

Somos lo que somos porque somos virus y bacterias: el impacto de los microorganismos endógenos en la biología del huésped

We are what we are because we are viruses and bacteria: the impact of the endogenous microorganisms on host biology

IGNACIO LÓPEZ-GOÑI

*Departamento de Microbiología y Parasitología
Universidad de Navarra
ilgoni@unav.es*

(Recibido: 13/04/2015; Aceptado: 13/04/2015; Publicado on-line: 20 /00/2015)

Resumen

Las recientes técnicas de secuenciación masiva de genomas completos y los análisis bioinformáticos nos permiten hoy en día detectar con precisión secuencias de origen microbiano en los genomas de muchos animales, incluido el humano. A lo largo de millones de años, estos “microorganismos” endógenos han contribuido a la evolución de los genomas de sus huéspedes introduciendo innovación y variabilidad genética e influyen actualmente en la expresión de sus genes. En concreto, los retrovirus endógenos tienen un papel esencial en la biología del huésped: han sido relacionados con varias enfermedades, han intervenido en la formación de la placenta y el desarrollo embrionario de los mamíferos, son responsables de proteger al huésped contra infecciones virales externas e incluso han tenido un papel esencial en la evolución de nuestra propia especie. Pero además de los retrovirus endógenos, los últimos datos demuestran que la transferencia horizontal de genes entre especies distintas ha contribuido también a la evolución de los animales.

Palabras clave: *retrovirus endógenos, ERV, HERV, LTR, transferencia horizontal de genes, HTG, evolución.*

Summary

The advent of whole-genome sequencing combined with an enhanced of bioinformatics techniques, allow us the accuracy detection of microbial DNA sequences into the genome of several animals, including human genome. Throughout millions of years, these endogenous “microorganisms” have contributed to the evolution of the host genomes by introducing innovation and genetic variation, and influencing the host gene expression. In particular, the endogenous retroviruses have an essential role on host biology: they have been linked to various human diseases; they take part in the formation of the placenta and in embryonic development; they can protect the host against exogenous viral infections; and even they had an essential role in human evolution. In addition to endogenous retroviruses, recently it has been suggested that gene acquisition through horizontal gene transfer between different species has also contributed to animal evolution.

Keywords: *endogenous retroviruses, ERV, HERV, LTR, horizontal gene transfer, HTG, evolution.*

1. Retrovirus endógenos: virus “fossilizados” en nuestro genoma

Los virus son los elementos genéticos más numerosos y diversos de la Tierra. Están en todas partes y son capaces de infectar cualquier tipo de organismo (animales, plantas, algas, hongos y levaduras, protozoos, bacterias y arqueas) así como a otros virus. Han intervenido en la evolución de la vida celular desde su origen.

Los retrovirus son un tipo de virus con genoma diploide RNA mono hebra. Durante su ciclo celular, llevan a cabo la transcripción inversa de su genoma RNA a DNA, gracias a su enzima viral retrotranscriptasa. Posteriormente, integran su genoma DNA en un cromosoma de la célula huésped lo que se denomina provirus. Así el retrovirus puede quedar latente insertado en el genoma celular durante mucho tiempo. Los retrovirus son los únicos virus conocidos, hasta el momento, que requieren la integración de su genoma en un cromosoma del huésped para completar de forma satisfactoria su ciclo celular. Lógicamente, los retrovirus, como todos los virus, pueden transmitirse “horizontalmente” entre distintos individuos y causar infecciones. Pero, el virus en forma de provirus insertado en el genoma de una célula

somática no pasa a nuestra descendencia, no lo heredan nuestros hijos.

Sin embargo, ocurre algo distinto si el retrovirus infecta una célula germinal, uno de nuestros gametos. En ese caso, el provirus puede llegar a heredarse como un gen celular más y acabar en el genoma de nuestros descendientes. Si el gameto lleva en su ADN el ADN del virus, después de la fecundación todas las células del nuevo embrión llevarán en su genoma el provirus. Y esto es lo que ha ocurrido en repetidas ocasiones a lo largo de los últimos millones de años en muchos organismos, incluidos los humanos. Por eso, en nuestro genoma existen copias de retrovirus que han ido infectando los gametos y se han ido integrando como provirus en el genoma humano durante el curso de la evolución. Son los denominados retrovirus endógenos (ERV, *Endogenous RetroVirus*; HERV, *Human Endogenous RetroVirus*), restos de retrovirus que han quedado “fossilizados” en nuestro genoma. En este caso se trata de una transferencia del virus “vertical”, de padres a hijos, lo que permite la “fijación” de esos ERVs en la población (FESCHOTTE, 2012).

Los ERVs completos codifican varias proteínas (Gag, Pol y Env) y están flanqueados por dos secuencias terminales largas (LTRs, *Long Terminal*

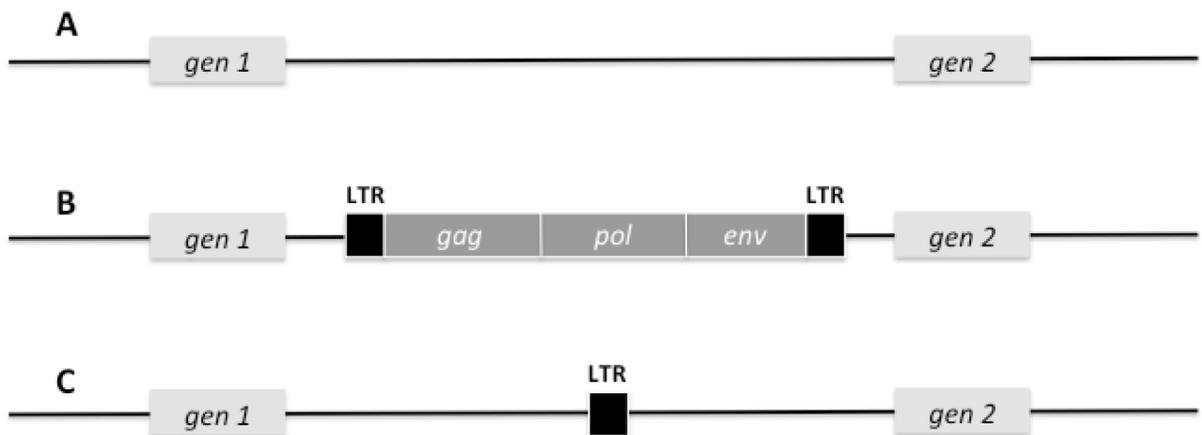


Figura 1. Los retrovirus endógenos se han integrado en forma de provirus entre genes celulares. (A) Lugar concreto entre los genes 1 y 2 del genoma del huésped donde se integrará el retrovirus. (B) Retrovirus endógeno en forma de provirus integrado entre los genes 1 y 2. Los retrovirus endógenos completos tienen los genes *gag*, *pol* y *env* rodeados de dos secuencias reguladoras terminales denominadas LTR. (C) El 90% de los retrovirus endógenos no son activos y han perdido gran parte de los genes. Algunos solo contienen las secuencias LTR de los extremos, otros pueden tener también el gen *env*.

Figure 1. Endogenous retroviruses have been integrated into cellular genome as proviruses. (A) The retroviruses will be inserted between gene 1 and 2 in the host genome. (B) Endogenous retroviruses inserted as proviruses between both genes. Complete endogenous retroviruses have *gag*, *pol* and *env* genes flanked by two long terminal repeats sequences (LTR). (C) 90% of the endogenous retroviruses are highly defective and have loss most of their genes. Some only retain LTR sequences, while other can have also the *env* gene.

Repeats) que contienen secuencias reguladoras que controlan la expresión de los ERVs (Fig. 1). A lo largo de la evolución, los ERVs han perdido gran parte de sus funciones, por mutaciones (inserciones, deleciones o sustituciones) o modificaciones epigenéticas, y son incapaces de producir viriones infecciosos. El 90% de los ERVs solo contienen ya las secuencias LTR de los extremos y han perdido por tanto su capacidad retroviral.

Sin embargo, debido a su capacidad de copiar su propio DNA e insertarse en otros puntos del genoma, los ERVs se han “extendido” y existen en gran número en el genoma de los mamíferos. Por ejemplo, el 8% de nuestro genoma son HERVs: tenemos cerca de 450.000 copias de estos retrovirus “fósiles” en nuestro DNA que infectaron hace millones de años nuestra línea germinal. Y lo mismo ha ocurrido en los genomas de otros muchos vertebrados. Son parte de eso que durante años se llamó, con gran desacierto, el DNA “basura”, secuencias que no codifican proteínas pero que tiene una gran influencia reguladora.

En concreto, las secuencias LTR de los extremos de los ERVs son secuencias promotoras y reguladoras a las que se unen gran cantidad de factores de transcripción de la célula. Por eso, estas regiones LTRs pueden interferir con la expresión de otros genes del huésped y cada vez hay más datos del impacto de estos virus endógenos en la biología del huésped. Los ERVs han contribuido a remodelar la arquitectura del genoma a lo largo de millones de años, han contribuido a la evolución del genoma del huésped introduciendo innovación y variabilidad genética, e influyen en la expresión de los genes del huésped (FESCHOTTE, 2012).

2. Parásitos del genoma: ERVs y cáncer

Algunos ERVs pueden ser patógenos y han sido relacionados con varias enfermedades, como esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, diabetes e incluso cáncer. Por eso, algunos ERVs son definidos como auténticos “parásitos del genoma” (KASSIOTIS, 2014). Los ERVs pueden causar fenómenos de traslocación o reordenamiento de secuencias que están relacionados con procesos cancerígenos. Por ejemplo, en humanos hay varios

tipos o familias de ERVs y una de ellas denominada HERV-K se ha relacionado con el cáncer de próstata mediante una fusión de fragmentos de HERV-K y otro gen celular. También, en algunos casos, se pueden detectar algunas proteínas con actividad inmunosupresora codificadas por ERVs sólo en tejidos tumorales, por lo que se ha propuesto que estas proteínas contribuyan de alguna manera a la formación del tumor. Por ejemplo, las proteínas Rec y Np9 producidas por HERV-K se encuentran en gran cantidad en las células del tumor de testículo, pero no en las células sanas. Otro mecanismo que involucra los HERVs con el cáncer está relacionado con la proteína celular supresora de tumor p53, a menudo denominada “el guardián del genoma”. Esta proteína celular puede unirse a las regiones LTRs de los HERVs y de esta forma activar algunos otros genes relacionados con procesos cancerígenos (KASSIOTIS, 2014).

En definitiva, cada vez hay más evidencias de que la actividad de varios HERVs contribuye a la formación de tumores, melanomas y carcinomas. Se ha comprobado que las secuencias LTR de algunos HERVs pueden promover tumores porque generan inestabilidad genética y alteran el patrón de metilación del DNA. Además, pueden producir RNAs de interferencia que alteran la expresión de genes adyacentes. Algunos genes regulados por secuencias LTR de HERV se han relacionados con tumores de mama, testículo, próstata, útero, etc. (YU, 2013).

3. La placenta y el desarrollo embrionario

Sin embargo, el que los ERVs se hayan mantenido durante la evolución en nuestro genoma sugiere que han tenido un papel beneficioso para nuestra supervivencia. Hay varios estudios que muestran la implicación de los ERVs en el desarrollo normal de la placenta de los mamíferos.

Un ejemplo concreto son los genes de las sincitinas, cuyo origen son en realidad genes *env* de ERVs. Son un ejemplo de “domesticación” molecular de ERVs para llevar a cabo una función celular (LOKOSSOU, 2014). Las sincitinas son proteínas que promueven la fusión de los trofoblastos, un

grupo de células de la capa externa del blastocisto, esenciales para la formación de la placenta de los mamíferos. Al unirse entre sí los trofoblastos se forma el sincitiotrofoblasto, un tejido que es el precursor de la placenta. Las sincitinas juegan además un papel esencial en la tolerancia inmunológica, la tolerancia del feto al sistema inmune de la madre. Sin esta modulación del sistema inmune, el feto sería “rechazado” por el sistema inmune de la madre y no podría desarrollarse. Incluso se ha sugerido que estas sincitinas pueden tener relación con la liberación de microvesículas (exosomas placentarios) implicadas en la comunicación intercelular y con funciones esenciales en el desarrollo embrionario (LOKOSSOU, 2014).

En este sentido, recientemente se ha demostrado que algunas células madre embrionarias humanas mantienen su capacidad totipotente por la acción de algunos HERVs activos (GÖKE, 2015). Este trabajo muestra que la expresión de los HERVs es un fenómeno común en el embrión pre-implantatorio. Demuestran que los ERVs humanos regulan y generan una variedad de RNAs específicos en varias etapas del desarrollo embrionario humano y sugieren el papel de los HERVs en mantener e inducir la identidad celular en las células pluripotentes.

También se ha publicado recientemente un trabajo (FASCHING, 2015) en el que se demuestra que una proteína concreta es la encargada de modificar o silenciar los ERVs en células progenitoras neuronales de ratón, lo que afecta al patrón de expresión de varios genes e influye en el desarrollo y función del cerebro. Los resultados demuestran que en las células progenitoras neuronales que darán lugar al cerebro de embriones de ratones deficientes en una proteína, hay una gran expresión de algunos ERVs concretos. Esa activación de los ERVs se correlacionaba con un aumento en la expresión de otros genes cercanos y con la producción de moléculas de RNA reguladoras. Todos estos fenómenos solo ocurren en las células del cerebro y no en otras como fibroblastos, células del hígado o sanguíneas. Esto demuestra que los ERVs participan en el control de la red genética del cerebro, en definitiva en su desarrollo y función. Sugiere además que podría haber algún tipo de relación entre los retrovirus endógenos y algunos trastornos cerebrales.

4. Fuego para apagar el fuego: defensa viral

Algunos ERVs también pueden tener otros efectos beneficiosos: algunos de los productos que codifican sus genes pueden ser responsables de proteger al huésped contra infecciones virales externas. En concreto, se ha visto que las proteínas derivadas de los genes *env* de algunos ERVs pueden actuar como factores de restricción contra otros retrovirus exógenos (MALFAVON-BORJA, 2015). Son proteínas de ERVs que impiden la entrada de otro virus y protegen al animal de la infección. De ahí la expresión “fuego para apagar el fuego”: proteínas de virus fosilizados que interfieren con el receptor celular del retrovirus exógeno, bloquean su entrada a la célula e impiden que se multiplique. Las proteínas Env de los retrovirus exógenos actuales son las que emplea el virus para unirse a la superficie de la célula y entrar en ella. Por eso, esas proteínas Env de los ERVs pueden interferir con este proceso y bloquear la entrada del virus exógeno.

Un ejemplo concreto se ha descrito en el genoma de las ovejas. Se estima que el retrovirus endógeno denominado enJSRV56A1 se fijó en su genoma hace unos 3 millones de años. Éste expresa una proteína Env que bloquea e impide la infección por el retrovirus exógeno JSRV (*Jaagsiekte Sheep RetroVirus*), el agente causante de un tipo de cáncer de pulmón contagioso denominado Adenocarcinoma Pulmonar Ovino. Ejemplos similares se han descrito en ERVs de otros vertebrados, como pollos, ratones y gatos. Sin embargo, aunque en el genoma humano hay cientos de secuencias similares a los genes *env* de ERVs, hasta el momento actual no se ha descrito ningún caso humano de defensa viral debido a los HERVs (MALFAVON-BORJA, 2015).

5. Los ERVs ya “infectaron” a los Neandertales

Los ERVs se transmiten de una generación a otra y persisten integrados en el genoma a lo largo de miles de años. Se cree que han jugado un papel muy importante en el proceso evolutivo humano. Como hemos comentado, en humanos existen varias clases y familias de HERVs según sean sus secuencias más o menos similares a los retrovirus infecciosos originales. La familia denominada HERV-K incluye los retrovirus endógenos que más recientemente

se han incorporado a nuestro genoma, algunos son específicos de humanos y se integraron después de la separación entre humanos y chimpancés, hace unos 6 millones de años. Como este tipo de HERVs son los biológicamente más activos se cree que han podido contribuir a las diferencias genómicas entre humanos y chimpancés a través de inserciones y reordenamientos específicos.

Los humanos modernos (*Homo sapiens*) compartimos un ancestro común con otros dos tipos de homínidos arcaicos, los Neandertales y los Denisovanos, de hace unos 800.000 años. La población que dio lugar a los homínidos modernos (o sea a nosotros los *Homo sapiens*) se separó de Neandertales y Denisovanos hace unos 400.000 años. No obstante la evolución humana es un campo de investigación muy activo y probablemente surjan otras propuestas en un futuro cercano. En 2011 se publicaron las secuencias de los genomas de estos dos homínidos arcaicos, a partir del DNA de sus fósiles, lo que ha permitido buscar secuencias de HERV-K (AGONI, 2012). Se han identificado muchas secuencias de retrovirus en los genomas de ambos homínidos que también están presentes en los humanos modernos y que, por tanto, se formaron en el ancestro común a los tres linajes: *Homo sapiens*, Neandertales y Denisovanos. Sin embargo, se han encontrado 14 secuencias de HERVs exclusivas de estos homínidos arcaicos, que no aparecen en los humanos modernos. Algunos de estos HERVs aparecen en ambos, en Neandertales y Denisovanos, lo que es consistente con la hipótesis de que estos homínidos arcaicos compartieron un ancestro común más reciente que el que compartían con el linaje de los humanos modernos. Además, la existencia de HERVs que aparecen en Denisovanos y no en Neandertales, confirma también la hipótesis de que ambos linajes se separaron hace miles de años y permanecieron distintos.

Aunque son necesarios análisis más precisos de los genomas de estos antepasados nuestros, esta investigación demuestra que los retrovirus infectaron las líneas germinales de estos homínidos ancestrales después incluso de haberse separado del linaje que dio lugar a los humanos modernos. Estos estudios demuestran también que este tipo de análisis puede ayudar a discernir los procesos o etapas de nuestra propia evolución.

6. La “resurrección” de virus fósiles

La caracterización de los ERVs ofrece una oportunidad única de llevar a cabo estudios funcionales sobre virus ya extinguidos y sobre otros aspectos de la co-evolución entre los virus y sus huéspedes. Por eso, varios grupos de investigación han reconstruido en el laboratorio secuencias completas de ERVs capaces de infectar células. Son versiones infectivas de ERVs similares a los retrovirus antiguos de los que provenían. En definitiva, se trata de “resucitar” virus fosilizados en el genoma.

En 2007, un grupo de investigadores reconstruyeron un ERV humano (LEE, 2007). Para ello, emplearon una colección de secuencias de HERVs ya “muertas” en el genoma humano, para aproximarse a lo que podría ser la secuencia ancestral del retrovirus activo que dio lugar al HERV-K, que ya hemos dicho que es el último que se integró en nuestro genoma. Sintetizaron el DNA de esta nueva cepa del HERV-K y la emplearon para producir las proteínas virales y el RNA viral, de forma que pudieron reconstituir el ciclo de replicación del HERV-K y generar partículas exógenas infectivas. En definitiva, habían logrado volver “a la vida” el retrovirus original que quedó fosilizado en el genoma y dio lugar al HERV-K. Este trabajo sugiere que el retrovirus original HERV-K se extinguió en parte por la acción de las defensas del huésped, que indujeron mutaciones en el DNA del provirus.

Algo parecido se ha realizado también con otros tipos de ERVs en otras especies animales, como son el lentivirus endógeno tipo K de conejos (RELK, *Rabbit Endogenous Lentivirus type K*) y el virus de inmunodeficiencia de prosimios en lemures (PSIV, *ProSimian Immunodeficiency Virus*), que se incorporaron a sus respectivos genomas hace unos 12 millones de años. Empleando determinadas secuencias de DNA, han producido quimeras de ERVs capaces de infectar células y han producido estructuras de la cápside muy similares a las cápsides de los retrovirus modernos (GOLDSTONE, 2010).

Este tipo de trabajos en los que se generan en el laboratorio partículas de ERVs infecciosas sugieren la posibilidad de que las células podrían llegar a hacer lo mismo por fenómenos de recombinación genómica. No se puede descartar, por tanto, que algunos retrovirus exógenos actuales hayan podido

surgir por fenómenos de mutación y recombinación de ERVs

7. Otros virus endógenos

Aunque durante mucho tiempo se pensó que este proceso de incorporación de provirus en el genoma era exclusivo de los retrovirus, hoy sabemos que muchos de los virus que infectan células eucariotas pueden acabar originando virus endógenos (FESCHOTTE, 2012). Las recientes técnicas de secuenciación masiva de genomas completos y los análisis bioinformáticos nos permiten detectar, incluso datar, la formación de estos virus endógenos, un campo que ya se denomina paleovirología.

Prácticamente cualquier virus puede acabar siendo virus endógeno. Se han encontrado virus de todas las clases (Herpesvirus, Parvovirus, Reovirus, Flavivirus, Filovirus, Rhabdovirus, Hepadnavirus, etc.) y en cualquier tipo de genoma (insectos, plantas, hongos, peces, mosquitos, mamíferos, aves, etc.), desde unas pocas copias por genoma hasta ciento de miles (FESCHOTTE, 2012). Muy probablemente esto haya ocurrido durante el proceso evolutivo como resultado de una integración accidental del genoma viral en un cromosoma de la línea germinal del huésped.

8. Genes bacterianos en animales: la transferencia horizontal de genes

Que los microorganismos (bacterias y eucariotas unicelulares) son capaces de adquirir genes de otro organismo que no sea su progenitor directo es algo conocido desde hace mucho tiempo. Es lo que se denomina transferencia horizontal o lateral de genes (HTG, *Horizontal Gene Transfer*), y supone el movimiento de material genético entre especies distintas. Sin embargo, la existencia de fenómenos de HTG en organismos superiores está muy poco documentada y en humanos es controvertida. Actualmente tenemos la ventaja de que existen muchos genomas completos secuenciados y de alta calidad. En un reciente trabajo (CRISP, 2015) se han examinado detalladamente las secuencias de genomas completos y sus transcriptomas asociados de 40 especies animales (24 vertebrados, 10

de ellos primates incluido el humano, 12 especies de la mosca *Drosophila* y cuatro nematodos del género *Caenorhabditis*). El objetivo era encontrar en esos genomas genes “extraños” pertenecientes a otros grupos como bacterias, protistas u hongos, que pudieran haber sido incorporados mediante transferencia horizontal. Se trata de buscar genes que se parecen mucho más a genes de microorganismos que a genes de animales.

Los autores han identificado así cientos de estos genes “extraños” activos en animales, incluso en humanos, lo que sugiere que la transferencia horizontal de genes ha contribuido también a la evolución de los animales (CRISP, 2015). Esos genes “extraños” se habrían incorporado al genoma de los animales a lo largo de la evolución hace millones de años, en los primeros momentos de la evolución de los vertebrados, entre el ancestro común de los cordados y el de los primates. Son genes que en la actualidad tienen sobre todo funciones metabólicas, lo que sugiere que este fenómeno ha contribuido a la diversificación metabólica durante la evolución animal. La mayoría de estos genes “extraños” son de protistas y bacterias, aunque también los hay de hongos, plantas y arqueas. En humanos, por ejemplo, calculan que hay unos 145 de estos genes cuyo origen ha podido ser la transferencia horizontal.

9. Conclusión

Nuestro genoma tiene una longitud aproximada de unos 3.200 millones de pares de bases de DNA y contiene unos 20.500 genes. Un grano de arroz puede llegar a tener el doble de genes que nosotros. La diferencia entre la secuencia del DNA de un humano y un chimpancé es menos del 2%. Tenemos prácticamente la misma baraja de cartas que un chimpancé, pero jugamos muy diferente. Solo el 30% de nuestro DNA está relacionado con los genes, el resto es lo que se denominó DNA “basura”. Cada vez conocemos más la estructura y función de esa parte del genoma que no son genes. La cantidad de genes no es lo que importa, ni tampoco la secuencia del DNA. Lo esencial es la regulación, cómo y cuándo se expresa el genoma. Y ahí intervienen también los microorganismos. Durante cerca de 3.000 millones de años fueron los únicos pobladores del planeta (si incluimos los

eucariotas unicelulares), pero algunos de sus genes se han incorporado al genoma de los animales y a lo largo de millones de años han influido en su evolución. Esto sugiere que la evolución no es como un árbol del que brotan ramas ordenadas perfectamente lineales y separadas, si no que se asemeja más a uno de esos árboles del Amazonas cuyas raíces y ramas forman una maraña que sube y baja, se entremezclan y cruzan unas con otras. También los microorganismos, los virus y las bacterias, han tenido que ver en la configuración del genoma de los animales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGONI, L., GOLDEN, A., *et al.* (2012). Neandertal and Denisovan retroviruses. *Current Biology*, 22 (11): R437-R438.
- CRISP, A., BOSCHETTI, C., *et al.* (2015). Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes. *Genome Biology*, 16 (1): 50.
- FASCHING, L., KAPOPOULOU, A., *et al.* (2015). TRIM28 represses transcription of endogenous retroviruses in neural progenitor cells. *Cellular Reports*, 10 (1): 20-28.
- FESCHOTTE, C. & GILBERT, C. (2012). Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology. *Nature Review of Genetics*, 13 (4): 283-296.
- GÖKE, J., LU, X., *et al.* (2015). Dynamic transcription of distinct classes of endogenous retroviral elements marks specific populations of early human embryonic cells. *Cellular Stem Cell*, 16 (2): 135-141.
- GOLDSTONE, D.C., ROBERTSON, L., *et al.* (2010). Structural and functional analysis of prehistoric lentiviruses uncovers an ancient molecular interface. *Cellular and Host Microbe*, 8 (3): 248-259.
- KASSIOTIS, G. (2014). Endogenous retroviruses and the development of cancer. *Journal of Immunology*, 192 (4): 1343-1349.
- LEE, Y.N. & BIENIASZ, P.D. (2007). Reconstitution of an infectious human endogenous retrovirus. *PLoS Pathogens*, 3 (1): e10.
- LOKOSSOU, A.G., TOUDIC, C., *et al.* (2014). Implication of human endogenous retrovirus envelope proteins in placental functions. *Viruses*, 6 (11): 4609-4627.
- MALFAVON-BORJA, R., & FESCHOTTE, C. (2015). Fighting fire with fire: Endogenous retrovirus envelopes as restriction factors. *Journal of Virology*, pii: JVI.03653-14.
- YU, H.L., ZHAO, Z.K., *et al.* (2013). The role of human endogenous retroviral long terminal repeat sequences in human cancer. *International Journal of Molecular Medicine*, 32 (4): 755-762.