

Wirusy onkogenne w etiopatogenezie nowotworów zwierząt

Marcin Chodkowski¹, Joanna Brzezicka², Anna Golke¹, Anna Słońska¹, Joanna Cymerys¹

z Zakładu Mikrobiologii Katedry Nauk Przedklinicznych¹ oraz Zakładu Fizjologii Katedry Nauk Fizjologicznych² Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Stale rosnąca liczba zachorowań na nowotwory u ludzi i zwierząt, jak również brak efektywności stosowanych terapii nakłaniają do ciągłego poszukiwania czynników wywołujących choroby nowotworowe. Dowiedziono, że za zainicjowanie transformacji w komórce zdrowej mogą być odpowiedzialne wirusy. Według niektórych statystyk nawet 12% nowotworów ludzkich zawiera wirusowy materiał genetyczny (1, 2). Badanie zmian nowotworowych o etiologii wirusowej wydaje się niezwykle istotne, ponieważ często interakcja wirus – gospodarz wpływa na rezultat leczenia, szczególnie przy użyciu metod konwencjonalnych. Badanie transformacji nowotworowej wywołanej przez wirusy nie jest łatwe, chociażby z powodu braku odpowiednich modeli doświadczalnych, i głównie ukierunkowane jest na nowotwory ludzkie. Doniesień dotyczących onkogenezy wirusowej u zwierząt jest stosunkowo niedużo, dlatego niezbędne jest

prowadzenie badań, których efektem będzie konstruowanie i planowanie nowych terapii, uwzględniających relację komórki z wirusem, również w diagnostyce weterynaryjnej (2).

Onkogeneza wirusowa

Na skutek wirusowej transformacji dochodzi do zaburzenia funkcjonowania szlaków sygnałowych komórki. Konsekwencją tego są defekty cyklu komórkowego prowadzące do niekontrolowanych podziałów komórki. W komórkach prawidłowych po podziale komórkowym dochodzi do zatrzymania cyklu, a następnie komórka wchodzi w okres interfazy. Ponadto sygnały pochodzące z sąsiadujących komórek uniemożliwiają kolejne podziały. W przypadku komórek nowotworowych występuje utrata wrażliwości na zewnątrzpo pochodne sygnały o „braku miejsca”. Niekontrolowane podziały

Oncogenic viruses in the etiopathogenesis of animal tumors

Chodkowski M.¹, Brzezicka J.², Golke A.¹, Słońska A.¹, Cymerys J.¹, Division of Microbiology, Department of Predclinical Diseases¹, Division of Physiology, Department of Physiological Sciences², Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this paper was to give a concise review of important animal viruses with oncogenic properties. Viral oncogenesis is related to the unique genes that are directly and indirectly responsible for the neoplastic transformation of animal cell. Some oncogenes function after integration into host DNA and some up-regulate normal downstream host genes to cause neoplasm. The neoplastic transformation is multi step process that include initiation, promotion and mutations. Viral oncogenesis in animals and in humans is mediated by retroviruses, papovaviruses, adenoviruses, herpesviruses, hepadnaviruses and poxviruses. Here, major animal oncogenic retro and papillomaviruses were presented.

Keywords: viral oncogenesis, retroviruses, papillomaviruses.

transformowanych komórek powodują w konsekwencji utworzenie zwartej masy guza lub rozrostu z naciekiem na sąsiadujące tkanki. W procesie transformacji

nowotworowej u zwierząt biorą udział zarówno wirusy RNA, jak i DNA.

Za proces onkogenezy odpowiedzialne są onkogeny. Jak dotąd zidentyfikowano około 60 wirusowych onkogenów (viral oncogenes – v-*onc*), z czego najwięcej u przedstawicieli rodziny *Retroviridae*. Ponadto, oprócz onkogenów występujących u wirusów, wyróżnia się onkogeny komórkowe (cellular oncogenes – c-*onc*), protoonkogeny oraz geny supresorowe. Zmiany w wymienionych genach skutkują transformacją nowotworową. Protoonkogeny odpowiedzialne są za prawidłowy przebieg replikacji DNA, proliferacji i różnicowania się komórek. Aktywacja protoonkogenów następuje w wyniku mutacji punktowych, translokacji chromosomowych lub amplifikacji, co prowadzi do powstania onkogenów (3). Do protoonkogenów należy m.in. HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), którego nadmierna ekspresja i/lub amplifikacja występuje w przypadku takich nowotworów, jak rak sutka, jajnika i żołądka u ludzi. Występowanie mutacji w obrębie tego genu jest z reguły związane ze złym rokowaniem odnośnie do rozwoju choroby (4). Z kolei do zadań genów supresorowych należy kontrola replikacji DNA, poprzez kodowanie białek cyklu komórkowego. Przykładem genu supresorowego, który ulega mutacji w przypadku nowotworów, jest gen *TP53*. Białka p53, będące produktem zmutowanych genów, nie rozpoznają miejsc wiążących w DNA i nie mogą pełnić swojej funkcji strażnika genomu (5).

Jeżeli podczas zakażenia wirusowego dochodzi do integracji wirusowego materiału genetycznego z DNA gospodarza, skutkuje to ekspresją genów *v-*onc**. Produkty tych genów powodują utratę kontroli nad podziałami komórki, a także zahamowanie mechanizmów procesu apoptozy, co sprawia, że komórki nabywają cech komórek nowotworowych (3). Proces wirusowej onkogenezy u zwierząt i ludzi został dobrze poznany w zakażeniach retrowirusami i wirusami brodawczaków, a także wirusami poliomy i herpeswirusami u ludzi.

Wśród wirusów onkogennych u zwierząt najczęściej wymieniane są: wirus białaczki bydła (bovine leukemia virus – BLV), wirus białaczki kotów (feline leukemia virus – FeLV), wirusy białaczek ptaków, w tym wirus ptasiej mieloblastozy (avian myeloblastosis virus – AMV), wirus raka sutka myszy (mouse mammary tumor virus – MMTV), wirusy brodawczaków (papilloma virus – PV) oraz wirusy poliomy, jak wirusy SV40 i JC (6).

Retrowirusy

Najbardziej rozpowszechnioną grupą wirusów odpowiedzialnych za onkogenezę

u ssaków, ptaków i pozostałych kręgowców są retrowirusy. Rodzina *Retroviridae* jest podzielona na dwie podrodziny. W podrodzynie *Orthoretrovirinae* znajduje się sześć rodzajów: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gamma-retrovirus* i *Lentiretrovirus*. Retrowirusy są sferycznymi, jednoniciowymi RNA wirusami o średnicy 100–150 nm. W wirionie retrowirusów wyróżnia się część centralną, czyli rdzeń, oraz zewnętrznie położoną otoczkę ze specyficznymi, wirusowymi białkami przezbłonowymi (transmembrane – TM) i powierzchniowymi (surface – SU). Rdzeń składa się z kapsydu, zawierającego białka nukleokapsydu i białka kapsydu oraz z białkowej macierzy. Genom retrowirusów utworzony jest z dwóch kompletnych cząsteczek dodatnio spolaryzowanego, jednoniciowego RNA (ssRNA), połączonych wiązaniem wodorowym, które są ściśle związane z białkami nukleokapsydu. Genom większości retrowirusów jest podobnie zorganizowany i zawiera cztery podstawowe regiony: *gag* – kodujący białka nukleokapsydu (NC), kapsydu (CA) i macierzy (MA), *pol* – kodujący odwrotną transkryptazę (RT), RNazę H i integrazę (IN), *env* – kodujący wirusowe białka determinujące swoistość względem receptorów komórkowych, oraz *prt* – kodujący wirusową proteazę (PR). Genom wirusa jest oflankowany długimi sekwencjami powtórzonymi (long terminal repeats – LTRs). Dodatkowo, genom retrowirusa może zawierać onkogeny, geny *onc* (6).

Retrowirusy mogą powodować nowotworzenie poprzez transdukcję onkogeny lub mutagenезę insercyjną. W pierwszym przypadku retrowirus zawiera w swoim genomie gen *v-*onc** i powoduje szybką transformację nowotworową w zakażonych komórkach. Podczas replikacji retrowirusy mogą uzyskać sekwencje komórkowe na skutek błędów zachodzących w trakcie rekombinacji. Takie retrowirusy tracą część swojego genomu i do replikacji lub integracji potrzebują pomocy innych retrowirusów. Jeśli nabyty gen komórkowy jest protoonkogenem, czyli genem zaangażowanym w takie funkcje, jak utrzymanie homeostazy, kontrola wzrostu czy kaskady sygnałowe, to jego nadmierna ekspresja pod kontrolą silnych promotorów wirusowych może prowadzić do złośliwej transformacji. W takim przypadku do rozwoju nowotworu zwykle dochodzi bardzo szybko (6). Mutagenезa insercyjna polega na wbudowaniu się prowirusa w bliskim sąsiedztwie komórkowych protoonkogenów, przez co zaburzona zostaje ich normalna ekspresja i, w odróżnieniu od transdukcji onkogeny, jest to proces długotrwały. Integracja retrowirusa w sąsiedztwie komórkowego protoonkogeny może prowadzić do aktywacji tego genu przez promotory

lub elementy wzmacniające obecne w wirusowym LTR – jest to aktywacja typu *cis*. Niektóre retrowirusy kodują własne białka, głównie transaktywatory transkrypcji, które wykazują działanie onkogenne – jest to aktywacja typu *trans*. Inne mechanizmy, które mogą przyczyniać się do onkogenezy, obejmują bezpośrednią stymulację proliferacji komórek przez wirusowe białka *Env*, a także retrowirusową immunosupresję (6, 7).

Wirus białaczki bydła (bovine leukemia virus – BLV)

Wirus białaczki bydła jest przedstawicielem rodzaju *Deltaretrovirus*. Wirus ten powoduje enzootyczną białaczkę bydła (enzootic bovine leukosis, EBL) – rozwijającą się przez długi czas chorobę zakaźną. Do zakażenia wirusem dochodzi poprzez kontakt z zakażoną krwią, śliną, mlekiem lub nasieniem. BLV powoduje głównie chorobę u bydła, ale podatne na zakażenie są również małe przeżuwacze – owce i kozy. Komórkami docelowymi dla BLV są limfocyty B i, w mniejszym stopniu, makrofagi, monocyty oraz komórki dendrytyczne (8). Wyróżnia się trzy postacie kliniczne zakażenia: serologicznie pozytywne, ale bez limfocytozy (SP), serologicznie pozytywne z przewlekłą limfocytozą (PL) oraz białaczkę (9). Długi czas, jaki upływa między poszczególnymi stadiami choroby wskazuje na to, że BLV wpływa modulująco na funkcjonowanie układu immunologicznego gospodarza (10). Podobnie jak w przypadku zakażeń powodowanych przez inne retrowirusy, BLV może powodować długotrwałe zakażenie bezobjawowe, któremu towarzyszy niski poziom wirerii. Okres utajenia może trwać od roku do nawet 8 lat (9).

Wirus białaczki bydła powoduje jakościowe zmiany limfocytów B oraz limfocytozę. Na skutek nagromadzenia się niedojrzałych i zmienionych form limfocytów B może dochodzić do powstania guzów w węzłach chłonnych oraz w innych narządach, jak wątroba, śledziona, serce czy nerki. Proces onkogenezy wywołanej przez BLV jest wieloetapowy i ma cechy transaktywacji. Oprócz genów strukturalnych *gag*, *pol*, *env* i *prt*, w genomie BLV jest również region X zlokalizowany na końcu 3'. Region ten koduje szereg białek zaangażowanych w regulację ekspresji genów oraz niektórych funkcji wirusa: Tax, Rex, R3 i G4. Białko Tax jest transkrypcyjnym aktywatorem zwiększającym poziom syntezy wszystkich wirusowych mRNA. Drugą funkcją białka Tax jest uniemożliwienie komórek, które potwierdzono w warunkach *in vitro* (11). Co więcej, gdy protoonkogen *Ha-ras* współlistnieje z Tax, komórki ulegają pełnej transformacji i indukują rozwój

nowotworu po ich wstrzyknięciu do organizmu myszy (12). Z kolei białko G4 wykazuje transformujący potencjał w hodowli pierwotnych fibroblastów zarodkowych szczura, gdy ulega koekspresji z protoonkogenem *Ha-ras*. Takie ogniska transformacji w hodowlach komórkowych i powodują rozwój nowotworu u myszy. Delecja genów R3 i G4 znacząco zmniejsza rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie gospodarza (13).

Do rozwoju białaczki dochodzi tylko u 0,1 do 10% zakażonych zwierząt (11). BLV występuje u bydła na całym świecie i powoduje poważne straty ekonomiczne. Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko białaczce bydła. W dalszym ciągu jedyną skuteczną metodą walki z tą chorobą pozostaje eliminacja chorych zwierząt ze stada.

Wirus białaczki kotów (feline leukemia virus – FeLV)

Wirus białaczki kotów należy do rodzaju *Gammaretrovirus*. Odpowiedzialny jest za powstawanie chłoniaków i zaburzenia mieloproliferacyjne, jak niedokrwistość aplastyczna, a także głębokie niedobory odporności występujące u kotów domowych oraz dzikich kotowatych. FeLV występuje powszechnie u kotów na całym świecie i często w koinfekcji z FIV (feline immunodeficiency virus – koci wirus upośledzenia odporności), wywołuje koci AIDS. Duża liczba kotów jest trwale zakażona, są więc źródłem wirusa, co powoduje rozprzestrzenianie się choroby. Do transmisji egzogennej typu A wirusa dochodzi poprzez ślinę, płyny ustrojowe oraz krew. Typy B i C FeLV powstają na skutek rekombinacji egzogennej typu A z endogennymi sekwencjami retrowirusowymi, znajdującymi się w genomie kota. Transformacja nowotworowa komórek następuje na drodze mutagenyzy insercyjnej. Genom FeLV integruje się z genomem gospodarza w pobliżu protoonkogeny *myc*, w konsekwencji powodując jego nadekspresję, co skutkuje niekontrolowanymi podziałami komórkowymi. Dysfunkcje ze strony układu krwiotwórczego mogą pojawić się dopiero po paru latach od zakażenia wirusem (14). Jest też możliwe, że podłożem powstawania chłoniaków u kotów mogą być zakażenia herpeswirusami podobnymi do ludzkiego EBV (Epstein-Barr virus). EBV wykazuje tropizm do limfocytów B, komórek nabłonkowych oraz, w mniejszym stopniu, do limfocytów T (15). Pierwotne zakażenie tym wirusem u ludzi przebiega najczęściej w postaci mononukleozy zakaźnej lub zespołu przewlekłego zmęczenia (16).

Należy podkreślić, że udział FeLV w patogenezie nowotworów układu krwiotwórczego u kotów z roku na rok spada,

co jest konsekwencją stosowania szczepień ochronnych (14). Obecnie na rynku farmaceutycznym występują szczepionki inaktywowane, rekombinowane i z podjednostek (17).

Wirus ptasiej mieloblastozy (avian myeloblastosis virus – AMV)

Wirusy białaczek ptaków należą do rodzaju *Alpharetrovirus* i powodują rozwój nowotworów u różnych gatunków gospodarzy. Powszechne są zakażenia u drobiu, które szerzą się horyzontalnie lub pionowo, przez jajo. Ważnym retrowirusem ptaków jest wirus ptasiej mieloblastozy (avian myeloblastosis virus – AMV). AMV jest czynnikiem etiologicznym ostrej białaczki szpikowej, która pojawia się już po krótkim czasie latencji wirusa u kurcząt (18).

Dokładny mechanizm onkogenezy zależnej od AMV nadal stanowi przedmiot badań. Onkogeneza z udziałem AMV polega na transdukcji onkogeny lub jest spowodowana mutagenazą insercyjną. W genomie AMV przy końcu 3' znajduje się bowiem onkogen *v-myb* (*myb* – myeloblastosis). Ekspresja *v-myb* przyczynia się do zaburzenia różnicowania i wzrostu komórek krwiotwórczych. Sugeruje się, że gen *v-myb* i gen *mim-1* poddawane są koekspresji. Gen *mim-1* charakterystyczny jest dla granulocytów obojętnochłonnych, w których ulega ekspresji na wysokim poziomie. Produktem tego genu jest acetylotransferaza, która być może uczestniczy w procesie zapalnym zależnym od granulocytów obojętnochłonnych (19).

Wirus nowotworu/raka sutka myszy (mouse mammary tumor virus – MMTV)

Wirus raka sutka myszy zaliczany jest do rodzaju *Betaretrovirus*. Został odkryty już w 1930 r. i nadal stanowi istotny model badawczy dla nowotworów sutka u kobiet. Do zakażenia dochodzi na skutek transmisji wirusa wraz z mlekiem matki. Wirus wykazuje tropizm do komórek nabłonkowych gruczołu sutkowego, a także do limfocytów B oraz do komórek dendrytycznych, które ułatwiają wirusowi transport do tkanki gruczołu sutkowego (20). Uczestniczy w tym białko o charakterze superantygeny, kodowane przez dodatkowy gen *sag* w regionie *env*. Ekspresja tego białka przez zakażone limfocyty B powoduje ich ekspansję klonalną i ułatwia rozprzestrzenienie zakażenia. MMTV indukuje proces kancerogenezy poprzez integrację swojego prowirusa z genomem gospodarza oraz aktywację onkogenów komórkowych (21).

U niektórych szczepów myszy laboratoryjnych występują w genomie defektywne,

endogenne prowirusy MMTV. Jeżeli zawierają gen *sag*, wówczas zwierzęta nie są wrażliwe na zakażenie egzogennym MMTV, bowiem limfocyty T, które stymulują proliferację zakażonych limfocytów B, u myszy tych szczepów usuwane są podczas dojrzewania w grasicy (6). MMTV stał się istotnym czynnikiem do poszukiwania podobnego wirusa w nowotworach sutka u kobiet. W badaniach na hodowlach komórkowych wykazano możliwość zakażenia ludzkich komórek nabłonkowych przez MMTV. Jak dotąd jednak nie udało się powiązać onkogenezy wirusowej z etiologią raka sutka u ludzi (22).

Wirusy brodawczaków (papilloma viruses – PVs)

Papilomawirusy są czynnikiem etiologicznym wielu chorób skóry u zwierząt i ludzi. Są to małe dsDNA wirusy, które replikują się w keratynocytach. Są odpowiedzialne za powstawanie zmian brodawkowatych i brodawczaków, m.in.: brodawczacy strzyków u krów, brodawczacy skóry u bydła, brodawczacy jamy ustnej u psów, a także odpowiadają za tworzenie guzów sarkoidowych u koni i występowanie raka przełyku u bydła. Wirusy te należą do rodziny *Papillomaviridae*, którą podzielono na 17 rodzajów.

Wśród ludzkich papilomawirusów (human papillomaviruses – HPV) wyróżnia się grupę niskiego oraz wysokiego ryzyka onkogenego. Do pierwszej zaliczane są HPV-6 i HPV-11, które przyczyniają się do tworzenia kłykciny kończystych w obrębie narządów płciowych. Drugą grupę stanowią HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-35 oraz HPV-5, które odpowiedzialne są za rozwój raka szyjki macicy (23; 24).

Cały proces replikacji wirusowej odbywa się w jądrze komórkowym. W mechanizmie transformacji nowotworowej wszystkich papilomawirusów uczestniczą białka wirusowe E6 i E7. Te onkoproteiny łączą się z produktami anty-onkogenów komórkowych, pRB (retinoblastoma protein, białko retinoblastomy) i p53, powodując ich degradację i w konsekwencji zatrzymanie apoptozy, intensywną proliferację komórek oraz replikację DNA (23). W przypadku typów HPV o niskim potencjale onkogenym nie dochodzi do zniszczenia anty-onkogenów komórkowych. Białka E6 i E7 HPV powodują immortalizację komórek, co jest czynnikiem sprzyjającym nagromadzeniu mutacji i prowadzi do powstania nowotworu (25).

W medycynie weterynaryjnej ważnym wirusem onkogenym jest BPV (bovine papillomavirus). Szczególnie często wymieniany jest typ 4 BPV odpowiedzialny za powstawanie raka przełyku bydła oraz typ 2, któremu przypisuje się

udział w powstawaniu nowotworu pęcherza moczowego. Z kolei za powstawanie sarkoidów u koni odpowiedzialne są typ 1 i 2 BPV, zaliczane do rodzaju *Deltapapillomavirus*. Pomimo niskiej złośliwości, sarkoidy jako nowotwory skóry koni utrudniają użytkowanie zwierząt i powodują straty ekonomiczne (26). Istnieniu przypuszczają, że papilomawirusy odgrywają również rolę w inicjacji procesu nowotworowego u psów i kotów, szczególnie w przypadku nowotworów płaskonabłonkowych (23).

Wirusy poliomy (polyomavirus JC, JCV)

Wirus poliomy JC jest ludzkim dsDNA wirusem zaliczanym do rodziny *Polyomaviridae*. Szacuje się, że ponad 80% populacji jest zakażone tym wirusem. Jest on głównym czynnikiem etiologicznym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (progressive multifocal leukoencephalopathy – PML), występującej na skutek immunosupresji pacjentów podczas koinfekcji HIV, u biorców przeszczepów, czy podczas leczenia chorób autoimmunologicznych (27). Pierwszy kontakt z wirusem ma najczęściej miejsce w dzieciństwie, poprzez migdałki podniebienne lub układ pokarmowy. Zakażenie pierwotne ma przebieg łagodny i wirus przechodzi w trwający całe życie stan latencji, podczas którego może lokalizować się w mózgu, w okolicy migdałków podniebnych, w nerkach oraz w leukocytach (28). Jego potencjał onkogeny, choć wielokrotnie potwierdzany, nie został do końca wyjaśniony. Najważniejszą rolę w onkogenezie JCV pełni wczesne białko, antygen T wirusa. Może mieć ono funkcje ATPazy, helikazy, α -polimerazy i może łączyć się z DNA, co skutkuje oddziaływaniem podczas replikacji DNA komórkowego. Co więcej, może oddziaływać inaktywując na białko p53 i białka pRb, najważniejsze supresorowe białka przeciwnowotworowe. Wirusowy antygen T może też wywierać działanie onkogenne, przynajmniej częściowo, poprzez zakłócenie ścieżki sygnałowej Wnt i akumulację w cytoplazmie nieufosforylowanej i stabilnej β -kateniny. β -katenina ulega translokacji do jądra i wzmacnia ekspresję genu *c-myc*, a także innych genów regulujących cykl komórkowy (29).

Dobrze poznanym zwierzęcym poliowirusem jest małpi wirus wakuolizujący 40 (simian virus 40 – SV40). Jego działanie onkogenne ma również związek z antygenem wirusowym T, który inaktywuje p53, najważniejsze białko przeciwnowotworowe komórki (30).

Materiał genetyczny wirusa JC znajduje się w guzach ośrodkowego układu

nerwowego, utworzonych z oligodendrocytów i astrocytów, do których to komórek JCV wykazuje tropizm. Niektóre badania sugerują, że JCV może być odpowiedzialny także za rozwój raka jelita (30). Z punktu widzenia medycyny weterynaryjnej, interesujące wydaje się, że w badaniach na zwierzętach doświadczalnych wykazano zdolność JCV do transformacji nowotworowej u małych gryzoni, w tym u chomików, szczurów oraz u dwóch gatunków małp *Saimiri sciureus* i *Aotus virgatus* (30).

Podsumowanie

Rozpowszechnienie wiedzy na temat zakażeń wirusami onkogennymi wśród lekarzy weterynarii jest ważne ze względu na profilaktykę tych zakażeń oraz na ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych u naturalnych gospodarzy. Dotyczy to zwłaszcza retrowirusów. Wiele retrowirusów zwierzęcych może zakażać komórki ludzkie w hodowlach *in vitro*, jednak jak dotąd nie stwierdzono, aby mogły one wywołać chorobę u ludzi. Badania nowotworów wywołanych przez retrowirusy pozwalają coraz lepiej poznawać i rozumieć procesy patogenezę nowotworową na poziomie molekularnym. Badanie onkogenezy wirusowej pozwala coraz lepiej rozumieć mechanizmy regulacji cyklu komórkowego, a tym samym umożliwia opracowanie lepszych interwencji terapeutycznych w chorobach nowotworowych o etiologii wirusowej.

Piśmiennictwo

- Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V.: A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009, **10**, 321–322.
- Mesri E. A., Fingleton M. A., Munger K.: Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host & Microbe.* 2014, **15**, 266–282.
- Bishop J.M.: Molecular themes in oncogenesis. *Cell.* 1991, **64**, 235–248.
- Bar J., Wąsikiewicz D.: HER2/NEU – od badań podstawowych do implikacji klinicznych. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003, **12**, 97–103.
- Szytyler K., Kiwerska K., Rydzanicz M., Kruszyna Ł., Zemeduch T., Jagodziński P.: Mutacje supresorowego genu przeciwnowotworowego TP53 w nowotworach tytoniozależnych. *Przeg. Lek.* 2009, **66**, 603–607.
- Burmeister T.: Oncogenic retroviruses in animals and humans. *Rev. Med. Virol.* 2001, **11**, 369–380.
- Maeda N., Fan H., Yoshikai Y.: Oncogenesis by retroviruses: old and new paradigms. Reviews in medical virology. *Rev. Med. Virol.* 2008, **18**, 387–405.
- Kabeya H., Ohashi K., Onuma M.: Host Immune Responses in the Course of Bovine Leukemia Virus Infection. *J. Vet. Med. Sci.* 2001, **63**, 703–708.
- Kabeya H., Ohashi K., Sugimoto C., Onuma M.: Bovine leukemia virus envelope peptides cause immunomodulation in BALB/c mice. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1999, **68**, 39–48.
- Schwartz I., Levy D.: Pathobiology of bovine leukemia virus. *Vet. Res.* 1994, **25**, 521–536.
- Twizere J.C., Kerkhofs P., Burny A., Portetelle D., Kettmann R., Willems L.: Discordance between bovine leukemia virus tax immortalization in vitro and oncogenicity in vivo. *J. Virol.* 2000, **74**, 9895–9902.

- Kerkhofs P., Heremans H., Burny A., Kettmann R., Willems L.: In vitro and in vivo oncogenic potential of bovine leukemia virus G4 protein. *J. Virol.* 1998, **72**, 2554–2559.
- Florins A.F., Gillet N., Asquith B., Boxus M., Berteaux, C., Twizere J.C., Urbain P., Vandermeers F., Debacq C., Sanchez-Alcaraz M.T., Schwartz-Cornil L., Kerkhofs P., Jean G., Théwis A., Hay J., Mortreux F., Wattel E., Reichert M., Burny A., Kettmann R., Bangham C., Willems L., Schwartz-Cornil I.: Cell dynamics and immune response to BLV infection: a unifying model. *Front. Biosci.* 2007, **12**, 1520–1531.
- Jarrett O., James C.N.: Feline leukaemia virus. *eLS.* 2012.
- Young L.S., Rickinson A.B.: Epstein Barr Virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer.* 2004, **4**, 757–768.
- Stefańko E., Wróbel T.: Etiopatogeneza infekcyjna chłoniaków. *Hematologia.* 2010, **1**, 288–295.
- Iwan E., Szczotka M., Kuźmak J.: Retrowirusy i ich znaczenie w zakażeniach zwierząt. *Życie Wet.* 2015, **90**, 85–90.
- Perbal B.: Avian myeloblastosis virus (AMV): only one side of the coin. *Retrovirology.* 2008, **5**, 49.
- Burk O., Mink S., Ringwald M., Klempner K. H.: Synergistic activation of the chicken mim-1 gene by v-myb and C/EBP transcription factors. *EMBO J.* 1993, **12**, 2027.
- Ross S.R.: Mouse mammary tumor virus molecular biology and oncogenesis. *Viruses.* 2010, **9**, 2000–2012.
- Callahan R., Smith G.H.: Common integration sites for MMTV in viral induced mouse mammary tumors. *J. Mammary Gland Biol.* 2008, **13**, 309–321.
- Ross S.R., Schofield J.J., Farr C.J., Bucan M.: Mouse transferrin receptor 1 is the cell entry receptor for mouse mammary tumor virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002, **99**, 12386–12390.
- Szczerba-Turek A., Szweida W., Siemionek J., Platt-Samoraj A., Bancercz-Kisiel A., Teodorowski P.: Molekularne mechanizmy nowotworzenia Papillomaviridae u zwierząt i ludzi. *Med. Weter.* 2007, **63**, 1045–1048.
- Bansal A., Singh M.P., Rai B.: Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2016, **6**, 84.
- Zur Hausen H.: Papillomaviruses in human cancers. *Proc. Assoc. Am. Physicians.* 1999, **111**, 581–587.
- Marti E., Lazary S., Antczak D. F., Gerber, H.: Report of the first international workshop on equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 1993, **25**, 397–407.
- Tuccori M., Focosi D., Blandizzi C., Pelosini M., Montagnani S., Maggi F., Pistello M., Antonioli L., Fornai M., Pepe P., Rossi, G., Petrini M.: Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencephalopathy. *The Oncologist.* 2010, **15**, 1214–1219.
- Daniel A.M., Frisque R.J.: Transcription initiation sites of prototype and variant JC virus early and late messenger RNAs. *Virology.* 1993, **194**, 97–109.
- Reiss K., Khalili K.: Viruses and cancer: lessons from the human polyomavirus, JCV. *Oncogene.* 2003, **22**, 6517–6523.
- Maginnis M.S., Atwood W.J.: JC virus: an oncogenic virus in animals and humans? *Semin. Cancer Biol.* 2009, **19**, 261–269.
- Theodoropoulos G., Panoussopoulos D., Papaconstantinou I., Gazouli M., Perdiki M., Bramis J., Lazaris A.C.: Assessment of JC polyoma virus in colon neoplasms. *Dis. Colon Rectum.* 2005, **48**, 86–91.