
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

GIANMARCO CORNEO

Cancro, oncogeni e trasposizioni genomiche

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 72 (1982), n.2, p. 77–85.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1982_8_72_2_77_0>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

SEZIONE III

(Botanica, zoologia, fisiologia e patologia)

Biologia molecolare. — *Cancro, oncogeni e trasposizioni genomiche* (*). Nota di GIANMARCO CORNEO, presentata (**) dal Socio S. RANZI.

SUMMARY. — Transposable elements are nucleotide sequences, often middle repeated DNAs, which can move from one point to another of the eukaryote genome. They are thought to be involved in the control of development, differentiation and growth processes. Proviruses seem to be comparable in many aspects to transposable elements. There are two types of oncogenic retroviruses: the first one determines transformation rapidly, contains oncogenes and is defective, the second one induces transformation slowly, does not contain oncogenes and is not defective. Oncogenes are normal constituents of cellular genomes which can be induced to increase their expression by tumoral promoters. Retrovirus genomes have at their ends long terminal repeats, which might act as promoters of oncogene expression. Genomic transpositions, like chromosomal translocations, might induce neoplastic transformation by insertion of oncogenes in transcriptionally active sections of the genome. Studies are being carried out in several laboratories to identify oncogenes and products of their functional activity in human cancer cells.

ELEMENTI TRASPONIBILI, PROVIRUS E VIRUS ENDOGENI

Il genoma degli eucarioti appare essere meno stabile di quanto l'analisi genetica classica abbia indicato: ma non si riscontrano nella norma riarrangiamenti molto grossolani [1].

La mobilità delle sequenze nel genoma è, prevalentemente ma non esclusivamente, prerogativa delle sequenze ripetitive. I DNA satelliti possono essere coinvolti principalmente nell'architettura dei cromosomi. Molte famiglie di DNA ripetitivo intermedio sono intersperse con geni che fungono da codice per proteine, e sono trascritte in modi intricati.

Il DNA nucleare degli organismi superiori è soggetto ad una tale diversità di riarrangiamenti di sequenza che ci si potrebbe meravigliare di come sia mantenuta una stabilità di sviluppo ed evolutiva.

La varietà di riarrangiamenti, senza dubbio insorgenti come errori nei regolari processi di replicazione e ricombinazione del DNA, dà origine a famiglie di sequenze a copie multiple distribuite a caso.

(*) Lavoro eseguito presso la Fondazione « Centro di Studi di Patologia molecolare applicata alla Clinica » (Direttore prof. Luigi Villa), e la Cattedra di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica II (Titolare, prof. Gianmarco Corneo), Università di Milano, nell'ambito del Progetto finalizzato « Controllo della crescita neoplastica » del CNR (contratto n. 81.01342.96).

(**) Nella seduta del 13 febbraio 1982.

Nel genoma della *Drosophila melanogaster* esistono degli elementi trasponibili che comprendono circa 30 famiglie di sequenze nucleotidiche ripetitive e che ammontano a circa la metà del DNA moderatamente ripetitivo (5-10 % del genoma totale). Questi elementi trasponibili o mobili potrebbero partecipare nel controllo della espressione genica, e potrebbero essere costituiti da sequenze nucleotidiche ripetitive intersperse [2, 3].

La organizzazione della sequenza dei provirus assomiglia sotto vari aspetti a quella degli elementi trasponibili della *Drosophila*. I provirus hanno delle brevi sequenze ripetitive invertite alle loro estremità e sono fiancheggiati da sequenze ripetitive dirette di poche paia di basi. I vertebrati contengono dei provirus endogeni che costituiscono una proporzione consistente del loro DNA (circa lo 0,1 % nei primati e nei roditori). È verosimile che i provirus evolvano dagli elementi trasponibili [1].

Nel genoma normale esistono dei geni che durante la loro espressione normale non sono deleteri, e che potrebbero anche essere indispensabili per una crescita e sviluppo normali, ma che potrebbero divenire oncogeni quando siano uniti ad elementi regolatori che aumentano la loro espressione [4].

CLASSI DI RETROVIRUS ONCOGENI

I retrovirus oncogeni possono essere separati in almeno due classi che appaiono indurre neoplasie con meccanismi molecolari differenti.

I virus del primo gruppo più estesamente caratterizzato, inducono neoplasie a rapida insorgenza in ospiti suscettibili in vivo e trasformano cellule in vitro.

Il genoma virale contiene delle sequenze che appaiono essere derivate dal genoma normale dell'ospite (oncogeni). In molti casi esse sono inserti che sostituiscono ampie porzioni del genoma virale. Di conseguenza tali virus divengono spesso difettivi, richiedendo un virus ausiliario ('helper') per la replicazione o l'infettività.

I virus del sarcoma e leucemia acuta, sia aviario che murino, contengono componenti altamente oncogenici, e sono difettivi nella replicazione [5-7].

I virus del secondo gruppo inducono neoplasie che hanno lunghi periodi di latenza, non hanno geni noti che fungono da codice direttamente per la trasformazione cellulare, e non sono difettivi per la replicazione. Fra questi alcuni appaiono avere il potenziale per indurre parecchi tipi di neoplasie. I virus della leucemia o leucosi sono capaci di replicarsi, causano la leucemia negli animali suscettibili, ma non contengono oncogeni di origine cellulare e non trasformano le cellule in coltura di tessuto [5, 6].

I virus della prima classe, benchè di interesse fondamentale negli studi sulla trasformazione cellulare «in vitro» sono probabilmente dei prodotti di laboratorio, mentre è probabile che i virus della seconda classe siano responsabili della maggioranza delle neoplasie indotte da retrovirus che si riscontrano naturalmente [6].

INSERZIONE ADIACENTE AGLI ONCOGENI CELLULARI

Il provirus del virus della leucemia linfoide aviaria, indotta da retrovirus (RAV-1), che è un esempio della seconda classe di virus, può integrarsi in siti multipli nel genoma cellulare del tessuto bersaglio; ma almeno uno di tali siti in ciascun tumore è adiacente alla sequenza cellulare correlata all'oncogene del virus MC-29, la sequenza *c-myc* che è fortemente implicata nella trasformazione dei linfociti. La integrazione specifica del DNA del virus della leucemia linfoide in un sito vicino all'oncogene dell'ospite può promuovere la espressione dell'oncogene. Le due sequenze ripetitive terminali (LTR) che stanno a fianco del genoma virale contengono le caratteristiche dei promotori della trascrizione negli eucarioti. Alcuni dei provirus del RAV-1 nei tumori linfoidi aviari vanno incontro ad estese alterazioni strutturali. La delezione di sequenze virali può giocare un ruolo nella crescita selettiva dei cloni tumorali. Quelle cellule in cui l'espressione degli antigeni virali è eliminata da una delezione possono perciò essere rese meno immunogeniche ed essere capaci di sfuggire alla risposta immunitaria dell'ospite. La presenza del provirus completo non è richiesta nello stadio terminale del tumore [6].

SEQUENZA DEI VIRUS ONCOGENI: SEQUENZE RIPETITIVE TERMINALI

Il virus del sarcoma murino di Moloney (MSV) ebbe origine per ricombinazione del virus della leucemia murina di Moloney (MuLV), non difettivo, con sequenze cellulari presenti nel genoma di topo normale.

Il virus del sarcoma di Moloney presenta due lunghe sequenze ripetitive terminali (LTR) di 585 basi alle estremità 5' e 3'. Sequenze ripetitive terminali invertite di 11 nucleotidi (TGAAAGACCCC-3') sono presenti alle estremità di ciascun LTR alle seguenti posizioni lungo la sequenza di basi del genoma virale: da 1 a 11, da 575 a 585, da 5244 a 5254, e da 5818 a 5828. Anche gli elementi trasponibili dei procarioti sono affiancati da tali sequenze ripetitive invertite e sono capaci di traslocazioni a differenti posizioni sui cromosomi. I LTR potrebbero essere segnali di inizio e fine della trascrizione. Essi sono composti da circa 440 nucleotidi derivati dalla estremità 3' dell'RNA virale, seguiti direttamente a destra da una serie di circa 145 nucleotidi derivati dalla estremità 5' del genoma virale [8].

Il MuLV di Moloney differisce dai retrovirus determinanti sarcomi e leucemie, che sono difettivi ed a più rapida azione, poichè possiede un pieno complemento di geni ed è capace di replicazione autonoma. È stata determinata la sua sequenza, lunga 8858 paia di basi, e le 594 paia di basi a ciascuna estremità del genoma virale sono identiche. Queste lunghe sequenze ripetitive terminali sono conseguenza del meccanismo di trascrizione inversa [9].

La struttura del genoma è 5'-LTR-gag-pol-env-LTR-3'. I LTR contengono i segnali necessari per la trascrizione del provirus [9]. Brevi sequenze

ripetitive invertite stanno alla fine delle lunghe sequenze ripetitive dirette (LTR) alle estremità del DNA virale, e brevi sequenze di DNA cellulare sono duplicate durante l'integrazione e fiancheggiano ciascun provirus. Sebbene i provirus di tutti i retrovirus analizzati abbiano mostrato tali aspetti generali, vi sono differenze potenzialmente significative nelle loro fini strutture.

La sequenza dei LTR del virus del tumore mammario del topo (MMTV) include una regione ricca di AT caratteristica dei promotori degli eucarioti, che possono fornire i segnali per l'espressione dei geni [10].

Il virus della leucemia di gibbono ha dei LTR lunghi 470 paia di basi, fiancheggiati da sequenze ripetitive invertite di 9 paia di basi [11].

Ciascuna sequenza ripetitiva dei LTR ha la struttura U_3RU_5 : U_3 è una sequenza unica proveniente dalla estremità 3' dell'RNA virale e U_5 è una sequenza unica proveniente dalla estremità 5' dell'RNA virale. Le sequenze R sono ripetute ad entrambe le estremità 5' e 3' dell'RNA virale. Nel caso del virus del sarcoma di Rous (RSV), U_3 è di 230 paia di basi, R è di 21, e U_5 è di 50 paia di basi. Le estremità dei provirus del RSV integrati sono fiancheggiate da una sequenza ripetitiva di 6 paia di basi di DNA cellulare. Questa sequenza ripetitiva è apparentemente creata dall'evento della integrazione perchè è presente solo una volta al sito di integrazione, prima dell'inserzione del provirus [12].

ATTIVITÀ TRASFORMANTE

Il DNA del provirus del virus del sarcoma di topo (MSV), clonato, produce $4,7 \times 10^4$ unità formanti dei foci per picomole di DNA; un suo frammento subgenomico di 3,1 - 5,2 chilobasi ottenuto mediante digestione con Hind III, clonato, trasforma le cellule con una efficienza 4000 volte inferiore. Questa riduzione nella attività trasformante potrebbe essere dovuta alla rimozione delle due sequenze ripetitive terminali di 600 paia di basi che fiancheggiano le sequenze del provirus [13].

La sequenza ripetitiva terminale (LTR) del provirus del virus del sarcoma di Moloney (M-MSV), clonata molecolarmente, legata con legame covalente a c-mos, l'omologo cellulare della sequenza specifica del M-MSV, in esperimenti di transfezione con DNA, trasforma le cellule così efficacemente come frammenti subgenomici clonati del M-MSV contenenti sia il v-mos che i LTR. È possibile che sequenze simili ai LTR attivino l'espressione di geni cellulari quiescenti aventi potenziale trasformante, non solo mediante inserzione ma anche determinando dei riarrangiamenti del DNA. Qualsiasi riarrangiamento che risulti nella giustapposizione di un promotore cellulare attivo e di un gene con potenziale oncogeno può dar esito ad una trasformazione cellulare [14].

ESPRESSIONE DEI GENI SARC

I virus trasformanti lenti causano trasformazione neoplastica attivando un gene (o geni) cellulari normali. Ogni oncogene trasformante di un retrovirus ha una controparte cellulare normale, un gene onc-cellulare. Questi geni cellulari

normali sono presumibilmente i progenitori dei geni onc-virali, e sono generalmente espressi a bassi livelli in cellule normali non infettate, sebbene essi possano essere espressi a livelli più elevati durante certi stadi dello sviluppo. Poiché essi sono altamente conservati nella evoluzione dei vertebrati, questi geni cellulari normali hanno probabilmente qualche ruolo essenziale nella crescita cellulare, nel differenziamento o/e nello sviluppo [15].

I provirus si integrano preferenzialmente in regioni dei cromosomi attive per quanto riguarda la trascrizione. Sembra quindi probabile che il ruolo dei virus oncogeni ad RNA sia acuti che lenti sia semplicemente di fornire un mezzo per esprimere più attivamente un gene cellulare che è normalmente espresso a bassi livelli.

Le radiazioni e i carcinogeni chimici potrebbero indurre una elevata espressione di un oncogene cellulare alterando le sequenze regolatorie e/o causando traslocazioni che uniscano sequenze nucleotidiche oncogene cellulari ad elementi attivi per quanto riguarda la trascrizione [16]. La trasformazione virale può risultare da una sovrapproduzione di proteine cellulari normali, come conseguenza della inserzione di geni cellulari normali in un genoma virale in una maniera che permetta una loro efficiente espressione.

Nel modello della trasformazione da retrovirus diretta, l'oncogene è attivato perché si è ricombinato con un potente promotore retrovirale. La risultante unità può trasformare, indipendentemente da dove si integra. Questa situazione si riscontra nel caso della trasformazione con grossi pezzi di DNA, derivato da un tumore [17].

In altre situazioni l'oncogene cellulare rimane in loco, ma diventa attivato da eventi che si verificano nelle sue immediate vicinanze. Una situazione di tal genere è l'integrazione di un promotore virale, un'altra è la traslocazione cromosomica ad una regione altamente attiva del genoma cellulare. Sperimentalmente, l'occasionale trasformazione da parte di piccoli frammenti di DNA derivati da cellule normali, riproduce probabilmente quest'ultima situazione [5, 18].

Nel ratto e nel topo molte cellule saggiate contengono bassi livelli di una proteina p21 che è altamente correlata alla proteina p21 del virus del sarcoma murino, ceppo Harvey (Ha-Mu-SV). Nonostante la presenza di sequenze intercalate in un frammento sarc-cellulare, ottenuto dal genoma di ratto, fu possibile legare questo frammento sarc ai LTR del virus del sarcoma murino, ceppo Harvey, e indurre la trasformazione cellulare ed alti livelli di espressione della p21 dopo trasfezione di questo DNA a cellule di topo NIH 3T3 [19]. Elevati livelli di p21, normalmente espressa a bassi livelli, possono indurre la trasformazione cellulare. Altri geni sarc possono pure essere capaci di influenzare profondamente la proliferazione cellulare. Si potrebbe ritenere che tale modificazione nella espressione dei geni sarc potrebbe verificarsi nei tumori che insorgono spontaneamente, se un forte promotore della sintesi dell'RNA fosse presente alla sinistra del gene sarc [19]. Un aspetto più generale del fenotipo trasformato è il sovvertimento nella espressione di particolari molecole specifiche per il tipo cellulare o di marcatori di sviluppo per il tipo cellulare che è stato

trasformato. Sia la trasformazione che il sovvertimento dello stato di differenziamento della cellula dipendono dalla continua funzione del prodotto del gene della trasformazione.

Appare esservi una restrizione cellulare della funzione di trasformazione dei virus oncogeni ad RNA, che è dipendente dallo stato di differenziamento della potenziale cellula-bersaglio.

I geni della trasformazione portati dai vari ceppi del virus tumorale aviario appaiono colpire il fenotipo differenziato della cellula bersaglio in modi specifici e caratteristici. I macrofagi trasformati dal virus della mieloblastosi aviaria (AMV) conservano l'espressione di alcune funzioni dei macrofagi normali, mentre altre sono represses. La trasformazione delle stesse cellule da parte del virus della mielocitatosi aviaria (MC 29) produce un aspetto completamente differente di effetti sulle funzioni del macrofago normale. Questo risultato suggerisce che siano coinvolti differenti meccanismi di trasformazione cellulare e che vi sia qualche specificità nell'azione dei prodotti del gene trasformante sul programma di differenziamento delle cellule-bersaglio [20].

Usando la tecnica dell'infezione dell'embrione, sono stati generati 13 differenti sottoceppi di topo che portano il M-MuLV in siti specifici. L'integrazione del virus in siti differenti risulta in differenti aspetti temporali e tessuto-specifici dell'espressione virale. La espressione del M-MuLV è quindi influenzata dal sito cromosomico in cui il virus è integrato. L'opposto di questo effetto può essere l'influenza delle sequenze del MuLV sull'espressione di geni nei quali o vicino ai quali esse sono integrate [21].

I virus difettivi della leucemia aviaria (DLV) possono essere suddivisi in tre classi: virus tipo-eritroblastosi, tipo-mielocitatosi (che trasformano i macrofagi in vitro) e tipo-mieloblastosi. Gli oncogeni dei tre gruppi di virus sono denominati *erb*, *mac*, e *myb*. Essi fungono da codice per proteine specifiche per ciascuna linea cellulare, coinvolte nel controllo della differenziazione emopoietica [22]. Questo spiegherebbe la specificità delle cellule-bersaglio dei virus difettivi della leucemia aviaria, e suggerisce che il prodotto dell'oncogene deve essere espresso in continuazione per mantenere il blocco della differenziazione [5].

In cellule trasformate da virus della leucemia aviaria, ad azione lenta, non trasformanti, non difettivi (AVL), sono stati identificati trascritti di RNA che contengono l'informazione sia dei LTR virali sia dell'oncogene cellulare *c-myc* e che sono presenti ad un livello 30-100 volte più elevato che il corrispondente *c-myc*-RNA della cellula normale. Quindi un virus non trasformante, che agisce cronicamente può causare leucemia alterando l'espressione di un gene cellulare normale. Ciò propone pure il problema se l'attivazione di geni *c-onc* possa fornire un comune denominatore fra l'azione carcinogenica di agenti virali e non virali [5].

RIARRANGIAMENTI DEL GENOMA

Il possibile ruolo delle trasposizioni genomiche nella genesi delle neoplasie è stato ampiamente discusso [23, 24]. Sbilanciamenti cromosomici che coin-

volgono singoli cromosomi possono insorgere come risultato di una non-disgiunzione risultante in acquisti o perdite di un singolo cromosoma.

Tutti i virus della leucemia murina noti, eccetto il virus di Abelson, sono non-difettivi, non hanno una diretta attività trasformante in vitro, non portano sequenze di origine cellulare, ed inducono leucemie solo dopo lunghi periodi di latenza. Molte leucemie-T murine virali e non virali, indotte dal virus di Moloney, dalle radiazioni, da carcinogeni chimici sono trisomiche per il cromosoma 15, e la regione criticamente importante è la parte distale del cromosoma 15. La leucemia ha un lungo periodo di latenza, forse per la necessità di generare ricombinanti fra virus tipo-C eco- e xeno-tropici. La generazione della trisomia-15 mediante non-disgiunzione a caso può essere un altro processo che richiede lungo tempo. Il modello di inserzione del promotore di Hayward [16] può essere considerato una terza possibilità. Queste alternative non sono mutualmente esclusive; esse possono rappresentare eventi complementari che agiscono sinergicamente o in successione [5].

La duplicazione del cromosoma che porta l'oncogene attivato aiuterebbe a superare l'influenza di un regolatore per il quale funge da codice l'omologo normale.

Nel linfoma di Burkitt e nei plasmocitomi murini, entrambi tumori derivati da B-linfociti, vi sono traslocazioni caratteristiche. Nei plasmocitomi murini l'alterazione più caratteristica è una traslocazione della parte distale del cromosoma 15 al cromosoma 12. È probabile che la regione del cromosoma 15 traslocata porti geni che controllano la differenziazione e la crescita dei linfociti e plasmacellule, e che venga traslocata al cromosoma 12, che è noto portare il locus per le catene pesanti delle immunoglobuline, un'area che è altamente attiva nei linfociti e nelle plasmacellule. Il gene che controlla la crescita e la differenziazione dei linfociti può così essere portato sotto l'influenza di un promotore altamente attivo [5].

Nel linfoma di Burkitt vi è una traslocazione reciproca 8-14. La parte distale del cromosoma 8 porta verosimilmente il gene o i geni responsabili dello sviluppo del linfoma di Burkitt. Poiché il cromosoma 14 è noto contenere i loci delle catene pesanti delle immunoglobuline nell'uomo, la traslocazione 8-14 nell'uomo può essere funzionalmente analoga alla traslocazione 12-15 associata al plasmocitoma murino. A favore di questa ipotesi, sta anche la recente dimostrazione che il gene k umano è sul cromosoma 2, e il gene λ sul cromosoma 22, i due cromosomi coinvolti come recipienti del frammento distale del cromosoma 8 nelle traslocazioni varianti del linfoma di Burkitt [5].

ZONE CONDENSATE DEI CROMOSOMI E AMPLIFICAZIONE GENICA

È ormai generalmente accettato che i « cromosomi minuti doppi », e le regioni cromosomiche che si colorano omogeneamente rappresentino amplificazione genica nelle cellule di mammifero. In cellule di sarcoma murino resistenti al methotrexate la fase resistente instabilmente fu correlata con la presenza di « cromosomi minuti doppi », contenenti sequenze geniche amplificate per la

aumentata produzione dell'enzima bersaglio deidrofolato-reduttasi [25]. Dopo chemioterapia antiblastica sperimentale o clinica, la resistenza al farmaco emerge comunemente con una frequenza e rapidità difficile da spiegare in termini della relativamente piccola frazione di cellule tumorali uccise. Inoltre questa resistenza iniziale è spesso instabile, scomparendo esponenzialmente e rapidamente con la ulteriore crescita delle cellule senza il farmaco. Dopo prolungata crescita in presenza del farmaco tuttavia, il fenotipo resistente diviene stabile [26].

Ripetuti inizi della replicazione del DNA allo stesso punto di origine sono prevenuti, apparentemente mediante uno speciale meccanismo. Le ragioni per uno stretto controllo della frequenza di inizio della replicazione includono restrizioni imposte da una organizzazione cromosomica a multirepliconi, da complessi meccanismi mitotici, e dalla necessità di mantenere costanti i dosaggi dei geni per almeno alcuni dei geni. Tuttavia la probabilità di un giro extra (illegittimo) di replicazione del DNA in qualsiasi data zona cromosomica non è zero [27]. Extra-copie di un gene trasformante, nella forma di piccoli cromosomi acentrici o più piccoli frammenti di cromatina verrebbero distribuiti a caso ad ogni mitosi. Alcune cellule acquisirebbero dosi più elevate della media di geni trasformanti. Un vantaggio di crescita cellulare con dosi aumentate di un gene trasformante condurrebbe a ritenzione preferenziale di queste cellule in una popolazione. Un aspetto cospicuo delle cellule tumorali è la loro frequente associazione con piccoli cromosomi acentrici, che sono pure presenti nel corso di chemioterapia del cancro [27].

VIRUS E ONCOGENI NELLA LEUCEMIA UMANA

Recentemente è stato proposto che il DNA ripetitivo intersperso, di cui il più abbondante rappresentante nel genoma umano sono le sequenze di DNA ripetitivo della famiglia Alu, consista di elementi di DNA trasponibile, risultanti dalla trascrizione inversa dei propri trascritti di RNA con susseguente integrazione del DNA complementare ottenuto. La trasposizione del DNA ripetitivo intersperso potrebbe quindi essere legata alla sua trascrizione [28].

Questo meccanismo sarebbe simile a quello della genesi degli oncogeni virali da sequenze di DNA cellulare e della successiva loro integrazione a livello delle cellule, che vanno così incontro alla trasformazione neoplastica.

Recentemente un retrovirus è stato isolato da una linea cellulare di linfoma-T, stabilizzata in coltura a partire da cellule provenienti da un paziente affetto da micosi fungoide. Questo virus è stato denominato virus del linfoma-T umano (HTLV). In alcuni distretti del Giappone è stata riscontrata una incidenza relativamente alta di pazienti che presentano una forma aggressiva di leucemia a cellule-T nell'adulto. I sieri di tutti tali pazienti leucemici e del 25 % di campioni di soggetti adulti normali reagiscono positivamente con il suddetto virus della leucemia-T [29, 30].

Sono in corso in vari laboratori indagini miranti ad evidenziare nel genoma umano oncogeni omologhi a geni trasformanti di virus di sarcomi e leucemie

animali, particolarmente dei primati [31, 32]. Ciò ha lo scopo di studiare il ruolo degli oncogeni e del controllo della loro espressione nella genesi delle neoplasie nell'uomo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D. J. FINNEGAN (1981) - « *Nature* », 292, 800.
- [2] J. L. MARX (1981) - « *Science* », 211, 153.
- [3] W. R. PEARSON e J. F. MORROW (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 4016.
- [4] P. W. J. RIGBY (1981) - « *Nature* », 290, 186.
- [5] G. KLEIN (1981) - « *Nature* », 294, 313.
- [6] J. K. T. FUNG, A. M. FADLY, L. B. CRITTENDEN e H.-J. KUNG (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 3418.
- [7] F. WENDLING, F. MOREAU-GACHELIN e P. TAMBOURIN (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 3614.
- [8] E. P. REDDY, M. J. SMITH e S. A. AARONSON (1981) - « *Science* », 214, 445.
- [9] T. M. SHINNICK, R. A. LERNER, J. G. SUTCLIFFE (1981) - « *Nature* », 293, 543.
- [10] J. E. MAJORS e H. E. VARMUS (1981) - « *Nature* », 289, 253.
- [11] M. L. SCOTT, K. MCKEREGHAN, H. S. KAPLAN e K. E. FRY (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 4213.
- [12] S. H. HUGHES, A. MUTSCHLER, J. M. BISHOP e H. E. VARMUS (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 4299.
- [13] M. OSKARSSON, W. L. MCCLEMENTS, D. G. BLAIR, J. V. MAIZEL e G. F. VANDE WOUDE (1980) - « *Science* », 207, 1222.
- [14] D. G. BLAIR, M. OSKARSSON, T. G. WOOD, W. L. MCCLEMENTS, P. J. FISHINGER e G. G. VANDE WOUDE (1981) - « *Science* », 212, 941.
- [15] J. WYKE (1981) - « *Nature* », 290, 629.
- [16] W. S. HAYWARD, B. G. NEEL e S. M. ASTRIN (1981) - « *Nature* », 290, 475.
- [17] C. SHIH, B. Z. SHILO, M. P. GOLDFARB, A. DANNENBERG e R. A. WEINBERG (1979) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 76, 5714.
- [18] G. M. COOPER, S. OKENQUIST, L. SILVERMAN (1980) - « *Nature* », 284, 418.
- [19] D. DE FEO, M. A. GONDA, H. A. YOUNG, E. H. CHANG, D. R. LOWY, E. M. SCOLNICK e R. W. ELLIS (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 3328.
- [20] E. M. DURBAN e D. BOETTIGER (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 3600.
- [21] B. HOGAN e J. WILLIAMS (1981) - « *Nature* », 294, 9.
- [22] M. ROUSSEL, S. SAULE, C. LAGROU, C. ROMMENS, H. BEUG, T. GRAF e D. STEHELIN (1979) - « *Nature* », 281, 452.
- [23] J. CAIRNS (1981) - « *Nature* », 289, 353.
- [24] B. A. J. PONDER (1981) - « *Nature* », 293, 98.
- [25] R. J. KAUFMAN, P. C. BROWN e K. T. SCHIMKE (1979) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 76, 5669.
- [26] F. BASKIN, R. N. ROSENBERG e V. DEV (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 3654.
- [27] A. VARSHAVSKY (1981) - « *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* », 78, 3673.
- [28] P. JAGADEESWARAN, B. G. FORGET e S. M. WEISSMAN (1981) - « *Cell* », 26, 141.
- [29] R. WEISS (1981) - « *Nature* », 294, 212.
- [30] B. J. POIESZ, F. W. RUSCETTI, M. S. REITZ, V. S. KALYANARAMAN e R. C. GALLO (1981) - « *Nature* », 294, 268.
- [31] R. DALLA FAVERA, E. P. GELMANN, R. C. GALLO e F. WONG-STAAAL (1981) - « *Nature* », 292, 31.
- [32] F. WONG-STAAAL, R. DALLA FAVERA, G. FRANCHINI, E. P. GELMANN, e R. C. GALLO (1981) - « *Science* », 213, 226.