

DOI: 10.13376/j.cbls/2014137

文章编号: 1004-0374(2014)09-0955-07

# 内源性逆转录病毒生物学功能及与肿瘤的关系

武元峰<sup>1</sup>, 栾洋<sup>1,2\*</sup>

(1 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025)

**摘要:** 内源性逆转录病毒 (endogenous retrovirus, ERV) 是在生物进化过程中外源性逆转录病毒感染宿主生殖细胞, 继而整合入基因组而被后代遗传下来的产物。虽然之前被认为是垃圾 DNA 序列, 但越来越多的研究表明, ERV 不但有着重要的生理功能, 如参与胎盘的形态发生和抑制外源性逆转录病毒的感染等, 还可能与某些疾病, 如肿瘤的发生相关。主要围绕人和小鼠中的内源性逆转录病毒, 就其生物学功能以及与肿瘤的关系作一简要综述。

**关键词:** 内源性逆转录病毒; 功能; 胎盘发生; 肿瘤; 标志物

**中图分类号:** R373.9; R730.231 **文献标志码:** A

## Perspectives in endogenous retroviruses: biological functions and implications in cancer

WU Yuan-Feng<sup>1</sup>, LUAN Yang<sup>1,2\*</sup>

(1 Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China;

2 School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** Endogenous retrovirus (ERV) sequences represent relics of ancestral exogenous retrovirus infection of germ-line cells during evolution. ERVs were once thought to be junk DNA sequences. However, a growing number of studies have shown that ERVs play important physiological roles, including mammalian placental development and suppression of infection of exogenous retrovirus. In addition, ERVs have been implicated in certain diseases such as cancer. This review, focusing on the human and mouse ERVs, summarized the biological functions of ERVs as well as its relationship with cancer.

**Key words:** endogenous retrovirus; function; placental development; cancer; biomarker

### 1 内源性逆转录病毒概述

内源性逆转录病毒 (endogenous retrovirus, ERV) 起源于生物进化过程中外源性逆转录病毒对宿主生殖细胞的感染和整合, 继而通过孟德尔遗传方式被后代遗传下来, 存在于所有脊椎动物的基因组中。在人和小鼠基因组中 ERV 分别约占 8% 和 10%<sup>[1-4]</sup>。完整的 ERV 前病毒具有与外源性逆转录病毒类似的 5'LTR-gag-pol-env-3'LTR (LTR: long terminal repeat, 长末端重复序列; gag: 编码衣壳蛋白; pol: 编码逆转录酶、蛋白酶和整合酶等; env: 编码包膜蛋白) 的结构<sup>[5]</sup>。

ERV 是逆转座子的一种, 可以通过转座作用

增加其在基因组中的拷贝。ERV 按照其与外源性逆转录病毒的相似性分为 3 大类, 应用系统进化分析方法进一步将每一类分为若干个家族<sup>[5-7]</sup>, 小鼠和人中 ERV 的主要家族成员如表 1 所示。目前对 HERV 的研究多集中在 HERV-W、HERV-K 和 HERV-H 家族。HERV-W 是人类基因组中必不可少的家庭成员, 其 env 基因编码的包膜蛋白在胎盘的形态发生中发挥关键作用。HERV-K 是 HERV 中最年轻, 且唯一一个具有完整前病毒序列的家庭成员, 其在人

收稿日期: 2014-06-27; 修回日期: 2014-07-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(20807045/B070701)

\*通信作者: E-mail: yluan@sjtu.edu.cn

类基因组中处于活跃状态,多被认为与肿瘤的发生相关。HERV-H在人类基因组中的数量最多,其编码的包膜蛋白具有免疫抑制活性。

## 2 ERV的生物学功能

由于正选择压力的存在,一些对宿主有益的ERV在进化过程中被保留下来,发挥着重要的生物学功能。

### 2.1 参与胎盘的形态发生及母胎免疫耐受

在已报道过的ERV的生物学效应中,ERV编码的包膜蛋白参与了哺乳动物胎盘的形态发生,这是其最重要的生物学功能之一<sup>[8]</sup>。Mi等<sup>[9]</sup>首次发现由人内源性逆转录病毒(human endogenous retrovirus, HERV) HERV-W家族编码的一个包膜蛋白syncytin-1特异地在胎盘合体滋养层高表达,在体外多种细胞系中具有细胞融合作用,且抗syncytin-1的抗血清可以抑制人滋养层细胞系的融合特性,提示syncytin-1可能参与了胎盘的形态发生。随后Blaise等<sup>[10]</sup>通过生物信息学方法对人类全基因组进行扫描,寻找具有编码完整包膜蛋白能力的HERV元件时,发现了另一个由HERV-FRD家族编码的包膜蛋白syncytin-2,该蛋白同样在体外具有细胞融合作用,特异地在胎盘高表达。随后在小鼠中也发现了与syncytin-1和syncytin-2有相似表达特异性和细胞融合功能的包膜蛋白syncytin-A和syncytin-B<sup>[11]</sup>。Dupressoir等<sup>[12-13]</sup>利用syncytin-A敲除、syncytin-B敲除和双基因敲除小鼠模型,首次在体内确切地证实了syncytin在小鼠胎盘的形态发生中起着至关重要的作用。

ERV编码的部分包膜蛋白除具有一定的融合作用,还包含有一段约20个氨基酸组成的免疫抑制结构域。Mangeney等<sup>[14]</sup>将过量表达syncytin-1或syncytin-2的肿瘤细胞异种移植到免疫成熟的小鼠中,发现只有syncytin-2具有免疫抑制活性,并推测这种免疫抑制活性与母体怀孕期间对胎儿的免疫耐受相关。

### 2.2 抑制外源性逆转录病毒的感染

逆转录病毒的Env蛋白通过识别宿主细胞表面相应的受体,参与病毒对宿主细胞的吸附和感染。HERV-W的Env蛋白可以介导有RDR受体(RD-114 and type D retrovirus receptor)表达的细胞的融合,而脾坏死病毒(spleen necrosis virus, SNV)是一种依赖RDR受体而感染宿主细胞(如犬骨肉瘤细胞D-17)的外源性逆转录病毒。过表达HERV env蛋白的D-17细胞对SNV病毒的感染有很强的抵抗作用,而对鼠白血病病毒的感染则基本无抵抗<sup>[15]</sup>。同样地,研究者在动物模型中也发现了类似的现象。外源性绵羊肺腺瘤病毒(exogenous jaagsiekte sheep retrovirus, exJSRV)是一种能够引起绵羊肺部腺瘤的逆转录病毒,在绵羊中还存在着一种与之相对应的内源性绵羊肺腺瘤病毒(endogenous JSRV, enJSRV)。在高表达enJSRV的细胞系中,JSRV的感染性大大降低<sup>[16]</sup>。上述研究表明,ERV的Env蛋白可以抑制与之识别相同受体的外源性逆转录病毒的感染,这一过程可能是通过受体干扰机制来完成的。

### 2.3 调节宿主基因的表达

逆转录病毒的LTR通常具有启动子或增强子的活性,诸多研究表明ERV可作为顺式作用元件调控其插入位点附近的宿主基因的表达<sup>[17]</sup>。Wang等<sup>[18]</sup>通过生物信息学方法对HERV的LTR中的p53结合位点进行了系统的分析,同时进行文献调研并用实验加以验证,首次报道了目前已知的p53结合位点中有超过1/3由ERV的LTR贡献,同时这些LTR能够以p53依赖的方式调控其插入位点附近的宿主基因的表达。OCT4和NANOG是胚胎干细胞的重要调控因子,这两个转录因子的结合位点有1/4由包含ERV在内的转座子贡献<sup>[19]</sup>。这些研究结果提示,HERV可以通过其LTR丰富宿主细胞转录因子的调控网络。人TP63基因上游插入的ERV9片段提供强启动子活性,使得睾丸中特异性高表达一种独特的p63同源异构体,在维持生殖细胞基因组稳定性中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。另外,HERV-E

表1 小鼠和人ERV的分类

ERV类别	家族成员
小鼠ERV	I MuLV (murine leukemia virus)、MuRRS (murine retroviral-related sequence)、GLN、VL30
	II IAP (intracisternal A-type particles)、MMTV (mouse mammary tumor virus)、MusD/ETn
	III MuERV-L、MaLR (mammalian apparent LTR retrotransposons)
人ERV	I HERV-H、HERV-F、HERV-W、HERV-R、HERV-P、HERV-E、HERV-T、HERV-I、HERV-FRD
	II HERV-K
	III HERV-L、HERV-S、HERV-U

元件提供增强子活性, 调控其插入位点附近淀粉酶基因的表达式, 使得唾液腺能够特异性地表达淀粉酶<sup>[21]</sup>。脯氨酸脱氢酶 *PRODH* 调节脯氨酸代谢, 是维持中枢神经系统正常工作的重要分子。2013年, *Suntsova* 等<sup>[22]</sup> 在人 *PRODH* 基因附近发现一段 HERV 元件——*hsERV<sub>PRODH</sub>*, 当其处于低甲基化状态时, 发挥增强子作用, 结合转录因子 *SOX2*, 上调 *PRODH* 在海马体中的表达。

值得注意的是, 由于 ERV 的插入具有随机性和不确定性, 尽管一部分 ERV 对宿主产生有益的生物学效应, 而在自然选择的压力下被保留下来, 大部分由 ERV 插入所带来的影响附近基因表达的反应并不是十分有利的。近年来的研究表明, ERV 可能与多种疾病如肿瘤和包括类风湿性关节炎和红斑狼疮在内的自身免疫性疾病的发生发展相关<sup>[23-24]</sup>。

### 3 ERV与肿瘤

ERV 作为一种重复序列在基因组中的大量存在使得宿主细胞进化出一种机制来抑制 ERV 的表达, 尤其表现在胚胎发育早期阶段<sup>[25]</sup>。在正常细胞中, 大部分情况下 ERV 的表达被沉默 (特例如上述胎盘特异表达的 *syncytin* 除外), 这一过程主要受表观遗传调控, 包括 LTR 区域的 DNA 甲基化和组蛋白修饰等<sup>[25-28]</sup>; 但是当表观遗传调控失衡, ERV 异常高表达, 则可能参与了肿瘤的发生和发展<sup>[7,24,29-31]</sup>。

#### 3.1 小鼠ERV与肿瘤的关系

目前认为与肿瘤直接相关的小鼠 ERV 包括内源性鼠白血病病毒和内源性小鼠乳腺肿瘤病毒, 前者可以在 AKR 小鼠中诱发白血病, 而后者可以在 GR 小鼠中诱发乳腺肿瘤。这两种 ERV 都存在与之相对应的能够诱发肿瘤的外源性逆转录病毒, 且内源性的前病毒序列具有能够编码完整蛋白并形成感染性病毒颗粒的能力。形成的感染性病毒颗粒继而感染新的细胞, 通过插入突变或抑制宿主的免疫反

应而诱发肿瘤<sup>[32]</sup>。

#### 3.2 HERV与肿瘤的相关性

越来越多的研究表明, 人类多种肿瘤组织和肿瘤细胞系中 HERV 高表达<sup>[33-35]</sup>, 电离辐射<sup>[36]</sup>、紫外线<sup>[37]</sup>和 DNA 损伤化合物<sup>[38]</sup>等均可以诱导 ERV 的表达, 提示 HERV 与肿瘤存在着某种相关性, 如表 2 所示。需要指出的是, 尽管小鼠 ERV 能够诱发肿瘤已经非常明确, 目前并没有直接充分的证据表明 HERV 与人类肿瘤具有明确的因果关系, 因此, 区分这种 HERV 在肿瘤组织中的高表达只是一种相关, 还是诱发肿瘤的病因仍需要更多的实验结果来加以解释和阐述。

#### 3.3 ERV诱发肿瘤的可能的机制

##### 3.3.1 编码病毒癌蛋白

HERV-K 家族编码两个病毒癌蛋白 *Rec* 和 *Np9*, 这两种蛋白均可与一种抑癌基因 *PLZF* (promyelocytic leukemia zinc finger) 编码的蛋白质产物相互作用, 使其丧失对原癌基因 *c-myc* 的转录抑制作用, 从而促进细胞转化和成瘤<sup>[41-42]</sup>。*Galli* 等<sup>[43]</sup> 通过转基因小鼠模型发现, 诱导表达 *Rec* 的小鼠出现生殖细胞发育紊乱, 且在大约第 19 周时在原位出现类似于人类精原细胞瘤的早期损伤和变化。雄激素受体 *AR* 被认为与前列腺癌的发生发展相关, 其活性受睾丸锌指蛋白 *TZFP* 负调控。最近的研究指出, *Rec* 可以和 *TZFP*、*AR* 三者形成复合物, 减弱 *TZFP* 对 *AR* 的抑制作用, 继而增强 *AR* 的转录活性<sup>[44]</sup>。此外, *Rec* 还可以和 *AR* 的另一个负调节因子 *hSGT* 结合, 两者结合导致 *AR* 的转录活性显著上升<sup>[45]</sup>。*Np9* 蛋白还能激活多种与细胞增殖相关的信号通路, 包含 *ERK*、*Akt*、*Notch1* 和  $\beta$ -*catenin*, 并促进淋巴瘤细胞的体内体外生长<sup>[46]</sup>。

##### 3.3.2 插入突变(insertional mutagenesis)

插入突变即 ERV 作为顺式元件调控或改变其插入位点附近的宿主基因的正常表达, 是小鼠 ERV

表2 HERV与肿瘤的相关性<sup>[34-35, 39-40]</sup>

HERV家族	相关肿瘤类型	HERV与肿瘤相关的实验证据
HERV-K	黑色素细胞瘤	存在病毒颗粒, 表达Env、Rec、Np9蛋白
	卵巢癌	表达Gag、Env蛋白
	乳腺癌	存在游离RNA和病毒颗粒
	前列腺癌	表达Gag蛋白
	淋巴瘤	存在游离RNA和类病毒颗粒
	睾丸生殖细胞瘤	患者血清中含有抗Gag或Env的抗体, 表达Rec、Np9蛋白
HERV-W	乳腺癌、子宫内膜癌、星形细胞瘤	表达Env蛋白

诱发肿瘤的主要机制之一<sup>[39,47]</sup>。小鼠 ERV 通过形成感染性病毒颗粒感染新的细胞,继而在宿主细胞中产生更多的新的插入位点,改变其附近基因的表达,如激活癌基因、抑制抑癌基因的表达或形成异常剪切产物等,从而诱发肿瘤。HERV 的 LTR 也有着类似的生物学效应<sup>[48]</sup>。人类多效生长因子 (pleiotrophin, PTN) 由原癌基因编码,可促进细胞生长,其表达受到严格的调控。但在其 5' 非翻译区与编码区之间插入的 HERV 片段赋予了 PTN 额外的滋养层特异的启动子,该启动子使得 PTN 特异地 在胎盘组织和滋养层细胞来源的绒毛膜癌细胞系中表达<sup>[49]</sup>。这提示 HERV 插入导致的 PTN 特异地 在滋养层细胞高表达,可能与人绒毛膜癌细胞的恶性生长有关。霍奇金淋巴瘤细胞的基因组中人 MaLR 家族的 LTR 由于表观遗传调控障碍,被异常激活,启动子活性增强,导致下游的癌基因 *CSF1R* 高表达,该基因编码髓细胞特异的集落刺激因子 1 受体 (colony-stimulating factor 1 receptor, *CSF1R*),是霍奇金淋巴瘤细胞的生长和存活的关键分子。这一研究结果提示该 LTR 的异常激活与人淋巴瘤的发病有关<sup>[50]</sup>。尽管目前在人中还没有发现具有形成感染性病毒颗粒能力的 HERV<sup>[39]</sup>,HERV-K 最近首次被证实除 RNA 基因组外,还存在逆转录 DNA (RT-DNA) 基因组,且含有 RNA 基因组或 RT-DNA 基因组的病毒都具有感染能力。这一结果为在 人中发现具有形成感染性病毒颗粒能力的 HERV 提供了新的思路<sup>[51]</sup>。

### 3.3.3 免疫逃逸

如前面所述,ERV 编码的 Env 蛋白具有一定的免疫抑制活性,可能参与了母胎免疫耐受,是一种对宿主有益的生物学效应。但另一方面,如果其在肿瘤细胞中异常高表达,则可能导致肿瘤细胞的免疫逃逸。过量表达 Moloney 鼠白血病病毒或 HERV-H 的 Env 蛋白的鼠肿瘤细胞移植到免疫成熟的小鼠中并没有被免疫排斥,而对照肿瘤细胞移植后则会被宿主小鼠排斥,不能形成肿瘤<sup>[52-53]</sup>。类似地,B16 鼠黑色素瘤细胞由于自发性地高表达内源性黑色素瘤相关逆转录病毒 MeLARV,移植到免疫成熟小鼠中不会被宿主排斥。利用 RNA 干扰技术降低 MeLARV 表达水平后,B16 细胞移植到免疫成熟小鼠中被排斥。而在 MeLARV 敲减的 B16 细胞中重新过表达 MeLARV 的 Env 蛋白可以部分地逆转上述排斥反应<sup>[54]</sup>。HERV-H 编码的 Env 蛋白免疫抑制结构域由 17 个氨基酸组成。人工合成的 H17 多肽

能够诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,上调 CCL19 表达,CD271<sup>+</sup> 免疫调节细胞增加。沉默 HERV-H、CCL19 或清除 CD271<sup>+</sup> 细胞显著提高免疫应答,并伴随肿瘤消退<sup>[55]</sup>。这些研究提示,ERV 的 Env 蛋白介导了肿瘤细胞的免疫逃逸。

### 3.3.4 具有正常生理功能的 ERV 编码蛋白的异常表达

细胞中原本具有正常生理功能的基因一旦表达失控,可能会引起多种疾病的发生,如原癌基因的异常激活与肿瘤的关系。类似地,ERV 中原本对宿主有益的蛋白在表达异常时也可能产生有害的生物学效应。如前面所述,syncytin-1 正常情况下在胎盘特异高表达,而在其他组织中不表达。但在人乳腺癌和子宫内膜癌的组织中均检测到了 syncytin-1 的表达。体外试验提示这种异常表达促进了乳腺癌细胞与内皮细胞或子宫内膜癌细胞之间的融合<sup>[56-57]</sup>,而这种细胞融合可能改变了肿瘤细胞的生物学特性从而促进其生长<sup>[58]</sup>。

### 3.4 HERV 作为肿瘤的诊断、预后标志物

基于 HERV 在多种肿瘤中高表达的特性,一些 HERV 有潜力成为肿瘤诊断或预后的生物标志物。前列腺癌患者血清中抗 HERV-K Gag 蛋白的抗体水平与癌症分级和患者的生存率显著相关<sup>[59]</sup>。前列腺癌患者外周血单核细胞中 HERV-K 家族 *gag* 的 mRNA 表达水平显著高于健康人,尤其表现在老年和吸烟人群<sup>[60]</sup>。血清 PSA 检测是目前通用的筛查前列腺癌的方法,由于该方法的敏感性随年龄的升高而降低,作者提出结合 HERV-K 表达水平和血清 PSA 两种检测方法,将能提高前列腺癌筛查的准确度。此外,乳腺癌患者乳腺组织中 HERV-K 家族 Env 蛋白的表达水平与肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移正相关,与总生存率负相关<sup>[61]</sup>。患有乳腺导管原位癌或 I 期乳腺癌的患者血清中 HERV-K 的 mRNA 表达水平和抗 HERV-K 抗体的滴度显著高于正常人群,且在发生转移的乳腺癌患者中高于未发生转移的患者,提示其可以作为早期乳腺癌诊断的血清生物标志物<sup>[62]</sup>。

### 3.5 ERV 作为肿瘤免疫治疗的靶点

基于上述 HERV 与肿瘤的机制研究,一些靶向 HERV 的肿瘤免疫治疗方法被提出并验证<sup>[63]</sup>。2012 年,Wang-Johanning 等<sup>[64]</sup>首次发现抗 HERV-K Env 蛋白的抗体可以体内、体外抑制乳腺癌细胞的生长并诱导其凋亡。Kraus 等<sup>[65-66]</sup>首次尝试并发现靶向 HERV-K Env 或 Gag 蛋白的疫苗可抑制肿瘤细胞的体内生长。这些研究不仅进一步揭示 HERV 可能在

肿瘤的发生发展中发挥至关重要的作用, 而且无疑为肿瘤治疗提供了新的思路。

#### 4 结语

综上所述, 内源性逆转录病毒远非垃圾 DNA 序列, 一方面它们在宿主细胞正常的生理活动中扮演着重要的角色, 包括参与胎盘的形态发生、抑制外源性逆转录病毒的感染、调节宿主基因表达等。2014 年, Lu 等<sup>[67]</sup>的研究指出, HERVH 能够以长链非编码 RNA 形式参与人胚胎干细胞全能性的维持和体细胞重编程中全能性的获取。另一方面 ERV 在特定情况下也可以产生有害的生物学效应, 如诱发肿瘤。尽管在动物模型中对 ERV 的了解比较透彻, 目前对 HERV 的生理作用以及与肿瘤的关系还有待于进一步研究。深入了解其生理功能和致病机制对临床上寻找诊断和治疗的新靶点和新方法有重要意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, 409(6822): 860-921
- [2] Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature*, 2002, 420: 520-62
- [3] Bernstein BE, Birney E, Dunham I, et al. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74
- [4] de Koning AJ, Gu W, Castoe TA, et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet*, 2011, 7(12): e1002384
- [5] Stocking C, Kozak CA. Murine endogenous retroviruses. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(21): 3383-98
- [6] Tugnet N, Rylance P, Roden D, et al. Human endogenous retroviruses (HERVs) and autoimmune rheumatic disease: is there a link? *Open Rheumatol J*, 2013, 7: 13-21
- [7] Magiorkinis G, Belshaw R, Katzourakis A. There and back again': revisiting the pathophysiological roles of human endogenous retroviruses in the post-genomic era. *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci*, 2013, 368(1626): 20120504
- [8] Lavalie C, Cornelis G, Dupressoir A, et al. Paleovirology of 'syncytins', retroviral *env* genes exapted for a role in placentation. *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci*, 2013, 368(1626): 20120507
- [9] Mi S, Lee X, Li X, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*, 2000, 403(6771): 785-9
- [10] Blaise S, de Parseval N, Benit L, et al. Genomewide screening for fusogenic human endogenous retrovirus envelopes identifies syncytin 2, a gene conserved on primate evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22): 13013-8
- [11] Dupressoir A, Marceau G, Vernochet C, et al. Syncytin-A and syncytin-B, two fusogenic placenta-specific murine envelope genes of retroviral origin conserved in Muridae. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(3): 725-30
- [12] Dupressoir A, Vernochet C, Bawa O, et al. Syncytin-A knockout mice demonstrate the critical role in placentation of a fusogenic, endogenous retrovirus-derived, envelope gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(29): 12127-32
- [13] Dupressoir A, Vernochet C, Harper F, et al. A pair of co-opted retroviral envelope syncytin genes is required for formation of the two-layered murine placental syncytiotrophoblast. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(46): E1164-73
- [14] Mangeney M, Renard M, Schlecht-Louf G, et al. Placental syncytins: Genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(51): 20534-9
- [15] Ponferrada VG, Mauck BS, Wooley DP. The envelope glycoprotein of human endogenous retrovirus HERV-W induces cellular resistance to spleen necrosis virus. *Arch Virol*, 2003, 148(4): 659-75
- [16] Spencer TE, Mura M, Gray CA, et al. Receptor usage and fetal expression of ovine endogenous betaretroviruses: implications for coevolution of endogenous and exogenous retroviruses. *J Virol*, 2003, 77(1): 749-53
- [17] Jacques PE, Jeyakani J, Bourque G. The majority of primate-specific regulatory sequences are derived from transposable elements. *PLoS Genet*, 2013, 9(5): e1003504
- [18] Wang T, Zeng J, Lowe CB, et al. Species-specific endogenous retroviruses shape the transcriptional network of the human tumor suppressor protein p53. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18613-8
- [19] Kunarso G, Chia NY, Jeyakani J, et al. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells. *Nat Genet*, 2010, 42(7): 631-4
- [20] Beyer U, Moll-Rocek J, Moll UM, et al. Endogenous retrovirus drives hitherto unknown proapoptotic p63 isoforms in the male germ line of humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(9): 3624-9
- [21] Ting CN, Rosenberg MP, Snow CM, et al. Endogenous retroviral sequences are required for tissue-specific expression of a human salivary amylase gene. *Genes Dev*, 1992, 6(8): 1457-65
- [22] Suntsova M, Gogvadze EV, Salozhin S, et al. Human-specific endogenous retroviral insert serves as an enhancer for the schizophrenia-linked gene *PRODH*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(48): 19472-7
- [23] Brodzia A, Ziolkowski E, Muc-Wierozon M, et al. The role of human endogenous retroviruses in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Med Sci Monit*, 2012, 18(6): RA80-8
- [24] Cegolon L, Salata C, Weiderpass E, et al. Human endogenous retroviruses and cancer prevention: evidence and prospects. *BMC Cancer*, 2013, 13: 4
- [25] Rebollo R, Miceli-Royer K, Zhang Y, et al. Epigenetic

- interplay between mouse endogenous retroviruses and host genes. *Genome Biol*, 2012, 13(10): R89
- [26] Gifford WD, Pfaff SL, Macfarlan TS. Transposable elements as genetic regulatory substrates in early development. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(5): 218-26
- [27] Leung DC, Lorincz MC. Silencing of endogenous retroviruses: when and why do histone marks predominate? *Trends Biochem Sci*, 2012, 37(4): 127-33
- [28] Rowe HM, Trono D. Dynamic control of endogenous retroviruses during development. *Virology*, 2011, 411(2): 273-87
- [29] Kassiotis G. Endogenous retroviruses and the development of cancer. *J Immunol*, 2014, 192(4): 1343-9
- [30] Mullins CS, Linnebacher M. Human endogenous retroviruses and cancer: causality and therapeutic possibilities. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(42): 6027-35
- [31] Kurth R, Bannert N. Beneficial and detrimental effects of human endogenous retroviruses. *Int J Cancer*, 2010, 126(2): 306-14
- [32] Boeke JD, Stoye JP. Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements[M]// Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. *Retroviruses*. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997: 343-435
- [33] Naushad W, Bin Rahat T, Gomez MK, et al. Detection and identification of mouse mammary tumor virus-like DNA sequences in blood and breast tissues of breast cancer patients. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 8077-86
- [34] Agoni L, Guha C, Lenz J. Detection of human endogenous retrovirus K (HERV-K) transcripts in human prostate cancer cell lines. *Front Oncol*, 2013, 3: 180
- [35] Schmitt K, Reichrath J, Roesch A, et al. Transcriptional profiling of human endogenous retrovirus group HERV-K(HML-2) loci in melanoma. *Genome Biol Evol*, 2013, 5(2): 307-28
- [36] Agoni L, Lenz J, Guha C. Variant splicing and influence of ionizing radiation on human endogenous retrovirus K (HERV-K) transcripts in cancer cell lines. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76472
- [37] Reiche J, Pauli G, Ellerbrok H. Differential expression of human endogenous retrovirus K transcripts in primary human melanocytes and melanoma cell lines after UV irradiation. *Melanoma Res*, 2010, 20(5): 435-40
- [38] Wu Y, Qi X, Gong L, et al. Identification of BC005512 as a DNA damage responsive murine endogenous retrovirus of GLN family involved in cell growth regulation. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35010
- [39] Ruprecht K, Mayer J, Sauter M, et al. Endogenous retroviruses and cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(21): 3366-82
- [40] Singh S, Kaye S, Francis N, et al. Human endogenous retrovirus K (HERV-K) *rec* mRNA is expressed in primary melanoma but not in benign naevi or normal skin. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013, 26(3): 426-8
- [41] Boese A, Sauter M, Galli U, et al. Human endogenous retrovirus protein cORF supports cell transformation and associates with the promyelocytic leukemia zinc finger protein. *Oncogene*, 2000, 19(38): 4328-36
- [42] Denne M, Sauter M, Armbruster V, et al. Physical and functional interactions of human endogenous retrovirus proteins Np9 and Rec with the promyelocytic leukemia zinc finger protein. *J Virol*, 2007, 81(11): 5607-16
- [43] Galli UM, Sauter M, Lecher B, et al. Human endogenous retrovirus rec interferes with germ cell development in mice and may cause carcinoma *in situ*, the predecessor lesion of germ cell tumors. *Oncogene*, 2005, 24(19): 3223-8
- [44] Kaufmann S, Sauter M, Schmitt M, et al. Human endogenous retrovirus protein Rec interacts with the testicular zinc-finger protein and androgen receptor. *J Gen Virol*, 2010, 91(Pt 6): 1494-502
- [45] Hanke K, Chudak C, Kurth R, et al. The Rec protein of HERV-K(HML-2) upregulates androgen receptor activity by binding to the human small glutamine-rich tetratricopeptide repeat protein (hSGT). *Int J Cancer*, 2013, 132(3): 556-67
- [46] Chen T, Meng Z, Gan Y, et al. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating  $\beta$ -catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. *Leukemia*, 2013, 27(7): 1469-78
- [47] Maksakova IA, Romanish MT, Gagnier L, et al. Retroviral elements and their hosts: insertional mutagenesis in the mouse germ line. *PLoS Genet*, 2006, 2(1): e2
- [48] Romanish MT, Cohen CJ, Mager DL. Potential mechanisms of endogenous retroviral-mediated genomic instability in human cancer. *Semin Cancer Biol*, 2010, 20(4): 246-53
- [49] Schulte AM, Lai S, Kurtz A, et al. Human trophoblast and choriocarcinoma expression of the growth factor pleiotrophin attributable to germ-line insertion of an endogenous retrovirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(25): 14759-64
- [50] Lamprecht B, Walter K, Kreher S, et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat Med*, 2010, 16(5): 571-9
- [51] Dube D, Contreras-Galindo R, He S, et al. Genomic flexibility of human endogenous retrovirus type K. *J Virol*, 2014, 88(17): 9673-82
- [52] Mangeney M, Heidmann T. Tumor cells expressing a retroviral envelope escape immune rejection *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(25): 14920-5
- [53] Mangeney M, de Parseval N, Thomas G, et al. The full-length envelope of an HERV-H human endogenous retrovirus has immunosuppressive properties. *J Gen Virol*, 2001, 82(Pt 10): 2515-8
- [54] Mangeney M, Pothlichet J, Renard M, et al. Endogenous retrovirus expression is required for murine melanoma tumor growth *in vivo*. *Cancer Res*, 2005, 65(7): 2588-91
- [55] Kudo-Saito C, Yura M, Yamamoto R, et al. Induction of immunoregulatory CD271<sup>+</sup> cells by metastatic tumor cells that express human endogenous retrovirus H. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1361-70

- [56] Strick R, Ackermann S, Langbein M, et al. Proliferation and cell-cell fusion of endometrial carcinoma are induced by the human endogenous retroviral Syncytin-1 and regulated by TGF- $\beta$ . *J Mol Med*, 2007, 85(1): 23-38
- [57] Bjerregaard B, Holck S, Christensen IJ, et al. Syncytin is involved in breast cancer-endothelial cell fusions. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(16): 1906-11
- [58] Duelli D, Lazebnik Y. Cell fusion: a hidden enemy? *Cancer Cell*, 2003, 3(5): 445-8
- [59] Reis BS, Jungbluth AA, Frosina D, et al. Prostate cancer progression correlates with increased humoral immune response to a human endogenous retrovirus GAG protein. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(22): 6112-25
- [60] Wallace TA, Downey RF, Seufert CJ, et al. Elevated HERV-K mRNA expression in PBMC is associated with a prostate cancer diagnosis particularly in older men and smokers. *Carcinogenesis*, 2014, 35(9): 2074-83
- [61] Zhao J, Rycaj K, Geng S, et al. Expression of human endogenous retrovirus type K envelope protein is a novel candidate prognostic marker for human breast cancer. *Genes Cancer*, 2011, 2(9): 914-22
- [62] Wang-Johanning F, Li M, Esteva FJ, et al. Human endogenous retrovirus type K antibodies and mRNA as serum biomarkers of early-stage breast cancer. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 587-95
- [63] Cherkasova E, Weisman Q, Childs RW. Endogenous retroviruses as targets for antitumor immunity in renal cell cancer and other tumors. *Front Oncol*, 2013, 3: 243
- [64] Wang-Johanning F, Rycaj K, Plummer JB, et al. Immunotherapeutic potential of anti-human endogenous retrovirus-K envelope protein antibodies in targeting breast tumors. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(3): 189-210
- [65] Kraus B, Fischer K, Sliva K, et al. Vaccination directed against the human endogenous retrovirus-K (HERV-K) gag protein slows HERV-K *gag* expressing cell growth in a murine model system. *Virology*, 2014, 11: 58
- [66] Kraus B, Fischer K, Buchner SM, et al. Vaccination directed against the human endogenous retrovirus-K envelope protein inhibits tumor growth in a murine model system. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72756
- [67] Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(4): 423-5