

Nyupptäckta humana retrovirus

Association till sjukdom är ännu oklar

Retrovirus är höljeförsedda RNA-virus som kan transkribera sitt RNA till DNA med hjälp av enzymet omvänt transkriptas (OT). Detta DNA kan sedan integreras i värdcellens DNA. Om integrationen sker i en blivande köns-cell (ägg eller spermie) uppstår ett endogent retrovirus. Övriga retrovirus kallas exogena (se nedan).

Retrovirologin växte successivt fram under det gångna århundradet (Figur 1). Den lade grunden till forskning om cancer (onkgenerna) och om aids.

Retrovirusfamiljen består av följande genera: alfa-, beta-, gamma-, delta- och epsilonretrovirus, lenti- och spumavirus [1]. En översikt ges av Coffin och medarbetare [2]. Avsikten med denna artikel är att ge en bild av en just nu framväxande del av människans retrovirologi.

De första fynden av retrovirus gjordes hos djur (höns, möss, katter). Under 1930-talet upptäcktes i bröstmjölk hos inavlade möss en faktor som kunde överföra bröstcancer (mouse mammary tumour virus, MMTV [3]). Det tillhör genus betaretrovirus. Under 1970-talet visades att både MMTV och musleukemivirus (MLV, ett gammaretrovirus) finns i både infektiös (exogen) form, smittsam mellan individer i samma generation (horisontell smitta), och genetisk (endogen) form, smittsam mellan generationer (vertikal smitta). Med undantag av visnavirus, ett s k lentivirus som ger en MS-liknande sjukdom hos får, kan alla djurvirus i Figur 1 föreligga i både endogen och exogen form. HSRV (humant spumaretrovirus) är att betrakta som ett apvirus som vid enstaka tillfällen infekterat människa.

Alla djurvirus i illustrationen, förutom visnavirus och HSRV, är associerade med någon form av cancer. Jaagsiekterretrovirus (JSRV) framkallar pul-

monell adenomatos, en lungtumör, hos får.

Lärorik är sjukdomen hos de möss från Lake Casitas i Kalifornien som Murray Gardner upptäckte på 1970-talet [2]. Dessa finns i två populationer. Den ena får i stor utsträckning vid några månaders ålder en degenerativ nervsjukdom, en myelit. En exogen patogen variant av MLV är orsak till nervsjukdomen. För att sjukdom skall utvecklas måste MLV-infektionen äga rum några veckor efter födelsen. MLV-infektionen blir sedan kronisk, med en viremi under flera månader. Den andra populationen är resistent mot sjukdomen. Det visade sig att de resistenta mössen har en särskild endogen MLV-sekvens i sin arvs-massa. Denna apatogena endogena virusgen producerar ett höljeglykoprotein som skyddar genom att binda till, och blockera, samma cellytereceptor som används av det sjukdomsframkallande exogena MLV.

Exemplet visar dels att infektion tidigt efter födelsen, som ger en kronisk infektion med viremi, så småningom leder till sjukdom, dels att en endogen retroviral sekvens kan skydda mot ett exogent retrovirus. Epidemiologin bestäms här av både genetik och individkontakt (smitta).

Retrovirus hos människa

Hos människa påvisades retrovirus först vid 1980-talets början (humant T-lymfotropt virus typ 1, HTLV-1 [4], ett exogent virus). Senare kom HTLV-2 [5], HIV-1 [6] och HIV-2 [7], alla likaledes exogena. De två senare är orsak till det förvärvade immunbristsyndromet, aids. För tre år sedan [8] upptäcktes det femte humana exogena retroviruset, »humant retrovirus 5», HRV-5. Det beskrivs mer nedan. Parallellt härmed ökade under 1980- och 90-talen informationen om de humana endogena retroviral sekvenserna (HERV) i allt snabbare takt.

Humana endogena retroviral sekvenser (HERV)

Dessa upptäcktes på 1970-talet som genomisk nukleinsyra hybridiserande med nukleinsyra från retrovirus från apa och mus (Figur 1). Senare klonades

Sammanfattat

- Det är nu klart att människan, liksom andra ryggradsdjur, har många retroviral sekvenser i sitt genom (endogena retrovirus). Många av dem är mer eller mindre inaktiva, men en del av dem har bevarat vira- lara funktioner, som att producera virusproteiner och till och med viruspartiklar.
- Förutom dessa »genetiska fossil» har nyligen ett besläktat exogent retrovirus, humant retrovirus 5 (HRV-5), upptäckts. Det är det femte humana exogena retroviruset efter humant T-lymfotropt virus typ 1 (HTLV-1) och typ 2, och humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) och typ 2.
- För närvarande undersöks om några av de mer aktiva endogena retrovirussekvenserna kan vara sjukdomsassocierade. Multipel skleros, schizofreni och seminom står i fokus. För humant retrovirus 5 har association med reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus och non-Hodgkinlymfom rapporterats. Huruvida nyupptäckta retrovirus är orsak till någon av dessa sjukdomar är oklart.

och sekvenserades några sådana sekvenser. De visade sig höra till två huvudgrupper, kallade klass I och klass II [en översikt ges i 9]. HERV klass I har sekvenslikhet med exogena gammaretrovirus från djur, medan klass II-sekvenserna liknar exogena betaretrovirus. Oftast jämförs HERV klass II med prototypviruset MMTV.

Nu beräknas att ca 1 procent av den mänskliga arvsmassan består av HERV, som alltså innehåller flera tusen, till stor del defekta, retrovirusgener. Till att börja med trodde man att de var inaktiva de-

Författare

JONAS BLOMBERG

professor, virologiska sektionen, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

E-post: Jonas.Blomberg@kvir.uu.se

lar av arvsmassan, »junk DNA» eller »skräp i arvsmassan». Man trodde att de uttrycktes som RNA enbart i vissa cancercellinjer. I början av 1990-talet visade vi dock att de är uttryckta som RNA i en rad normala vävnader [10, 11]. Dessa transkript finns normalt i alla celler. Uttrycket av olika HERV varierar dock från vävnad till vävnad. Det varierar också från individ till individ [12]. Flera HERV-kodade proteiner har nu upptäckts. De är cellkomponenter som ibland kan produceras i stor mängd i normal vävnad [se exempelvis 13]. Att vissa HERV kan koda för viruspartiklar har också visats [14]. Benämningen »skräp i arvsmassan» används nu alltmär sällan.

HERV har tidigare grupperats efter det tRNA de använder som startsekvens (primer) [15]. Den mer fullständiga kunskap som sekvenseringen av det humana genomet nu ger visar dock att den klassificeringen bör reformeras. En ny gruppering grundas på sekvensdata. Inom gruppen är minst 80 procent av baserna i en konserverad gen identiska. En sådan systematisk kartläggning av HERV visar att de kan indelas i minst tio klass I- och minst tio klass II-grupper [16, 17] (Figur 2 och 3).

HERV klass I

Viktiga grupper i klass I är HERV-H och HERV-W (Figur 2). Båda är besläktade med babianens endogena retrovirus (BaEV), ett virus som kan överföras både horisontellt och vertikalt [2, 9].

HERV-H-gruppen (Figur 2) är särskilt stor och har över tusen medlemmar. (Det sista »-H» betyder att gruppen använder histidin-tRNA som startsekvens.) De flesta är defekta [18-20], men nyligen har vi påvisat sekvenser med långa öppna läsramar, bl a i höljegenen [21]. Denna undergrupp har ett variabelt splitsningsmönster [19, 20] som påminner om splitsningen hos komplicerade retrovirus, exempelvis HIV.

Den omfattande splitsningsaktiviteten kan också omfatta närliggande gener. Splitsning till sådana icke-retrovirala gener är ett av flera sätt på vilka HERV kan påverka andra geners uttryck [22]. HERV-W-undergruppen finns i ca 50 kopior i det humana genomet [23-25]. Flera av dessa sekvenser har långa öppna läsramar och skulle eventuellt kunna ge upphov till partiklar.

Figur 2 visar också att HERV har en variationsrikedom som vida överstiger den hos tidigare kända exogena gammaretrovirus från djur. Exempel på att HERV utvecklats genom ibland hisnande hopp mellan djurarter är HERV-I, som har påvisats också hos pungdjur

	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000
Djur	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
	RSV			MMTV		MLV			Endogena virus »Protovirus»		
		ALV						OT Visna HSRV		JSRV	
Människa										HTVL-1, -2, HRV-5 HIV-1, -2	
											HERV Händelser i ungefärlig tidsföljd: Hybridisering Kloning Sekvensering RNA-expression Proteinexpression Partiklar Sjukdomsrelation? Transposition

Figur 1. Historik över upptäckten av retrovirus. I början av 1900-talet upptäcktes Rous' sarkomvirus (RSV) och aviärt leukosvirus (ALV). På 1930-talet kom musbröstcancerretrovirus (MMTV) och på 1950-talet musleukemivirus (MLV). Tidigt på 1970-talet beskrevs visnavirus hos får, och Temin lanserade »protovirusteorin», som delvis förutsade förekomsten av endogena retrovirus, vilka upptäcktes några år senare. Det omvända transkriptaset (OT) upptäcktes av Temin och Baltimore, båda sedermera Nobelpristagare, ungefär samtidigt som ett fall av infektion med humant spuma-

retrovirus (HSRV) beskrevs. HSRV har sedan dess inte hittats som naturlig infektion hos människa, även om det nyligen påvisades hos några friska djurskötare. Det är att betrakta som ett djurvirus. En lungtumör hos får orsakad av jaagsiekterretrovirus, JSRV, beskrevs senare. Hos människa har nu fem olika exogena retrovirus beskrivits. Gradvis har kunskapen om människans endogena retrovirus ökat under 1980- och 1990-talen. Hybridisering innebär bindning av två lika nukleinsyrasekvenser till varandra. Transposition innebär en ny retroviral integration i värdcellsgenomet.

och hajar [jämför 16]. Dessa virus, som en gång infekterat människans förfäder, har alltså funnits hos flera olika ryggradsdjur. De kan tänkas finnas kvar i exogen form.

HERV klass II

Den mest studerade klass II-gruppen är HML-2 (Figur 3)[11, 12, 17, 26]. Den innehåller nyligen endogeniserade representanter utan stoppkodoner i de tre generna gag, pol och env. Den gruppen kan också koda för funktionella enzymer: proteas [27], integras [28] och omvänt transkriptas [29, 30]. Några av dessa sekvenser kan dessutom bilda fullständiga retrovirala partiklar, som dock hittills inte visat infektiositet.

Vissa HERV verkar vara särskilt aktiva

Retrovirala partiklar bildas i human placenta [31] och i humana teratocarcinomcellinjer [32]. Retroviruspartiklar utsöndras också från bröstcancer-cellinjen T47D [33] men återfinns ibland även i serum och likvor [23, 25, 34-38] (se nedan). Partiklar från dessa källor har visats innehålla nukleinsyra från flera HERV, inte bara från HML-2. Både defekta och icke-defekta klass I- och II-RNA är representerade i partiklarna. Sannolikt har de defekta nuklein-

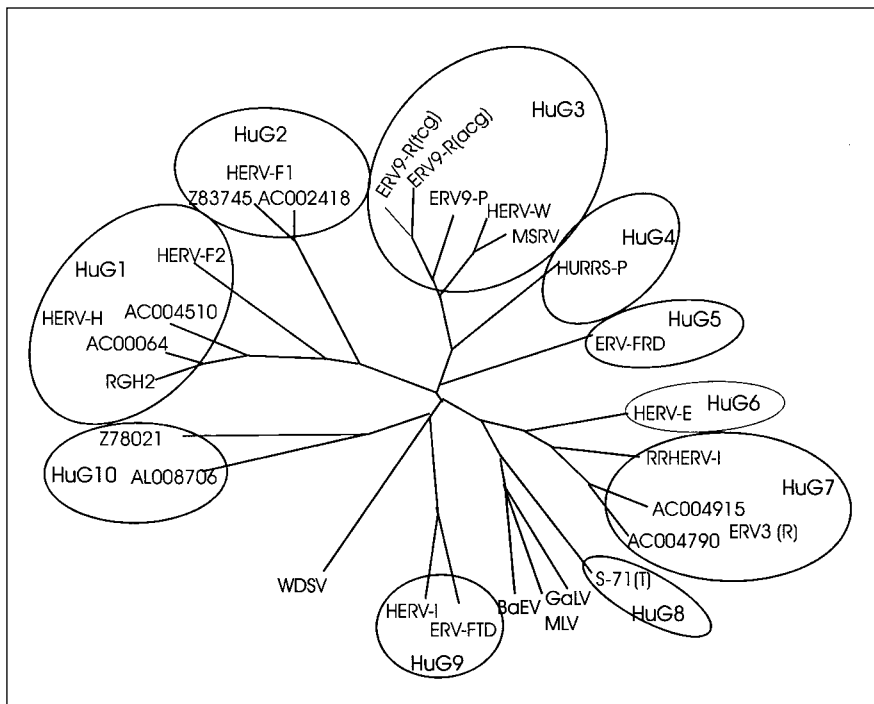
syrorna korsförpackats i partiklar kodade från icke-defekta HERV.

Det finns nu flera rapporter om passage av HERV i cellkultur [36-38]. Det är från prov med partiklar innehållande HERV-H- respektive HERV-W-sekvenser, båda lätt defekta HERV klass I, som sådana »isolat» erhållits. Eftersom humana målceller vanligen innehåller samma sekvens som partiklarna krävs passage i cellinjer utan HERV-sekvens för att säkerställa infektionen. Mycket arbete återstår innan partiklarnas infektiositet kan anses säkerställd. Om rapporterna visar sig vara riktiga står vi inför ett paradigmskifte.

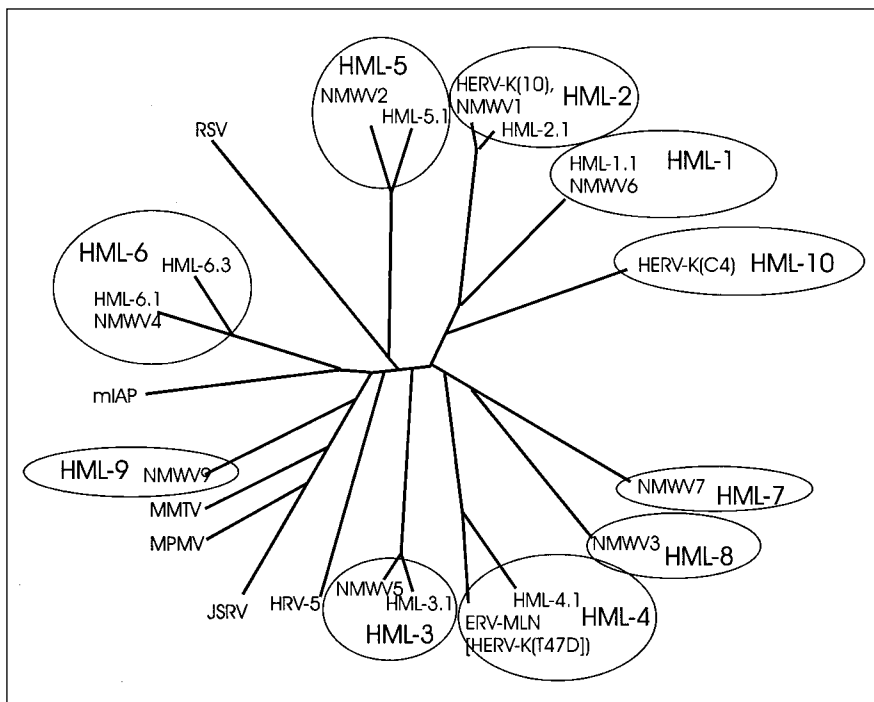
Då endogena retrovirus är en typ av transposoner (»hoppande gener») förväntar man sig att de kan integreras på nya ställen i människans arvs massa. Sådana »hopp» har hittills inte iakttagits. Nyligen rapporterades dock att detta kunnat ses in vitro med en virussekvens hörande till HML-2-gruppen [39].

Ett nytt humant exogent retrovirus, HRV-5

I början av 1990-talet rapporterades fynd av transmissibla retrovirala partiklar efter samodling av humana spottkörtelbiopsier (från patienter med Sjögrens syndrom) med H9-celler (en human T-lymfocytcellinje) [40]. Dessa initiala



Figur 2. Släktskapsträd för humana endogena sekvenser besläktade med gammaretrovirus hos djur. Musleukemivirus (MLV), babianens endogena virus (BaEV) och ett virus från gibbonapa (GaLV) är välkända representanter för gammaretrovirus hos djur. Walleye dermal sarcoma virus (WDSV) är ett tumörvirus hos fiskar. De humana sekvenserna kan indelas i tio grupper (humana gammaretroviruslika, HuG1–HuG10), baserade på graden av likhet i omvänt transkriptas, och visas inringade. Som synes är HERV-nomenklaturen komplex. En del sekvenser har namn av typen HERV-X, där X är enbokstavskoden för det tRNA som respektive virussekvens använder som startsekvens. Inbland står den angiven inom parentes. HIV, visnavirus, HTLV och HSRV visas inte i trädet av utrymmesskäl. AC- och Z-nummer är accessionsnummer för humana genomiska kloner som innehåller en retroviral gen. (Adapterad från Lindeskog [16].)



Figur 3. Släktskapsträd för humana endogena sekvenser besläktade med betaretrovirus hos djur. Musbröstcancervirus (MMTV), Mason–Pfizer monkey virus (MPMV), jaagsiekteretrovirus (JSRV), intraciternala typ A-partiklar från mus (mIAP) och Rous' sarkomvirus (RSV) visas också, liksom det humana exogena HRV-5. De tio sekvenslikhetsgrupperna (humana MMTV-lika: HML-1–HML-10) är inringade. De humana NMWV-klonerna hittades genom lågstringent hybridisering med MMTV. (Adapterad från Andersson och medarbetare [17].)

fynd är fortfarande kontroversiella. I ett försök att reproducera dem upptäcktes HRV-5 [8]. Det är oklart om HRV-5 har något att göra med de tidigare rapporterade partiklarna. HRV-5 är det femte humana exogena retroviruset efter HTLV-1 och -2, och HIV-1 och -2. Det visade sig att övervätskan från den ovannämnda samodlingskulturen gav omvänt transkriptas-aktivitet i en fraktion efter täthetscentrifugering. Sedan har det inte lyckats att odla detta virus. Nukleinsyran från samma fraktion kunde förstärkas med konserverade startsekvenser, och när den förstärkta sträckan sekvenserats visade den sig vara besläk-

tad med HERV klass II, framför allt HML-3 (Figur 3) [17], men mer avlägset också med MMTV och JSRV. En delsekvens (932 baser) från pol-genen av HRV-5 har publicerats. Viruset har hittills påvisats bara genom nukleinsyraförstärkning och bara i små mängder hos ett fåtal individer, framför allt i lymfkörtlar. Det finns rapporter om koppling till autoimmun sjukdom och lymfom [41–44] (se nedan).

Koppling mellan nyupptäckta retrovirus och sjukdom

De flesta HERV är uppenbarligen harmlösa eftersom alla humana celler

och alla individer har i stort sett samma uppsättning av dem. Det är därför särskilt svårt att säkerställa orsakssamband mellan HERV och sjukdom. Sambanden kan både vara positiva och negativa. Både arv och miljö kan vara inblandade. Exemplet med den neurologiska sjukdomen hos mössen vid Lake Casitas stämmer till eftertanke. HERV kan associeras med sjukdom bara om man hos de sjuka kan påvisa ändringar i HERV-egenskaper. Sådana markörer kan vara av två principiellt olika typer:

1. En ändrad genotyp, dvs förändringar i HERV-gener som påverkar andra gener. Från djur vet vi att retrovirus

ANNONS

ANNONS

kan framkalla sjukdom genom nya integrationer i kromosomal nukleinsyra. Av allt att döma sker nya HERV-integrationer med relativt låg frekvens. Skillnader mellan individer beroende på punktmutationer förekommer dock. En genomsnittlig HERV-sekvens får 0,2 procent punktmutationer per miljon år [26]. HERV är ofta 10–40 miljoner år gamla, så de innehåller flera procent mutationer vars effekter det kommer att ta lång tid att utreda.

2. En ändrad fenotyp, vilket innebär ett ändrat uttryck av HERV-RNA, HERV-protein eller HERV-partiklar. Det börjar nu komma rapporter om samband mellan HERV-uttryck och sjukdom [23, 25, 34–38, 45–53] (se nedan).

Försök att knyta exogena retrovirus till sjukdom kan också ge problem. De har ofta en lång inkubationstid innan de ger symptom. Nedan följer de sjukdomar beträffande vilka man just nu diskuterar ett samband med antingen HERV eller HRV-5.

Koppling till neurologisk sjukdom

Partiklar innehållande omvänt transkriptas upptäcktes under slutet av 1980-talet av en dansk och en fransk grupp [23, 25, 34–37, 45] i övervätska från odlade leptomeningeala celler och B-celler från MS-patienter. Den virala nukleinsyran i partiklarna har sedan sekvenserats. Två grupper av sekvenser har påvisats. Den ena tillhör undergruppen HERV-W (se ovan och Figur 2) och kallades initialt »multiple sclerosis retrovirus» (MSRV [23]). Den andra liknar undergruppen HERV-H (se ovan och Figur 2) [34]. Båda forskargrupperna har påvisat respektive virus i plasma från MS-patienter men också från enstaka kontrollpersoner. Min grupp har också upptäckt en MS-patient med en variant av HERV-W-RNA i serum [46]. Som nämnts ovan hävdar både den danska och den franska gruppen att de kan odla respektive virus i humana celler. Med tanke på det stora antal mikrober som under årens lopp associerats med MS måste naturligtvis dessa rapporter tydas försiktigt. Ledtråden verkar dock tillräckligt stark för att motivera en noggrann utredning.

Partiklar innehållande RNA från HERV-W-liknande retrovirus har nyligen också påvisats i likvor hos patienter med schizofreni [38, 47]. Även i dessa fall hävdas att de kan odlas in vitro. En styrka i dessa försök är att uggleapceller har använts. Uggleapan tillhör nya världens apor, som saknar många av de humana HERV.

Det är för tidigt att avgöra om den ökade förekomsten av HERV-partiklar

Förkortningar och benämningar

ALV	Aviärt leukosvirus
Betaretrovirus	Motsvarar de retrovirus som tidigare hörde till typ A, B och D
Gammaretrovirus	Motsvarar de retrovirus som tidigare hörde till typ C
HERV	Human endogen retroviral sekvens
HIV	Humant immunbristvirus
HRV-5	Humant retrovirus 5
HSRV	Humant spumaretrovirus
HTLV	Humant T-lymfotropt virus
JSRV	Jaagsiekterretrovirus
MLV	Mouse leukemia virus
MMTV	Mouse mammary tumour virus, musbröstcancervirus
MPMV	Mason–Pfizer monkey retrovirus, ett virus hos asiatiska apor
MS	Multipel skleros
OT	Omvänt transkriptas (»reverse transcriptase»)
RA	Reumatoid artrit
RSV	Rous' sarkomvirus, kallas nu aviärt sarkom–leukosvirus (ASLV)
SLE	Systemisk lupus erythematosus
WDSV	Walleye dermal sarcoma virus

och HERV-RNA vid dessa sjukdomar är ett epifenomen eller ett tecken på en patogenetisk roll hos vissa HERV. Hos mus och råttor finns endogena retrovirus som aktiveras när cellen utsätts för stress [se t ex 53, 54]. Ovanstående fynd visar åtminstone att våra HERV har mycket mer »liv» i sig än vad man trodde för tio år sedan.

Koppling till autoimmun sjukdom (utom MS)

Nyligen rapporterades att nära 50 procent av patienter med reumatoid artrit (RA) eller systemisk lupus erythematosus (SLE) hade HRV-5-DNA i inflammatorisk synovia, runt 20 procent i lymfkörtlar och 10 procent i helblod [41, 44]. Detta skall jämföras med enstaka fynd av HRV-5-DNA i lymfkörtlar hos friska kontrollpersoner [55] och avsaknad i helblod hos 300 svenska och lettiska blodgivare [43]. Epidemiologin för ett samband med dessa autoimmuna sjukdomar är alltså suggestiv, men det finns alternativa förklaringar. HRV-5, som tycks replikera ovanligt litet, kan vara mer prevalent än vad gängse PCR-tekniker kan upptäcka. Hela virussekvensen måste bestämmas, och serologiska test konstrueras, för att en ge en bättre bild av epidemiologi och patogenes för HRV-5. Ett fynd som möjligen är relaterat är vårt fynd av en ökad förekomst av antikroppar som binds till retrovirala peptider vid SLE [56, 57]. Orsaken kan vara retroviral aktivitet men också dysreglering av immunsvaret.

Ett samband mellan produktion av ett klass II-virus i gruppen HML-2 och ju-

venil diabetes har också rapporterats [48]. Flera negativa rapporter har dock strömmat in sedan dess [se bl a 49]. Förekomsten av en annan men besläktad delsekvens, HML-6 [jämför 11, 17, 26, 58], bland histokompatibilitetsgenerna på kromosom 6 [50] visar ett statistiskt samband med juvenil diabetes, men det behöver inte innebära en kausal roll.

Koppling till cancer

Även om HERV är en typ av transposoner (»jumping genes») har, som nämnts ovan, onkgenstimulering via HERV-integration nära en onkgen ännu inte observerats. Detta står i motsats till vad man känner till om andra retroposoner, framför allt L1-elementen, där flera sådana fall upptäckts [59]. Dock finns ett statistiskt samband mellan förekomst av antikroppar mot HERV vid testikelcancer, där man under aktiv sjukdom har antikroppar mot flera proteiner från HML-2 [51, 52]. Samma virus är också starkt uttryckt i teratocarcinomcellinjer, även som partiklar [14, 32]. Den eventuella onkogenetiska mekanismen är dock inte känd.

Klass II-HERV-sekvenserna är relativt närbesläktade med MMTV. Därför har det varit naturligt att söka ett orsaks-samband mellan dem och human bröstcancer. Det finns dock inga påtagliga tecken till ett sådant samband [26, 60].

Nyligen har HRV-5-DNA påvisats hos patienter med non-Hodgkinlymfom [42, 43]. Både prevalens och biologi för HRV-5 är dock okända, och huvudmålcellen är likaså okänd. Det är därför för tidigt att säga om det finns ett orsaks-

samband mellan virus och sjukdom i detta fall.

Sammanfattning

Under det tidiga 1980-talet upptäcktes HTLV och HIV. Forskningen om humana retrovirus har nu åter accelererat. HRV-5 tycks ha en intressant sjukdomskoppling som motiverar vidare insatser. HRV-5 är ett med HERV besläktat exogent virus. Det är troligen ingen tillfällighet. Mångfalden av endogena retroviral sekvenser (Figur 2 och 3) visar att det har funnits betydligt fler exogena retrovirus hos människans förfäder än de fem humana exogena retrovirus som hittills upptäckts. Många av dem kan ha dött ut som exogena virus, men några kan tänkas leva kvar i infektiös form i någon djurart mer eller mindre närstående människan, eller till och med hos människa.

Vi ser nu alltså att människan i sitt genom, liksom alla andra ryggradsdjur, har många mer eller mindre funktionella endogena retrovirus. Den nya informationen skapar många frågor. Viktiga sådana är om det verkligen finns infektiösa HERV-partiklar och vilken fysiologisk roll HERV spelar. Sökandet efter kopplingar mellan HERV och sjukdom är nu i gång. Ledtrådar för fortsatt forskning finns beträffande MS, schizofreni, reumatoid artrit och SLE.

Majoriteten av HERV saknar med stor sannolikhet en koppling till sjukdom [jämför 61]. Dock bedömer jag att framför allt vissa av de senast införlivade HERV, som fortfarande kan producera proteiner och bilda partiklar, i någon mening kan vara sjukdomsframkallande. De är då fortfarande själviska gener, genetiska parasiter, som inte helt hunnit assimileras med resten av genomet.

*

Professor emeritus Hans Diderholm, Uppsala universitet, har bidragit med synpunkter på manuskriptet.

Referenser

1. van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al, editors. Virus taxonomy. VIIth ICTV Report. San Diego: Academic Press; 1999.
2. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, eds. Retroviruses. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.
8. Griffiths DJ, Venables PJ, Weiss RA, Boyd MT. A novel exogenous retrovirus sequence identified in humans. *J Virol* 1997;71:2866-72.
9. Wilkinson DA, Mager DL, Leong JC. Endogenous human retroviruses. In: Levy J, editor. The retroviridae. New York: Plenum Press; 1994. p 465-535.
10. Medstrand P, Lindeskog M, Blomberg J. Expression of human endogenous retroviral sequences in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals. *J Gen Virol* 1992;73:2463-6.
11. Medstrand P, Blomberg J. Characterization

of novel reverse transcriptase encoding human endogenous retroviral sequences similar to type A and type B retroviruses: differential transcription in normal human tissues. *J Virol* 1993;67:6778-87.

12. Andersson ML, Medstrand P, Yin H, Blomberg J. Differential expression of human endogenous retroviral sequences similar to mouse mammary tumor virus in normal peripheral blood mononuclear cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12:833-40.
16. Lindeskog M. Transcription, splicing and genetic structure within the human endogenous retroviral HERV-H family [dissertation]. Lund: Lund University; 1999.
17. Andersson ML, Lindeskog M, Medstrand P, Westley B, May F, Blomberg J. Diversity of human endogenous retrovirus class II-like sequences. *J Gen Virol* 1999;80:255-60.
18. Lindeskog M, Medstrand P, Blomberg J. Sequence variation of human endogenous retrovirus ERV9-related elements in an env region corresponding to an immunosuppressive peptide: transcription in normal and neoplastic cells. *J Virol* 1993;67:1122-6.
20. Lindeskog M, Blomberg J. Spliced human endogenous retroviral HERV-H env transcripts in T-cell leukaemia cell lines and normal leukocytes: alternative splicing pattern of HERV-H transcripts. *J Gen Virol* 1997;78:2575-85.
21. Lindeskog M, Mager DL, Blomberg J. Isolation of a human endogenous retroviral HERV-H element with an open env reading frame. *Virology* 1999;258:441-50.
23. Perron H, Garson JA, Bedin F, Beseme F, Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The collaborative research group on multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:7583-8.
26. Yin H. Human mouse mammary tumour virus like elements and their relation to breast cancer [dissertation]. Uppsala: Uppsala University; 1999.
34. Christensen T, Dissing Sørensen P, Riemann H, Hansen HJ, Møller-Larsen A. Expression of sequence variants of endogenous retrovirus RGH in particle form in multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1033.
38. Yolken RH, Karlsson H, Yee F, Johnston-Wilson NL, Torrey EF. Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:193-9.
41. Griffiths DJ, Cooke SP, Herve C, Rigby SP, Mallon E, Hajeer A, et al. Detection of human retrovirus 5 in patients with arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:448-54.
43. Murovska M, Lejniece S, Kozireva S, Koulikovska M, Yin H, Blomberg J. Human retrovirus 5 sequences in peripheral blood cells of patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2000;15:762-770.
46. Olsson P, Ryberg B, Awad R, Ammoun S, Yin H, Hjalmarsson S, et al. Retroviral RNA related to ERV9/MSRV in a human serum: a new sequence variant. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:591-3.
60. Yin H, Medstrand P, Andersson ML, Borg A, Olsson H, Blomberg J. Transcription of human endogenous retroviral sequences related to mouse mammary tumor virus in human breast and placenta: similar pattern in most malignant and nonmalignant breast tissues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13:507-16.

Fullständig referenslista finns på:
www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm

Summary

Newly discovered human retrovirus Association with disease still undetermined

Jonas Blomberg

Läkartidningen 2000; 97: 3597-3603.

Retroviruses are enveloped RNA viruses which can transcribe RNA to DNA and integrate into the chromosomal DNA of their host cell. Heritable integrations give rise to endogenous retroviral sequences (ERVs). The rest is exogenous, infecting from individual to individual. This survey highlights an emerging scenario in human retrovirology. Humans have thousands of distinct ERVs. Although most are damaged by mutations, many are expressed as RNA, a few also as proteins and viral particles. The latter are not known to be infectious. Obviously, human ancestors encountered many different exogenous retroviruses, some of which may still be extant. In fact, an exogenous retrovirus related to ERVs was recently discovered. It is the fifth human exogenous retrovirus, human retrovirus 5 (HRV-5). It succeeds the two human T-lymphotropic viruses (HTLVs) and the two human immunodeficiency viruses (HIVs). The newly discovered endogenous and exogenous human retroviruses are now being investigated for association with disease. There are indications of selective ERV activation in multiple sclerosis, schizophrenia and seminoma. HRV-5 has been associated with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and non-Hodgkin lymphoma. It is not yet known whether these first observations signal a pathogenic role for the newly discovered retroviruses.

Correspondence: Jonas Blomberg, Dept of Medical Sciences, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden.

E-mail: jonas.blomberg@kvir.uu.se