



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

FeLV-infektion som bakomliggande orsak till tumöruppkomst

Emelie Olofsson

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 35

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

FeLV-infektion som bakomliggande orsak till tumöruppkomst

FeLV-infection as an underlying cause of tumourigenesis

Emelie Olofsson

Handledare:

Eva Hellmén, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:35
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: FeLV, felint leukemivirus, tumör, tumörgenesens, insertionsmutagenes, retrovirus, pro-virus

Key words: FeLV, feline leukemia virus, tumour, tumourigenesis, insertional mutagenesis, retrovirus, provirus

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Hur ger FeLV upphov till tumörer?	4
Insertionsmutagenes	4
LTRs roll	4
Varför ger FeLV upphov till olika tumörer?.....	5
Virussubtyper	5
Skillnader i LTR och SU.....	6
Integreringsplatser.....	7
Inokulationsplats	7
Diskussion	7
Litteraturförteckning	9

SAMMANFATTNING

Felint leukemivirus (FeLV) är ett retrovirus som ger upphov till en rad olika sjukdomstillstånd, däribland tumörsjukdomar. Viruset kan delas in i fyra subtyper (FeLV-A, -B, -C och -T) med naturligt förekommande variationer inom subgrupperna. Idag kan vi vaccinera mot FeLV men prevalensstudier har visat att viruset inte är så utrotat som man tidigare har trott att det är.

Framförallt subtyperna FeLV-A och FeLV-B har förknippats med tumörsjukdomar. Den ledande teorin är att tumörerna uppstår på grund av den retrovirala mekanismen insertionsmutagenes vilken aktiverar signalvägar och genererar produkter förknippade med tumöruppkomst.

De styrande elementen gällande tumörform verkar vara sekvenser i virusets LTR och *env* gen. Specifika sekvenser i dessa områden skiljer sig åt mellan virusisolat och har associerats både naturligt och experimentellt med särskilda tumörer. I pro-viralt LTR från multicentriska lymfom har en specifik 21 basparssekvens replikerad i tandem hittats som inte bara modulerar det LTR-drivna genuttrycket utan även ger cellen en replikativ fördel. T-cellstumörer, särskilt thymuslymfom, har förknippats med pro-virala insertioner innehållandes dubblerade enhancers. Även inokulationsplats och värden själv verkar påverka sjukdomsutgången.

Forskning pågår inom ämnet och förhoppningsvis kan ny information gynna inte bara katter med tumörer orsakade av FeLV utan även andra arter drabbade av andra tumörer. Forskarna hoppas även att en ökad kunskap om FeLV ska medföra en större kännedom om andra retrovirus och deras mekanismer, som till exempel humant immunbristvirus (HIV).

SUMMARY

The feline leukaemia virus (FeLV) is a retrovirus and the causative agent in several diseases, some of them cancerous. The virus is divided into four subgroups (FeLV-A, -B, -C and -D) within which there are natural variations. Vaccines against FeLV are available today but recent prevalence studies suggest that the virus is not as rare as it was thought to be.

FeLV-A and FeLV-B has predominantly been associated with the tumours induced by the virus. Most scientists believe that the tumours are caused by the retroviral mechanism insertional mutagenesis which activates signal pathways and generate products linked to tumourigenesis.

Sequences in the viral LTR and *env* gene appear to be the deciding elements concerning what kind of tumour will be formed. Specific sequences found in these areas differ between viral isolates and the sequences have been associated, both naturally and experimentally, with certain tumours. In the pro-viral LTR from multicentric lymphomas a certain 21 base pair tandem repeated sequence has been found which not only modulates LTR driven gene expression but also confers a replicative advantage. Duplicated enhancers in pro-viral LTR have been discovered to be uniquely associated with T-cell derived lymphomas, particularly thymic lymphomas. Route of inoculation and the host itself are other factors that affect the course of disease.

Research within the subject is ongoing and hopefully the information gained will not only help FeLV-infected cats but can be used when treating tumours of a different cause, or an animal of a different breed. Further knowledge of FeLV might also help gain insight into the mechanisms of other retroviruses, such as the Human Immunodeficiency Virus (HIV).

INLEDNING

Det felina leukemiviruset (FeLV) är ett retrovirus som framförallt drabbar katter. Baserat på sekvensskillnader funna i den region i virusets long terminal repeat (LTR) som kodar för yttre glykoproteiner (SU) och på virusets sätt att interagera med värdcellsreceptorer har FeLV delats in i fyra undergrupper: FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C och FeLV-T (Overbaugh & Bangham, 2001; Levy, 2008).

Katter infekterade med FeLV kan drabbas av ett flertal olika sjukdomar med skilda kliniska symtom. Oftast är katterna helt symptomfria men de kan utveckla bland annat anemi, immuninsufficiens, neoplasier och en rad degenerativa sjukdomar (Suntz et al., 2010). Idag kan man vaccinera katter mot FeLV men det görs inte rutinmässigt i Sverige.

Av särskilt intresse är FeLVs relation till tumörer. Hur orsakar FeLV tumörer och vad avgör vilken tumör som bildas?

Med tanke på att vaccinationsmöjligheter existerar idag kan detta forskningsämne verka vara ur tiden. Det är dock inte fallet. I en tysk prevalensstudie från 2010 undersöktes alla lymfom inkomna till en patologiavdelning. Resultatet var att pro-virus av FeLV-karaktär kunde påvisas i 68 % (34/50) av de undersökta tumörerna (Weiss et al., 2010). FeLV är alltså inte nödvändigtvis så utrotad som man tidigare har trott. Det finns även hopp om att kunskapen som erhålls om FeLV ska kunna användas även inom humanforskningen, t ex genom att jämföra kartlagda kromosomloci hos katter med kromosomloci i humangenomet (Fujino et al., 2010).

MATERIAL OCH METODER

FeLV isolerades för första gången 1964 och sedan dess har mycket skett på forskningsfronten.

I mitt sökande efter information fokuserade jag först på att förstå tumöruppkomstens grunder. Dels för att förstå mitt ämne bättre, dels för att veta hur jag skulle gå vidare. Vidare gav förståelsen av tumörernas uppkomst de sökord som sedan användes. För att förstå grunderna fokuserade jag på de tidigast publicerade artiklarna, de som beskrev de nya upptäckterna. Jag läste också nyare reviewartiklar som sammanfattade var forskningen och kunskapen finns idag. När jag sedan gick vidare till specifika tumörer och tumöruppkomstprocesser var jag tvungen att läsa mer aktuella artiklar. Detta både för att få en överblick av FeLV-infekterade katters hälsoläge idag och för att forskningen om sekvensskillnader i LTR och deras påverkan på sjukdomsutfallet är något som det idag fortfarande forskas på och teoretiseras om.

De sökord som användes var FeLV, FeLV-A, FeLV-B, feline leukemia virus, mechanism, pathogenesis, lymphoma, tumour, ltr, prevalence samt cancer i olika kombinationer och med brittisk och amerikansk stavning.

Utifrån de artiklar jag kunde hitta med hjälp av sökord kunde jag leta mig vidare till relaterade artiklar genom referenslistor och databasernas citeringsfunktioner.

LITTERATURÖVERSIKT

Hur ger FeLV upphov till tumörer?

Forskningen om felint leukemivirus och dess mekanismer pågår idag för fullt. Ett flertal teorier om tumöruppkomst existerar men den ledande teorin är att tumörgenesen sker med hjälp av pro-viral insertionsmutagenes.

Insertionsmutagenes

Insertionsmutagenes är en mekanism retrovirus använder för att integrera ett pro-virus med värdcellens genom och orsaka cancer i värden. Detta gör viruset genom att integreras i DNA:t nära en specifik gen och sedan uppreglera transkriptionen av genen genom promotorn och LTRs enhancerfunktion, eller genom att integrera pro-viruset inuti genen och på det sättet förändra transkriptionen vilket leder till att cellen får en tillväxtfördel. Murina retrovirusinducerade tumörer har visat att det finns pro-virala gemensamma integreringsplatser (CIS) i tumörceller. U3-regionen i LTR innehåller transkriptionspromotorer och enhancerelement som krävs för viralt genuttryck. De kan reglera transkriptionen i närliggande gener i målceller. I FeLV-orsakade lymfom har hittills sex CIS identifierats. De ligger på loci c-myc, flvi-1, flvi-2, pim-1, fit-1 och flit-1. Det ökade uttrycket av gener närliggande det integrerade pro-virala genomet verkar vara associerade till onkogenes (Fujino et al., 2008).

LTRs roll

LTR är en lång, repetitiv DNA-sekvens i retrovirus som används för att integrera retroviralt DNA med en värdcells DNA. LTR spelar en kritisk roll i FeLVs patogenes. Genom omvänd transkription av det virala genomet genereras en sekvens med en U3-R-U5 region i båda ändarna som integreras i värdgenomet. U3 innehåller flertalet bindningsplatser för transkriptionsfaktorer vilka svarar för den vävnadspecifika uttryckskapaciteten i viruset. Dessa transkriptionsfaktorer kan också öka transkriptionen av cellulära gener nära integreringsplatsen. Detta kan leda till en aktivering av proto-onkogener, vilket i sin tur kan resultera i tumöruppkomst (Abujamra et al., 2006).

LTR aktiverar cellulär gentranskription genom att bilda RNA som aktiverar signalvägarna NFκB, som är viktig för cellens överlevnad och antiapoptotiska svar (Abujamra et al., 2006), och AP-1 (Ghosh & Faller, 1999). Båda har associerats med cancerutveckling och i experiment har en kronisk stimulering av NFκB-signalvägen gett upphov till ett flertal cancerformer (Forman et al., 2009). Även LTR-produkterna kollagenas, MCP-1 och MHC klass I antigen har visat sig gagna cancer och gynna dess spridning (Ghosh & Faller, 1999). Kloning och sekvensanalys har uppdagat att de kodande regionerna i LTR ligger i U3-regionen. Dess promotoraktivitet vid pro-virusets integreringsplats kan också aktivera proto-onkogener och leukemivirusets vävnadstropism, sjukdomsspecificitet samt patogena potential bestäms av LTR (Forman et al., 2009).

Det spekuleras i huruvida FeLV-945 LTR verkar i FeLV-patogenesen genom att öka virusets replikation i målvävnad. Detta skulle leda till transformation och/eller ökad effektivitet i aktivering av sjukdomsrelevanta cellulära onkogens uttryck (Chandhasin et al., 2005b).

Varför ger FeLV upphov till olika tumörer?

Virussubtyper

Fyra olika subtyper av FeLV har sedan 1964 påfunnits: FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C och FeLV-T, vilka skiljs åt genom sekvensskillnader i SU och genom deras interaktion med värdcellsreceptorer (Overbaugh & Bangham, 2001; Levy, 2008). Nya studier har visat att varje subtyp använder sig av olika transportproteiner som receptorer (Fujino et al., 2008). Inom de enskilda subtyperna finns ytterligare varianter vars genetiska variation uppkommer under den omvända transkriptionen samt vid rekombinationen med endogena FeLV-relaterade sekvenser (pro-virala element i det naturliga kattgenomet som inte kodar för infektiösa partiklar) (Ahmad & Levy, 2010).

FeLV-A är den infektiösa, naturligt förekommande formen av viruset. Katter som infekteras av FeLV-A drabbas ofta av en långvarig, asymtomatisk infektion men de kan även utveckla malign sjukdom. FeLV-A är framförallt associerat med thymuslymfom och experimentella studier har visat att de katter inokulerade med isolatet FeLV-A/61E som visar kliniska symtom i första hand drabbas av T-cellslymfom i thymus (Chandhasin et al., 2005b). Ett FeLV-A-isolat som skiljer sig ifrån de andra är FeLV-945 som främst förknippats med tumörer av annat ursprung än T-celler. (Chandhasin et al., 2005a). FeLV-A är ektotropiskt och endast katter kan infekteras. (Fujino et al., 2008).

FeLV-B genereras *de novo* i det infekterade djuret då FeLV-A rekombinerar med endogena FeLV *env* sekvenser (Stewart et al., 1986), eller på grund av mutationer eller insertioner. Detta leder till en ny virushöljegen (*env*) i viruset med variabelt endogent FeLV-DNA i SU-sekvenserna (Roy-Burman, 1995). FeLV-B är starkt associerat med lymfom i thymus och har påfunnits i majoriteten av de thymuslymfom som undersökts. Viruset har även kunnat ses i jämförelsevis högre frekvens i katter drabbade av lymfom än katter med asymtomatisk FeLV (Ahmad & Levy, 2010). Med hjälp av Southern Blot och PCR kunde Ahmad och Levy (2010) i sin studie påvisa pro-viral FeLV-B i ett signifikant högre antal experimentellt inducerade thymuslymfom (11/17) än multicentriska lymfom (3/15). De kunde även konstatera att pro-virus av FeLV-B karaktär förekom i högre grad i thymuslymfom (2/4) än i multicentriska lymfom (3/12) från naturligt infekterade katter. Chandhasin et al. (2005b) kopplade FeLV-B till uppkomsten av malign sjukdom och en teori att viruset styr sjukdomen mot lymfom (Ahmad & Levy, 2010).

FeLV-C genereras även den *de novo* och sjukdomsförloppet styrs på grund av insertioner eller mutationer i SU-genen (Donahue et al., 1991; Gwynn et al., 2000) mot anemi (Levy 2008). Både FeLV-B och FeLV-C kan infektera över artgränser deras variation i *env* gör dem till polytropiska värdagens (Fujino et al., 2008).

FeLV-T uppkommer *de novo* genom rekombination och sjukdomsförloppet omdirigeras mot immuninsufficiens. Också i FeLV-T har insertioner och mutationer i SU-genen visat sig vara det som styr sjukdomsförloppet (Donahue et al., 1991; Gwynn et al., 2000)

Skillnader i LTR och SU

Experiment har visat att pro-virus isolerade från olika tumörer innehåller LTR med specifika sekvensskillnader. Skillnaderna i LTR påverkar inte bara infektionens utfall (Chandhasin et al., 2004) utan även virusets celltropism, sjukdomsspecificitet och patogena potential (Forman et al., 2009). LTR verkar spela en viktig roll i leukemivirusens replikation och patogenes (Abujamra et al., 2006).

1990 kunde man demonstrera att naturligt förekommande T-cellslymfom i thymus frekvent innehöll enhancersekvenser i LTR upprepade två eller tre gånger i tandem (Fulton et al., 1990). 2004 gjordes en studie där vävnad från 21 naturligt FeLV-infekterade katter, inkomna till en specifik veterinärklinik, undersöktes. DNA amplifierades med hjälp av PCR (polymeraskedjereaktion), produkterna klonades och nukleotidsekvensen analyserades. Forskarna fann att de fyra thymuslymfom som analyserades alla innehöll LTR med dubblade enhancersekvenser. De verkade dock inte ge cellerna någon transkriptionsfördel (Chandhasin et al., 2004).

I samma studie upptäckte forskarna att vävnad från de katter som drabbats av icke-T-cellstumörer, i kohorten främst multicentriska lymfom, innehöll pro-virala insertioner av LTR med två till fyra replikerade tandemkopior av en invariabel 21 basparssekvens nedströms om en ensam enhancer. Denna sekvensreplikation var specifik för de sjukdomsfall orsakade av FeLV-945 och kunde inte påvisas i något av thymuslymfomen (Chandhasin et al., 2005b). Sekvensen fungerar som en modulator för det LTR-drivna genuttrycket. Chandhasin et al. (2004) demonstrerade att trippelsekvensen svarar för en replikativ fördel i vissa celltyper genom att jämföra virusreplikationen i virus med en, två, tre eller fyra replikerade tandemkopior. Finstad et al., (2004) föreslog att en av anledningarna till detta var att 21 basparssekvenstripletten kodar för bindningsställen för c-Myb. c-Myb bildar enligt dem ett komplex tillsammans med LTR vilket rekryterar transkriptionskoaktivatorn CBP som tillsammans med komplexet uppreglerar virusproduktionen. c-Myb-LTR-komplexet kan även vara ansvarigt för att nya insertionsplatser används vid lymfombildning. 21 basparstripletten var inte helt överraskande den variation som kunde påvisas mest frekvent i kohorten (Chandhasin et al., 2005b).

2005 fortsatte man att studera FeLV-LTR. Chandhasin et al. (2005b) demonstrerade att 21 basparstripletten påskyndar initieringen av sjukdomen genom att byta ut FeLV-945 LTR med LTR från FeLV-A/61E och experimentellt infektera kattungar, för att sedan studera infektionsgången. Vidare undersöktes SU-proteinets roll i FeLV-patogenesen. Detta gjordes genom att inokulera neonatala kattungar med experimentella hybridvirus (61E/945SL eller 61E/945L) och sedan analysera vävnad från djuren. I de djur som inokulerats med ett virus där enbart FeLV-945 LTR bytts ut mot FeLV-A/61E LTR förändrades inte tumörspektrumet

och kattungarna utvecklade thymuslymfom. I de 61E/945L-infekterade katterna, där både LTR och *env* bytts ut, uppstod däremot inga thymuslymfom. Med detta kunde forskarna demonstrera att dessa två element påverkar sjukdomens utgång och visa att FeLV-945s *env* gen är en determinant i sjukdomsspektrumet. Experimentet visade att tumörkinetiken bestäms av FeLV-945 LTR och tumörspektrumet av mutationerna i FeLV-945s SU-protein.

Integreringsplatser

Det har visat sig finnas en koppling mellan vilka integreringsplatser pro-viruset använder sig av och vilken sjukdom som utvecklas. Loci *c-myc*, *flvi-2*, *fit-1*, *pim-1* och *flit-1* har alla associerats med lymfoida T-cellstumörer, och då främst thymuslymfom, medan locus *flvi-1* har förknippats med icke-T-cellslymfom, såsom mjälttumörer (Fujino et al., 2008). 1995 uppdagades det att 10-30 % av de thymustumörer FeLV kunnat påvisas i antingen var associerade med transduktion av *c-myc* eller med aktivering av *c-myc* genom pro-virusintegrering (Roy-Burman, 1995).

Inokulationsplats

Chandhasin et al. (2005b) kunde med experimentella studier visa att platsen där FeLV inokuleras påverkar infektionsgången, kanske på grund av att virus under vissa inokulationsomständigheter ej får tillgång till sina optimala målceller. De visade i sitt experiment att hybriderna 61E/945SL (innehållande LTR och *env* från FeLV-945) kunde framkalla både T-cellslymfom och sjukdomar ej härstammade från T-celler beroende på vilket sätt viruset inokulerades i katterna. Bland de kattungar som inokulerades med FeLV infekterades sex stycken med FeLV-61E/945SL. Av dessa sex inokulerades fyra intraperitonealt och två stycken intradermalt. De två katterna som sprutades intradermalt utvecklade båda thymuslymfom, tre av katterna som inokulerades intraperitonealt utvecklade multicentriska lymfom och den sista katten drabbades av en oidentifierbar sjukdom. Forskarna teoretiserade att den intraperitoneala inokulationen i en experimentell situation skulle kunna motsvara den naturliga smittspridningen vid t ex ett bett.

DISKUSSION

FeLV är ett hett ämne och forskningen går fort framåt. Ändå saknas mycket information. Vad man idag tror sig veta är att insertionsmutagenes spelar en viktig roll i hur viruset ger upphov till tumörer. I och med insertionsmutagenesen kan gener, t ex proto-onkogener, som är närliggande insertionsplatserna uppregleras (Abujamra et al., 2006; Fujino et al., 2008). LTR-specifika sekvenser kan sedan aktivera signalvägar, som t ex NF κ B och AP-1, som kopplats till tumöruppkomst (Ghosh & Faller, 1999; Forman et al., 2009). Forskarna är inte överens om alla dessa mekanismer spelar en roll i lymfomuppkomsten. Det talas även om en "hit and run theory" där virusprotein bara skulle finnas med i lymfompatogenesens första stadier. Denna teori är dock ej allmänt accepterat (Weiss et al., 2010).

FeLV-infektionens utfall bestäms av ett antal samverkande faktorer och både viruset och värden inverkar. FeLV-C och FeLV-T har enbart associerats med icke-tumörsjukdomar.

Forskning har låtit visa att det är specifika sekvenser i SU-genen som orsakar de typiska sjukdomarna. Dessa sekvenser kodar för igenkänning av receptorer och det efterföljande inträdet i cellen (Donahue et al., 1991; Gwynn et al., 2000). FeLV-A och FeLV-B kan däremot ge upphov till ett flertal olika sjukdomar, inklusive tumörer (Fujino et al., 2008). Forskningen har inte kommit lika långt på tumörsidan som när det gäller sjukdomar förknippade med FeLV-C och -T men man har hittat definitiva samband mellan gensekvenser i de pro-virala insertionerna och tumörform. T-cellstumörer är framförallt förknippade med tandemduplikationer av enhancersekvenser i LTR och icke-T-cellstumörer med en tandemreplikerad trippel 21 basparssekvens (Chandhasin et al., 2005b). Man har även funnit att tumörspektrumet förmodligen styrs av muterade sekvenser i den SU-kodande regionen (Chandhasin et al., 2005b). Mycket information saknas om specifika verkningsmekanismer och det behöver hittas fler kopplingar mellan tumörform och gensekvens. Forskning har i stor omfattning gjorts på FeLV-A, och då särskilt på isolatet FeLV-945, men mycket saknas om sjukdomsassociationer med FeLV-B. Inokulationsexperiment har påvisat en länk mellan utsatt vävnadstyp och uppkommen tumör (Chandhasin et al., 2005b) och enligt min åsikt bör mer forskning ske på detta område.

Intressant är även virusets interaktion med värden och dess smittsamhet. FeLV-B, FeLV-C och FeLV-T uppkommer ur FeLV-A och kan på vägen utveckla en ökad patogenicitet. 21 basparstripletten innebär dessutom, till skillnad från de dubblerade enhancersekvenserna, en betydlig replikativ fördel (Chandhasin et al., 2004) och isolatet det förknippas med (FeLV-945) är i allmänhet mer patogent än de naturligt förekommande FeLV-A subtyperna. Experiment har även visat att det är mer patogent än t ex klonen FeLV-A/61E, vars framkallade thymuslymfom i regel föregås av en längre latensperiod (Chandhasin et al., 2005b). FeLV-945 var det isolat som förekom främst i studien från 2005 utförd av Chandhasin et al. (2005). Varför är det inte alltid det vanligast förekommande isolatet och varför ser vi så pass många T-cellstumörer i de prevalensstudier som gjorts? De dubblerade enhancersekvenserna har inte visat sig ge viruset samma replikationsmässiga fördel som mutationerna i 21 basparstripletten. Inte heller två eller fyra tandemkopierade 21 basparssekvenser har kunnat svara för samma höga virusreplikation som tripletterna har gjort, trots detta förekommer även dessa element naturligt i multicentriska lyfom. Chandhasin et al. (2004) kunde i ett experiment visa att den mest signifikanta ökningen av virusreplikation kunde ses i felina T-celler, vilka inte är naturliga målceller för FeLV-945. De kunde inte förklara varför men funderade på om avsaknaden av 21 basparstripletten i naturligt förekommande T-cellslymfom kunde förklaras av påverkan från FeLV-945s karakteristiska SU. Ahmad och Levy (2010) har föreslagit att mängden endogena FeLV-sekvenser i FeLV-B-rekombinanter kan påverka virusets smittsamhet.

Idag kan man vaccinera katter mot FeLV men ytterligare kunskap om viruset är fortfarande viktigt. Inte nog med att viruset fortfarande förekommer i våra vaccinerade kattstammar (Weiss et al., 2010), kanske kommer man i framtiden att kunna applicera den nyvunna kunskapen på andra virusorsakade tumörer och retrovirala sjukdomar, såsom AIDS. Kartläggningen av loci associerade med lyfomuppkomst skulle kunna jämföras med loci i humangenomet och insikt i tumörmekanismer kan föra cancerforskningen framåt.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Abujamra, A.L., Spanjaard, Akinsheye, I., R.A., Zhao, X., Faller, D.V. & Ghosh, S. K. (2006). Leukemia virus long terminal repeat activates NF[κ]B pathway by a TLR3-dependent mechanism. *Virology*, 345(2), 390-403.
- Ahmad, S. & Levy, L.S. (2010). The frequency of occurrence and nature of recombinant feline leukemia viruses in the induction of multicentric lymphoma by infection of the domestic cat with FeLV-945. *Virology*, 403(2), 103-110.
- Chandhasin, C., Coan, P.N. & Levy, L.S. (2005a). Subtle Mutational Changes in the SU Protein of a Natural Feline Leukemia Virus Subgroup A Isolate Alter Disease Spectrum. *The Journal of Virology*, 79(3), 1351-1360.
- Chandhasin, C., Coan, P.N., Pandrea, I., Grant, C.K., Lobelle-Rich, P.A., Puetter, A. & Levy, L. S. (2005b). Unique Long Terminal Repeat and Surface Glycoprotein Gene Sequences of Feline Leukemia Virus as Determinants of Disease Outcome. *The Journal of Virology*, 79(9), 5278-5287.
- Chandhasin, C., Lobelle-Rich, P. & Levy, L.S. (2004). Feline leukaemia virus LTR variation and disease association in a geographical and temporal cluster. *Journal of General Virology*, 85(10), 2937-2942.
- Donahue, P.R., Quackenbush, S. L., Gallo, M. V., deNoronha, C.M., Overbaugh, J., Hoover, E. A. & Mullins, J. I. (1991). Viral genetic determinants of T-cell killing and immunodeficiency disease induction by the feline leukemia virus FeLV-FAIDS. *The Journal of Virology*, 65(8), 4461-4469.
- Finstad, S. L., Prabhu, S., Rulli, K. R. & Levy, L. S. (2004). Regulation of FeLV-945 by c-Myb binding and CBP recruitment to the LTR. *Virology Journal*, 1(1), 3.
- Forman, L.W., Pal-Ghosh, R., Spanjaard, R. A., Faller, D. V. & Ghosh, S. K. (2009). Identification of LTR-specific small non-coding RNA in FeLV infected cells. *FEBS Letters*, 583(8), 1386-1390.
- Fujino, Y., Ohno, K. & Tsujimoto, H. (2008). Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: Insertional mutagenesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123(1-2), 138-143.
- Fujino, Y., Satoh, H., Ohno, K. & Tsujimoto, H. (2010). Molecular cytogenetic analysis of feline leukemia virus insertions in cat lymphoid tumor cells. *Journal of Virological Methods*, 163(2), 344-352.

- Fulton, R., Plumb, M., Shield, L. & Neil, J. C. (1990). Structural diversity and nuclear protein binding sites in the long terminal repeats of feline leukemia virus. *The Journal of Virology*, 64(4), 1675-1682.
- Ghosh, S.K. & Faller, D.V. (1999). Feline Leukemia Virus Long Terminal Repeat Activates Collagenase IV Gene Expression through AP-1. *The Journal of Virology*, 73(6), 4931-4940.
- Gwynn, S.R., Hankenson, F.C., Lauring, A. S., Rohn, J. L. & Overbaugh, J. (2000). Feline Leukemia Virus Envelope Sequences That Affect T-Cell Tropism and Syncytium Formation Are Not Part of Known Receptor-Binding Domains. *The Journal of Virology*, 74(13), 5754-5761.
- Levy, L.S. (2008). Advances in understanding molecular determinants in FeLV pathology. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123(1-2), 14-22.
- Overbaugh, J. & Bangham, C.R.M. (2001). Selection Forces and Constraints on Retroviral Sequence Variation. *Science*, 292(5519), 1106 -1109.
- Roy-Burman, P. (1995). Endogenous env elements: Partners in generation of pathogenic feline leukemia viruses. *Virus Genes*, 11(2), 147-161.
- Stewart, M.A., Warnock, M., Wheeler, A., Wilkie, N., Mullins, J. I., Onions, D.E. & Neil, J. C. (1986). Nucleotide sequences of a feline leukemia virus subgroup A envelope gene and long terminal repeat and evidence for the recombinational origin of subgroup B viruses. *The Journal of Virology*, 58(3), 825-834.
- Suntz, M., Failing, K., Hecht, W., Schwartz, D. & Reinacher, M. (2010). High prevalence of non-productive FeLV infection in necropsied cats and significant association with pathological findings. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 136(1-2), 71-80.
- Weiss, A.T.A., Klopfleisch, R. & Gruber, A.D. (2010). Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 12(12), 929-935.