

新型人类逆转录病毒XMRV研究进展

王斌^{1#} 沈肖曹^{2#} 张哲³ 邓刚³ 王丹¹ 叶剑¹ 沈学彬¹ 苏锬楷¹
陈欢^{4*} 杨军¹ 张苏展² Samson A Chow^{1,5*}

(¹浙江大学浙江加州国际纳米技术研究院, 杭州 310029; ²浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009; ³宁波市中心血站, 宁波 315040; ⁴浙江省微生物研究所, 杭州 310012; ⁵加州大学洛杉矶分校医学院分子药理学系, 分子生物学研究所和UCLA艾滋病研究所, 洛杉矶 90095)

摘要 异嗜性鼠白血病毒相关病毒(xenotropic murine leukemia virus-related virus, XMRV)是迄今发现的第一种可以感染人类的 γ 逆转录病毒。XMRV最初于2006年在RNase L基因缺陷型的前列腺癌组织中首次被鉴定, 其序列与鼠科白血病毒(murine leukemia virus, MLV)十分相似。目前, 北美、欧洲和亚洲的多个研究机构在人类前列腺癌和慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)患者中检测到XMRV。但不同研究间结果差异很大, XMRV感染与人类疾病之间的相关性尚不明确。该文综述了目前XMRV的相关研究进展, 包括与人类疾病的关系、XMRV的基本特征、病理生理学可能的机制等方面, 并就今后研究趋势和注意问题进行了讨论。

关键词 异嗜性鼠白血病毒相关病毒(XMRV); γ 逆转录病毒; RNase L; 前列腺癌; 慢性疲劳综合征(CFS); 致病机制

1 引言

病毒最早在1911年一项有关鸡逆转录病毒的研究中被发现与肿瘤的发生有关^[1]。目前, 已知多种病毒感染与肿瘤的发生存在密切关系(表1), 其中6种病毒在肿瘤发生中的作用已经基本明确。2006年, Urisman等^[2]利用DNA芯片的方法在RNase L R462Q (1 385 nt G→A)突变型的前列腺癌患者中首次鉴定得到了XMRV。XMRV是第一个被确定可以感染人类的 γ 逆转录病毒^[2-4]。 γ 逆转录病毒是逆转录病毒科中七个属之一, 此属中的病毒多具有癌基因, 会造成肉瘤和白血病, 例如鼠类白血病毒(MLV)和猫白血病毒(feline leukemia virus, FeLV)。XMRV作为一种 γ 逆转录病毒, 其致病机制及其与疾病之间的关系尚不明确。

本文首先综述了XMRV的发现过程, 然后重点分析了XMRV与一些相关疾病, 特别是前列腺癌和慢性疲劳综合征之间的研究进展。最后我们还重点阐述了今后相关的研究趋势及方向, 比如标准实验分析流程的建立、大规模流行病学的统计等。

2 XMRV的发现与RNase L

RNase L是机体天然免疫中一个重要的抗病毒蛋白, 存在于哺乳动物的大多数细胞类型中。当

机体受到病毒感染后, I型干扰素(type I interferon, IFNs)被迅速调动, 诱导2'-5'寡腺苷酸合成酶(OAS)的合成, OAS催化合成2'-5'寡腺苷酸(2-5A)^[5]。2-5A可以进一步激活细胞中的RNase L, 从而降解病毒RNA^[6-7]。RNase L的抗病毒作用暗示, RNase L R462Q (1 385 nt G→A)突变型的机体可能更易于感染病毒, 从而致癌, 比如前列腺癌。Casey等^[8]的研究发现在13%的前列腺癌样本中发生了RNase L R462Q的突变(1 385 nt G→A), 其催化活性相对野生型降低了3倍。该基因一个等位基因的突变(RQ)会使前列腺癌的发生风险提高50%, 两个等位基因均突变的个体(QQ)则会导致2倍的风险。但是RNase L与前列腺癌之间的具体关系尚不明确, 部分研究表明RNase L特别是R462Q突变与前列腺癌有关^[8-11], 同时也有研究认为二者间没有关系^[12-14]。本实验室的研究发现在中国人群中RNase L R462Q和前列腺癌之间没有显著的相关性(数据未发表)。

收稿日期: 2011-08-01 接受日期: 2011-10-10

浙江省教育厅科研计划(No.Y201016208)和宁波市社会发展科研项目(No.2010C50027)资助项目

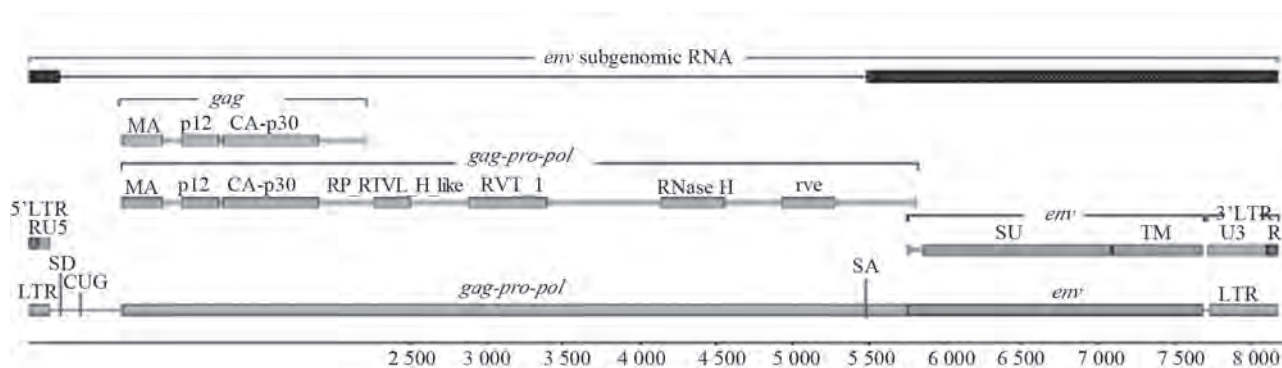
#共同第一作者

*通讯作者。Tel: 0571-56021011, Fax: 0571-56832503, E-mail: chen-huan7809@gmail.com; Tel: 310-825-9600, Fax: 310-825-6267, E-mail: schow@mednet.ucla.edu

因为病毒感染可能与癌症有关, 而RNase L是一个具有抗病毒作用、并且可能与前列腺癌相关的蛋白。Urisman等希望在RNase L突变的前列腺癌样本中找到相关的病毒。于是他们利用一种用于检测病毒的泛病毒DNA芯片^[15]检测样本cDNA发现了XMRV病毒。XMRV病毒全基因组长8 185 nt, 与目前在鼠类及鼠细胞系中发现的一些内生性MLV具有很高的同源性。它与克隆自B淋巴细胞系DG-75的外源MLV^[16]以及MTCR (murine type C retrovirus)

十分相似, 分别有94%和93%的序列是完全一样的。XMRV有95%的序列和几个全长的*Mus musculus*内生性前病毒一样。进化树分析结果显示, 相对于ecotropic病毒基因组, XMRV序列特征与xenotropic和polytropic病毒更为接近。因此, Urisman等^[2]将其定义为XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus)。

前期研究表明XMRV感染与RNase L存在一定的关联。Urisman等^[2]发现在19个前列腺癌样本



XMRV基因组全长8 185 nt。方块表示病毒LTR区(U3、U5和R)以及预测的蛋白编码基因(*gag*、*gag-pro-pol*和*env*)。图中示意了相应的*gag*可变起始密码子(CUG)和SD、SA位点及其对应的*env*亚基因组RNA。XMRV: 异嗜性鼠白血病病毒相关病毒; LTR: 长末端重复序列; R: 重复序列; SD: 剪切供体; SA: 剪切受体。(根据参考文献[2]修改)

Schematic map of the 8 185 nt XMRV genome. LTR region (U3, U5 and R) and predicted protein-encoding genes (*gag*, *gag-pro-pol* and *env*) are indicated with boxes. The alternative *gag* start codon (CUG) is shown in map. SD and SA sites are shown and correspond to the spliced *env* subgenomic RNA. XMRV: xenotropic murine leukemia virus-related virus; LTR: long terminal repeat; R: repeat region; SD: splice donor; SA: splice acceptor. (Modified from reference [2])

图1 XMRV全基因组结构示意图

Fig.1 Complete genome of XMRV

中, XMRV病毒在QQ遗传型(RNase L发生R462Q突变)中的检出率为63.6% (7/11), 在RQ和RR中的检出率分别为0% (0/3)和20% (1/5), 显示XMRV感染与RNase L遗传型之间存在一定的相关性。Urisman等^[2]又采用PCR的方法, 在86个前列腺癌样本中进行了XMRV和RNase L遗传型的筛查, 发现在QQ型中XMRV的检出率为40% (8/200)、RQ为0% (0/14)、RR为1.9% (1/52)。此外, Dong等^[3]发现在具有野生型RNase L的前列腺癌细胞系DU145中, XMRV复制受到抑制, 而在另一种前列腺癌细胞系LNCaP中由于缺失RNase L, XMRV的复制基本不受影响。在另一个研究中发现, 在40%的QQ和15%的RQ或RR前列腺癌样本中检测到了XMRV^[17]。这些结果也说明了RNase L蛋白对XMRV的侵染有抗性作用。但是

随后多个研究发现XMRV感染与RNase L遗传型不相关。德国的Fischer等^[18]研究发现, 前列腺癌样本中XMRV检出率为0.9% (1/105), 对照样本中为1.4% (1/70), 并且这两个XMRV阳性的样本其RNase L的遗传型分别为RR和RQ。美国Schlaberg等^[19]的研究发现在XMRV阳性与阴性的前列腺癌样本中, RNase L遗传型分布无明显区别。本实验室研究也未发现XMRV感染与RNase L R462Q遗传型存在显著相关性(数据未发表)。

3 XMRV与人类疾病

逆转录病毒是一种RNA病毒, 与很多疾病的发生发展有关, 比如肿瘤的形成、免疫缺陷以及神经系统方面的疾病等。目前已经确定的有: B型肝炎

病毒(hepatitis B virus, HBV)与肝癌的形成相关, 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)与女性子宫颈癌的形成相关(表1), 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)可以导致人体免疫系统的缺陷, 引起多种继发性肿瘤和精神神经障碍。此外, 很多来自 γ 逆转录病毒属的病毒可以导致各

自的宿主发生一系列的疾病, 例如鼠科白血病病毒(MLV)、猫白血病病毒(feline leukemia virus, FeLV)等。XMRV是在RNase L缺陷的前列腺癌中鉴定发现的, 这表明它的感染可能与人类疾病相关。

3.1 XMRV与前列腺癌

前列腺癌是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤, 其

表1 病毒与人类癌症

Table 1 Virus associated with human cancers

病毒	科别	癌症	致病机制
Virus	Family	Cancer	Causal role establishment
HPV	Papovavirus	Cervix, anogenital, laryngeal carcinoma	Yes
EBV	Herpesvirus	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, AIDS lymphoma, Hodgkin's lymphoma	Yes
HHV-8	Herpesvirus	Kaposi's sarcoma, pleural effusion lymphoma, multicentric Castlemans disease	Yes
HTLV-1	Retrovirus	Adult T cell leukemia	Yes
HBV	Hepadnavirus	Hepatocellular carcinoma	Yes
HCV	Flavivirus	Hepatocellular carcinoma	Yes
MCV	Polyomaviridae	Merkel cell carcinoma	No
HERK	Retrovirus	Testicular cancer, other cancers	No
MMTV	Retrovirus	Breast cancer	No
HMTV	Retrovirus	Breast cancer	No
CMV	Herpesvirus	Glioblastoma	No
XMRV	Retrovirus	Prostate cancer	No

HPV: 人类乳头瘤病毒; EBV: 爱泼斯坦-巴尔病毒; HHV-8: 人类疱疹病毒8型, 也称为卡波西氏肉瘤疱疹病毒; HTLV-1: 人类T细胞白血病病毒1型; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; MCV: Merkel细胞多瘤病毒; HERK: 人类内源性逆转录病毒K; MMTV: 小鼠乳腺肿瘤病毒; HMTV: 人类乳腺肿瘤病毒; CMV: 巨细胞病毒; XMRV: 异嗜性鼠白血病病毒相关病毒。(根据参考文献[4,20]修改)

HPV: human papillomavirus; EBV: Epstein-Barr virus; HHV-8: human herpes virus 8, also known as Kaposi sarcoma herpes virus; HTLV-1: human T cell leukemia virus type 1; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; MCV: Merkel cell polyomavirus; MMTV: mouse mammary tumor virus; HMTV: human mammary tumor virus; CMV: cytomegalovirus; XMRV: xenotropic murine leukemia virus-related virus. (Modified from references [4,20])

发病率地区差异性很大。世界范围内, 前列腺癌发病率在欧美发达国家较高, 在亚洲和北非最低。美国2008年新发现的前列腺癌患者居男性恶性肿瘤发病率之首, 死亡率居第二位, 仅次于肺癌^[21]。在发展中国家, 前列腺癌占据男性新发癌症的首位^[22]。随着中国经济的快速发展、生活水平的提升、饮食结构的改变、社会逐渐老龄化及诊疗技术的提高, 该病在中国的发病率也呈现明显上升趋势。上海市统计数据显示, 前列腺癌的发病率已从1991年的2.9/10万男性(标化率为2.4/10万)上升到2001年的12.14/10万男性(标化率为6.78/10万)^[23]。

前列腺癌的发生与很多因素有关, 如环境和遗传因素、年龄、雄激素水平等^[24]。最近研究发现前列腺癌还可能与病毒感染相关(表1)。Urisman等^[2]研究发现, XMRV更倾向存在于RNase L QQ遗传型

病人中。利用荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)和免疫组化(immunohistochemistry, IHC)技术检测XMRV阳性样本, 发现在肿瘤病灶周围1%的基质细胞中可以检测到XMRV。Schlaberg等^[19]发现XMRV在前列腺癌特别是晚期前列腺癌中的检出率是对照组的5倍, 但是与RNase L R462Q遗传型没有相关性。最近, XMRV的蛋白在恶性前列腺癌上皮细胞被检测到, 这揭示了XMRV感染可能直接导致细胞癌变^[19,25]。来源于前列腺酸性磷酸酶(PAP)的病毒感染的精液源性增强子(semen-derived enhancer of virus infection, SEVI)可以促进XMRV感染前列腺基质细胞和上皮细胞, 且XMRV也会存在于前列腺的分泌物中^[26]。这些研究显示XMRV与前列腺癌之间关系密切。

但是XMRV在不同研究中的检出率差异很大,

从0%~27.5%不等^[2,17-19,27-32]。有四项研究在美国人群中检测到XMRV与前列腺癌显著相关^[2,17,19,31],而欧洲和亚洲的大部分研究都没有检测到XMRV与前列腺癌的关联,有3个欧洲和亚洲的研究在前列腺癌患者中检测到了XMRV,但是其检出率极低(1%~3%),并且癌症患者与正常人群无差异^[18,30,32]。我们在中国前列腺癌病人中也进行了相关的研究,发现两者没有显著相关性(数据未发表)。这种研究结果的不同也许是由地区及人种差异引起的。有意思的是,即使是在相同人群中进行的研究也结果迥异, Schlaberg等^[19]在美国前列腺癌样本中测得的XMRV检出率达23% (54/233),而Sfanos等^[28]则未检测到(0/200)。这种显著的差异可能是由于采用的研究手段不一致造成的。在Schlaberg等^[19]的研究中采用PCR技术的检出率为6% (14/233),采用IHC技术的检出率为23% (54/233),这两者之间的灵敏度相差巨大。

3.2 XMRV与慢性疲劳综合征

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)是一种致病机理未知的全身性的多器官疾病,全球约有1 700万患者^[33]。很多病毒,如疱疹病毒、肠道病毒等都被认为是影响CFS发病的重要环境因素^[34]。CFS患者往往有 β 疱疹病毒感染,说明免疫功能可能存在缺陷。前列腺癌和CFS都被认为与抗病毒的基因RNase L相关^[2,8,35]。而XMRV是在RNase L缺陷的前列腺癌中发现的,因此促生了XMRV与CFS相关性的研究。

2009年, Lombardi等^[33]对CFS进行了XMRV的研究。利用PCR发现XMRV在CFS中的检出率为67% (68/101),远高于正常人的检出率3.7% (8/218)。他们从病人体内分离得到了具有感染能力的XMRV病毒,并用病人的活化外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)、B细胞、T细胞或者是病人血浆使未感染的初始淋巴细胞和细胞系感染了XMRV,说明XMRV与CFS显著相关, XMRV很可能是导致CFS的病因之一。如果XMRV确实可以导致CFS,那么我们就可以把XMRV作为一个标记物,通过检测XMRV来预防和治疗CFS。

也有研究发现XMRV与CFS并无显著相关性。欧洲和亚洲的研究发现XMRV在CFS患者中的检出率极低(0%~2.7%),多数研究并没有检测到XMRV的存在。英国的一个研究采用PCR的方法在186个CFS

患者中未检测到XMRV。而英国的另一个研究,采用PCR和Q-PCR的方法在142个CFS样本和157个正常人中都没有检测到XMRV,但是利用血清学的分析手段却在157个正常人中发现了22个XMRV阳性,CFS样本还是未检测到病毒^[36]。在日本Furuta等^[32]的研究中, XMRV在CFS样本中检出率为2% (2/100),正常人中为1.6% (8/500)。荷兰和中国的研究在CFS和正常人中均没有检测到XMRV^[37-38]。美国的另一项研究也表明在50个CFS中和41个正常人中都没有发现XMRV的存在^[39]。

3.3 XMRV与其他疾病

除了前列腺癌和CFS,还有一些团队就XMRV与其他疾病的关系进行了研究。Mikovits^[47]在一个采访中表示他们在自闭症(autism spectrum disorder, ASD)患者中发现了XMRV,并推断这个可能可以用于解释疫苗导致一些儿童患ASD的情况。Satterfield等^[44]采集了美国和意大利的ASD样本,但在434个ASD患者中没有检测到XMRV,利用血清学技术在45个ASD样本中也未检测到XMRV。另外一项意大利的研究采用PCR方法在102个ASD患者和97个对照样本中均没有检测到XMRV^[45]。这些研究表明XMRV与ASD之间并无显著相关性。

还有一些研究在HIV感染者、风湿、器官移植患者^[42]、肌纤维痛患者^[46]中进行了XMRV相关性的研究,但均未发现显著的相关性。

4 XMRV可能的致病机制

逆转录病毒有多种机制致病,其中最典型的为通过整合进宿主基因组引起插入突变。病毒整合到宿主基因组后可能会引起以下不良后果:(1)破坏细胞生长的必需基因;(2)抑制抑癌基因;(3)逆转录病毒LTR区中的增强子使邻近的原癌基因转录活性增强;(4)外源基因的整合造成染色体重排,激活原癌基因。其中,(1)可导致细胞死亡,(2)、(3)、(4)均可以引起细胞恶化。另外也可以通过病毒蛋白作用,导致肿瘤的发生等(比如JSRV的env蛋白)^[48-49]。

目前的研究发现,尽管不同逆转录病毒在整合时有不同的整合位点倾向,但是其整合的目的区域并无一定的序列特异性^[50]。比如HIV-1倾向于整合到转录单元^[51-52],MLV倾向于整合到转录起始位点和CpG岛附近^[53-55],但它们都倾向于整合到基因密集区(表3)。目前关于XMRV几百个整合位点分析的数

表2 XMRV与人类疾病

Table 2 Association of XMRV with human diseases

研究 Studies	XMRV 检出率 XMRV detected rate		RNase L相关性 Association with RNase L	检测方法 Methodology	样本来源 Patient cohort
	病人组 XMRV patients	对照组 Controls			
Prostate cancer					
Urisman <i>et al.</i> 2006	9/86*	N/A	Yes (8/20 QQ; 1/66 RR or RQ)	PCR*, FISH, IHC	USA
D'Arcy <i>et al.</i> 2008	0/139	N/A	N/A	PCR	Ireland 2008
Fischer <i>et al.</i> 2008	1/105	1/70	No	PCR	German
Sfanos <i>et al.</i> 2008	0/200	N/A	N/A	PCR	USA
Schlager <i>et al.</i> 2009	14/233*	2/101*	No	Q-PCR*, IHC**	USA
Hohn <i>et al.</i> 2009	54/233**	4/101**			
	0/589*	N/A	N/A	PCR*, ELISA**	German
	0/146**				
Arnold <i>et al.</i> 2010	11/40*	N/A	Yes (8/20 QQ; 3/20 RR or RQ)	Serum neutralizing assay*, PCR, FISH	USA
[30]	3/74	N/A	No	Q-PCR	Dutch
Danielson <i>et al.</i> 2010	32/144	N/A	No	PCR	USA
Furuta <i>et al.</i> 2009	2/67*	8/500	N/A	Serologic*, PCR	Japan
[40]	?/200	?/200@	N/A	ELISA	USA
Chronic fatigue syndrome					
Lombardi <i>et al.</i> 2009	68/101*	8/218*	No	PCR*, IFC, WB	USA
Furuta <i>et al.</i> 2009	2/100*	8/500*	N/A	Serologic*, PCR	Japan
Erlwein <i>et al.</i> 2010	0/186	N/A	N/A	PCR	England
Groom <i>et al.</i> 2010	0/142*	0/157*	N/A	PCR*, serum neutralizing assay*	England
	1/160*	25/395**			
van Kuppeveld <i>et al.</i> 2010	0/32	0/43	N/A	PCR	Ireland
[39]	0/50	0/41	N/A	PCR, WB	USA
[41]	0/39*	0/50*	N/A	PCR*,	German
	1/36**	1/27**	ELISA**, IFC		
[38]	0/65	0/65	N/A	PCR	China
[42]	0/32	N/A	N/A	PCR	USA
[43]	0/130*	0/30	N/A	ELISA*, PCR	England
Autism spectrum disorder					
[44]	0/434*	N/A	N/A	Real-time PCR*, WB**	USA, Italy
	0/45**				
[45]	0/102	0/97	N/A	PCR	Italy
Human immunodeficiency virus infection					
[42]	0/43	N/A	N/A	PCR	USA
Rheumatoid arthritis					
[42]	0/97	N/A	N/A	PCR	USA
Hematopoietic stem-cell or solid organ transplant					
[42]	0/26	N/A	N/A	PCR	USA
Fibromyalgia					
[46]	0/15	N/A	N/A	PCR	USA
Relapsing remitting multiple sclerosis					
[41]	0/112*	0/50*	N/A	PCR*, ELISA**, IFC	German
	4/112**	1/27**			

@没有提供具体数据,但是文献中表明在前列腺癌和对照组中没有显著差异。星号(*)用来表示在同一研究中利用不同的检测方法对应的各自XMRV的检出率(带相同上标的检测方法和XMRV检出率一一对应),若无相关上标,则统计的是总体的阳性数据。N/A:无法获取;PCR:聚合酶链式反应;FISH:荧光原位杂交;IHC:免疫组化;Q-PCR:定量PCR;ELISA:酶联免疫分析;WB:蛋白质印迹分析;IFC:流式细胞技术。(根据参考文献[4]修改)

@The detail number is not available, and the results between prostate cancer patients and controls are of no difference. The asterisk (*) is used to indicate the different detection rate of XMRV via different methods in one study. N/A: not available; PCR: polymerase chain reaction; FISH: fluorescence *in situ* hybridization; IHC: immunohistochemistry; Q-PCR: quantitative polymerase chain reaction; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; WB: Western blot; IFC: intracellular flow cytometry. (Modified from reference [4])

据表明, XMRV倾向于整合到转录起始位点、CpG岛、DNA酶超敏感位点以及基因密集区^[56-57], 与MLV有些相像。尽管在确定整合位点的时候, DNA序列特征并不被认为是一个十分显著的因素, 但是在XMRV整合位点区域发现了一段较弱的回文序列(名为5'-CTVB, V可以是A、C或G; B可以是C、G或T)^[57]。

Schlaberg等^[19]的研究发现XMRV可以感染上皮细胞, 表明XMRV有可能通过直接感染上皮细胞致癌。XMRV自身并不携带致癌基因, 很可能在感染上皮细胞后, 将其LTR序列整合到宿主基因组原癌基因附近并激活, 或者通过染色体重排激活原癌基因, 导致癌症的发生^[4]。这是一种直接的致癌方式。

研究发现两种重要的抗病毒因子APOBEC3和tertherin蛋白也可以抑制XMRV的复制^[58-61]。APOBEC3和tertherin蛋白在活化的T细胞、B细胞、树突细胞以及巨噬细胞中组成型表达^[62-65]。这些研究暗示我们XMRV也许并不主要感染T细胞、B淋巴细胞, 而是感染其他类型的细胞, 比如基质细胞, 而Urisman等^[2]在基质细胞中检测到了XMRV, 印证了这种可能性。XMRV可能通过一种间接的、旁分泌的方式致癌。前列腺癌基质细胞可能提供了一个有利于XMRV在体内感染和复制的微环境, 使得基质细胞在感染XMRV之后激活某些基因, 在前列腺中生成一个使细胞向癌细胞转化的微环境, 比如基质细胞可以释放一些细胞因子或生长因子等, 引起慢性炎症, 从而促进肿瘤生成和邻近细胞增殖。此外, XMRV的蛋白有可能会通过引起炎症从而导致癌症发生。事实上, XMRV有可能同时感染上皮细胞和基质细胞, 共同作用致癌。雄激素(androgon)可以增强XMRV的转录和复制, 因此可能在直接和间接两种致癌方式中都起到了推动作用^[66]。

临床及实验研究表明, 可以引起宿主持续性感染的病毒, 特别是逆转录病毒, 已经进化出了不同的策略来破坏宿主抗病毒的反应, 通过直接作用和/或诱导一类特殊的免疫细胞, 包括自然杀伤细胞(NK细胞)、CD8 T细胞或调节性T细胞从而逃脱固有免疫系统和获得性免疫系统的作用^[67-68]。目前已经发现了部分与此效应相关的作用蛋白, Cianciolo等^[69]发现逆转录病毒的env蛋白可以抑制免疫效应。Blaise等^[70]和Mangency等^[71-72]发现Mo-MLV (moloney murine leukemia virus)的env蛋白可以抑制免疫, 并且进一步在病毒的env上找到了一段高度保守的

具有免疫抑制作用的结构域(immunosuppressive domain, ISD)。Schlecht-Louf等^[73]还发现感染XMRV的血细胞引起了免疫抑制, 并且发现了XMRV的ISD。CFS患者往往免疫功能失调, 免疫力低下, 并且目前认为有多种病毒感染(如HPV)与其发病有关, 这个结果暗示了XMRV在CFS中可能的作用。在CFS患者中, XMRV并不是一个过客病毒, 它很有可能通过感染血细胞(包括T细胞、B细胞)以及其他病毒共同作用, 引起免疫系统的功能紊乱、继发性感染和神经系统疾病^[4]。

5 XMRV研究中的争议

在前列腺癌和CFS中针对XMRV所做的研究, 为更好地了解和治疗这两种疾病提供了新的契机。但是相关研究结果巨大的差异性, 要求必须做更多更深入的研究来确定XMRV在病症中的作用。

XMRV最早在RNase L突变的前列腺癌中被发现, 在Urisman等^[2]发现XMRV的过程中, 多个因素可以帮助排除污染可能: (1) XMRV是从前列腺癌组织中提取的经DNA酶处理的RNA中检测到的; (2) 在随机抽样的前列腺癌样本中均没有扩增到老鼠的GADPH (甘油醛-3-磷酸脱氢酶, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)基因序列; (3) 不同样本扩增得到的gag和pol序列具有多态性(相差约2%碱基序列), 并且远远大于PCR反应中Taq酶引起的错误率($10^{-6} \sim 10^{-4}$)^[74]; (4) 应用FISH和IHC技术在前列腺癌样本中均检测到了XMRV; (5) XMRV主要在RNase L QQ遗传型样本中被检测到。这些证据支持了XMRV是一个真实存在的可以感染人的病毒。此外, Lombardi等^[33]在CFS的研究中, 采用多种方法确认了XMRV的感染: (1) PCR检测到了XMRV序列; (2) 利用流式细胞技术和Western blot检测到了XMRV的抗原和抗体; (3) 在电子显微镜(electronic microscope, EM)下观察到了病毒颗粒; (4) 从病人体内分离到的病毒还可以感染前列腺癌细胞系。

已知的逆转录病毒的最主要致病途径是通过整合引起疾病, 研究发现XMRV可以整合到人类基因组, 并且倾向整合到转录起始位点、CpG岛、DNA酶超敏感位点以及基因密集区, 与MLV有些相像, 并且XMRV整合位点区域发现了一段较弱的回文序列(名为5'-CTVB, V可以是A、C或G; B可以是C、G或T)^[56-57]。这些数据也有力地排除了XMRV序

列来源于直接的鼠源污染的问题, 因为是XMRV的LTR区而不是老鼠的DNA序列整合到了人基因组, 并且整合位点区域有特征性的回文序列。但是在14个来自于前列腺癌患者的整合位点中有两个位点与在同一个实验室中被XMRV感染的前列腺癌细胞系DU145中得到的XMRV整合位点数据几乎完全一样,

因此必须确认这2个XMRV整合位点以及其他的12个位点是来源于患者还是实验室污染。

Schlager等^[19]在恶性前列腺癌上皮细胞中发现了XMRV。该研究以233个连续性增生的前列腺癌患者为实验组, 以101个经尿道前列腺切除术(TURP)的前列腺患者为对照。利用定量PCR在14/233 (6.2%)

表3 逆转录病毒整合位点偏好性

Table 3 Integration preference of retroviruses

病毒 Viruses	转录起始位点 Transcription start sites	CpG岛 CpG islands	DNA酶超敏感位点 DNase-hypersensitive sites	基因密集区 Gene-dense regions	重复元件 Repeat elements		
					L1 (LINE)	Alu (SINE)	LTR
XMRV	+	+	+	+	-	+	-
MLV	+	+	+	+	-	-	-
HIV-1	-	-	-	+	-	+	-
HTLV-1	+	-	-	+	-	-	-

L1重复元件属长散布元件LINE; Alu重复元件属短散布元件SINE; LTR: 长末端重复序列; MLV: 鼠白血病病毒; HIV-1: 人类免疫缺陷病毒-1。(根据参考文献[56]修改)

LINE: long interspersed nuclear elements; SINE: short interspersed nuclear elements; LTR: long terminal repeat; XMRV: xenotropic murine leukemia virus-related virus; MLV: murine leukemia virus; HIV-1: human immunodeficiency virus type 1; HTLV-1: human T-cell leukemia virus type 1. (Modified from reference [56])

个前列腺样本中和2/101 (2.0%)的对照中检测到了XMRV的DNA。利用IHC在54/233 (23%)个前列腺样本中和4/101 (4%)个对照样本中检测到了XMRV的蛋白。并且, XMRV与高Gleason系数的前列腺癌相关, 但是与RNase L R462Q不相关。这项研究说明XMRV很有可能是前列腺癌的致病因子, 而不仅仅是一个过客病毒。Onlamoon等^[75]在恒河猴(Rhesus macaques)中建立了用于XMRV感染的模型, 发现在急性感染中, XMRV表现为稳定的慢性播散性感染, 在血液淋巴细胞前病毒中数量很少。尽管在感染一个月之后, 血液中XMRV病毒血症无法检测到, 但是9个月后病毒血症再次活化, 从而确认了病毒的慢性感染。这些研究都说明XMRV有可能在人体内真实存在, 具有潜在的致病危险。

有4项研究在前列腺癌中检测到了XMRV, 检出率在10%~28%, 一项研究在67%的CFS中也发现了XMRV。但有多个在前列腺癌和CFS中的研究没有检测到XMRV或者检出率极低, 与疾病之间并无显著相关性(表2)。尽管Lo等^[76]在PNAS上发表的文章说明在CFS患者中检测到了一些与polytropic和modified-polytropic相近的MLVs, 但这些MLVs并不是XMRV。

不同实验室间检测XMRV的结果差异有可能是由这些因素造成的: (1) XMRV在人体内的水平可能非常低, 因此难以被检测到; (2) XMRV病毒可能存在地理区域和人种的差异, 北美和欧亚之间差异显著; (3) 研究对象不一致, 不同的研究在采取样本的时候, 并没有一个统一的选取标准, 如CFS, 另外不同研究采用的样本类型也不一样, 有血液、也有组织等; (4) 检测技术手段不同, 不同的研究往往采用不同的检测手段去筛查病毒, 即使采用同一种手段, 因为具体细节的不同, 也会造成差异, 比如PCR手段扩增既可以针对XMRV的env区段, 也可以针对gag区段; (5) 有部分阳性结果, 可能是由于污染造成的。

之前也有多种研究发现一些疾病, 包括前列腺癌和CFS可能与逆转录病毒有关, 但最后都发现是实验室人工原因造成的^[77]。这些研究, 促使研究人员关注XMRV研究中可能存在的人为因素干扰。最近发表在*Retrovirology*杂志上的4篇文章, 表明XMRV研究中很容易存在鼠源污染^[78-81]。Robinson等^[79]用PCR扩增XMRV gag基因的方法分析了437个来自英国、泰国和韩国的前列腺癌样本。检测发现, 在292个英国样本中, 有14个含有XMRV或MLV相关序列, 但是有78个英国的样本, 包括这14个XMRV/

MLV相关序列阳性的样本中均检测到了脑池A型颗粒(intracisternal a-type particles, IAPs, 一种存在于老鼠基因组上的反转录转座子)序列。类似地, Oakes等^[80]在XMRV gag PCR阳性的2/112个CFS和17/36个对照人群中均检测到了IAPs。Sato等^[78]在几个商业化的RT-PCR试剂盒中检测到了鼠源序列。这些结果表明之前的XMRV研究中有可能存在污染。

因此在进行针对XMRV的研究时必须采用统一的、灵敏度高的、特异的、可相互印证排除污染因素的多种技术手段, 实验方案中一些基本的样本处理等也应该采用标准的方法。

6 讨论

目前, 已经确定有多种病毒与人类癌症之间存在关系(表1)。作为第一种发现的可以感染人类的 γ 逆转录病毒, XMRV具有十分重要的意义。Urisman等^[2]和Lombardi等^[33]的研究表明XMRV可能与前列腺癌和CFS有关。对于一种新发现的有可能致病的人类逆转录病毒, 我们必须解答诸多的相关问题及争议。

由于目前不同实验室之间的XMRV检出率以及和疾病的相关性间存在较大的差异, 因此必须进一步对XMRV进行流行病学分析, 明确其与前列腺癌和CFS等疾病的相关性, 在正常人群中的感染情况等。如果证实XMRV与疾病, 比如前列腺癌或CFS的发生之间存在相关性, 我们就可以利用XMRV作为一个生物标记物去定义人群患病的可能性, 及早对高危人群进行预防。同时我们必须要对其传播途径进行探究, 是血液传播、性传播还是直接接触传播? 由于在CFS患者中检测到XMRV, 美国血库协会(American Association of Blood Banks, AABB)已经要求其会员拒绝接受CFS患者的捐献血液和血液制品, 以防止他们携带XMRV^[82]。Furta等^[32]在日本正常献血者人群中检测到了XMRV (8/500, 1.6%), 本实验室在中国献血人群中也发现了XMRV。这些研究意味着XMRV阳性的正常人群很容易或者已经患上相关疾病。因此必须评估目前献血体系中可能存在的危险性, 防止潜在的血液污染问题。

另外XMRV在疾病的发生发展中的作用必须要明确, 它是引起疾病如癌症发生的主要因素, 还是仅仅是一个过客病毒? 比如CFS患者往往免疫系统功能失调, 这就导致其更容易感染一些病毒。那么是

由于感染XMRV从而导致人患CFS, 还是由于人患CFS导致免疫力低下而感染的XMRV? HIV在感染人群后, 可以潜伏长达十年左右才爆发, 那么XMRV的感染程度和疾病发生之间关系如何, XMRV是不是也存在潜伏期? 在HIV引起的一些疾病中, 不同致病因子共同作用是致病的一个主要因素^[83], 那么XMRV和其它病毒, 比如在CFS中, XMRV和HPV之间是否为共同作用致病的关系?

最后, XMRV研究还要注意标准实验流程的建立, 比如实验样本的采集及处理、相关实验技术手段的一致性、更为灵敏和特异的检测手段的开发、检测过程中污染的预防及人员的保护等。另外, 如果确定XMRV确实具有致病性, 那么必须开发更为有效和特异的诊断治疗以及预防手段(比如疫苗等)。目前XMRV感染的动物模型已经在恒河猴(Rhesus macaques)中建立^[75], 今后可以利用此动物模型进行病毒复制、转移、免疫反应以及针对XMRV感染的诊断及治疗方法进行研究。

参考文献 (References)

- 1 Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med* 1911; 13(4): 397-411.
- 2 Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, *et al.* Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog* 2006; 2(3): e25.
- 3 Dong B, Kim S, Hong S, Das GJ, Malathi K, Klein EA, *et al.* An infectious retrovirus susceptible to an IFN antiviral pathway from human prostate tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(5): 1655-60.
- 4 Silverman RH, Nguyen C, Weight CJ, Klein EA. The human retrovirus XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Urol* 2010; 7(7): 392-402.
- 5 Kerr IM, Brown RE. pppA2'p5'A2'p5'A: An inhibitor of protein synthesis synthesized with an enzyme fraction from interferon-treated cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75(1): 256-60.
- 6 Zhou A, Hassel BA, Silverman RH. Expression cloning of 2-5A-dependent RNAase: A uniquely regulated mediator of interferon action. *Cell* 1993; 72(5): 753-65.
- 7 Dong B, Silverman RH. 2-5A-dependent RNase molecules dimerize during activation by 2-5A. *J Biol Chem* 1995; 270(8): 4133-7.
- 8 Casey G, Neville PJ, Plummer SJ, Xiang Y, Krumroy LM, Klein EA, *et al.* RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat Genet* 2002; 32(4): 581-3.
- 9 Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J, *et al.* Germline mutations in the ribonuclease L gene in families show-

- ing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002; 30(2): 181-4.
- 10 Rennert H, Bercovich D, Hubert A, Abeliovich D, Rozovsky U, Bar-Shira A, *et al.* A novel founder mutation in the RNASEL gene, 471delAAAG, is associated with prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2002; 71(4): 981-4.
- 11 Rokman A, Ikonen T, Seppala EH, Nupponen N, Autio V, Mononen N, *et al.* Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25, in patients and families with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2002; 70(5): 1299-304.
- 12 Downing SR, Hennessy KT, Abe M, Manola J, George DJ, Kantoff PW. Mutations in ribonuclease L gene do not occur at a greater frequency in patients with familial prostate cancer compared with patients with sporadic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2(3): 177-80.
- 13 Wiklund F, Jonsson BA, Brookes AJ, Stromqvist L, Adolfsson J, Emanuelsson M, *et al.* Genetic analysis of the RNASEL gene in hereditary, familial, and sporadic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(21): 7150-6.
- 14 Maier C, Haeusler J, Herkommer K, Vesovic Z, Hoegel J, Vogel W, *et al.* Mutation screening and association study of RNASEL as a prostate cancer susceptibility gene. *Br J Cancer* 2005; 92(6): 1159-64.
- 15 Wang D, Coscoy L, Zylberberg M, Avila PC, Boushey HA, Ganem D, *et al.* Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(24): 15687-92.
- 16 Raisch KP, Pizzato M, Sun HY, Takeuchi Y, Cashdollar LW, Grossberg SE. Molecular cloning, complete sequence, and biological characterization of a xenotropic murine leukemia virus constitutively released from the human B-lymphoblastoid cell line DG-75. *Virology* 2003; 308(1): 83-91.
- 17 Arnold RS, Makarova NV, Osunkoya AO, Suppiah S, Scott TA, Johnson NA, *et al.* XMRV infection in patients with prostate cancer: Novel serologic assay and correlation with PCR and FISH. *Urology* 2010; 75(4): 755-61.
- 18 Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, *et al.* Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol* 2008; 43(3): 277-83.
- 19 Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(38): 16351-6.
- 20 Fan H. A new human retrovirus associated with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(5): 1449-50.
- 21 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96.
- 22 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- 23 顾平, 盛世乐, 黄钢. PSA及其它肿瘤标志物在前列腺癌中的应用. *放射免疫学杂志* 2006; (6): 507-12.
- 24 Nelson WG, de Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 366-81.
- 25 Knouf EC, Metzger MJ, Mitchell PS, Arroyo JD, Chevillet JR, Tewari M, *et al.* Multiple integrated copies and high-level production of the human retrovirus XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus) from 22Rv1 prostate carcinoma cells. *J Virol* 2009; 83(14): 7353-6.
- 26 Hong S, Klein EA, Das GJ, Hanke K, Weight CJ, Nguyen C, *et al.* Fibrils of prostatic acid phosphatase fragments boost infections with XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus), a human retrovirus associated with prostate cancer. *J Virol* 2009; 83(14): 6995-7003.
- 27 D'Arcy F, Foley R, Perry A, Marignol L, Lawler M, Gaffney E, *et al.* No evidence of XMRV in Irish prostate cancer patients with the R462Q mutation. *Eur Urol Suppl* 2008; 7(3): 271.
- 28 Sfanos KS, Sauvageot J, Fedor HL, Dick JD, de Marzo AM, Isaacs WB. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 2008; 68(3): 306-20.
- 29 Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beimforde N, Denner J, *et al.* Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology* 2009; 6: 92.
- 30 Verhaegh GW, de Jong AS, Smit FP, Jannink SA, Melchers WJ, Schalken JA. Prevalence of human xenotropic murine leukemia virus-related gammaretrovirus (XMRV) in Dutch prostate cancer patients. *Prostate* 2011; 71(4): 415-20.
- 31 Danielson BP, Ayala GE, Kimata JT. Detection of xenotropic murine leukemia virus-related virus in normal and tumor tissue of patients from the southern United States with prostate cancer is dependent on specific polymerase chain reaction conditions. *J Infect Dis* 2010; 202(10): 1470-7.
- 32 Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T, Kuratsune H, Ikeda Y, Sato E, *et al.* No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan. *Retrovirology* 2011; 8: 20.
- 33 Lombardi VC, Ruscetti FW, Das GJ, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, *et al.* Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009; 326(5952): 585-9.
- 34 Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006; 37(3): 139-50.
- 35 Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, Cheney PR, Herst CV, Reichenbach NL, *et al.* Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17(7): 377-85.
- 36 Groom HC, Boucherit VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, *et al.* Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 2010; 7: 10.
- 37 van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW,

- Melchers WJ, Swanink CM, *et al.* Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: Retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ* 2010; 340: c1018.
- 38 Hong P, Li J, Li Y. Failure to detect Xenotropic murine leukaemia virus-related virus in Chinese patients with chronic fatigue syndrome. *Virology* 2010; 7: 224.
- 39 Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, *et al.* Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology* 2010; 7: 57.
- 40 Sabunciyani S, Mandelberg N, Rabkin CS, Yolken R, Viscidi R. No difference in antibody titers against xenotropic MLV related virus in prostate cancer cases and cancer-free controls. *Mol Cell Probes* 2011; 25(2-3): 134-36.
- 41 Hohn O, Strohschein K, Brandt AU, Seeher S, Klein S, Kurth R, *et al.* No evidence for XMRV in German CFS and MS patients with fatigue despite the ability of the virus to infect human blood cells *in vitro*. *PLoS One* 2010; 5(12): e15632.
- 42 Henrich TJ, Li JZ, Felsenstein D, Kotton CN, Plenge RM, Pereyra F, *et al.* Xenotropic murine leukemia virus-related virus prevalence in patients with chronic fatigue syndrome or chronic immunomodulatory conditions. *J Infect Dis* 2010; 202(10): 1478-81.
- 43 Erlwein O, Robinson MJ, Kaye S, Wills G, Izui S, Wessely S, *et al.* Investigation into the presence of and serological response to XMRV in CFS patients. *PLoS One* 2011; 6(3): e17592.
- 44 Satterfield BC, Garcia RA, Gurrieri F, Schwartz CE. PCR and serology find no association between xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) and autism. *Mol Autism* 2010; 1(1): 14.
- 45 Lintas C, Guidi F, Manzi B, Mancini A, Curatolo P, Persico AM. Lack of infection with XMRV or other MLV-related viruses in blood, post-mortem brains and paternal gametes of autistic individuals. *PLoS One* 2011; 6(2): e16609.
- 46 Luczkowiak J, Sierra O, Gonzalez-Martin JJ, Herrero-Beaumont G, Delgado R. No xenotropic murine leukemia virus-related virus detected in fibromyalgia patients. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(2): 314-5.
- 47 Mikovits JA, Whittemore A. Interview with Sam Shad. *Nevada Newsmakers* 2009.
- 48 Maeda N, Palmarini M, Murgia C, Fan H. Direct transformation of rodent fibroblasts by jaagsiekte sheep retrovirus DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(8): 4449-54.
- 49 Wootton SK, Halbert CL, Miller AD. Sheep retrovirus structural protein induces lung tumours. *Nature* 2005; 434(7035): 904-7.
- 50 Bushman F, Lewinski M, Ciuffi A, Barr S, Leipzig J, Hannenhalli S, *et al.* Genome-wide analysis of retroviral DNA integration. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3(11): 848-58.
- 51 Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 2002; 110(4): 521-9.
- 52 Kim S, Kim Y, Liang T, Sinsheimer JS, Chow SA. A high-throughput method for cloning and sequencing human immunodeficiency virus type 1 integration sites. *J Virol* 2006; 80(22): 11313-21.
- 53 Wu X, Li Y, Crise B, Burgess SM. Transcription start regions in the human genome are favored targets for MLV integration. *Science* 2003; 300(5626): 1749-51.
- 54 Moalic Y, Blanchard Y, Felix H, Jestin A. Porcine endogenous retrovirus integration sites in the human genome: Features in common with those of murine leukemia virus. *J Virol* 2006; 80(22): 10980-88.
- 55 Nowrouzi A, Dittrich M, Klanke C, Heinkelein M, Rammling M, Dandekar T, *et al.* Genome-wide mapping of foamy virus vector integrations into a human cell line. *J Gen Virol* 2006; 87 (Pt5): 1339-47.
- 56 Kim S, Kim N, Dong B, Boren D, Lee SA, Das GJ, *et al.* Integration site preference of xenotropic murine leukemia virus-related virus, a new human retrovirus associated with prostate cancer. *J Virol* 2008; 82(20): 9964-77.
- 57 Kim S, Rusmevichientong A, Dong B, Remenyi R, Silverman RH, Chow SA. Fidelity of target site duplication and sequence preference during integration of xenotropic murine leukemia virus-related virus. *PLoS One* 2010; 5(4): e10255.
- 58 Groom HC, Yap MW, Galao RP, Neil SJ, Bishop KN. Susceptibility of xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) to retroviral restriction factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(11): 5166-71.
- 59 Paprotka T, Venkatachari NJ, Chaipan C, Burdick R, Delviks-Frankenberry KA, Hu WS, *et al.* Inhibition of xenotropic murine leukemia virus-related virus by APOBEC3 proteins and antiviral drugs. *J Virol* 2010; 84(11): 5719-29.
- 60 Stieler K, Fischer N. Apobec 3G efficiently reduces infectivity of the human exogenous gammaretrovirus XMRV. *PLoS One* 2010; 5(7): e11738.
- 61 Bogerd HP, Zhang F, Bieniasz PD, Cullen BR. Human APOBEC3 proteins can inhibit xenotropic murine leukemia virus-related virus infectivity. *Virology* 2011; 410(1): 234-9.
- 62 Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 2008; 451(7177): 425-30.
- 63 Koning FA, Newman EN, Kim EY, Kunstman KJ, Wolinsky SM, Malim MH. Defining APOBEC3 expression patterns in human tissues and hematopoietic cell subsets. *J Virol* 2009; 83(18): 9474-85.
- 64 Peng G, Greenwell-Wild T, Nares S, Jin W, Lei KJ, Rangel ZG, *et al.* Myeloid differentiation and susceptibility to HIV-1 are linked to APOBEC3 expression. *Blood* 2007; 110(1): 393-400.
- 65 Stopak KS, Chiu YL, Kropp J, Grant RM, Greene WC. Distinct patterns of cytokine regulation of APOBEC3G expression and activity in primary lymphocytes, macrophages, and dendritic cells. *J Biol Chem* 2007; 282(6): 3539-46.

- 66 Dong B, Silverman RH. Androgen stimulates transcription and replication of xenotropic murine leukemia virus-related virus. *J Virol* 2010; 84(3): 1648-51.
- 67 Iannello A, Debbeche O, Martin E, Attalah LH, Samarani S, Ahmad A. Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host. *J Leukoc Biol* 2006; 79(1): 16-35.
- 68 Schneider-Schaulies S, Dittmer U. Silencing T cells or T-cell silencing: Concepts in virus-induced immunosuppression. 2006; 87(Pt 6): 1423-38.
- 69 Cianciolo GJ, Copeland TD, Oroszlan S, Snyderman R. Inhibition of lymphocyte proliferation by a synthetic peptide homologous to retroviral envelope proteins. *Science* 1985; 230(4724): 453-5.
- 70 Blaise S, Mangeney M, Heidmann T. The envelope of Mason-Pfizer monkey virus has immunosuppressive properties. *J Gen Virol* 2001; 82(Pt 7): 1597-600.
- 71 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.
- 72 Mangeney M, Renard M, Schlecht-Louf G, Bouallaga I, Heidmann O, Letzelter C, *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.
- 73 Schlecht-Louf G, Renard M, Mangeney M, Letzelter C, Richaud A, Ducos B, *et al.* Retroviral infection *in vivo* requires an immune escape virulence factor encrypted in the envelope protein of oncoretroviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(8): 3782-7.
- 74 Bracho MA, Moya A, Barrio E. Contribution of Taq polymerase-induced errors to the estimation of RNA virus diversity. *J Gen Virol* 1998; 79(Pt12): 2921-8.
- 75 Onlamoon N, Das GJ, Sharma P, Rogers K, Suppiah S, Rhea J, *et al.* Infection, viral dissemination, and antibody responses of rhesus macaques exposed to the human gammaretrovirus XMRV. *J Virol* 2011; 85(9): 4547-57.
- 76 Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, *et al.* Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(36): 15874-9.
- 77 Voisset C, Weiss RA, Griffiths DJ. Human RNA "rumor" viruses: the search for novel human retroviruses in chronic disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72(1): 157-96.
- 78 Sato E, Furuta RA, Miyazawa T. An endogenous murine leukemia viral genome contaminant in a commercial RT-PCR kit is amplified using standard primers for XMRV. *Retrovirology* 2010; 7: 110.
- 79 Robinson MJ, Erlwein OW, Kaye S, Weber J, Cingoz O, Patel A, *et al.* Mouse DNA contamination in human tissue tested for XMRV. *Retrovirology* 2010; 7: 108.
- 80 Oakes B, Tai AK, Cingoz O, Henefeld MH, Levine S, Coffin JM, *et al.* Contamination of human DNA samples with mouse DNA can lead to false detection of XMRV-like sequences. *Retrovirology* 2010; 7: 109.
- 81 Hue S, Gray ER, Gall A, Katzourakis A, Tan CP, Houldcroft CJ, *et al.* Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination. *Retrovirology* 2010; 7(1): 111.
- 82 Enserink M. Chronic fatigue syndrome. Conflicting papers on hold as XMRV frenzy reaches new heights. *Science* 2010; 329(5987): 18-9.
- 83 Lisco A, Vanpouille C, Margolis L. Coinfecting viruses as determinants of HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6(1): 5-12.

Research Progress in Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus ——A New Human Retrovirus

Wang Bin^{1#}, Shen Xiaocao^{2#}, Zhang Zhe³, Deng Gang³, Wang Dan¹, Ye Jian¹, Shen Xuebin¹, Su Kunkai¹,
Chen Huan^{4*}, Yang Jun⁴, Zhang Suzhan², Samson A Chow^{1,5*}

(¹Zhejiang-California International NanoSystems Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China; ²The Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; ³Ningbo Blood Center, Ningbo 315040, China; ⁴Zhejiang Institute of Microbiology, Hangzhou 310012, China; ⁵Department of Molecular and Medical Pharmacology, Molecular Biology Institute and UCLA AIDS Institute, UCLA School of Medicine, Los Angeles 90095, USA)

Abstract Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) is a new gammaretrovirus that can infect humans. Retroviruses are enveloped, positive-sense RNA viruses that are associated with many diseases, such as neoplasias, immunodeficiencies, and neurological disorders. XMRV was originally identified in prostate cancer patients with a deficiency in the antiviral enzyme RNase L in 2006. The genome of XMRV is closely related to xenotropic murine leukemia virus (MLV). Recently, several independent groups have detected XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome patients, but the results vary greatly. The link between XMRV and human diseases has not been established. This paper presents and summarizes in detail the characteristics of XMRV, association of XMRV with human diseases, and potential mechanisms of XMRV pathophysiology. We also discuss the future research direction, such as the establishment of standard operation procedure and epidemiologic evidence of an association of XMRV with human diseases in large-scale studies.

Key words xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV); gammaretrovirus; RNase L; prostate cancer; chronic fatigue syndrome; pathophysiology

Received: August 1, 2011 Accepted: October 10, 2011

This work was supported by Scientific Research Fund of Zhejiang Provincial Education Department (No.Y201016208) and Research Fund of Ningbo Social Development (No.2010C50027)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: 86-571-56021011, Fax: 86-571-56832503, E-mail: chenhuan7809@gmail.com; Tel: 310-825-9600, Fax: 310-825-6267, E-mail: schow@mednet.ucla.edu