

## ASPECTES GENÈTICS DE L'ONCOGÈNESI VIRAL

ALBERT BOSCH \* i JOAN JOFRE \*\*

\* Departament de Microbiologia de la Facultat  
de Biologia de la Universitat de Barcelona

\*\* Departament de Microbiologia de la Facultat de Ciències  
de la Universitat de Palma de Mallorca

### INTRODUCCIÓ

Un nombre important de virus tenen potencial oncogènic, és a dir, tenen la capacitat d'induir en cèl·lules animals el tipus de proliferació celular que porta al desenvolupament de tumors malignes. Tant virus amb ADN com virus amb ARN poden produir aquest canvi al comportament celular, alguns al seu hoste natural i d'altres a hostes diferents. En qualsevol cas, depèn de determinants genètics tant del virus com de l'hoste, és a dir, que igual com amb altres característiques genètiques hi ha una variabilitat de les dues característiques esmentades.

En el cas del virus es podria buscar una semblança amb la diferència de virulència entre soques de bacteris patògens. Igualment entre una espècie de virus oncogènics hi ha soques més oncogèniques que d'altres. Similarment com hi ha hostes més susceptibles que d'altres a un bacteri patògen, també dins la mateixa espècie hi ha individus més susceptibles que d'altres que un virus provoqui oncogènesi.

És clar que un coneixement dels factors genètics que són responsables d'ambdues variabilitats és necessari per a una millor comprensió i un possible control de l'oncogènesi viral. En el treball que es desenvolupa a continuació es revisen breument ambdós aspectes, a la vegada que es presenten dades experimentals de dos tipus de recerca fets per a intentar una millor comprensió dels factors genètics de virus i hoste que afecten l'oncogènesi viral.

### VARIABILITAT DE LA CAPACITAT ONCOGÈNICA DELS VIRUS

No tractem aquí de fer una revisió a fons del tema, sinó que només volem descriure uns exemples il·lustratius. Observant fets no provocats en el laboratori trobem exemples tant entre els virus ADN com entre els ARN. El virus d'Epstein-Barr és un herpesvirus aïllat originalment de cultius de limfoblasts provinents de biòpsies de limfomes de Burkitt (Epstein i Barr, 1964). Adams i col·laboradors (1976) han demostrat que l'ADN del virus d'Epstein-Barr isolat d'un limfoma de Burkitt té un pes molecular de  $106 \times 10^6$  daltons, mentre que el dels virus aïllats de malalts de mononucleosi infecciosa té un pes molecular de  $94 \times 10^6$  daltons. Tanmateix, proves d'hibridació dels respectius ADNs indiquen que són el mateix

virus i que tan sols es diferencien perquè el segon ha perdut un tros del seu ADN de manera que poden ser considerats virus defectius.

També hi ha una sèrie d'interaccions entre membres del grup de virus del sarcoma i de la leucosi de les aus ben demostratives del fet. Dins aquesta espècie de virus hi ha diferents subgrups, alguns dels quals tenen més potencial oncogènic que d'altres. Alguns dels últims, com el RAV-60, poden veure incrementat el seu potencial oncogènic per recombinació amb virus endògens defectius de la mateixa espècie viral. Aquí també proves d'hibridació demostren que els virus de més gran potencial oncogènic, com la soca de Praga del virus associat al sarcoma de Rous, tenen informació genètica que falta per exemple al virus RAV-60 (Hanafusa i col., 1980).

A nivell d'estudis genètics de laboratori s'han trobat en certs casos soques mutants defectives en la funció gènica necessària per dur a terme la transformació cel·lular (prova d'oncogènesi "in vitro"). En aquest sentit cal ressaltar els estudis del gen *A*, el producte gènic del qual és necessari perquè el virus tingui potencial transformador. Mutants sensibles a la temperatura en aquest gen no poden transformar a temperatura no permissiva i a més fan que quan es passen les cèl·lules transformades de temperatura permissiva a temperatura no permissiva perden les seves característiques de cèl·lules transformades i adquireixen el fenotip normal, i viceversa, és a dir, si es tornen a col·locar a temperatura permissiva retornen a l'estat transformat. Per tant, es demostra que el producte del gen *A* és necessari per a l'establiment i el manteniment de l'estat transformat i, per tant, possiblement de l'oncogènesi (Brugge i Buttel, 1975; Martin i Chou, 1975).

També els diferents virus de la leucosi i sarcoma de les aus han estat objecte d'estudi per Hanafusa i col·laboradors (1979). Aquests autors han aïllat diferents soques mutants defectives en el gen *src* que no poden transformar. També han descrit que, utilitzant mutants sensibles a la temperatura, la transformació és dependent d'aquesta. Estudis més recents indiquen que, encara que indirectament, hi podria haver un altre producte gènic implicat en l'oncogènesi produïda pels virus tumorals ARN (Hanafusa i col., 1980).

#### ESTUDIS GENÈTICS A HERPESVIRUS

Encara que els herpesvirus constitueixen el grup de virus ADN amb més representants oncogènics, la seva organització genètica és molt menys coneguda que en els grups esmentats anteriorment. Aquesta manca de coneixença és deguda amb tota seguretat al fet que el genoma dels herpesvirus és més gran i complex. Dins d'aquest grup de virus l'herpes simple de tipus 1 (HSV-1) ha estat elegit per diferents laboratoris per a fer estudis genètics, ja que creixen damunt un bon nombre de cèl·lules en cultiu, són fàcils de manipular, i, encara que a petites freqüències, induïxen transformació cel·lular (Duff i Rapp, 1971). També en aquest cas molts dels estudis genètics a HSV-1 estan principalment dirigits al descobriment del producte o productes gènics implicats en l'oncogènesi.

Aquí es descriuen breument alguns aspectes de la caracterització d'un mutant sensible a la temperatura de HSV-1, denominada tsJ12, que podria aportar informació d'alguna funció gènica que, encara que indirectament, pot influir en la capacitat de HSV-1 de transformar cèl·lules.

La soca mutant tsJ12 aïllada per Schaffer i col·laboradors (1973) produeix nombres normals de virions envoltats després d'un cicle de multiplicació a la temperatura no permissiva, segons s'observa al microscopi electrònic. Malgrat això, aquestes partícules obtingudes a temperatura no permissiva són molt poc eficients en la iniciació d'un nou cicle de multiplicació quan s'utilitzen per a infectar cèl·lules a temperatura permissiva. A la taula 1 es pot veure que la relació

TAULA 1. — PRODUCCIÓ DE PARTÍCULES FÍSQUES (PF) UNITATS FORMADORES DE CALVA (UFP) DEL MUTANT tsJ12 A 39 °C.

| Estoc | PF/ML,               | UFP/ML.           |
|-------|----------------------|-------------------|
| 1     | $5,0 \times 10^8$    | $7,0 \times 10^3$ |
| 2     | $7,2 \times 10^9$    | $1,0 \times 10^5$ |
| 3     | $4,5 \times 10^{10}$ | $1,0 \times 10^6$ |

entre unitats infeccioses (UFP) i les partícules físiques (PF) és aproximadament  $1.5 \times 10^{-5}$ , mentre que en estocs de virions del tipus salvatge aquesta relació sol ser d' $1 \times 10^{-1}$  i en el pitjor dels casos és  $1 \times 10^{-2}$ . És sabut que en els estocs de virus sempre hi ha un nombre molt gran de partícules no infeccioses.

A més, aquestes partícules no poden induir a les cèl·lules que infecten cap tipus de resposta de les produïdes per les partícules infeccioses, és a dir: a) efecte citopatogènic; b) síntesi d'ADN viral; c) síntesi de proteïnes víriques, i d) inhibició de la síntesi de macromolècules de l'hoste.

Per un altre costat, tenim que l'ADN extret d'aquestes partícules no infeccioses, en experiències de transfecció, és tan infecciós com l'ADN extret de virus del tipus salvatge (Taula 2).

TAULA 2. — INFECTIVITAT A 34 °C I 39 °C DE L'ADN EXTRET DE VIRIONS DEL MUTANT tsJ12 OBTINGUTS A 39 °C.

| Experiència | Virus               | UFP/g (34 °C) | UFP/g (39 °C) |
|-------------|---------------------|---------------|---------------|
| 1           | tsJ12               | 35            | 0             |
| 2           | tsJ12               | 175           | 0             |
| 3           | tsJ12               | 30            | 0             |
| 4           | tsJ12               | 25            | 0             |
| 5           | TS (tipus salvatge) | 23            | 14            |

Per tal de veure per què els virions d'aquest mutant obtinguts a temperatura no permissiva fallen en el procés d'infecció, es varen fer dos tipus d'experiències ben diferenciades.

En primer lloc, es varen fer créixer virus del mutant a temperatura no permissiva en presència de  $^3\text{H}$ -timidina. Després es va infectar una monocapa de cèl·lules amb aquests virions marcats. Al cap d'una hora es varen separar els nuclis de la resta del material cel·lular. Es va recuperar de la fracció nuclear un percentatge d'ADN marcat del mateix ordre tant a les cèl·lules infectades amb tsJ12 com en les cèl·lules infectades amb virus del tipus salvatge (Taula 3), i es

TAULA 3. — LOCALITZACIÓ DE L'ADN DE tsJ12 DESPRÉS D'INFECCIÓ AMB VIRIONS PRODUÏTS A 39 °C I MARCATS AMB  $^3\text{H}$ -TIMIDINA.

| Experiment | % d'incorporació de $^3\text{H}$ -Timidina (CPM) |    | % de CPM a la fracció nuclear | % de CPM a la fracció citoplasmàtica |
|------------|--------------------------------------------------|----|-------------------------------|--------------------------------------|
|            | tsJ12                                            | TS | tsJ12                         | TS                                   |
| 1          | NC                                               | NC | 85/15                         | 58/42                                |
| 2          | 20                                               | 21 | 46/54                         | 43/57                                |
| 3          | 17                                               | 18 | 63/37                         | 63/37                                |
| 4          | 23                                               | 25 | 72/28                         | 61/39                                |
| 5          | NC                                               | NC | 71/29                         | 58/42                                |

demonstrava així que les fases d'absorció, penetració i pèrdua de cobertes tenen lloc i que l'ADN arriba al nucli on, així i tot, no es multiplica.

Finalment, les dades de complementació gènica entre partícules de tsJ12 obtingudes a temperatura no permissiva i d'altres mutants (Taula 4) indiquen que

TAULA 4. — DADES DE COMPLEMENTACIÓ UTILITZANT VIRIONS DE tsJ 12 PRODUÏTS A 39 °C I 34 °C RESPECTIVAMENT.

| Mutant complementari | tsJ12 (39 °C) | tsJ12 (34 °C) |
|----------------------|---------------|---------------|
| tsB2                 | 70,0          | 6,9           |
| tsE6                 | 8,1           | 10,0          |
| tsF18                | 3,6           | 300,0         |
| tsG8                 | 4,7           | 5,3           |
| tsK13                | 37,0          | 540,0         |
| tsN20                | 49,1          | 550,0         |
| tsO22                | 10,0          | 160,0         |

aquestes partícules es multipliquen sempre que altres mutants aportin una funció gènica que falla en aquestes partícules. És a dir, que el mutant tsJ12 té un defecte en el seu genoma que fa que quan els virions creixen a temperatura no permissiva presentin un defecte en algun tipus d'interacció entre alguna proteï-

na del virió i l'ADN que fa que aquest no pugui ser tan sols transcrit una vegada dins del nucli de la cèl·lula infectada.

Si considerem que en els virus ADN la transformació implica la incorporació de l'ADN víric a l'ADN celular, un defecte d'aquest tipus podria fer que les partícules que el duen tinguessin un poder oncogènic incrementat, ja que la presència de l'ADN en el nucli de cèl·lules que no seran destruïdes per la multiplicació vírica augmenta les probabilitats que tingui lloc la integració en l'ADN celular i per tant que tingui lloc el procés de transformació oncogènica.

#### VARIABILITAT DE LA SUSCEPTIBILITAT DE L'HOSTE A L'ONCOGÈNESI VIRAL

La presència de gens de virus tumors en cèl·lules que aparentment no presentaven cap tipus d'infecció ja va ser intuïda per Duran-Reynals (1953) en els seus treballs sobre carcinogènesi viral i química. Aquest fet implica l'existència de certs factors genètics de l'hoste que exerceixen la seva acció sobre uns quants virus oncogènics.

En aquest treball esmentarem només uns quants casos dels més coneguts i després tractarem de forma més completa un d'ells a tall d'exemple.

Els estudis més complets sobre el tema corresponen a factors de l'hoste que estan relacionats amb l'oncogènesi causada per virus que pertanyen a dues famílies virals; herpesvirus i retrovirus. Dins dels herpesvirus un dels més seriosos candidats per a ser considerat com oncogènic és el virus d'Epstein-Barr. El limfoma de Burkitt es presenta predominantment en certs grups de nens africans, en zones de molta calor i alta pluviositat. Es dona també en altres llocs en condicions climatològiques similars a les esmentades abans. El virus d'Epstein-Barr no ha pogut ser isolat directament en biòpsies del tumor, però s'hi han trobat diversos antígens específics (Henle i Henle, 1973). S'ha vist posteriorment que molts adults normals són portadors d'anticossos contra el virus d'Epstein-Barr. Hi ha teories que afirmen que aquests virus també relacionats amb el càncer nasofaríngic, actuen com potencials oncògens que es troben reprimits per algun factor de l'hoste pel qual és necessària l'acció d'un cofactor, geogràficament distribuït, com pot ser la malària, perquè s'iniciï el mecanisme que dona lloc a la neoplàsia (Kafuco i Burkitt, 1970).

Dins els retrovirus s'han desenvolupat estudis molt complexos sobre la relació hoste-virus i la seva influència en l'oncogènesi. Els virus de la leucosi de les aus causen diferents malalties neoplàsiques en els pollastres. Tots ells hereten congènitament el material genètic viral integrat en forma de provirus en el genoma celular, malgrat que poden no expressar mai el virus infecciós. Un altre virus oncogènic d'aus, el virus del sarcoma de Rous, ha estat objecte d'estudis molt complets, els quals han portat al coneixement de cinc genotips diferents en el pollastre que manifesten una especificitat determinada per quatre subgrups del virus (Duff i Vogt, 1969).

El virus del tumor mamari del ratolí presenta també una restricció dependent de l'hoste. La infecció, la transmissió i el potencial oncogènic d'aquest virus depenen del genotip de la soca de ratolí infectada (Daams i col., 1968).

Tractarem ara amb més detall la relació hoste - complex viral en la leucèmia murina.

## LA LEUCÈMIA MURINA

La denominada leucèmia murina o del ratolí és una limfosarcomatosi disseminada que apareix espontàniament en el ratolí amb una incidència molt variable, dependent de la soca de ratolí que la pateix. Es va considerar com l'agent etiològic de la malaltia un virus de tipus C de la leucèmia del ratolí (MuLV) aïllat per Gross (1951) i que és transmès a la descendència amb caràcter dominant. Es coneixen actualment tres subespècies del virus de la leucèmia de Gross que estan relacionades amb els limfomes que esmentem. En primer lloc, es troba en animals joves de soques d'alta freqüència de leucèmia un virus ecotròpic, és a dir, que replica només sobre cèl·lules de ratolí, de tropisme N, o sigui, que replica preferentment sobre cèl·lules derivades a partir d'embrions de ratolí NIH. Els virus de tropisme B repliquen millor sobre cèl·lules d'embrions de ratolí BALB/c. La susceptibilitat d'una soca de ratolí enfront d'aquests virus ecotròpics ve determinada pel locus *Fv-1* situat en el cromosoma 4 (Hartley i col., 1970). Posteriorment, va ser detectada una altra subespècie del MuLV denominada xenotròpica en ratolins amb més de sis mesos d'edat de soques que presenten una alta incidència de leucèmia espontània. Aquesta subespècie viral ve definida per la seva incapacitat a replicar sobre cèl·lules de ratolí, malgrat que ho pot fer sobre cèl·lules d'altres espècies heteròlogues (Levy, 1973). Finalment, s'ha descrit en ratolins leucèmics una tercera subespècie de MuLV, denominada amfitròpica, que té característiques tant ecotròpiques com xenotròpiques i que apareix com a producte de la recombinació de les dues subespècies descrites abans (Hartley i col., 1977).

TAULA 5. — DADES SOBRE LA INCIDÈNCIA DE LEUCÈMIA DESENVOLUPADA ESPONTÀNIAMENT PELS RATOLINS ESTUDIATS.

| Ratolí       | Nombre<br>d'animals | Tant per cent<br>d'animals<br>leucèmics | Vida mitjana<br>de l'animal |
|--------------|---------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| AKR          | 25                  | 96                                      | 246 d.                      |
| ST/b         | 30                  | 10                                      | > 500 d.                    |
| BALB/c       | 27                  | 4                                       | > 500 d.                    |
| RF/J         | 25                  | 36                                      | > 500 d.                    |
| AKR × ST/b   | 21                  | 88                                      | 280 d.                      |
| AKR × BALB/c | 40                  | 5                                       | > 500 d.                    |
| AKR × RF/J   | 22                  | 33                                      | > 500 d.                    |

En la Taula 5 es presenten dades sobre la incidència espontània de leucèmia que desenvoluparen quatre línies consanguínies i els híbrids dels encreuaments de la soca AKR amb les altres tres. La soca AKR presenta una incidència molt alta en individus de pocs mesos, mentre que els ratolins RF/J, BALB/c i ST/b

la pateixen amb una incidència molt més petita i més tard. En els híbrids veiem que només els AKR  $\times$  ST/b tenen una incidència comparable a la dels pares AKR. Hom pot deduir que mentre que el ratolí ST/b sembla no posseir cap gen dominant que pugui suprimir el fenotip d'alta leucèmia de l'AKR, les soques BALB/c i RF/J exerceixen aquesta supressió de la malaltia.

En la Taula 6 es troben esmentats els resultats de les titulacions d'ambdós virus ecotròpics de tropisme N i xenotròpic, en els ratolins estudiats. S'observa

TAULA 6. — NIVELLS DE MuLV TROBATS EN ELS RATOLINS ESMENTATS EN AQUESTA PUBLICACIÓ.

| Ratolí                                         | Tipus de <i>Fv-1</i>                     | MuLV ecotròpic de tropisme N als 2 mesos d'edat (a) | MuLV xenotròpic als 6 mesos d'edat (b) |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|
| AKR                                            | <i>Fv-1<sup>n</sup></i>                  | +++                                                 | +                                      |
| ST/b                                           | <i>Fv-1<sup>n</sup></i>                  | —                                                   | —                                      |
| BALB/c                                         | <i>Fv-1<sup>b</sup></i>                  | —                                                   | —                                      |
| RF/J                                           | <i>Fv-1<sup>n</sup></i>                  | +                                                   | —                                      |
| AKR $\times$ ST/b                              | <i>Fv-1<sup>n</sup>/Fv-1<sup>n</sup></i> | +++                                                 | +                                      |
| AKR $\times$ BALB/c                            | <i>Fv-1<sup>n</sup>/Fv-1<sup>b</sup></i> | —                                                   | —                                      |
| AKR $\times$ RF/J                              | <i>Fv-1<sup>n</sup>/Fv-1<sup>n</sup></i> | +++                                                 | —                                      |
| (a) +++ UFP/O,1 g. de melsa $\geq$ a $10^4$ .  |                                          |                                                     |                                        |
| + UFP/O,1 g de melsa $\geq$ a $10^2$ .         |                                          |                                                     |                                        |
| (b) + Focus antisèrum fluorescent $\geq$ 60 %. |                                          |                                                     |                                        |

que un títol elevat de MuLV ecotròpic no és suficient perquè aparegui la leucèmia amb una incidència alta, ja que els híbrids AKR  $\times$  RF/J tenen un títol molt alt de virus i una incidència baixa de leucèmia. Els resultats de les determinacions de l'activitat xenotròpica mostren que aquesta també es troba en les soques que tenen una elevada incidència de limfoma espontani.

El gen *Fv-1* té dos al·lels que determinen la susceptibilitat d'una soca de ratolí a ser infectada per un virus ecotròpic. Els ratolins homocigòtics *Fv-1<sup>n</sup>* són susceptibles a la infecció d'un virus de tropisme N i resistent a un virus de tropisme B. Els homocigòtics *Fv-1<sup>b</sup>* presenten el model contrari. Els heterocigòtics *Fv-1<sup>n</sup> / Fv-1<sup>b</sup>* són resistent a ambdós virus. En les línies consanguínies que esmentem només la BALB/c és portadora de l'al·lel *Fv-1<sup>b</sup>*. En l'encreuament d'aquesta soca amb l'AKR, l'al·lel *Fv-1<sup>b</sup>*, heretat del pare BALB/c, suprimeix l'elevat títol infecció de l'AKR. Per aquest motiu, aquests híbrids tenen una incidència de leucèmia baixa i tardana. Els altres dos encreuaments estudiats són homocigòtics *Fv-1<sup>n</sup>*, la qual cosa fa que el virus de tropisme N, que és transmès del ratolí AKR a les respectives descendències, no es trobi suprimit per l'al·lel d'aquest locus genètic, i el títol ecotròpic viral dels híbrids és similar al del pare AKR.

Quin és, llavors, el mecanisme que suprimeix la leucèmia en els híbrids AKR  $\times$  RF/J, aparentment relacionat amb una repressió del virus xenotròpic? De sortida, aquest mecanisme sembla no poder estar en funció del locus *Fv-1*.

Malgrat aquesta suposició, vàrem voler assegurar-nos de la no participació d'aquest gen en la resistència a la leucèmia d'aquest encreuament. Vàrem estudiar el desenvolupament de la malaltia en retroencreuament (AKR  $\times$  RF/J)  $\times$  AKR, la qual es presentava amb una incidència de prop d'un 50 %. Això ens indicava que el mecanisme anava regit per un sol gen. El gen *Gpd-1*, que codifica dues varietats electroforèticament diferents de l'enzim glucosa-6-fosfat deshidrogenasa està íntimament acoblat al locus *Fv-1* (Rowe i col., 1973), per la qual cosa el vàrem utilitzar com a marcador per a esbrinar si realment existia una diferència en el locus *Fv-1* entre els ratolins resistent i susceptibles a la leucèmia. En la taula 7 presentem les incidències de leucèmia espontània en funció del gen *Gpd-t*

TAULA 7. — INCIDÈNCIA DE LEUCÈMIA ESPONTÀNIA EN FUNCIO DEL GEN *Gpd-1* EN ELS RATOLINS (AKR  $\times$  RF/J)  $\times$  AKR

| AHèl <i>Gpd-1</i>                          | Núm. total de ratolins | (%)  | Núm. ratolins leucèmics | Als 450 dies (%) |
|--------------------------------------------|------------------------|------|-------------------------|------------------|
| <i>Gpd-1<sup>b</sup>/Gpd-1<sup>b</sup></i> | 23                     | 57,5 | 19                      | 82,6             |
| <i>Gpd-1<sup>a</sup>/Gpd-1<sup>b</sup></i> | 17                     | 42,5 | 6                       | 35,2             |
| Totals                                     | 40                     | 100  | 25                      | 62,5             |

*Gpd-1* mostrades pels ratolins (AKR  $\times$  RF/J  $\times$  ). Es comprova que els animals homocigòtics *Gpd-1<sup>b</sup>*, com el pare AKR, tenen una freqüència de leucèmia molt més elevada que els heterocigòtics *Gpd-1<sup>b</sup>/Gpd-1<sup>a</sup>* com els ratolins de la primera generació filial. Aquestes dades indiquen que l'al·lel *Fv-1<sup>n</sup>* del ratolí RF/J és capaç d'exercir una supressió de la leucèmia de l'AKR. Aquest al·lel diferent del *Fv-1<sup>n</sup>* de l'AKR i del *Fv-1<sup>b</sup>* del BALB/c, ha estat provisionalment denominat *Fv-1<sup>n'</sup>* i suprimeix la leucèmia espontània del ratolí AKR en efectuar una repressió sobre el virus xenotròpic sense afectar el virus ecotròpic (Lilly i col., 1977).

Aquests resultats impliquen la necessitat de la presència simultània d'ambdues subespècies virals, ecotròpica i xenotròpica, per al desenvolupament espontani de la leucèmia. Només en una cèl·lula on estiguin presents les dues subespècies virals esmentades podrà aparèixer un virus amfitròpic, originat per una recombinació dels virus ecotròpic i xenotròpic i que sembla que és l'autèntic agent causal de la leucèmia del ratolí. Donat el cas que els genomes d'aquests virus es transmeten a la descendència amb caràcter dominant, es troben necessàriament en el ratolins híbrids d'encreuaments de soques d'alta i baixa incidència de leucèmia. Quan el fenotip leucèmic apareix com un tret recessiu, això es deu a la presència d'algun gen de l'hoste, com el *Fv-1* que interfereix en el desenvolupament de la malaltia. Aquests gens poden en alguns casos ser inhibits per factors externs, com agents carcinògens físics i químics, que provoquen en l'hoste una immunosupressió i es desreprimeix l'efecte dels gens reguladors sobre els genomes virals (Kaplan, 1967; M.L. Duran-Reynals i col., 1978).

## BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS, A.; G. BJURSELL; C. KASCHA-DIERICH; L. FALK i T. LINDAHL (1976). Abstracts of the third meeting on Herpesvirus. Cold Spring Harbor Laboratory. Pàg. 6.
2. BRUGGE, J. S. i J. S. BUTEL (1975). *J. Virol.* 15:691.
3. DAAMS, J. H.; A. TIMMERMANS, I. YANDERGUGTEN i P. BENTSELZEN (1968). *Genetica* 38:401.
4. DUFF, R.G. i P. VOGT 1969. *Virloogy* 39:18.
5. DUFF, R. i F. RAPP (1971). *J. Virol.* 8:469.
6. DURAN-REYNALS, F. (1953). *The Physiopathology of Cancer*. Pàg. 298. Ed. F. Homburger, PB. Hoeber. New York.
7. DURAN REYNALS, M. L., F. LILLY, A. BOSCH i K. J. BLANK (1978). *J. Exp. Med.* 147:59.
8. EPSTEIN, M.A. i Y.M. BARR (1964). *Lancet* i:252.
9. GROSS, L. (1951). *Proc. Soc. Exp. Viol. Med.* 76:27
10. HANAFUSA, H., W.S. HAIWARD i R.E. KARESS (1979). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 67:3154.
11. HANAFUSA, H., L.B. CRITTENDEN, W.S. HAYWARD i A.M. FADLEY (1980). *J. Virol.* 33:915.
12. HARTLEY, J.W., W.P. ROWE i R.J. HUEBNER (1980).
13. HARTLEY, J.W., N.K. WOLFORD, L.J. OLD i W.P. ROWE (1977). *Proc. Natl. Acad. Sci.: USA* 74:789.
14. HENLE, W. i G. HENLE (1973). *Science* 157:1064.
15. KAFUKO, G.W. i D.P. BURKITT (1970). *Int. J. Cancer* 6:1.
16. KAPLAN, H.S. (1967). *Cancer Res.* 27:1325.
17. LEVY, J.A. (1973). *Science* 182:1151.
18. LILLY, F., M.L. DURAN REYNALS, A.J. MAAER i A. BOSCH (1977). *Advances in Comparative Leukemia Research*. Pàg. 55. Ed. Bentvelzen et Al. Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam.
19. MARTIN, R.G. i J.Y. CHOU (1975). *J. Virol.* 15:599.
20. ROWE, W.P., J.D. HUMPHREY i F. LILLY (1973). *J. Exp. Med.* 137:850.
21. SCHAFFER, P.A., G.M. ARON, N. BISWAL i M. BENYESH-MELNICK (1973). *Virology*. 52:57.