

## LOS ELEMENTOS GENÉTICOS MÓVILES EN LA CÉLULA TUMORAL: EL DESPERTAR DE UN GIGANTE

Alberto Carmona Bayonas<sup>1</sup>, Ginés Luengo Gil<sup>1</sup>, Carme Font Puig<sup>2</sup> y Carlos Llorens Candela<sup>3</sup>

1. Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

2. Servicio de Oncología, Hospital Clinic. Barcelona.

3. Biotechvana SL. Valencia.

E-mail: alberto.carmonabayonas@gmail.com

### Los transposones condicionan la evolución de los genomas eucariotas

El origen de la complejidad de los genomas eucariotas descansa en la actividad de elementos transponibles (ET) con agenda propia, presentes todas las células (Lynch y Conery 2003). Descubiertos en la década de 1940 por la genetista Barbara McClintock, los ET o transposones son secuencias de ADN que pueden cambiar su posición genómica de manera independiente, acumulándose masivamente en los genomas eucariotas (ver Figura 1): el 80 % del genoma de algunas plantas y el 44 % del humano están hechos de transposones (Lander, Linton et al. 2001). Sin embargo, si se tienen en cuenta todos los fragmentos repetidos y secuencias cortas derivadas de transposones este porcentaje ascendería al 66 % (de Koning, Gu et al. 2011). El resultado es que, por ejemplo en humanos, más de 1000 genes son regulados de manera directa o indirecta por secuencias procedentes de ET (Jordan, Rogozin et al. 2003). Una muestra es la regulación de la alfa-amilasa humana (Ting, Rosenberg et al. 1992). Otro ejemplo a mayor escala es el papel de L1 en el silenciamiento del cromosoma X (Chow, Ciaudo et al. 2010).

En la actualidad se sabe que la actividad y capacidad mutacional de los elementos móviles constituye una fuente de innovación evolutiva, que podría haber sido clave, no sólo en el desarrollo, sino también en distintos eventos evolutivos relacionados con la especiación de los metazoos (Volf 2006). Sin embargo, esta capacidad de los elementos móviles como vectores de evolución es también una amenaza potencial a la integridad del genoma, ya que pueden causar mutaciones a través de varios mecanismos: inserciones, roturas de doble cadena, reordenamientos, creación de sitios de splicing alternativo, efectos epigenéticos, expresión de ARNs no codificantes y cambios en el transcriptoma.

Aunque los transposones de ADN han estado activos a lo largo de la evolución de los primates, actualmente se cree que esta actividad cesó en los últimos 37 millones de años (Pace y Feschotte 2007). Sin embargo, algunos grupos de transposones siguen expandiéndose en la actualidad. Entre estos destacan los retroelementos que utilizan ARN como intermediario y que pueden estar flanqueados o no por secuencias repetidas denominadas repeticiones terminales largas (LTRs por sus siglas en inglés). Los retrotransposones sin LTR más abundantes en el genoma humano

son los Long Interspersed Element-1 (abreviado L1) y los Short Interspersed Elements (SINE). El más frecuente entre los SINE es el elemento Alu, que conforma alrededor del 10 % del genoma (Lander, Linton et al. 2001). Ambos surgieron hace entre 150 y 80 millones de años, siendo precedidos por la expansión de otros géneros. Se consideran responsables de una parte significativa de la variabilidad individual y entre especies. Algunas inserciones son tan recientes que sólo se han descrito en un único sujeto (Mills, Bennett et al. 2007).

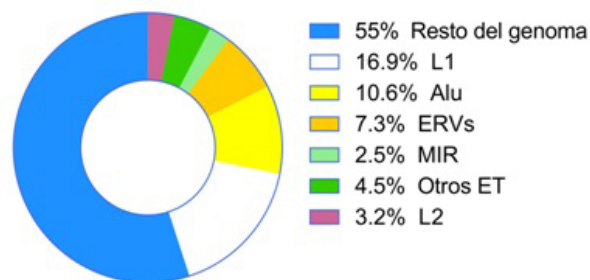


Figura 1. Transposones en el genoma humano [adaptado de Banert y Kurth (2004)].

Entre los retrotransposones sin LTR, L1 es el único elemento autónomo actualmente conocido del genoma humano, de tal forma que su transcriptasa inversa facilita la movilidad de los elementos Alu y SVA, que no son autónomos. Esta dinámica resulta compleja y muchos de estos elementos son inactivados por selección negativa o por deriva genética. A pesar de que cada genoma tiene unas 500.000 copias de L1, sólo existen 80-100 elementos activos (Brouha, Schustak et al. 2003). Desde la divergencia con el ancestro común de chimpancés y humanos, ha habido alrededor de 7000 inserciones nuevas de elementos Alu. Se trata de los elementos repetitivos más inquietos, con más de 1 millón de copias, aunque la expansión se ha ralentizado (Shen, Batzer et al. 1991). Los SVA son específicos de homínidos, y representan el tercer grupo activo en el genoma humano con unas 3000 copias (Ostertag, Goodier et al. 2003). Se ha estimado una inserción nueva de Alu, L1 y SVA en uno de cada 21, 212 y 916 recién nacidos respectivamente (Xing, Zhang et al. 2009).

Dentro del grupo de retroelementos con LTR son de destacar los retrovirus endógenos (ERV), que son reliquias de antiguas infecciones por retrovirus

exógenos que quedaron incluidos y que se acumularon en el genoma hospedador como retrotransposones con LTR, hasta conformar el 8 % del mismo, como ocurre por ejemplo en el genoma humano (Venter, Adams et al. 2001). De forma interesante, existen alrededor de 4000 provirus y miles de fragmentos solitarios (Bannert y Kurth 2004). El único ERV que en la actualidad aparentemente se transpone en humanos es el Retrovirus Endógeno Humano de tipo K (HERV-K o HML2), que invadió la línea germinal hace 100.000 años (Moyes, Griffiths et al. 2007). Estos retrovirus son capaces de producir partículas inmaduras, pero no virus de replicación competente (Ruprecht, Mayer et al. 2008). La expresión de HERV-K es inducida por otros virus como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Laderoute, Giulivi et al. 2007). Además, sus secuencias modulan la expresión de genes contiguos y generan regiones de splicing alternativo (Ling, Pi et al. 2002). En ocasiones se expresan niveles variables de proteínas o partículas virales, que han sido implicados como cofactores en diversas enfermedades neurológicas, autoinmunes y tumorales (Voisset, Weiss et al. 2008). Aunque la contribución de los ERV en carcinogénesis humana está comenzado a desvelarse, sus parientes exógenos revelaron su propia capacidad oncogénica hace más de un siglo (Rous 1911).

### **Domesticación de transposones: un mecanismo natural para convertir la necesidad en virtud**

Los elementos genéticos móviles son sin duda sustrato de enriquecimiento para la complejidad del genoma hospedador a través del reclutamiento de dominios funcionales o incluso secuencias completas de transposón, que dan lugar a nuevos genes funcionales del hospedador (Volf 2006). El proceso a través del cual un elemento genético móvil o virus pierde su estatus egoísta para integrarse en la maquinaria genómica del hospedador se conoce como exaptación o domesticación. Se produce a través de una mezcla de eventos reticulares como recombinación, fusión de genes y/o exonización (creación de un nuevo exón como resultado de una inserción dentro de un intrón).

Recientes datos genómicos sugieren que muchos de los elementos móviles que nos cohabitan son ya parte funcional de nosotros mismos. Un ejemplo interesante es el de las transposasas RAG1/2 que participan en la recombinación V(D)J, un barajado de genes que constituye el proceso crítico para generar la diversidad de anticuerpos del sistema inmune. Este mecanismo apareció hace 500 millones de años, posiblemente a raíz de la aportación de una familia de transposones llamados Transib (Kapitonov y Jurka 2005). Es un proceso que costó domesticar, y aún tiene fallos que revelan pruebas de su origen. Se estima un error en una de cada 50.000 recombinaciones V(D)J, lo que constituye una fuente potencial de inestabilidad genómica teniendo en cuenta el gran volumen de linfocitos del cuerpo humano (Reddy, Perkins et al. 2006). De esta manera, el riesgo de linfoma

es una contrapartida por nuestra inmunidad adquirida.

La telomerasa humana es otro ejemplo de domesticación de genes de retrotransposón. En el caso de *Drosophila melanogaster*, el proceso de exaptación se observa en un estadio evolutivo intermedio, en el que los telómeros están hechos de múltiples copias de dos retroelementos activos (TART y Het-A), que mantienen su integridad (Pardue, Danilevskaya et al. 1997). La telomerasa humana, resultado de la domesticación de la actividad transcriptasa inversa, es parte de la biología común del envejecimiento y el cáncer (Tomas-Loba, Flores et al. 2008). De la misma forma, la aparición de los mamíferos se ha relacionado con la adquisición del Peg10, que participa en el desarrollo de la placenta humana, y presenta homología con secuencias del grupo Ty3/Gypsy (Ono, Nakamura et al. 2006). En procariotas, los elementos transponibles son una fuente de innovaciones evolutivas, como resistencia a antibióticos y otros factores de virulencia (Hall 1997).

La evolución de los metazoos implica la necesidad de coordinar la expresión genética en función de patrones espaciales y temporales. Esto se logra en parte mediante factores de transcripción, que son proteínas modulares que se unen al ADN, influyendo en su expresión. Es de destacar el origen egoísta de determinados roles celulares todavía en estudio en mamíferos, como son aquellos ejecutados por los distintos miembros de las familias de proteínas de tipo dedo de zinc (zinc finger) SCAN y KRAB, los cuales han sido asociados de forma general con la regulación de la expresión génica. En este particular, ambos dominios juegan un papel clave en la regulación transcripcional de genes implicados en múltiples procesos celulares básicos: mantenimiento del nucléolo, diferenciación celular, proliferación celular, apoptosis y transformación neoplásica (Lander, Linton et al. 2001; Venter, Adams et al. 2001; Edelstein y Collins 2005).

Estudios recientes han identificado enzimas de tipo KRAB que actúan en la represión transcripcional de retrovirus exógenos y endógenos (Rowe y Trono 2011). El dominio SCAN a menudo coexiste con KRAB en diversos factores de transcripción (Edelstein y Collins 2005). Se cree que evolutivamente ambos derivaron de proteínas gag codificadas por retrovirus ancestrales (Ivanov, Lewitin et al. 2001; Emerson y Thomas 2011). Dos buenos ejemplos de estos factores de transcripción son SCAND3 y KRBA2. La hipótesis más plausible sobre el origen de estos dos genes es una duplicación génica ancestral a partir de un transposón GINGER2 (Llorens, Bernet et al. 2012). La figura 2 muestra las anotaciones consenso de KRBA2 y SCAND3 detallando también los posibles mecanismos evolutivos a partir de los cuales se originaron en mamíferos por la recombinación entre varios transposones y otros elementos genéticos (Llorens, Bernet et al. 2012).

En términos de funcionalidad, se especula que SCAND3 y KRBA2 podrían estar relacionadas con un rol defensivo contra las actividades recombinantes o patogénicas de otros elementos móviles y virus (Groner, Meylan et al. 2010; Rowe y Trono 2011). La idea de un papel defensivo frente a infecciones retrovirales es de hecho plausible y también se ha propuesto al especular con la existencia en los vertebrados de otros genes evolucionados a partir de transposones domesticados (Llorens y Marin 2001). Los futuros estudios experimentales sobre este tipo de genes evolucionados de transposones ayudarán pues a entender

mejor el papel de los transposones en los genomas de su hospedador. De hecho, SCAND3 es el primer gen de copia única reportado como originario a partir del reciclaje molecular por mecanismos naturales de tres elementos móviles diferentes. Concretamente hablamos de un transposón completo de tipo GINGER2 reclutado por transferencia horizontal desde insectos a mamíferos euterios, un transposón de tipo Spin/Buster autóctono de los genomas de vertebrados y un dominio SCAN evolucionado a partir de las GAG retrovirales (Llorens, Bernet et al. 2012).

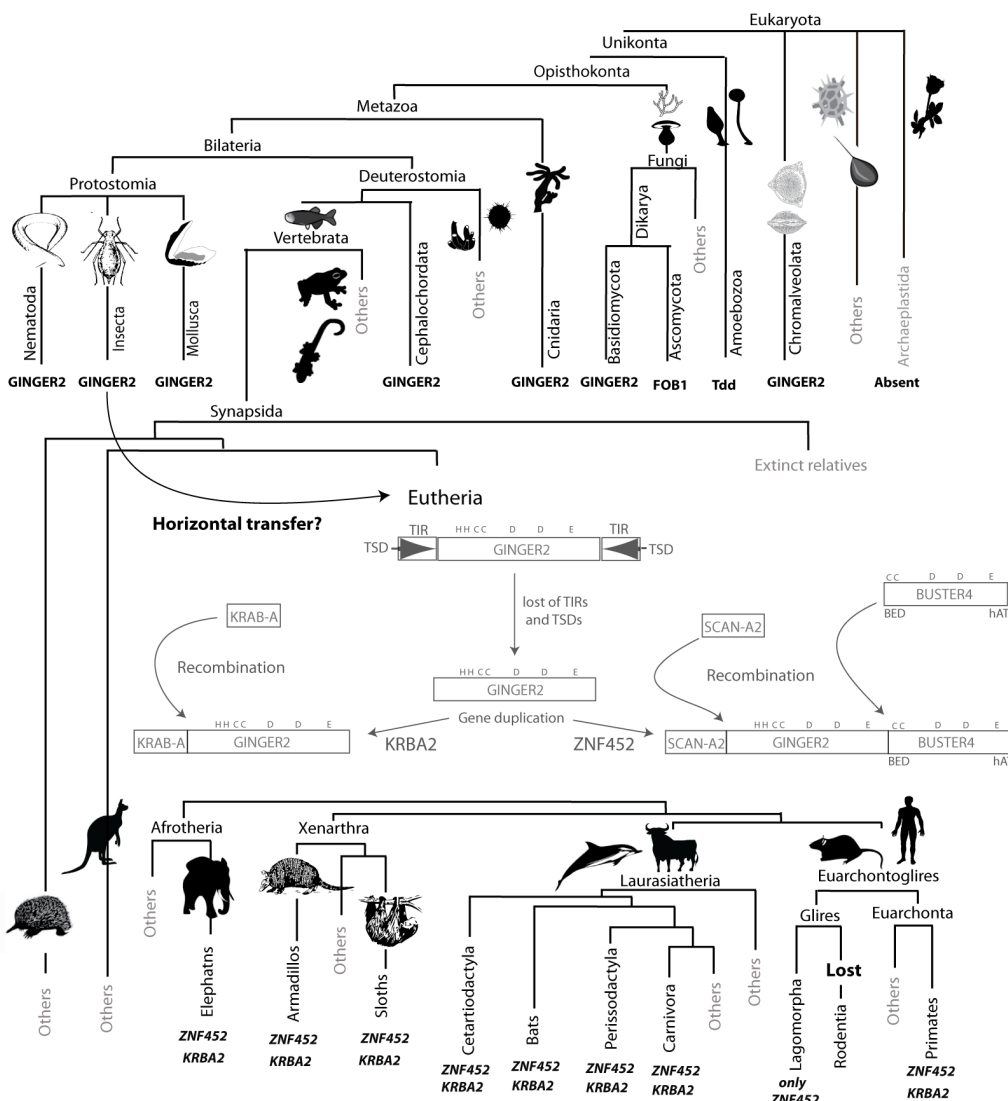


Figura 2. Escenario de emergencia adaptado desde Llorens, Bernet et al. (2012) como novedades evolutivas de KRBA2 y SCAND3 a partir de la transferencia horizontal de un transposón GINGER2 desde insectos a humanos con una subsiguiente duplicación genética, exonización y fusión con otros transposones o elementos genéticos.

## Los retrovirus pueden producir cáncer

La obstinación en comprender el Virus del Sarcoma de Rous (VSR), una rareza de las aves, permitió descifrar la naturaleza de los oncogenes, las redes de señalización celular y la retrotranscripción (Duesberg y Vogt 1970). Como contraejemplo mostró que

el dogma central de la biología (la información fluye del ADN al ARN, y del ARN a proteínas) no siempre se cumplía (Temin 1964). Por tanto, más allá de una particularidad biomédica, se trató de una época revolucionaria de la biología, cuyos principales hitos se resumen en la Figura 3.

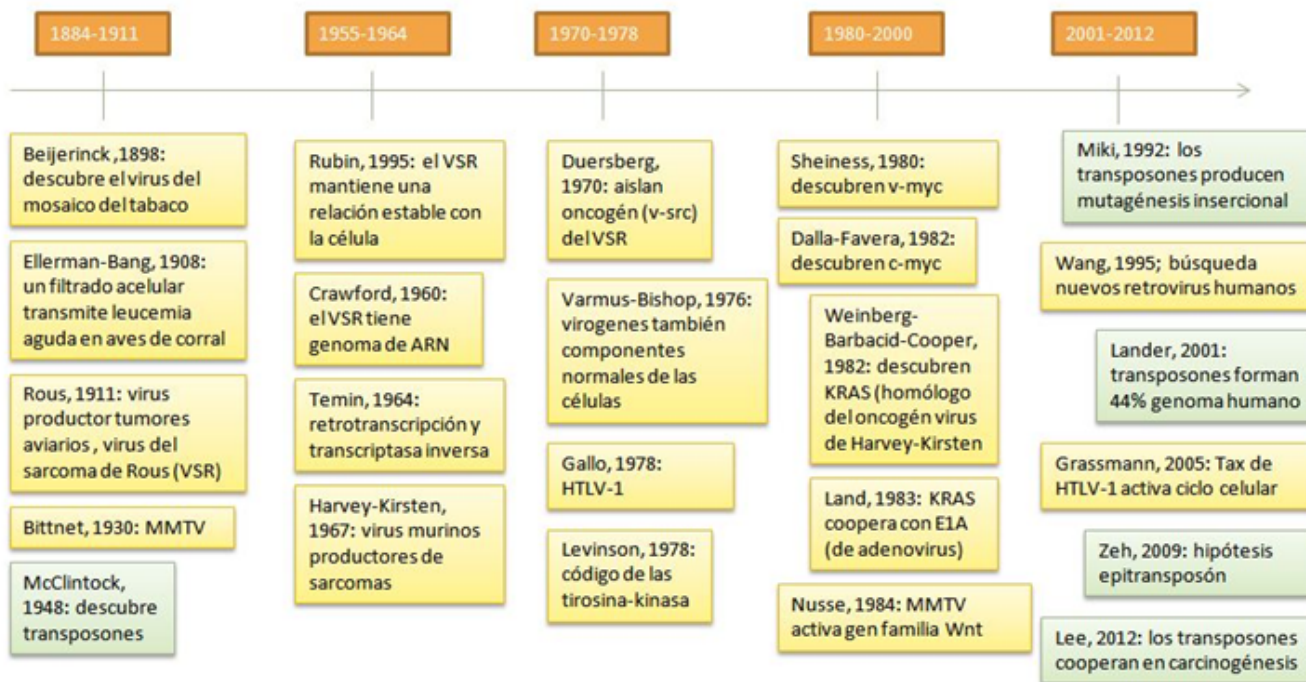


Figura 3. Línea de tiempo de algunos hitos de la investigación sobre retrovirus y cáncer.

Hoy sabemos que los retrovirus pueden causar cáncer de 4 maneras: (1) captura de oncogenes celulares y transferencia horizontal, (2) virogenes sin homología celular, (3) mutagénesis insercional y (4) regulación de promotores. La captura de oncogenes consiste en la adquisición de un proto-oncogén celular durante la transcripción de un provirus o en el proceso de transcripción inversa (Levinson, Oppermann et al. 1978). Convertido en virogén, su expresión constitutiva en una nueva ronda de infección transformará las células de una manera muy efectiva (Yeatman 2004).

La mutagénesis insercional, que puede llevar a la pérdida de secuencias codificantes de un gen, se considera un riesgo potencial de la terapia génica (Davé, Jenkins et al. 2004). La inserción de un retrovirus en la región promotora o amplificadora puede afectar a la expresión de un gen celular cercano, o bien puede conllevar la expresión de un factor de transcripción que actúe sobre otro gen más alejado. De manera más lenta que en el caso de la transferencia horizontal de

oncogenes, la transformación ocurrirá si la inserción concierne a alguno de los más de 400 genes involucrados en el cáncer (Stratton, Campbell et al. 2009). Un ejemplo de esta estrategia es el Virus del Tumor Mamario Murino (MMTV), un sospechoso de producir cáncer de mama humano todavía no confirmado, cuyo sitio de integración en células murinas está en el promotor de Int-1 (Nusse, van Ooyen et al. 1984), un gen de la familia Wnt que interviene en la segmentación y polaridad de los embriones (Kemp, Knight et al. 1990).

El origen de ambos mecanismos podría estar relacionado, a través de una presión selectiva en contra de la inserción en regiones cromosómicas sometidas a fuerte represión transcripcional, que se une a la ventaja en eficacia biológica que supone la movilización de la maquinaria del ciclo celular para la propia replicación vírica.

En la actualidad se conoce un rico repertorio de retrovirus oncogénicos en diversas especies, pero sólo

hay pruebas concluyentes de cuatro retrovirus causantes de patología humana (HTLV-1, HTLV-2, VIH1 y VIH2). De ellos, sólo se ha confirmado un papel oncogénico en el caso de HTLV-1, que produce Leucemia de Células T. HTLV-1 tiene un mecanismo oncogénico peculiar, la proteína Tax, que induce la activación de genes que controlan el ciclo celular (Grassmann, Aboud et al. 2005). El VIH produce mutagénesis insercional de manera excepcional, aunque algunas proteínas podrían ser consideradas facilitadoras (Shiramizu, Herndier et al. 1994). Sin embargo, la mayoría de los tumores asociados a VIH son el resultado indirecto de la inmunosupresión. Además existe la sospecha no confirmada de que algunos retrovirus animales pueden cruzar la barrera de las especies y producir tumores humanos (zur Hausen 2001). La posible implicación de MMTV en el cáncer de mama humano se considera muy intrigante pero no se han encontrado aún pruebas concluyentes (Mant y Cason 2004). Es posible que el repertorio de candidatos se amplíe en el futuro. Aunque se han usado técnicas muy sensibles de PCR para detectar la presencia de retrovirus en tumores humanos (Wang, Holland et al. 1995; Urisman, Molinaro et al. 2006), en la mayoría de los casos el nexo de causalidad no está claro, y alguno de los elementos encontrados han resultado ser contaminantes de líneas celulares (Weiss, Teich et al. 1985).

### **Retrotransposones en la carcinogénesis: el enemigo interior**

Se estima que la mutagénesis insercional podría ser responsable de al menos el 0.3 % de las enfermedades hereditarias (Belancio, Hedges et al. 2008). En general se trataría de enfermedades monogénicas, con un vínculo de causalidad claro entre la lesión molecular y la clínica (Kazazian, Wong et al. 1988). Más difícil ha sido dimensionar el papel de los ET en enfermedades somáticas como el cáncer. Ello se debe a que los tumores son entidades complejas, heterogéneas y con genomas inestables. La ponderación de la contribución de cada una de las miles de secuencias cortas y variopintas al remodelado de esos genomas requerirá el uso masivo de nuevas técnicas bioinformáticas que apenas han comenzado a aplicarse (Lee, Iskow et al. 2012).

En el momento actual sabemos que los ET se expresan de manera variable en el soma, según el tejido y de etapa de la vida. Se activan durante la embriogénesis (Seisenberger, Popp et al. 2010), pero la senescencia celular también se relaciona con un aumento de actividad, ya que con la edad el genoma tiende a hipometilarse (Wang, Geesman et al. 2011). Esto se ha implicado en enfermedades autoinmunes y neurológicas. Sin embargo, el mayor nivel de expresión de ET ocurre en células tumorales (Kano, Godoy et al. 2009), retornando a la normalidad cuando el tumor es extirpado o entra en remisión (Contreras-Galindo, Kaplan et al. 2008). En ocasiones, es posible detectar una respuesta inmunológica

de anticuerpos frente HERV en pacientes con cáncer (Wang-Johanning, Radvanyi et al. 2008). La expresión de ET en sí misma es un factor pronóstico. Sin embargo, la evidencia de expresión no constituye un criterio de causalidad, pues podría ocurrir como epifenómeno. El caso a favor de la relación causal se sustenta en el hallazgo de mutaciones precoces de la tumorigénesis asociadas a la actividad de ET, como es el caso de delecciones del gen APC en el cáncer de colon (Miki, Nishisho et al. 1992). Estas mutaciones con efecto funcional (a diferencia de las accidentales) son frecuentes en varios tipos de tumores, en relación con genomas hipometilados (Iskow, McCabe et al. 2010; Lee, Iskow et al. 2012; Solyom, Ewing et al. 2012). Otra línea de evidencia procede de la ingeniería genética de ET, que permite crear transposones sintéticos o resucitarlos tras un largo sueño evolutivo. Esta tecnología se ha utilizado para investigar la función de los genes del cáncer, mediante mutagénesis por inserción. De esta manera, se ha conseguido inducir procesos de carcinogénesis mediante estos sistemas artificiales que imitan a los naturales (Lan-drette, Cornett et al. 2011).

Otro mecanismo oncogénico es la generación de roturas de doble cadena, tras la inserción inacabada de un provirus, o por efecto indiscriminado de su endonucleasa (Gasior, Wakeman et al. 2006). La reparación errónea implica la pérdida de información genética o la aparición de amplificaciones. Además, las roturas de doble cadena pueden ser el origen de espirales de inestabilidad cromosómica, a través de ciclos de rotura-puente-fusión u otros mecanismos. Tanto es así, que se ha descrito una correlación entre la expresión de L1 y Alu y el grado de inestabilidad genómica en células tumorales (Boland, Komarova et al. 2009).

Uno de los mecanismos de reparación se conoce como recombinación homóloga no alélica (NAHR), ya que se basa en secuencias con alta afinidad que no son estrictamente complementarias. Esta peculiaridad lo convierte en proclive a la introducción de errores, sobre todo en aquellas regiones ricas en elementos repetitivos, que actúan como fuentes de microhomología (Gebow, Miselis et al. 2000). Como resultado de estos eventos, se han descrito recombinaciones Alu-Alu en el genoma de células tumorales (Mazoyer 2005). La síntesis de genes de fusión con capacidad oncogénica es uno de los posibles resultados (Lin, Yang et al. 2009). Otra evidencia a favor de la relación causal es la contribución a la amplificación genética de oncogenes (Jeffs, Benjes et al. 1998). Si bien la heterogeneidad genética puede ser beneficiosa a corto plazo, a la larga la actividad excesiva supone un arma de doble filo que puede reducir la aptitud de la célula tumoral (Belgnaoui, Gosden et al. 2006). El resultado del conflicto intragenómico puede ser el inicio de una apoptosis en un extremo, o la amenaza a la viabilidad de la célula en el otro, por lo que se establecen equilibrios dinámicos (Le Rouzic, Boutin et al. 2007).



Los ET son capaces de modificar el transcriptoma del cáncer, influyendo en la expresión de cientos de genes a la vez (Speek 2001). Esta regulación puede ser en cis, por contigüidad con un gen, o en trans, a modo de interruptor genético más general. La expresión de virogenes oncogénicos dormidos, una idea desechada en su día como explicación mecanicista del VSR, probablemente constituye otra de las piezas del rompecabezas (Armbruster, Sauter et al. 2002). Otro mecanismo tumorigénico efectivo es la inducción de fusiones celulares mediante proteínas ENV (Mangne y Heidmann 1998), lo que recuerda la formación del sincitiotrofoblasto. Con todo ello, la evidencia sobre una relación causal ha dejado de ser circunstancial en los últimos años. Ciertos tumores crean un entorno permisivo para la actividad de los ET, y estos a su vez esculpen el genoma del cáncer. Esta interacción podría resultar atractiva en el futuro desde un punto de vista terapéutico. Se han observado respuestas serológicas anti-HERV en pacientes con cáncer, y se han documentado regresiones tumorales por una respuesta inmune frente a los antígenos asociados (Takahashi, Harashima et al. 2008). Estos hallazgos abren la puerta al desarrollo de vacunas antitumorales anti-HERV (Wang-Johanning, Rycaj et al. 2012). Además, los inhibidores de transcriptasa inversa han comenzado a ser investigados como fármacos anti-tumorales (Carlini, Ridolfi et al. 2010). Otros inhibidores como APOBEC o TRIM5 también podrían ser opciones futuras. APOBEC es una familia de citidina desaminasas muy conservada a lo largo de la evolución. Se trata de proteínas generadoras de diversidad vía edición del ARN mensajero. Algunas como APOBEC3 son capaces de restringir la entrada a muchos patógenos exógenos como retrovirus, y restringir a su vez la movilidad de los retroelementos endógenos. Las APOBEC pueden actuar sobre ADN/ARN de cadena sencilla, y sus cambios pueden ser deletéreos para las células (Koito y Ikeda 2013), sin embargo, algunos estudios muestran la capacidad de algunas subfamilias de inducir clústeres de mutación en muchos tipos de cáncer (Roberts, Lawrence et al. 2013) por lo que su uso como inhibidores podría ser pernicioso en algunos casos. TRIM5 es miembro de una familia de proteínas con motivo tripartito que pueden ser definidas como E3 ubiquitín ligasas. Están implicadas en múltiples procesos biológicos y sus alteraciones están asociadas con diversas patologías (Hatakeyama 2011). Se encuentra en el citosol, y su principal función es actuar como cofactor del sistema inmune innato bloqueando la transmisión de retrovirus. En los monos del viejo mundo, la infección por VIH es bloqueada por TRIM5, debido a un mecanismo que interrumpe el desensamblaje de la cápside viral en el citosol (Sebastian y Luban 2005).

### **Montando una línea de defensa contra los transposones**

A partir de la potencial amenaza a la integridad del genoma constituida por los ETs, la célula ha desa-

rollado a lo largo de la evolución una variedad de herramientas defensivas para suprimir su expresión. Los dos sistemas más estudiados son la interferencia de ARN (mediante siRNAs o piRNAs) y el silenciamiento epigenético.

Una parte de la represión se basa en la metilación de sus promotores (Yoder, Walsh et al. 1997). Por el contrario, un patrón genómico de baja metilación se asociará con la activación de retroelementos (Howard, Eiges et al. 2007). Esto ocurre en la reprogramación del epigenoma durante la embriogénesis precoz, lo que suscita la necesidad de mecanismos de control adicionales. Emulando este aspecto del desarrollo, la hipometilación genómica es uno de los rasgos distintivos de ciertos tumores (Kanai 2010). La activación de promotores de transposones asociada a dicha hipometilación es una de las consecuencias de las fases precoces de la carcinogénesis (Jackson, Mimi et al. 2004). Una prueba es que ciertos tumores de células germinales, que en virtud de su procedencia celular tienen un patrón de hipometilación muy marcado, sufren una expresión de retrovirus endógenos especialmente alta (Schulz, Steinhoff et al. 2006).

Tanto la hipometilación de retroelementos como su aumento de expresión tienen un carácter pronóstico en ciertos tipos de cáncer (Schulz, Elo et al. 2002; Solyom, Ewing et al. 2012). Como medida de control adicional, la hipometilación somática está acoplada a apoptosis mediada por p53 (Jackson-Grusby, Beard et al. 2001), siendo ésta una de las constricciones evolutivas que las células tumorales tienen que superar precozmente.

En la medida en que miles de genes cambian su expresión durante este proceso, la aportación específica de cada familia de retroelementos no resulta fácil de aislar de este trasfondo. La existencia de una relación causal en la secuencia de metilación, activación del moviloma, inestabilidad genética y cáncer es apoyada por varias observaciones relativamente recientes (Romanish, Cohen et al. 2010). Por ejemplo, los ratones deficientes de Dnmt1, una metiltransferasa, son incapaces de controlar sus retroelementos de manera adecuada, y el resultado es el desarrollo de linfomas sobre la base de un genoma masivamente hipometilado, con evidencia de mutagénesis por inserción de ET en las inmediaciones de oncogenes (Howard, Eiges et al. 2007).

La acetilación de histonas conlleva cambios estructurales en la cromatina que contribuyen a regular de manera adicional la expresión de ET (Brunmeir, Lager et al. 2010). De hecho, la heterocromatina es particularmente rica en secuencias repetitivas. Como respuesta, se inducirá una presión selectiva a favor de que la inserción se lleve a cabo en regiones transcripcionalmente activas, más difíciles de silenciar epigenéticamente. Es probable que varios tratamientos que modifican el epigenoma, como inhibidores de metiltransferasas o deacetilasas de histonas,

sean cada vez más usados en clínica. Será interesante comprender mejor estas interacciones antes de alterar equilibrios que lleva millones de años gestándose sin nuestra intervención.

Las limitaciones del control epigenético obligaron a las células a acoplar medidas de control adicionales. La interferencia de ARN se involucra en el control de la expresión génica, constituyendo un sistema de inmunidad adaptativa frente al ADN exógeno y los elementos genéticos móviles. Los ARN de interferencia pequeños (siRNA por sus siglas en inglés) tienen varias funciones, siendo una de ellas la interrupción de la expresión de genes con secuencia complementaria (Yang y Kazazian 2006). De forma interesante, los ARN asociados a Piwi (piRNA) tienen un papel relevante en el silenciamiento de transposones, sobre todo durante la embriogénesis, en la que se requiere un control más fino de la expresión génica. Debido a su habilidad para distinguir lo propio de lo extraño, los piRNAs son capaces de detectar retroelementos y trocearlos con ayuda de proteínas Piwi asociadas, con actividad endonucleasa (Aravin, Sachidanandam et al. 2008; Girard y Hannon 2008). Estos fragmentos serán reclutados más tarde con el objetivo de amplificar el efecto. Además, los piRNAs se asocian con efectos epigenéticos, al ser capaces de dirigir el silenciamiento de regiones del genoma ricas en transposones (Kuramochi-Miyagawa, Watanabe et al. 2008). Por último, las trampas caza-transposones son sistemas elegantes que explotan el talón de Aquiles de la retrotransposición. Se trata de regiones del genoma dispuestas para que la inserción fortuita de un transposón sea la base para montar un sistema de defensa frente a otros de su clase (Malone, Brennecke et al. 2009).

En el cáncer hay cambios en los patrones de los ARN pequeños (siRNAs y piRNAs), que podrían explicar cómo un número mayor de transposones consigue escapar de la represión durante la tumorigénesis, generando nuevos sitios de inserción polimórficos (Bourc'his y Bestor 2004), lo que puede ser una de las causas de progresión tumoral.

### La hipótesis epitransposón en el equilibrio puntuado del cáncer

En biología evolutiva, la teoría del equilibrio puntuado propone que la evolución opera mediante episodios rápidos de cambio morfológico y especiación, provocados por factores ambientales, que se continúan con periodos de estasis evolutivo (Eldredge, Gould et al. 1997). Recientemente han surgido modelos denominados TE-thrust o epitransposón, como posible base genética del equilibrio puntuado (Zeh, Zeh et al. 2009; Oliver y Greene 2011). Estas visiones proponen que el epigenoma es vulnerable al estrés fisiológico asociado con factores ambientales. Como resultado, la movilización de ET reestructurarían el genoma y cambiarían el ritmo evolutivo hasta que se alcanzase un nuevo equilibrio. La diferencia con una visión

clásica de la selección natural es que en etapas iniciales los cambios no tendrían que ser adaptativos (Koonin 2009). De forma análoga, el cáncer es un fenómeno ecológico y evolutivo que ocurre a nivel somático (Merlo, Pepper et al. 2006). Una paso más allá es considerar la carcinogénesis una forma de especiación basada en cambios cariotípicos específicos (Duesberg, Mandrioli et al. 2011). Tanto en la clínica como al microscopio, la evolución de los tumores metastásicos es gradualista en muchas ocasiones. Sin embargo, hay situaciones en las que los modelos gradualistas han demostrado ser inconsistentes en el cáncer, siendo la evolución tumoral claramente discontinua (Braun, Vogl et al. 2005). Se ha documentado clínicamente cómo algunas micrometástasis permanecen latentes durante años, hasta que experimentan una fase de crecimiento acelerado provocado por factores exógenos (Carmona-Bayonas 2009). Utilizando el lenguaje análogo de la biología evolutiva, el cambio de ciclo está guiado por eventos cataclísmicos, compatibles con el "equilibrio puntuado" (Meyerson y Pellman 2011). Las perturbaciones en el microambiente tumoral explican una parte de estos cambios, lo que en determinados contextos ha sido considerado una "verdad inconveniente" (Retsky, Demicheli et al. 2010). Sin embargo, el cambio de ciclo también es intrínseco, por reclutamiento de nuevas mutaciones, que evidentemente podrían ser fortuitas en la mayoría de las ocasiones (Almog, Ma et al. 2009). Por el contrario, la hipótesis epitransposón (TE-thrust) propone que el estrés medioambiental aceleraría el cambio genético a través de la distorsión del epigenoma y la desregulación de ET dormidos.

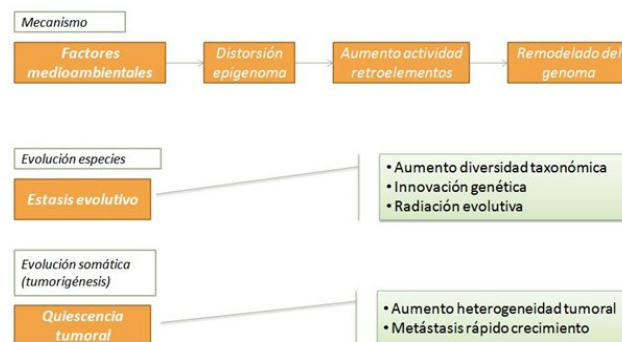


Figura 4. La hipótesis TE-thrust en la evolución y la carcinogénesis.

De manera intrigante, se conocen una variedad de mutágenos y carcinógeno ambientales capaces de aumentar la intensidad de expresión de los transposones de células eucariotas (Tabla 1) (Cho, Lee et al. 2008). Así, los eventos moleculares asociados a los transposones son la base de una parte del cambio genético en células sometidas a estrés medioambiental (Dunham, Badrane et al. 2002). Sin embargo, el escenario genómico del cáncer ha resultado ser más complejo de lo previamente pensado (Gerlinger, Rowan et al. 2012). El despertar intermitente de este

gigante podría explicar una parte de la heterogeneidad tumoral, clave en su evolución e impedimento para su tratamiento efectivo. El objetivo de futuros tratamientos podría ser, no tanto la erradicación de la célula tumoral, como la conservación del estasis evolutivo, en el transcurso de cataclismos tisulares.

Para que la hipótesis TE-thrust pueda ser aplicable a la dinámica del cáncer, futuras investigaciones tendrán que demostrar algunas de sus predicciones: (1) la expansión intermitente de transposones, (2) la relación entre mutaciones funcionales y estos eventos, y (3) la correlación entre la clínica y su actividad. Se trata de un escenario más complejo de lo previsto, en el que algunos de los tratamientos más efectivos, como la quimioterapia o los inhibidores de deacetilasas de histonas, espolean estas operaciones de transposición, contribuyendo con ello a generar aún más inestabilidad genómica. La hipótesis epitransposón (TE-thrust) podría ser una de las claves para diseñar futuras estrategias destinadas a mantener la quiescencia en enfermos con micrometástasis.

## Bibliografía

- Almog, N., L. Ma, et al. (2009). "Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype." *Cancer research* 69(3): 836-844.
- Anway, M. D., A. S. Cupp, et al. (2005). "Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility." *Science* 308(5727): 1466-1469.
- Aravin, A. A., R. Sachidanandam, et al. (2008). "A piRNA pathway primed by individual transposons is linked to de novo DNA methylation in mice." *Mol Cell* 31(6): 785-799.
- Armbruster, V., M. Sauter, et al. (2002). "A novel gene from the human endogenous retrovirus K expressed in transformed cells." *Clinical Cancer Research* 8(6): 1800-1807.
- Bannert, N. y R. Kurth (2004). "Retroelements and the human genome: new perspectives on an old relation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 Suppl 2: 14572-14579.
- Belancio, V. P., D. J. Hedges, et al. (2008). "Mammalian non-LTR retrotransposons: for better or worse, in sickness and in health." *Genome Res* 18(3): 343-358.
- Belgnaoui, S. M., R. G. Gosden, et al. (2006). "Human LINE-1 retrotransposon induces DNA damage and apoptosis in cancer cells." *Cancer cell international* 6(1): 13.
- Boland, C. R., N. L. Komarova, et al. (2009). "Chromosomal instability and cancer: not just one CINgle mechanism." *Gut* 58(2): 163-164.
- Bourc'his, D. y T. H. Bestor (2004). "Meiotic catastrophe and retrotransposon reactivation in male germ cells lacking Dnmt3L." *Nature* 431(7004): 96-99.
- Braun, S., F. D. Vogl, et al. (2005). "A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer." *New England Journal of Medicine* 353(8): 793-802.
- Brouha, B., J. Schustak, et al. (2003). "Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human population." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(9): 5280-5285.
- Brunmeir, R., S. Lagger, et al. (2010). "Epigenetic regulation of a murine retrotransposon by a dual histone modification mark." *PLoS Genet* 6(4): e1000927.
- Cam, H. P., K.-i. Noma, et al. (2007). "Host genome surveillance for retrotransposons by transposon-derived proteins." *Nature* 451(7177): 431-436.
- Carlini, F., B. Ridolfi, et al. (2010). "The reverse transcription inhibitor abacavir shows anticancer activity in prostate cancer cell lines." *PLoS One* 5(12): e14221.
- Carmona-Bayonas, A. (2009). "Acute Inflammation and Micrometastasis Proliferation: A Fissure in the Uniformitarian Façade of Cancer." *Japanese journal of clinical oncology* 39(3): 192-194.
- Contreras-Galindo, R., M. H. Kaplan, et al. (2008). "Human endogenous retrovirus K (HML-2) elements in the plasma of people with lymphoma and breast cancer." *J Virol* 82(19): 9329-9336.
- Cho, K., Y.-K. Lee, et al. (2008). "Endogenous retroviruses in systemic response to stress signals." *Shock* 30(2): 105-116.
- Chow, J. C., C. Ciaudo, et al. (2010). "LINE-1 activity in facultative heterochromatin formation during X chromosome inactivation." *Cell* 141(6): 956-969.
- Davé, U. P., N. A. Jenkins, et al. (2004). "Gene therapy insertional mutagenesis insights." *Science* 303(5656): 333-333.
- de Koning, A. P., W. Gu, et al. (2011). "Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome." *PLoS Genet* 7(12): e1002384.
- de la Vega, E., B. M. Degnan, et al. (2007). "Differential expression of immune-related genes and transposable elements in black tiger shrimp (*Penaeus monodon*) exposed to a range of environmental stressors." *Fish Shellfish Immunol* 23(5): 1072-1088.



- Dellaporta, S., P. Chomet, et al. (1984). Endogenous transposable elements associated with virus infection in maize. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Desalvo, M., C. Voolstra, et al. (2008). "Differential gene expression during thermal stress and bleaching in the Caribbean coral *Montastraea faveolata*." *Molecular ecology* 17(17): 3952-3971.
- Duesberg, P., D. Mandrioli, et al. (2011). "¿Is carcinogenesis a form of speciation?" *Cell Cycle* 10(13): 2100-2114.
- Duesberg, P. H. y P. K. Vogt (1970). "Differences between the ribonucleic acids of transforming and nontransforming avian tumor viruses." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 67(4): 1673-1680.
- Dunham, M. J., H. Badrane, et al. (2002). "Characteristic genome rearrangements in experimental evolution of *Saccharomyces cerevisiae*." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(25): 16144-16149.
- Edelstein, L. C. y T. Collins (2005). "The SCAN domain family of zinc finger transcription factors." *Gene* 359: 1-17.
- Eldredge, N., S. J. Gould, et al. (1997). "On punctuated equilibria." *Science* 276(5311): 337-341.
- Emerson, R. O. y J. H. Thomas (2011). "Gypsy and the birth of the SCAN domain." *J Virol* 85(22): 12043-12052.
- Gasior, S. L., T. P. Wakeman, et al. (2006). "The human LINE-1 retrotransposon creates DNA double-strand breaks." *J Mol Biol* 357(5): 1383-1393.
- Gebow, D., N. Miselis, et al. (2000). "Homologous and nonhomologous recombination resulting in deletion: effects of p53 status, microhomology, and repetitive DNA length and orientation." *Mol Cell Biol* 20(11): 4028-4035.
- Gerlinger, M., A. J. Rowan, et al. (2012). "Intra-tumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing." *New England Journal of Medicine* 366(10): 883-892.
- Girard, A. y G. J. Hannon (2008). "Conserved themes in small-RNA-mediated transposon control." *Trends in cell biology* 18(3): 136-148.
- Grassmann, R., M. Aboud, et al. (2005). "Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax." *Oncogene* 24(39): 5976-5985.
- Groner, A. C., S. Meylan, et al. (2010). "KRAB-zinc finger proteins and KAP1 can mediate long-range transcriptional repression through heterochromatin spreading." *PLoS Genet* 6(3): e1000869.
- Hagan, C. R., R. F. Sheffield, et al. (2003). "Human Alu element retrotransposition induced by genotoxic stress." *Nat Genet* 35(3): 219-220.
- Hall, R. M. (1997). "Mobile gene cassettes and integrons: moving antibiotic resistance genes in gram-negative bacteria." *Çiba Found Symp* 207: 192-202; discussion 202-195.
- Hatakeyama, S. (2011). "TRIM proteins and cancer." *Nat Rev Cancer* 11(11): 792-804.
- Heijmans, B. T., E. W. Tobi, et al. (2008). "Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(44): 17046-17049.
- Howard, G., R. Eiges, et al. (2007). "Activation and transposition of endogenous retroviral elements in hypomethylation induced tumors in mice." *Oncogene* 27(3): 404-408.
- Hunter, R. G., B. S. McEwen, et al. (2013). "Environmental stress and transposon transcription in the mammalian brain." *Mobile Genetic Elements* 3(2): e24555.
- Iskow, R. C., M. T. McCabe, et al. (2010). "Natural mutagenesis of human genomes by endogenous retrotransposons." *Cell* 141(7): 1253-1261.
- Ivanov, P. A., E. I. Lewitin, et al. (2001). "Sup35p yeast prion-like protein as an adapter for production of the Gag-p55 antigen of HIV-1 and the L-chain of botulinum neurotoxin in *Saccharomyces cerevisiae*." *Res Microbiol* 152(1): 27-35.
- Jackson-Grusby, L., C. Beard, et al. (2001). "Loss of genomic methylation causes p53-dependent apoptosis and epigenetic deregulation." *Nat Genet* 27(1): 31-39.
- Jackson, K., C. Y. Mimi, et al. (2004). "DNA hypomethylation is prevalent even in low-grade breast cancers." *Cancer Biol Ther* 3(12): 1225-1231.
- Jeffs, A. R., S. M. Benjes, et al. (1998). "The BCR gene recombines preferentially with Alu elements in complex BCR-ABL translocations of chronic myeloid leukaemia." *Human molecular genetics* 7(5): 767-776.
- Jordan, I. K., I. B. Rogozin, et al. (2003). "Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements." *Trends Genet* 19(2): 68-72.
- Kale, S. P., L. Moore, et al. (2005). "Heavy metals stimulate human LINE-1 retrotransposition." *International journal of environmental research and public health* 2(1): 14-23.
- Kanai, Y. (2010). "Genome-wide DNA methylation profiles in precancerous conditions and cancers." *Cancer Sci* 101(1): 36-45.

- Kano, H., I. Godoy, et al. (2009). "L1 retrotransposition occurs mainly in embryogenesis and creates somatic mosaicism." *Genes Dev* 23(11): 1303-1312.
- Kapitonov, V. V. y J. Jurka (2005). RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from Transib transposons." *PLoS Biol* 3(6): e181.
- Kazazian, H. H., C. Wong, et al. (1988). "Haemophilia A resulting from de novo insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man."
- Kemp, C., M. Knight, et al. (1990). "Targeted disruption of the murine int-1 proto-oncogene resulting in severe abnormalities in midbrain and cerebellar development." *Nature* 346: 30.
- Koito, A. y T. Ikeda (2013). "Intrinsic immunity against retrotransposons by APOBEC cytidine deaminases." *Frontiers in microbiology* 4.
- Koonin, E. V. (2009). "Darwinian evolution in the light of genomics." *Nucleic Acids Res* 37(4): 1011-1034.
- Kuramochi-Miyagawa, S., T. Watanabe, et al. (2008). "DNA methylation of retrotransposon genes is regulated by Piwi family members MIWI and MIWI2 in murine fetal testes." *Genes Dev* 22(7): 908-917.
- Laderoute, M. P., A. Giulivi, et al. (2007). "The replicative activity of human endogenous retrovirus K102 (HERV-K102) with HIV viremia." *Aids* 21(18): 2417-2424.
- Lander, E. S., L. M. Linton, et al. (2001). "Initial sequencing and analysis of the human genome." *Nature* 409(6822): 860-921.
- Landrette, S. F., J. C. Cornett, et al. (2011). "piggyBac transposon somatic mutagenesis with an activated reporter and tracker (PB-SMART) for genetic screens in mice." *PLoS One* 6(10): e26650.
- Le Rouzic, A., T. S. Boutin, et al. (2007). "Long-term evolution of transposable elements." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(49): 19375-19380.
- Lee, E., R. Iskow, et al. (2012). "Landscape of somatic retrotransposition in human cancers." *Science* 337(6097): 967-971.
- Lee, Y.-J., B.-H. Jeong, et al. (2013). "The prevalence of human endogenous retroviruses in the plasma of major burn patients." *Burns*.
- Levinson, A. D., H. Oppermann, et al. (1978). "Evidence that the transforming gene of avian sarcoma virus encodes a protein kinase associated with a phosphoprotein." *Cell* 15(2): 561-572.
- Lin, C., L. Yang, et al. (2009). "Nuclear receptor-induced chromosomal proximity and DNA breaks underlie specific translocations in cancer." *Cell* 139(6): 1069-1083.
- Ling, J., W. Pi, et al. (2002). "The solitary long terminal repeats of ERV-9 endogenous retrovirus are conserved during primate evolution and possess enhancer activities in embryonic and hematopoietic cells." *J Virol* 76(5): 2410-2423.
- Lynch, M. y J. S. Conery (2003). "The origins of genome complexity." *Science* 302(5649): 1401-1404.
- Llorens, C., G. P. Bernet, et al. (2012). "On the transposon origins of mammalian SCAND3 and KRBA2, two zinc-finger genes carrying an integrase/transposase domain." *Mob Genet Elements* 2(5): 205-210.
- Llorens, C. y I. Marin (2001). "A mammalian gene evolved from the integrase domain of an LTR retrotransposon." *Mol Biol Evol* 18(8): 1597-1600.
- Malone, C. D., J. Brennecke, et al. (2009). "Specialized piRNA Pathways Act in Germline and Somatic Tissues of the *Drosophila* Ovary." *Cell* 137(3): 522-535.
- Mangeney, M. y T. Heidmann (1998). "Tumor cells expressing a retroviral envelope escape immune rejection in vivo." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95(25): 14920-14925.
- Mashanov, V. S., O. R. Zueva, et al. (2012). "Post-traumatic regeneration involves differential expression of long terminal repeat (LTR) retrotransposons." *Developmental Dynamics* 241(10): 1625-1636.
- Mazoyer, S. (2005). "Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes." *Human mutation* 25(5): 415-422.
- McClintock, B. (1983). "The significance of responses of the genome to challenge." *Physiology Or Medicine Literature Peace Economic Sciences*: 180.
- Merlo, L. M., J. W. Pepper, et al. (2006). "Cancer as an evolutionary and ecological process." *Nature Reviews Cancer* 6(12): 924-935.
- Meyerson, M. y D. Pellman (2011). "Cancer genomes evolve by pulverizing single chromosomes." *Cell* 144(1): 9-10.
- Miki, Y., I. Nishisho, et al. (1992). "Disruption of the APC gene by a retrotransposal insertion of L1 sequence in a colon cancer." *Cancer research* 52(3): 643-645.
- Mills, R. E., E. A. Bennett, et al. (2007). "Which transposable elements are active in the human genome?" *TRENDS in Genetics* 23(4): 183-191.

- Moyes, D., D. J. Griffiths, et al. (2007). Insertional polymorphisms: a new lease of life for endogenous retroviruses in human disease."TRENDS in Genetics 23(7): 326-333.
- Nusse, R., A. van Ooyen, et al. (1984). "Mode of proviral activation of a putative mammary oncogene (int-1) on mouse chromosome 15."
- Oliver, K. R. y W. K. Greene (2011). "Mobile DNA and the TE-Thrust hypothesis: supporting evidence from the primates."Mob DNA 2(8).
- Ono, R., K. Nakamura, et al. (2006). "Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality."Nat Genet 38(1): 101-106.
- Ostertag, E. M., J. L. Goodier, et al. (2003). "SVA elements are nonautonomous retrotransposons that cause disease in humans."The American Journal of Human Genetics 73(6): 1444-1451.
- Pace, J. K. y C. Feschotte (2007). "The evolutionary history of human DNA transposons: evidence for intense activity in the primate lineage."Genome Res 17(4): 422-432.
- Pardue, M. L., O. N. Danilevskaya, et al. (1997). Evolutionary links between telomeres and transposable elements."Genetica 100(1-3): 73-84.
- Reddy, Y. V., E. J. Perkins, et al. (2006). "Genomic instability due to V(D)J recombination-associated transposition."Genes Dev 20(12): 1575-1582.
- Retsky, M., R. Demicheli, et al. (2010). "Surgery triggers outgrowth of latent distant disease in breast cancer: an inconvenient truth?"Cancers 2(2): 305-337.
- Roberts, S. A., M. S. Lawrence, et al. (2013). An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers."Nat Genet.
- Romanish, M., C. Cohen, et al. (2010). Potential mechanisms of endogenous retroviral-mediated genomic instability in human cancer. Semin Cancer Biol, Elsevier.
- Rous, P. (1911). A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells."J Exp Med 13(4): 397-411.
- Rowe, H. M. y D. Trono (2011). "Dynamic control of endogenous retroviruses during development."Virology 411(2): 273-287.
- Rudin, C. M. y C. B. Thompson (2001). "Transcriptional activation of short interspersed elements by DNA-damaging agents."Genes, Chromosomes and Cancer 30(1): 64-71.
- Ruprecht, K., J. Mayer, et al. (2008). Endogenous retroviruses. Cellular and molecular life sciences 65(21): 3366-3382.
- Schulz, W., C. Steinhoff, et al. (2006). Methylation of endogenous human retroelements in health and disease. DNA Methylation: Development, Genetic Disease and Cancer, Springer: 211-250.
- Schulz, W. A., J. P. Elo, et al. (2002). "Genome-wide DNA hypomethylation is associated with alterations on chromosome 8 in prostate carcinoma."Genes, Chromosomes and Cancer 35(1): 58-65.
- Sebastian, S. y J. Luban (2005). "TRIM5alpha selectively binds a restriction-sensitive retroviral capsid."Retrovirology 2: 40.
- Seisenberger, S., C. Popp, et al. (2010). Retrotransposons and germ cells: reproduction, death, and diversity."F1000 biology reports 2.
- Shen, M. R., M. A. Batzer, et al. (1991). Evolution of the master Alu gene (s)."J Mol Evol 33(4): 311-320.
- Shiramizu, B., B. G. Herndier, et al. (1994). Identification of a common clonal human immunodeficiency virus integration site in human immunodeficiency virus-associated lymphomas. Cancer research 54(8): 2069-2072.
- Solyom, S., A. D. Ewing, et al. (2012). Extensive somatic L1 retrotransposition in colorectal tumors."Genome Res 22(12): 2328-2338.
- Speek, M. (2001). Antisense promoter of human L1 retrotransposon drives transcription of adjacent cellular genes."Mol Cell Biol 21(6): 1973-1985. Stratton, M. R., P. J. Campbell, et al. (2009). "The cancer genome."Nature 458(7239): 719-724.
- Stribinskis, V. y K. S. Ramos (2006). Activation of human long interspersed nuclear element 1 retrotransposition by benzo (a) pyrene, an ubiquitous environmental carcinogen. Cancer research 66(5): 2616-2620.
- Takahashi, Y., N. Harashima, et al. (2008). Egression of human kidney cancer following allogeneic stem cell transplantation is associated with recognition of an HERV-E antigen by T cells."The Journal of clinical investigation 118(3): 1099.
- Temin, H. M. (1964). "The participation of DNA in Rous sarcoma virus production."Virology 23(4): 486-494.
- Ting, C., M. Rosenberg, et al. (1992). Endogenous retroviral sequences are required for tissue-specific expression of a human salivary amylase gene."Genes Dev 6(8): 1457-1465.
- Tomas-Loba, A., I. Flores, et al. (2008). "Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice."Cell 135(4): 609-622.

- Urisman, A., R. J. Molinaro, et al. (2006). Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNA-SEL variant." *PLoS Pathog* 2(3): e25.
- Venter, J. C., M. D. Adams, et al. (2001). "The sequence of the human genome." *Science* 291(5507): 1304-1351.
- Voisset, C., R. A. Weiss, et al. (2008). "Human RNA "rumor" viruses: the search for novel human retroviruses in chronic disease." *Microbiology and molecular biology reviews* 72(1): 157-196.
- Volff, J. N. (2006). "Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes." *Bioessays* 28(9): 913-922.
- Wang-Johanning, F., L. Radvanyi, et al. (2008). "Human endogenous retrovirus K triggers an antigen-specific immune response in breast cancer patients." *Cancer research* 68(14): 5869-5877.
- Wang-Johanning, F., K. Rycaj, et al. (2012). Immunotherapeutic potential of anti-human endogenous retrovirus-K envelope protein antibodies in targeting breast tumors." *Journal of the National Cancer Institute* 104(3): 189-210.
- Wang, J., G. J. Geesman, et al. (2011). Inhibition of activated pericentromeric SINE/Alu repeat transcription in senescent human adult stem cells reinstates self-renewal." *Cell Cycle* 10(17): 3016-3030.
- Wang, Y., J. F. Holland, et al. (1995). "Detection of mammary tumor virus env gene-like sequences in human breast cancer." *Cancer research* 55(22): 5173-5179.
- Waterland, R. A. y R. L. Jirtle (2003). "Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation." *Mol Cell Biol* 23(15): 5293-5300.
- Weaver, I. C., M. J. Meaney, et al. (2006). "Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(9): 3480-3485.
- Weiss, R., N. Teich, et al. (1985). RNA tumor viruses."
- Xing, J., Y. Zhang, et al. (2009). "Mobile elements create structural variation: analysis of a complete human genome." *Genome Res* 19(9): 1516-1526.
- Yang, N. y H. H. Kazazian (2006). "L1 retrotransposition is suppressed by endogenously encoded small interfering RNAs in human cultured cells." *Nat Struct Mol Biol* 13(9): 763-771.
- Yauk, C., A. Polyzos, *et al.* (2008). "Germline mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(2): 605-610.
- Yeatman, T. J. (2004). "A renaissance for SRC." *Nature Reviews Cancer* 4(6): 470-480.
- Yoder, J. A., C. P. Walsh, et al. (1997). Cytosine methylation and the ecology of intragenomic parasites." *TRENDS in Genetics* 13(8): 335-340.
- Zeh, D. W., J. A. Zeh, et al. (2009). "Transposable elements and an epigenetic basis for punctuated equilibria." *Bioessays* 31(7): 715-726.
- zur Hausen, H. (2001). "Proliferation-inducing viruses in non-permissive systems as possible causes of human cancers." *The Lancet* 357(9253): 381-384.