3730.
- [5] GIFFORD, R., KABAT, P., MARTIN, J., LYNCH, C. eta TRISTEM, M. (2005). «Evolution and distribution of class II-related endogenous retroviruses». *Journal of Virology* **79**, 6478-6486.
- [6] GIFFORD, R. eta TRISTEM, M. (2003). «The evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses». *Virus Genes* **26**, 291-316.
- [7] BENIT, L., LALLEMAND, J., CASELLA, J., PHILIPPE, H. eta Heidmann, T. (1999). «ERV-L elements: a family of endogenous retrovirus-like elements active throughout the evolution of mammals». *Journal of Virology* **73**, 3301-3308.
- [8] INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature* **409**, 860-921.
- [9] POLAVARAPU, N., BOWEN, N. eta McDONALD, J. (2006). «Identification, characterization and comparative genomics of chimpanzee endogenous retroviruses». *Genome Biology* **7**.
- [10] HAN, K., KONKEL, M., XING, J., WANG, H., LEE, J., MEYER, T., HUANG, C., SANDIFER, E., HEBERT, K., BARNES, E., HUBLEY, R., MILLER, W., SMIT, A., ULLMER, B. eta BATZER, M. (2007). «Mobile DNA in old world monkeys: A glimpse through the rhesus macaque genome». *Science* **316**, 238-240.

- [11] MOUSE GENOME SEQUENCING CONSORTIUM (2002). «Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome». *Nature* **420**, 520-562.
- [12] RAT GENOME SEQUENCING PROJECT CONSORTIUM (2004). «Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution». *Nature* **428**, 493-521.
- [13] BAILLIE, G., VAN DE LAGEMAAT, L., BAUST, C. eta MAGER, D. (2004). «Multiple groups of endogenous betaretroviruses in mice, rats, and other mammals». *Journal of Virology* **78**, 5784-5798.
- [14] MCCARTHY, E. eta McDONALD, J. (2004). «Long terminal repeat retrotransposons of *Mus musculus*». *Genome Biology* **5**.
- [15] GARCIA-ETXEBARRIA, K. eta JUGO, B.M. (2010). «Genome-wide detection and characterization of endogenous retroviruses in *Bos taurus*». *Journal of Virology* **84**, 10852-10862.
- [16] BELSHAW, R., PEREIRA, V., KATZOURAKIS, A., TALBOT, G., PACES, J., BURT, A. eta TRISTEM, M. (2004). «Long-term reinfection of the human genome by endogenous retroviruses». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 4894-4899.
- [17] BELSHAW, R., KATZOURAKIS, A., PACES, J., BURT, A. eta TRISTEM, M. (2005). «High copy number in human endogenous retrovirus families is associated with copying mechanisms in addition to reinfection». *Mol Biol Evol* **22**, 814-817.
- [18] BIEMONT, C., eta VIEIRA, C. (2006). «Genetics: Junk DNA as an evolutionary force». *Nature* **443**, 521-524.
- [19] JERN, P. eta COFFIN, J. (2008). «Effects of Retroviruses on Host Genome Function». *Annual Review of Genetics* **42**, 709-732.
- [20] PERRON, H., BERNARD, C., BERTRAND, J.B., LANG, A.B., POPA, I., SANHADJI, K. eta PORTOUKALIAN, J. (2009). «Endogenous retroviral genes, Herpesviruses and gender in Multiple Sclerosis». *Journal of the Neurological Sciences* **286**, 65-72.
- [21] HERBST, H., SAUTER, M. eta MUELLERLANTZSCH, N. (1996). «Expression of human endogenous retrovirus K elements in germ cell and trophoblastic tumors». *American Journal of Pathology* **149**, 1727-1735.
- [22] PRUSTY, B., ZUR HAUSEN, H., SCHMIDT, R., KIMMEL, R. eta de VILLIERS, E. (2008). «Transcription of HERV-E and HERV-E-related sequences in malignant and non-malignant human haematopoietic cells». *Virology* **382**, 37-45.
- [23] GOLAN, M., HIZI, A., RESAU, J., YAAL-HAHOSHEN, N., REICHMAN, H., KEYDAR, I. eta TSARFATY, I. (2008). «Human endogenous retrovirus (HERV-K) reverse transcriptase as a breast cancer prognostic marker». *Neoplasia* **10**, 521-523.
- [24] RAWN, S.M. eta CROSS, J.C. (2008). «The Evolution, Regulation, and Function of Placenta-Specific Genes», *Annu. Rev. Cell Dev. Biol* **24**, 159-181.