

LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL GAMMA RETROVIRUS XENOTRÓPICO RELACIONADO CON EL VIRUS DE LA LEUCEMIA MURINA (XMRV) EN PATOLOGÍA HUMANA: ¿REALIDAD O ARTEFACTO DE LABORATORIO?

Elisa Oltra García^a, Armando V. Mena-Durán^b y Germán Cerda Olmedo^c

Fechas de recepción y aceptación: 12 de abril de 2011, 17 de mayo de 2011

Resumen: El nuevo virus xenotrópico relacionado con el virus de la leucemia murina (XMRV), único gamma retrovirus identificado en humanos hasta la fecha, se aisló de especímenes de cáncer de próstata en el año 2006, y en el 2009 se asoció impactantemente con el síndrome de fatiga crónica (SFC), enfermedad debilitante de sintomatología compleja que cursa, frecuentemente, con alteraciones de la enzima antiviral ribonucleasa L (RNasa L), al igual que el cáncer de próstata hereditario.

La imposibilidad de replicar estos hallazgos y la presencia de secuencias virales similares halladas en kits comerciales y preparaciones de polimerasas “hotstart” que contienen anticuerpos derivados de hibridomas plantean la posibilidad de que las secuencias amplificadas en los estudios iniciales del XMRV puedan corresponder a contaminaciones con ADN murino y que el nuevo XMRV no sea más que un artefacto creado por procesos de recombinación en el seno de un xenoinjerto.

Sin embargo, una contaminación casual no permitiría explicar la desigual distribución de secuencias virales halladas entre pacientes y controles sanos, ni cómo fue posible hallar secuencias genómicas específicas humanas flanqueando las secuencias terminales repetidas largas (LTRs) virales del XMRV en tejidos de pacientes de cáncer de próstata.

^a Doctora en Bioquímica y Biología Molecular. Instituto Universitario de Investigación Dr. Viña-Giner. Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”.

E-mail: elisa.oltra@ucv.es

^b Doctor en Medicina y Cirugía. Instituto Universitario de Investigación Dr. Viña-Giner. Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”.

^c Doctor en Medicina y Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”.



¿Podría ser que además de un contaminante habitual de reactivos de laboratorio el XMRV fuese un gamma retrovirus humano genuino? El desarrollo de ensayos serológicos específicos y sensibles del XMRV combinados con rigurosos controles resultará indispensable para dar respuesta definitiva a esta importante pregunta.

Palabras clave: síndrome de fatiga crónica, cáncer de próstata, XMRV, MLV.

Abstract: The new and only human gammaretrovirus identified to date: the *xenotropic murine leukemia virus-related virus* (XMRV) was isolated back in 2006 from prostate cancer specimens and strikingly associated to Chronic Fatigue Syndrome (CFS) in the year 2009. CFS is a multisymptom debilitating disease often showing an altered ribonuclease L (RNase L) enzyme activity, as it occurs in hereditary prostate cancer.

The irreproducibility of these findings and the identification of related viral sequences in commercial kits and “hotstart” polymerase preparations containing hybridoma-derived antibodies suggest that the XMRV sequences found in the initial studies may correspond to murine DNA contaminations and that the XMRV might well be an artefact generated by recombination processes that took place within a xenograft.

However, a random contaminating event cannot explain the unequal distribution of viral sequences found between patients and healthy controls, nor the presence of human genomic sequences flanking the XMRV long terminal repeats (LTRs) in prostate cancer specimens.

Would it be possible that the XMRV is a frequent reagent contaminant but a human genuine gammaretrovirus as well? Highly specific and sensitive serologic assays combined with proper strict controls will be required to answer this important question.

Keywords: chronic fatigue syndrome, prostate cancer, XMRV, MLV.

CÁNCER DE PRÓSTATA

El hallazgo de mutaciones en el gen de la endoribonucleasa de expresión ubicua ribonucleasa L (RNasa L), componente del sistema innato de defensa antiviral en vertebrados superiores, en cáncer de próstata familiar (1-3), llevó al equipo de DeRisi a identificar, en el año 2006, un nuevo gamma retrovirus al que denominaron virus xenotrópico, relacionado con el virus de la leucemia murina o XMRV, en los tejidos de entre 8 y 20 pacientes (40%) homocigotos para la mutación QQ (R462Q) de la RNasa L (4).

Los tres genomas completos recuperados de los virochips utilizados en el *screening* resultaron idénticos en > 98% de su secuencia y estaban relacionados con la familia viral de la leucemia murina (MLV) (hasta el 95%), lo que indicaba infección por un mismo y novedoso virus.



Los polimorfismos detectados en estos tres genomas y la identificación de diversos sitios de integración en el genoma humano de los pacientes llevaron a los autores a concluir que se trataba de infecciones independientes de variantes naturales de un mismo virus: el XMRV (4).

¿Era posible, por tanto, que tal como ocurre con otros gamma retrovirus animales el nuevo XMRV, primer gamma retrovirus identificado en humanos, pudiera resultar oncogénico? ¿Y que su presencia en la próstata de pacientes con mutaciones QQ hubiera resultado favorecida por la ausencia de mecanismos antivirales efectivos: reducción en actividad RNasa L y la conocida falta de expresión del factor antirretroviral citidin deaminasa APOBEC3G en este tejido (5)?

Cinco años después de su identificación no sólo no se cuenta con respuestas concluyentes a estas preguntas, sino que además los resultados de estudios adicionales en otros grupos de pacientes son ampliamente dispares. Así, podemos encontrar desde datos a favor de una asociación entre la presencia del virus y la agresividad tumoral (6) hasta una total ausencia del virus en tejido de cáncer de próstata (7-9), pasando por estudios en los que el virus se detecta en baja frecuencia (1-2%), tanto en población sana como en enferma (10 y 11).

Estas incongruencias se han atribuido principalmente a diferencias entre ensayos, estadios de la enfermedad y factores genéticos y/o geográficos de la población.

En un reciente estudio en colaboración con los laboratorios Abbot, F. Villinger infectó *Rhesus macaques* con el virus XMRV mediante inoculación intravenosa, y encontró que el virus se localizaba en el epitelio de próstata a los 6-7 días postinfección, mientras que a los 291 días solo era detectable en las células estromales de ese tejido. Esto podría explicar las diferencias en la localización celular encontradas por los grupos de DeRisi (4) y Singh (6). No se halló evidencia de patogénesis en un periodo de nueve meses, pero sí se detectó seroconversión y replicación viral a varios tiempos postinfección concordante con una infección crónica establecida (12).

A favor de la hipótesis de xenoinfección humana encontramos un reciente artículo, de mayo del 2011 (10), que detecta la presencia de ácido nucleico del XMRV en casi un 2% de los 162 tejidos de cáncer de próstata analizados, e incluye controles aceptables para asegurar la ausencia de ADN contaminante de ratón.

Los gamma retrovirus pueden cruzar la barrera de especies e infectar a huéspedes de diversos taxones, de hecho, algunos, encontrados en koalas y gibones podrían proceder de roedores asiáticos (13 y 14). Otro ejemplo conocido de transmisión de retrovirus entre especies durante la evolución lo constituye el virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1 (15). Por tanto, debemos permanecer vigilantes y concienciarnos de los riesgos que los xenotransplantes y el uso de productos derivados de animales suponen para la población.



La Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) ha instado a sus miembros desaconsejar a pacientes de SFC que donen su sangre o productos derivados como medida preventiva, a la espera de conocer si efectivamente el XMRV u otros virus xeno o politrópicos murinos están relacionados con el SFC (16).

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

La publicación en la revista *Science*, en octubre del 2009, del artículo “Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome” por Lombardi et al. (17) creó grandes expectativas en pacientes, médicos y comunidad científica en general –ha sido citado en 221 ocasiones por otros autores (18)– al vincular por primera vez la infección crónica de un gamma retrovirus llamado *xenotropic murine leukemia virus-related virus* (XMRV) con una enfermedad llamada síndrome de fatiga crónica (SFC), prevalente y debilitante, que afecta preferentemente a pacientes jóvenes y supone una pérdida importante de calidad de vida cuantificada en QALY (19). Lombardi et al., mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada sobre ADN genómico de 101 pacientes diagnosticados de SFC, diseñada para amplificar secuencias *gag* del XMRV, detectaron un 67% de pacientes que hipotéticamente contenían dicha secuencia incorporada a su ADN. Sólo en un 3,7% de controles sanos la PCR fue positiva. Además, este hallazgo se confirmó en un grupo de pacientes independiente. Para establecer que dichas secuencias detectadas se expresaban en forma de proteínas virales se realizaron determinaciones mediante citometría de flujo y Western-Blot (WB), empleando anticuerpos monoclonales frente a antígenos *env* y *gag* y antisuero de cabra inespecífico que reconocen todas las especies politrópicas y xenotrópicas de los *murine leukemia virus* (MLV), grupo al que pertenece el XMRV. 19 de las 30 muestras sanguíneas de pacientes con SFC fueron positivas, ninguna en los sujetos control estudiados. Los autores también pretendieron demostrar la infectividad de las células mononucleadas de sangre periférica de los enfermos de SFC sobre líneas celulares inmunoincompetentes, como la LNCaP de cáncer de próstata, mostrando por WB no sólo la expresión de *gag* y *env* sino también la aparición de viriones mediante microscopía electrónica.

Este artículo abría la prometedora posibilidad de tratar el SFC como una infección viral, incluso se demostró *in vitro* la efectividad de algunos antirretrovirales frente al XMRV, así como un camino expedito a ensayos clínicos que pudieran demostrar la eficacia clínica de dichos fármacos (20).

Sin embargo, como cabía esperar, diversos grupos han intentado reproducir dichos resultados en distintas cohortes de pacientes con SFC en diferentes áreas geográficas, incluyendo un estudio en España en pacientes con fibromialgia, con un resultado sor-



pendente: la *no* asociación de SFC y la infección por XMRV (21-28). ¿En qué radica esta discrepancia? Diversos autores han aducido distintas razones que podrían explicar la no reproducibilidad de los resultados de Lombardi et al.: se podría tratar o bien de una cohorte inadecuada de pacientes al provenir la mayoría de las muestras de un “brote epidémico” de SFC en Nevada en los años ochenta; o bien de pacientes con alguna forma de inmunodepresión determinada por anomalías cualitativas o cuantitativas en sus citoquinas (29 y 30). Pero la hipótesis más preocupante es la crítica metodológica (31), que ha puesto en entredicho el diseño de la reacción en cadena de la polimerasa empleada, dado que el producto obtenido podría ser perfectamente el ADN de un conocido contaminante biológico de laboratorio, el MLV, que habría contaminado las muestras originales del estudio de Lombardi et al. Así, Paprotka et al. (32), en un muy elegante y reciente artículo también publicado en *Science*, en el que combinan secuenciación, filogenética y probabilística, se han retrotraído al ancestro del XMRV y proponen que el virus se originó en el laboratorio, al recombinarse dos MLV durante los experimentos de xenoinjerto en ratón de tejido de cáncer de próstata humano, en concreto la línea celular 22Rv1. Además, en este mismo número de la citada revista, Knox et al. (33) estudian las muestras sanguíneas de 61 pacientes diagnosticados de SFC del mismo centro sanitario del estudio original de Lombardi et al., incluyendo a 43 pacientes que previamente habían resultado positivos para la infección crónica por XMRV. El análisis sistemático de Knox et al. de ácidos nucleicos virales, infectividad y respuesta inmune mediada por anticuerpos no detectó ni rastro del XMRV en ninguna de las muestras.

A la luz de los datos presentados, la credibilidad del estudio de Lombardi et al. es, al menos, cuestionable. En cualquier caso, la implicación de los MLV en el SFC sigue abierta, ya que al menos otro grupo de investigadores independiente ha publicado una serie de pacientes positivos (86,5%) empleando PCR anidada para el gen *gag* de otro virus MLV-like (34). Por tanto, serán necesarios futuros estudios independientes, adicionales e idealmente ciegos para substanciar o no esta relación SFC/XMRV/MLV.

Tal como recomendó el Dr. Cingoz durante el Primer Taller Internacional sobre el XMRV (*1st International Workshop on Xenotropic Murine Leucemia Virus-Related Retrovirus*), celebrado durante los días 7 y 8 de septiembre del 2010 en el Instituto Nacional de la Salud (NIH) de EE. UU. (35), estos estudios deberán, de forma imprescindible, incluir controles de alta sensibilidad para la detección de ADN de ratón, como los diseñados para detectar partículas tipo A intracisterna (IAP), presentes en aproximadamente 1.000 copias por genoma haploide que complementen los controles de ADN mitocondrial murino ya en uso.

La etiología viral del SFC ha sido sugerida anteriormente. En un estudio muy similar a los de Lombardi et al. (17) y Lo et al. (34), realizado hace veinte años, el grupo de De-Freitas detectó una prevalencia significativa del retrovirus humano linfotrófico de células



T tipo II (HTLV-II) en enfermos de SFC (36). Como está ocurriendo con los estudios del XMRV, que por cierto no citan este artículo, otros grupos de investigadores en EE. UU. e Inglaterra no pudieron encontrar asociación alguna en sus cohortes de pacientes (37 y 38). Los autores de este artículo publicado en la prestigiosa revista norteamericana *Proceedings of the National Academy of Science* no se retractaron de sus afirmaciones y parece que tras veinte años esta historia ha quedado en el olvido. A la vista de lo expuesto, ¿no cabría preguntarse si los resultados que obtuvo el laboratorio de DeFreitas en 1991 pudieron así mismo deberse a un problema metodológico que en esa ocasión pasó desapercibido?

En conclusión, aunque actualmente hay un mayor número de estudios publicados que ponen en serias dudas la existencia del XMRV y su capacidad infectiva en humanos, estos no explican en su totalidad algunos de los hallazgos de otros autores, incluyendo la distribución altamente desigual entre cohortes de pacientes y población sana de algunos estudios, el establecimiento de una infección crónica en *Rhesus macaques* y la presencia de secuencias genómicas humanas flanqueando las LTR virales en ADN aislado de tejido de cáncer de próstata de 9 pacientes (39).

BIBLIOGRAFÍA

1. Meyer MS, Penney KL, Stark JR, Schumacher FR, Sesso HD, Loda M, Fiorentino M, Finn S, Flavin RJ, Kurth T, Price AL, Giovannucci EL, Fall K, Stampfer MJ, Ma J, Mucci LA. Genetic variation in RNase L associated with prostate cancer risk and progression. *Carcinogenesis*. 2010; 31(9): 1597-603.
2. Larson BT, Magi-Galluzzi C, Casey G, Plummer SJ, Silverman R, Klein EA. Pathological aggressiveness of prostatic carcinomas related to RNase L R462Q allelic variants. *J Urol*. 2008; 179(4): 1344-8.
3. Li H, Tai BC. RNase L gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(19): 5713-9.
4. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH, DeRisi JL. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNase L variant. *PLoS Pathog*. 2006; 2 (3): e25.
5. Paprotka T, Venkatachari NJ, Chaipan C, Burdick R, Delviks-Frankenberry KA, Hu WS, Pathak VK. Inhibition of xenotropic murine leukemia virus-related virus by APOBEC3 proteins and antiviral drugs. *J Virol*. 2010; 84(11): 5719-29.



6. Schlager 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.
7. Sakuma T, Hué S, Squillace KA, Tonne JM, Blackburn PR, Ohmine S, Thatava T, Towers GJ, Ikeda Y. No evidence of XMRV in prostate cancer cohorts in the Mid-western United States. *Retrovirology*. 2011; 8: 23.
8. Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T, Kuratsune H, Ikeda Y, Sato E, Misawa N, Nakatomi Y, Sakuma R, Yasui K, Yamaguti K, Hirayama F. No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan. *Retrovirology*. 2011; 8: 20.
9. Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beimforde N, Denner J, Miller K, Kurth R, Bannert N. Lack of evidence for xenotropic murine leukaemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology*. 2009; 6: 92.
10. Switzer WM, Jia H, Zheng H, Tang S, Heneine W. No association of xenotropic murine leukemia virus-related viruses with prostate cancer. *PLoS One*. 2011; 6(5): e19065.
11. Danielson BP, Ayala GE, Kimata JT. Detection of xenotropic murine leukaemia 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.
12. Onlamoon N, Das Gupta J, Sharma P, Rogers K, Suppiah S, Rhea J, Molinaro RJ, Gaughan C, Dong B, Klein EA, Qiu X, Devare S, Schochetman G, Hackett J Jr, Silverman RH, Villinger F. Infection, viral dissemination, and antibody responses of rhesus macaques exposed to the human gammaretrovirus XMRV. *J Virol*. 2011; 85(9): 4547-57.
13. Weiss RA. A cautionary tale of virus and disease. *BMC Biol*. 2010; 8: 124.
14. Fiebig U, Hartmann MG, Bannert N, Kurth R, Denner J. Transspecies transmission of the endogenous koala retrovirus. *J Virol*. 2006; 80 (11): 5651-4.
15. Kanki PJ, Hopper JR, Essex M. The origins of HIV-1 and HTLV-4/HIV-2. *Ann N Y Acad Sci*. 1987; 511: 370-5.
16. Klein HG, Dodd RY, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, McCleary KK, Silverman RH, Stramer SL; AABB Interorganizational Task Force on XMRV. Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) and blood transfusion: report of the AABB interorganizational XMRV task force. *Transfusion*. 2011; 51(3): 654-61.
17. Lombardi et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*. 2009; 326(5952): 585-9.



18. <http://scholar.google.es/scholar?q=Detection+of+an+infectious+retrovirus+XMRV+AND+Lombardi&hl=es&btnG=Buscar&lr=> (última consulta: 13 de junio de 2011).
19. Price *et al.* Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD001027.
20. Singh IR, Gorzynski JE, Drobysheva D, Bassit L, Schinazi RF. Raltegravir is a potent inhibitor of XMRV, a virus implicated in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *PLoS One.* 2010; 5: e9948.
21. Groom HC, Boucherit VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mattes FM, Breuer J, Kerr JR, Stoye JP, Bishop KN. Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology.* 2010; 7: 10.
22. van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, Bleijenberg G, Netea MG, Galama JM, van der Meer JW. 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.
23. Hong P, Li J, Li Y. Failure to detect Xenotropic murine leukaemia virus-related virus in Chinese patients with chronic fatigue syndrome. *Virol J.* 2010; 7: 224.
24. Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, Bannert N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, Reeves WC, Heneine W. 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.
25. Luczkowiak J, Sierra O, González-Martín 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.
26. Shin CH, Bateman L, Schlager R, Bunker AM, Leonard CJ, Hughen RW, Light AR, Light KC, Singh IR. Absence of XMRV and other MLV-related viruses in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *J Virol.* DOI:10.1128/JVI.00693-11.
27. Hohn O, Strohschein K, Brandt AU, Seeher S, Klein S, Kurth R, Paul F, Meisel C, Scheibenbogen C, Bannert N. 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.
28. Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, Collier D, Wessely S, Cleare A. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8519.



29. Sudlow C, Macleod M, Al-Shahi Salman R, Stone J. Comment on "Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome". *Science*. 2010; 328(5980): 825-a.
30. Lloyd A, White P, Wessely S, Sharpe M, Buchwald D. Comment on "Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome". *Science*. 2010; 328(5980): 825-b.
31. Alberts B. Editorial Expression of Concern. *Science* DOI: 10.1126/science.1208542.
32. Paprotka T, Delviks-Frankenberry KA, Cingöz O, Martinez A, Kung HJ, Tepper CG, Hu WS, Fivash MJ Jr, Coffin JM, Pathak VK. Recombinant Origin of the Retrovirus XMRV. *Science* DOI:10.1126/science.1205292.
33. Knox K, Carrigan D, Simmons G, Teque F, Zhou Y, Hackett J Jr, Qiu X, Luk KC, Schochetman G, Knox A, Kogelnik AM, Levy JA. No Evidence of Murine-Like Gammaretroviruses in CFS Patients Previously Identified as XMRV-Infected. *Science* DOI:10.1126/science.1204963.
34. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ. 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. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(44): 19132.
35. Stoye JP, Silverman RH, Boucher CA, Le Grice SF. The xenotropic murine leukemia virus-related retrovirus debate continues at first international workshop. *Retrovirology*. 2010; 7: 113.
36. DeFreitas E, Hilliard B, Cheney PR, Bell DS, Kiggundu E, Sankey D, Wroblewska Z, Palladino M, Woodward JP, Koprowski H. Retroviral sequences related to human T-lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88(7): 2922-6.
37. Levine PH, Jacobson S, Pocinki AG, Cheney P, Peterson D, Connelly RR, Weil R, Robinson SM, Ablashi DV, Salahuddin SZ et al. Clinical, epidemiologic, and virologic studies in four clusters of the chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 1992; 152(8): 1611-6.
38. Gow JW, Simpson K, Schliephake A, Behan WM, Morrison LJ, Cavanagh H, Reithwilm A, Behan PO. Search for retrovirus in the chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol*. 1992; 45(12): 1058-61.
39. Kim S, Kim N, Dong B, Boren D, Lee SA, Das Gupta J, Gaughan C, Klein EA, Lee C, Silverman RH, Chow SA. 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.



