

Karaman, A. and E. Karlık, İnsan Endojen Retrovirüslerin Kansere Olan İlişkisinin İncelenmesi. International Journal of Life Sciences and Biotechnology, 2022. 5(1). p. 110-130.  
DOI: 10.38001/ijlsb.1028013

## İnsan Endojen Retrovirüslerin Kansere Olan İlişkisinin İncelenmesi

Abdullah Karaman<sup>1</sup> , Elif Karlık<sup>2\*</sup> 

### ÖZET

Transpozonlar, genomdaki yerlerini değiştirebilme özelliğine sahip olan hareketli DNA parçalarıdır. Transpozonlar genomdaki yer değiştirme işlemini, transpozisyon olarak adlandırılan bir mekanizma ile gerçekleştirmekte ve sahip oldukları transpozisyon mekanizmasına göre DNA ve RNA transpozonları olarak iki alt sınıfa ayrılmaktadırlar. Retrotranspozonlar olarak da adlandırılan RNA transpozonları, insanın evrim sürecinde önemli rol alan endojen retrovirüsleri (ERV) içermektedir. İnsan genomunun yaklaşık %8'ini oluşturan insan endojen retrovirüsleri (HERV) 3 sınıf altında toplanmıştır. İkinci sınıfta yer alan insan endojen retrovirüs K (HERV-K), insan genomuna yakın sayılabilecek bir zamanda entegre olan, insan genomundaki en aktif HERV'dir. Ovaryum, meme ve deri kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin ortaya çıkmasında HERV-K'nın rol aldığı görülmektedir. HERV'lerin kanser gelişimi ile olan ilişkisi uzun süredir araştırılmaktadır. Kansere hücrelerinde HERV proteinleri saptanmış olsa da HERV'lerin kanser gelişimindeki rolü kesin olarak anlaşılamamıştır. Son dönemde yapılan çalışmalar kansere hücrelerinde yüksek seviyede anlatım yaptığı gösterilen HERV proteinlerinin, kanser tedavisinde rol alan immün yanıt için ana hedef olarak kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır. Histon deasetilaz inhibitörleri ve kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonundan oluşan yeni yaklaşımlar da kanser tedavisinde kullanılmak üzere test edilmektedir. HERV anlatımı, interferon tip 1 yanıtını etkinleştiren, sitozoldeki tek iplikli RNA'nın kalıp tanıma reseptörlerini aktive ederek immün sistem yanıtını başlatmaktadır. Bunun sonucunda CD8 T hücreleri tarafından gerçekleştirilen kanser hücresi tanınması artırılarak kanser gelişiminin engellenebileceği öngörülmektedir. Histon deasetilaz ve kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonundan meydana gelen bu yeni yaklaşım, anti-tümör aktivitesini artırarak kanser tedavisinde yeni bir umut oluşmasına olanak sağlayacaktır. Bu derlemede, HERV'lerin kanser oluşumundaki etkilerini ortaya koyan çalışmalar özetlenerek HERV'ler ile ilişkili yeni tedavi yaklaşımları incelenecektir.

### MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş

24 Kasım 2021

Kabul

01 Ocak 2022

### ANAHTAR KELİMELER

Transpozonlar,  
İnsan Endojen  
Retrovirüsleri,  
Kansere

<sup>1</sup> İstinye Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul/Türkiye

<sup>2</sup> İstinye Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul/Türkiye

\*Sorumlu Yazar: Elif Karlık [elif.karlik@istinye.edu.tr](mailto:elif.karlik@istinye.edu.tr)

# Investigation of the Relationship of Human Endogenous Retroviruses with Cancer

## ABSTRACT

Transposons are mobile elements of DNA that have the ability to change their locations in the genome. Transposons perform the displacement process in the genome by a mechanism called transposition and are divided into two subclasses as DNA and RNA transposons according to their transposition mechanism. RNA transposons also called retrotransposons including endogenous retroviruses (ERVs) that play an important role in human evolution. Human endogenous retroviruses (HERV) constituting about 8% of the human genome are grouped under 3 classes. Human endogenous retrovirus K (HERV-K) in the second class is the most active HERV in the human genome considered to integrate in human genome in a close time. It is observed that HERV-K plays a role in the emergence of various cancer types such as ovarian, breast and skin cancer. The relationship of HERVs to cancer development has been investigated for a long time. Although HERV proteins were detected in cancer cells, the role of HERVs in cancer development has not been clearly understood. Recent studies revealed that HERV proteins in high levels in cancer cells can be used as the main target for the immune response involved in cancer therapy. New approaches in combination of histone deacetylase inhibitors and checkpoint inhibitors are also being tested for use in cancer therapy. HERV expression initiates the immune system response by activating the pattern recognition receptors of single-stranded RNA in the cytosol, activating the interferon type 1 response. As a result, it is predicted that cancer development can be prevented by increasing the recognition of cancer cells by CD8 T cells. This new approach consisting of a combination of histone deacetylase and checkpoint inhibitors will increase its anti-tumor activity and provide new hope in cancer therapy. In this review, we will summarize recent studies revealing the effects of HERVs on cancer formation, and new treatment approaches related to HERVs will be examined.

## ARTICLE HISTORY

Received

24 November 2021

Accepted

01 January 2022

## KEY WORDS

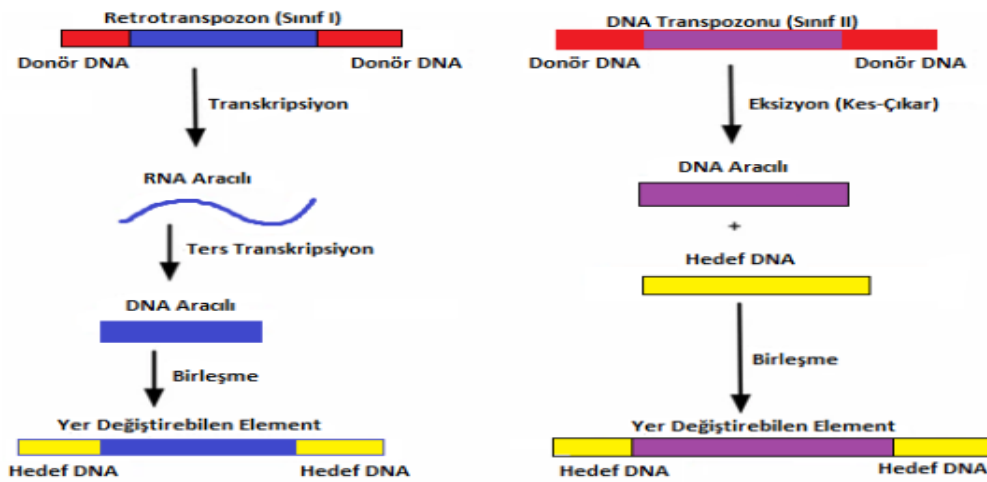
Transposons,  
Human endogenous  
retroviruses,  
Cancer

## Giriş

Bir organizmanın genetik materyalinin tamamı genom olarak adlandırılmaktadır [1]. İnsan genomundaki genlerin yaklaşık %1-1.5'lik kısmının kodlama yaptığı; %98,5'lik kısmının ise kodlama yapmayan genlerden (non-coding DNA) ve gen dışı bölgelerden oluştuğu bilinmektedir. Herhangi bir protein kodlamasına katılmayan bu genler, belirli bir zamana kadar bilim insanları tarafından 'junk DNA' olarak adlandırılmışlardır [2]. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla, bu genlerin direkt olarak protein kodlamasalar da; proteinlerin hangi dokuda ve ne miktarda kodlanacağını düzenlemek gibi önemli görevlere sahip oldukları görülmüştür [3]. Çöp veya 'junk' DNA olarak adlandırılan genomun bu kısmı, insan genomundaki hareketli elementler olan transpozonları da kapsamaktadır [4]. Transpozonlar ilk kez 1940'lı yılların sonlarında mısır genomu üzerinde çalışmalar yapan Amerikalı bilim insanı Barbara McClintock tarafından keşfedilmiştir [5]. McClintock gerçekleştirdiği keşfin ardından 1983 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp ödülüne layık görülmüş ve transpozonların sanılanın aksine, işe

yaramayan DNA parçaları değil, önemli düzenleyici görevlere sahip yapılar olduğunu belirtmiştir [4].

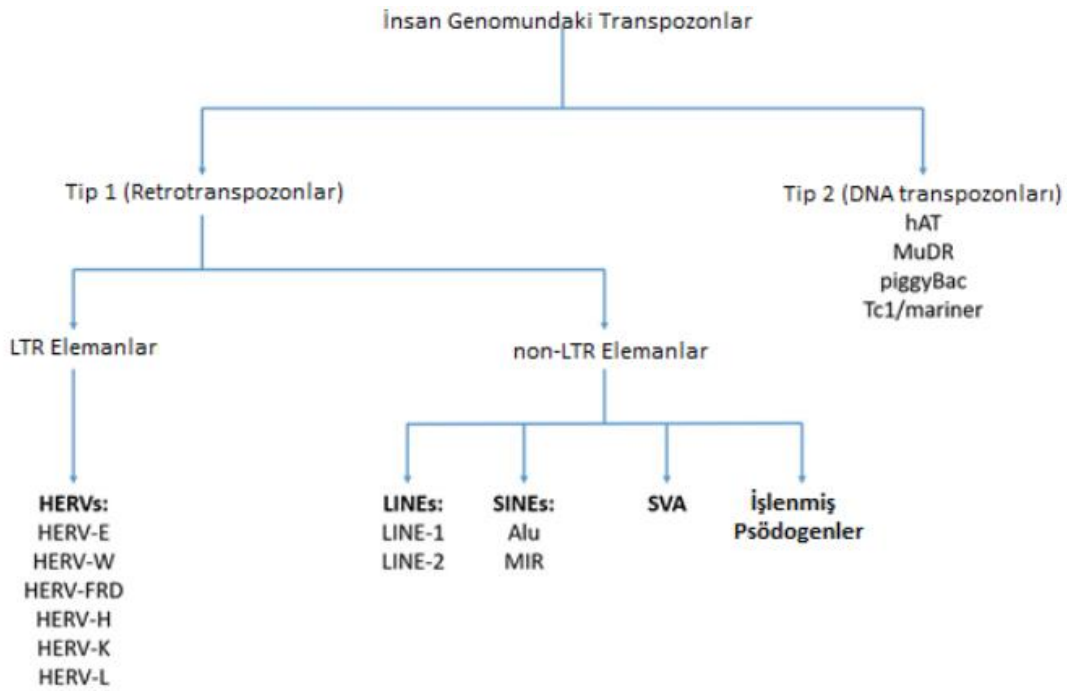
Transpozonlar, genomdaki konumlarını değiştirebilme yeteneğine sahip olan DNA parçalarıdır [6]. Transpozonların konum değiştirme hareketi, transpozisyon olarak adlandırılmakta ve transpozonlar, sahip oldukları transpozisyon yönteminin mekanizmasına göre iki alt grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 1). Bunlar, sınıf 1 olarak bilinen RNA transpozonları (retrotranspozonlar) ve sınıf 2 olarak bilinen DNA transpozonlarıdır (Şekil 2) [7]. Retrotranspozonlar, revers (ters) transkriptaz enzimi aracılığıyla, ‘kopyala-yapıştır’ mekanizmasıyla genomda yer değiştirirken; DNA transpozonları ise transpozaz enzimi aracılığıyla ‘kes-yapıştır’ şeklinde yer değiştirmektedir [8]. DNA transpozonlarının genomdaki hareketi, bir bölgeden ayrılıp başka bir bölgeye yerleşme şeklindedir. Bu nedenle genomdaki kopya sayısında herhangi bir artış meydana gelmez. RNA transpozonları olan retrotranspozonlar ise, genetik materyalleri olan mRNA’yı konak canlının transkripsiyon mekanizması aracılığıyla sentezleyerek, revers transkriptaz enzimleri ile bu mRNA’yı cDNA’ya (complementary DNA) dönüştürürler (Şekil 1). Bu transkripsiyon mekanizmasına retrotranspozisyon adı verilmektedir [9]. Retrotranspozisyon mekanizması ile genomda yer değiştiren hareketli elementler, genomdaki kopya sayısında artışa neden olmaktadır [10].



Şekil 1 RNA transpozonu (retrotranspozon) ve DNA transpozonunun hareket (transpozisyon) mekanizmaları [11]

Fig 1 Movement mechanisms of RNA transposon (retrotransposon) and DNA transposon [11]

Retrotranspozonlar ve DNA transpozonları kendi içlerinde alt sınıflara ayrılmaktadır [12]. Sınıf 1 olarak bilinen retrotranspozonlar, LTRs (Long Terminal Repeats- Uzun Terminal Tekrarlar) içerip içermemesine bağlı olarak 2 alt sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2). İnsan genomunun yaklaşık %45'i, LINE (Long Interspersed Nuclear Element- Uzun Serpiştirilmiş Nükleer Elementler) ve SINE (Short Interspersed Nuclear Element- Kısa Serpiştirilmiş Nükleer Elementler) gibi non-LTR retrotranspozonlardan ve DNA transpozonlarından meydana gelirken; %8'lik kısmı ise LTR retrotranspozonlar grubunda yer alan HERV dizilerinden (Human Endogenous Retrovirus - İnsan Endojen Retrovirüs) meydana gelmektedir [13]. Endojen retrovirüslerin her iki ucunda yer alan LTR'ler, endojen retrovirüsler ile LINE ve SINE gibi diğer retrotranspozonlar arasındaki temel farkı oluşturmaktadır [14].



**Şekil 2** Transpozonların RNA ve DNA transpozonları olarak sınıflandırılması [12]

**Fig 2** Classification of RNA and DNA transposons [12]

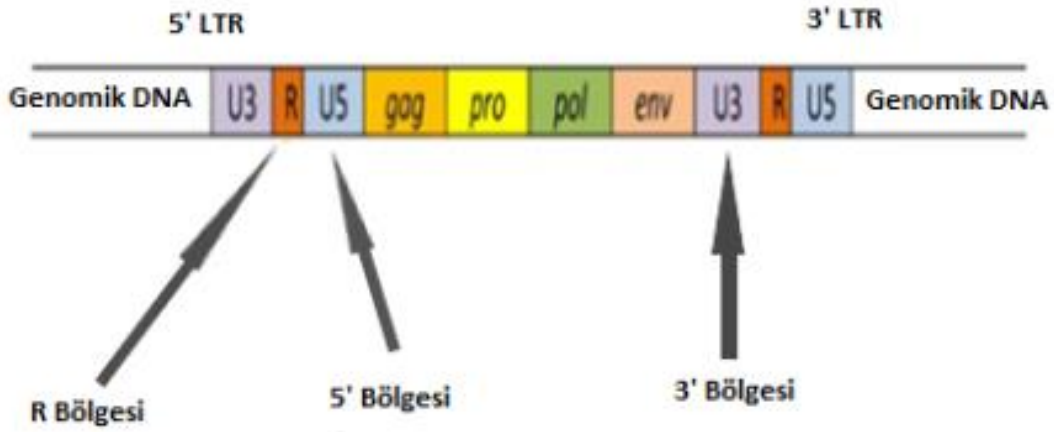
Transpozonlar, ilk defa 1940 yılında Babara McClintock tarafından keşfedildikten sonra birçok canlının genomunda yer aldığı ve genom obezitesine neden olmakla birlikte dizi varyasyonlarının konağın hızlı evrimine olanak sağladığı anlaşılmıştır. Bu derlemede, insan genomunda yer alan retrotranspozon ailelerinden biri olan insan endojen

retrovirüslerinin (HERV- Human Endogenous Retrovirus) sınıflandırılmasından, genom organizasyonuna olan etkilerinden ve hastalıklarla olan ilişkilerinden bahsedilecektir.

### **ERV (Endogenous Retroviruses- Endojen Retrovirüsü)**

İnsan genomunun önemli bir kısmını oluşturan ERV, eksojen retrovirüslerden farklı olarak eşey hücrelerini etkilemekte ve bu nedenle nesiller boyunca aktarılmaktadır [15]. ERV'lerin, retrovirüslerin genoma entegrasyonu sonucunda oluştuğu bilinmektedir. ERV'lere ait olan yaklaşık 200.000 gen dizisi, insan genomuna entegre olmuş durumdadır. İnsan genomundaki endojen retrovirüs genlerinin bazıları, milyonlarca yıl süren evrimsel süreçte mutasyonlara uğrayarak anlatım yapma yeteneğini kaybetse de ERVK gibi bazı gruplar insan genomunda hâlâ anlatım yapmaktadır (Hurst & Magiorkinis, 2017). İnsan genomuna milyonlarca yıl önce entegre olan ERV'lerin; genomda, metilasyon ve histon deasetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla susturulduğu bilinmektedir [17]. Diğer transpozonlar gibi ERV'ler de insan genomunun evrim sürecinde önemli rol oynamaktadır. ERV'lerin, insersiyon mutasyonları ve *cis* düzenleyici mekanizmalar ile transkripsiyonun aktivasyonu ve inhibisyonunu kontrol etmesi, insan genomu üzerindeki rollerine örnek olarak verilmektedir [18]. Ayrıca ERV genleri tarafından kodlanan bazı proteinlerin, gen anlatımının düzenlenmesini etkilediği gösterilmiştir [19].

ERV'lerin insan genomuna entegre olduğu bölgeler ve 5'- 3' uçlarında yer alan LTR dizileri incelenerek, insan genomunun evrim süreci hakkında bilgi edinilmektedir. LTR dizileri birer moleküler belirteç olarak değerlendirilmekte ve bu dizilerde meydana gelen mutasyonlar da göz önüne alınarak, ERV'lerin insan genomuna entegrasyon süreci üzerine çıkarımlar yapılabilmektedir [20]. İnsan genomundaki ERV kalıntılarının birçoğu, homolog rekombinasyonlar sırasında dizileri kaybolmuş olan izole LTR kopyalarından meydana gelmektedir [21]. ERV'lerin iki ucunda yer alan LTR dizilerinin 3' ucu (TG...) ile başlamakta ve 5' ucu (...CA) ile sonlanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3 Endojen retrovirüs dizi yapısının şematik gösterimi [24]

Fig 3 Schematic representation of the endogenous retrovirus sequence structure [24]

ERV'lerin yapısı büyük çoğunlukla 5'-LTR-*gag-pro-pol-env*-LTR-3' diziliminden meydana gelmektedir (Şekil 3). Bu dört gen (*gag*: gruba özgü antijen; *pro*: proteaz; *pol*: polimeraz; *env*: zarf) replikasyon için gerekli olan yapısal ve fonksiyonel proteinleri kodlamaktadır [13]. U3 bölgesi, transkripsiyonun başlangıcı için gerekli olan transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı dizileri içerdiğinden, transkripsiyon, 5' ucundaki U3 bölgesinde başlamaktadır [25]. Transkripsiyon başlangıç noktaları 'GC/GT', bitiş noktaları ise 'AATAAA' dizilerini içermektedir. Endojen retrovirüslerin insan genomuna entegrasyonu sırasında bu bölge (U3) çeşitli mutasyonlara maruz kalarak, virüsün transkripsiyonel yeteneklerinin olumsuz etkilenmesine neden olmuştur [26]. 5' ucunda yer alan *gag* bölgesi, grup spesifik antijeni kodlamakta ve primer bağlanma bölgesini bulundurmaktadır. Primer bağlanma bölgesi, ters transkripsiyon işleminin başlamasında görev almaktadır [27]. *Gag* bölgesinden sonra yer alan *pol* bölgesi, endojen retrovirüslerin iç kısımlarında yer alan matriks, kapsid (protein kılıf-CA) ve nükleokapsid (NC) proteinlerini kodlamaktadır [28].

ERV'lerin insan genomuna entegrasyonu sürecinde, LTR dizilerinde ve *gag*, *pol*, *env* gibi gen bölgelerinde çeşitli mutasyonlar meydana geldiği saptanmıştır. Genellikle *gag* bölgesi daha fazla mutasyona maruz kalırken; *pol* ve *pre* gen bölgelerinin daha az mutasyona uğradığı görülmektedir [29]. Gen bölgelerinde meydana gelen mutasyonların çoğunun delesyon olduğu; delesyona uğramayan bölgelerde ise çerçeve kayması mutasyonları olduğu gözlenmiştir [27]. *Gag* ve *pol* genlerinin arasında yer alan *pro*

geni, proteinlerin yıkımından sorumlu olan proteinazı kodlamaktadır [22]. *Pol* gen bölgesi poliproteini kodlamakta ve ters transkriptaz ile integras (IN) dizilerini barındırmaktadır. Zarf proteinlerini kodlayan *env* geni ise yüzey birimi (yüzey proteini-SU) ve transmembran proteinlerini (TM) kodlayarak, eksojen retrovirüslerin enfekte edeceği hücre tipinin belirlenmesinde rol almaktadır [23].

İnsan Genom Organizasyonu (HUGO) insan genomundaki genleri protein kodlayan-kodlamayan genler ve psödogenler olarak adlandırmaya başladığında, endojen retrovirüsleri ‘ERV’ olarak isimlendirmeyi önermiştir [30]. Bu yeni isimlendirmeye göre endojen retrovirüsler, insanın ya da diğer farklı omurgalıların genomuna entegrasyonu göz önüne alınmadan ‘ERV’ olarak adlandırılmaktadır. ERV’lerin grup sembolleri güncellenirken ‘Rebase’ sembolleri kullanılmaktadır [31]. Görüldüğü üzere ‘H’ sembolü çıkarılarak grup ile alt grup sembolleri değiştirilmektedir (Tablo 1). Yeni isimlendirme yönteminin duyurulmasına rağmen eski isimlendirme yöntemi hala literatürde yaygın biçimde kullanılmaktadır [20].

**Tablo 1** ERV’lerin yeni nomenklatüre göre grup sembolleri [31]

**Table 1** Group symbols of ERVs by new nomenclature [31]

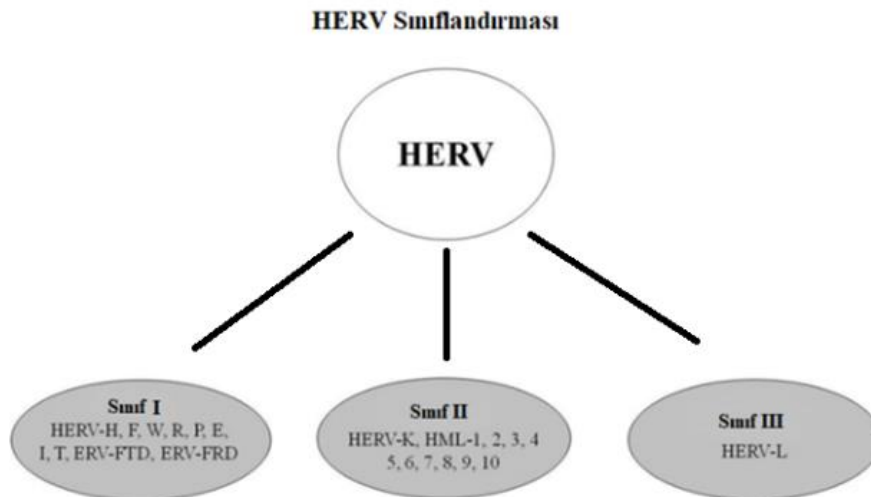
<b>Rebase Grup Sembolü</b>	<b>Yeni Nomenklatür Grup Sembolü</b>
HERVK	ERVK
HERVK3	ERVK3
MER50	ERVFRD
ERV3	ERV3
PABL-B	ERVPALB
HERV-Rc1	ERVFC1
HERV17	ERVW
HERVS71	ERVS71
HERVH48	ERVH48
HERVH21	ERVFH21
ERVE	ERVE
HERV18	ERHV18
MER61	ERVMER61
HERVH	ERVH
HERV9	ERV9

Eksojen retrovirüsler, revers transkripsiyon mekanizması ile sahip oldukları RNA molekülünden cDNA sentezleyerek hedef konak organizmanın genomuna entegre olmaktadır. ERV’ler genoma entegre olduğunda ise, sahip oldukları *env* ve *pol* gibi gen bölgelerinin bazı kısımları mutasyonlar veya metilasyonlar gibi epigenetik

mekanizmalar nedeniyle işlevsiz hale gelmektedir [32]. ERV'ler ile eksojen retrovirüsler arasındaki bu farklılığın, insan genomuna entegrasyonları sırasında geçirdikleri uzun evrimsel süreçler nedeniyle olduğu düşünülmektedir [33]. ERV'ler ile eksojen retrovirüsler arasındaki bir diğer fark ise, ERV genomunun evrimsel süreçte daha az mutasyona maruz kalmış olmasıdır. Bu mutasyonlar nedeniyle çoğu gen bölgesi, anlatım yapma yeteneğini kaybetmektedir [16].

### **HERV (Human Endogenous Retrovirus- İnsan Endojen Retrovirüsü)**

İnsan genomunun yaklaşık %8'lik kısmını oluşturan HERV'lerin insan hücrelerinde ilk kez tespit edilmesi 1970'li yıllara dayanmaktadır (Hurst & Magiorkinis, 2017). HERV'lerin milyonlarca yıl önce insan genomuna entegre olduğu ve hâlâ genomda varlıklarını sürdürdükleri tahmin edilmektedir [34]. Diğer hareketli genom elementleri (transpozonlar) gibi HERV'ler de insan genomunun evrim sürecinde önemli rol oynamaktadır. HERV'lerin genel olarak 3 sınıf altında toplanmaktadır (Şekil 4). Sınıf II'de yer alan insan endojen retrovirüs K (HERV-K), insan genomuna nispeten yakın bir zamanda entegre olan, transkripsiyonel aktiviteler bakımından genomdaki en aktif ERV'dir [35]. İnsan referans genomunda 120'nin üzerinde HERV-K insersiyonu saptanmıştır ve bu insersiyonların insanın yakın akrabası olan şempanze ve goril gibi kuyruksuz maymunlarda bulunmaması, HERV-K'nın insan genomuna entegrasyonunun yakın bir zamanda gerçekleştiğini destekler niteliktedir [36].



**Şekil 4** HERV'lerin sınıflandırılması [37]

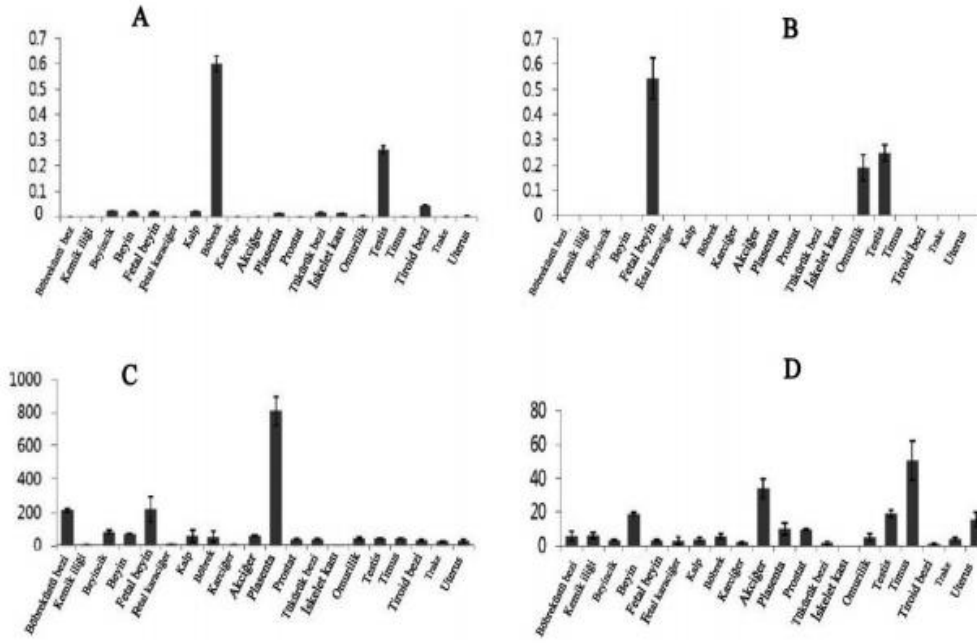
**Fig 4** Classification of HERVs [37]



Sınıf 1 HERV'lerde meydana gelen mutasyonlar nedeniyle Sınıf 1'de yer alan HERV'lerin, Sınıf 2'de yer alan HERV'lerden daha düşük bir transkripsiyon aktivitesine sahip olduğu düşünülmektedir [38]. Sınıf 2 HERV'lere dahil olan HERV-K'nın diğer HERV'lere kıyasla daha az mutasyona maruz kaldığı bilinmekte ve bu nedenle HERV'ler arasındaki en yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahip olduğu görülmektedir [36]. HERV-K grubunun gen anlatım analizleri incelendiğinde, deri, ovaryum ve meme kanserleri ile şizofreni gibi çeşitli hastalıkların ortaya çıkışında HERV-K'nın rol oynadığı görülmektedir [39]. Bu nedenle HERV-K'nın spesifik proteinleri ve mRNA'ları, bazı kanser vakalarının tanısında kullanılabilir [40]. HERV-K, mutasyonları en iyi anlaşılmış HERV gruplarından biri olarak görülmektedir. HERV-K'nın insan genomunda yaklaşık 2500 LTR dizi kopyasına sahip olduğu bilinmekte ve bu dizilerde toplam 75 mutasyon saptanmaktadır [36].

### **İnsan Endojen Retrovirüslerin Hastalıklarla İlişkisi**

Şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda, endojen retrovirüslerin kanser, multipl skleroz (MS) ve şizofreni gibi çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında bazı rollerinin olduğu görülmüştür [31]. Farklı dokularda farklı anlatım oranlarına sahip olsalar da, endojen retrovirüslerin tüm insan doku ve hücrelerinde anlatım yaptığı bilinmektedir [43]. İnsan genomuna yakın bir zamanda entegre olan ve genomdaki en aktif endojen retrovirüs olan HERV-K'nın böbrek dokusunda, HERV-R'nin plasenta dokusunda, HERV-H'nin fetal beyin dokusunda, HERV-P'nin ise en yüksek seviyede akciğer dokusunda anlatım yaptığı, 20 farklı doku üzerinde yapılan gen anlatım analizleri çalışmasının sonucunda gösterilmiştir [27] (Şekil 5). İnsan vücudundaki farklı dokuların anlatım düzeylerinin bu şekilde birbirinden farklı seviyelerde olmasının, hücrel transkripsiyon faktörlerinin birbirinden farklı olan dokulara farklı şekillerde etki etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir [36].



**Şekil 5** Farklı HERV'lerin dokulara göre anlatım analizleri. A: HERV-K, B: HERV-R, C: HERV-H, D: HERV-P [27]

**Fig 5** Expression analyses of different HERVs according to tissues. A: HERV-K, B: HERV-R, C: HERV-H, D: HERV-P [27]

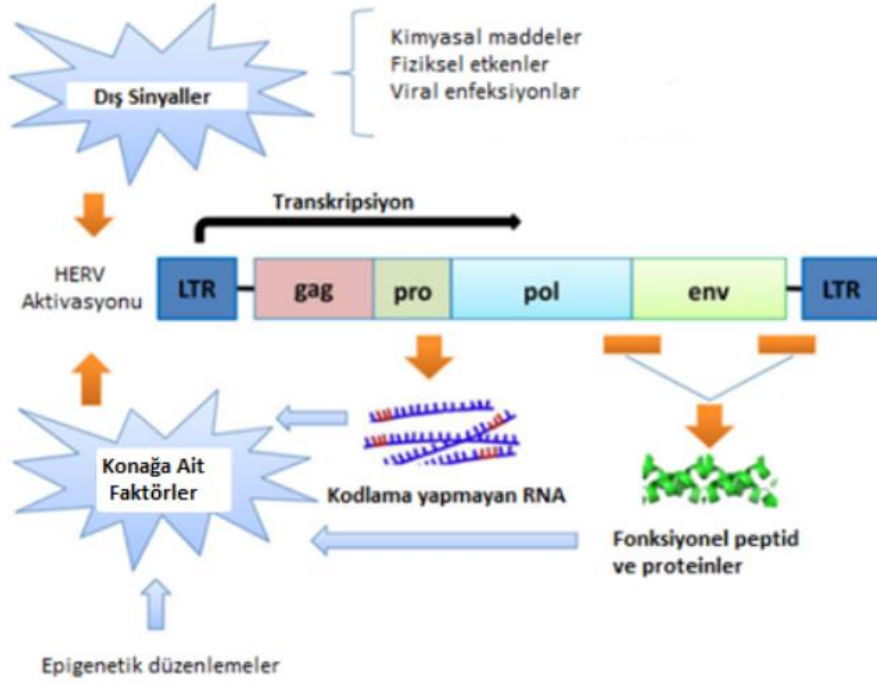
## HERV'lerin Kanser ile İlişkisi

Kanser, hücrelerin kontrolsüz ve anormal bir şekilde çoğalması ile karakterize olan, genetik ve çevresel etkenler tarafından tetiklenebilen, toplumda sık görülen bir hastalıktır [44]. Sağlıklı hücreler, bölünme süreçlerini kontrol eden ve sınırlayan düzenleyicilere sahipken; kanser hücrelerinin bölünmesi kontrol altında tutulamamakta ve böylece anormal şekilde çoğalmış bir hücre topluluğu meydana gelmektedir [45]. HERV'lerin kanser ile olan ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada, kanser hücrelerinde HERV proteinlerine rastlansa da, HERV'lerin kanser gelişimine olan direkt etkisi hala tam olarak açıklanamamaktadır [46]. HERV'lerden kaynaklı kanserlerin, hipometilasyon aracılığıyla HERV dizilerinin aktive edilmesi, HERV'ler tarafından kodlanan *Np9* ve *Rec* gibi onkogenlerin anlatımı, mutasyonlar ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, homolog rekombinasyonlar, LTR'ler aracılığıyla büyüme faktörleri ve onkogenlerin transkripsiyonunun sağlanması gibi faktörler nedeniyle indüklendiği düşünülmektedir [47].

HERV'lerin 5' ve 3' uçlarında yer alan LTR dizileri promotör bölgeler içerdiğinden, HERV'lerin ve konak organizmanın transkripsiyonunu düzenleyebilmektedir [48]. LTR dizilerinin aktivasyonu bazı faktörler tarafından kısıtlanabilmektedir. LTR dizilerinin kombine edilerek tekli-LTR haline getirilmesi ve böylece replikasyon yeteneklerini kaybetmeleri LTR dizilerinin aktivasyonunu kısıtlayan faktörlere örnek olarak verilebilmektedir [16].

HERV-K'nın *env* proteinine spesifik olan monoklonal antikor 6H5 kullanılarak gerçekleştirilen immunohistokimya metodu ile deri kanseri hücrelerinde HERV-K *env* proteinleri tespit edilmiştir [49]. HERV-K-Mel antijeninin, kötü huylu (malign) deri kanseri hücrelerinin %85'inde anlatım yaptığı görülmektedir. Özellikle metastatik tümörlerde HERV-K *env* anlatımının, iyi huylu (benign) tümörlerdeki *env* anlatımından çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [50]. HERV-K *env* proteinleri ayrıca teratokarsinom (testis tümörü), sarkom (yumuşak doku kanseri), mesane, meme ve over kanser hücrelerinde de gözlemlenmiştir [39]. HERV-K, HERV-H ve HERV-R gibi çeşitli HERV'lerin *env* genlerine ait mRNA'lar, primer meme kanseri hücrelerinde tespit edilmiştir [52; 53]. *Env* gen seviyelerinin adjuvan kemoterapi uygulaması sırasında azaldığı görülmektedir [50]. Ayrıca meme kanseri hastalarının %30'undan fazlasında anti-HERV-K ve anti-HERV-E antikorlarına rastlanmıştır. Nod-pozitif meme kanserine sahip hastalarda bu oranların, nod-negatif hastalara göre daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir [54].

UV ışınları, sigara ve kimyasal maddeler gibi çevresel faktörlerin, kanser dokusundaki HERV proteinlerinin anlatımının artmasına neden olduğu düşünülmektedir (Şekil 6). Fiziksel ve kimyasal etkenlere ek olarak viral enfeksiyonların da HERV aktivasyonunu arttırdığı bilinmektedir. HIV-1 hastalarında HERV geni anlatımının sağlıklı bireylerden daha fazla olması bu duruma örnek olarak verilmektedir [55].



Şekil 6 HERV aktivasyonuna neden olan etkenler [26]

Fig 6 Factors causing HERV activation [26]

UV ışınları ve kimyasallar gibi dış etkenlerin yanı sıra, konağa ait faktörlerin de HERV aktivasyonunu etkilediği bilinmektedir (Şekil 6). DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmaların, transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin HERV aktivasyonunda rol aldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [56]. Son dönemde yapılan çalışmalar, HERV demetilasyonunun kanserle olan ilişkisinin üzerinde durmaktadır. Bazı HERV'lerin DNA demetilasyonuna uğradığını ve bu durumun tümör gelişimine katkı yaptığı gösterilmiştir [58]. Baş-boyun kanseri hastalarından alınan dokuların DNA metilasyon analizleri yapıldığında, sağlıklı dokulardaki tüm HERV'lerin yoğun bir şekilde DNA metilasyonuna uğradığı görülürken, tümör dokusunda HERV-H'nin DNA demetilasyonuna uğradığı görülmektedir [59]. Benzer şekilde testis ve yumurtalık kanseri hastalarından alınan tümör dokuları incelendiğinde HERV'lerin belirgin şekilde DNA demetilasyonuna uğradığı görülmüştür [60], [61]. Elde edilen bu sonuçlar, anormal demetilasyonun anormal HERV anlatımına neden olabileceği görüşünü destekler niteliktedir [62].

Farklı bir epigenetik mekanizma olan histon modifikasyonlarının HERV'ler üzerindeki etkisinin, DNA metilasyonlarının etkisinden çok daha kompleks olduğu bilinmekle birlikte; histon modifikasyonlarının HERV anlatımlarının düzenlenmesindeki rolü tam

olarak aydınlatılamamıştır [63]. Buna rağmen, fare embriyonik kök hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada histon metilasyonlarının, embriyogenez sürecinde aktif olan endojen retrovirüsleri sessizleştirdiği görülmektedir [64]. Ancak histon deasetilaz inhibitörleri kullanılarak gerçekleştirilen çalışma sonucunda, HERV anlatımının kontrolü için histon asetilasyonunun gerekli olmadığı görülmüştür [65]. Böylece, farklı histon modifikasyonu mekanizmalarının HERV anlatımını farklı şekillerde etkilediği anlaşılmaktadır [66].

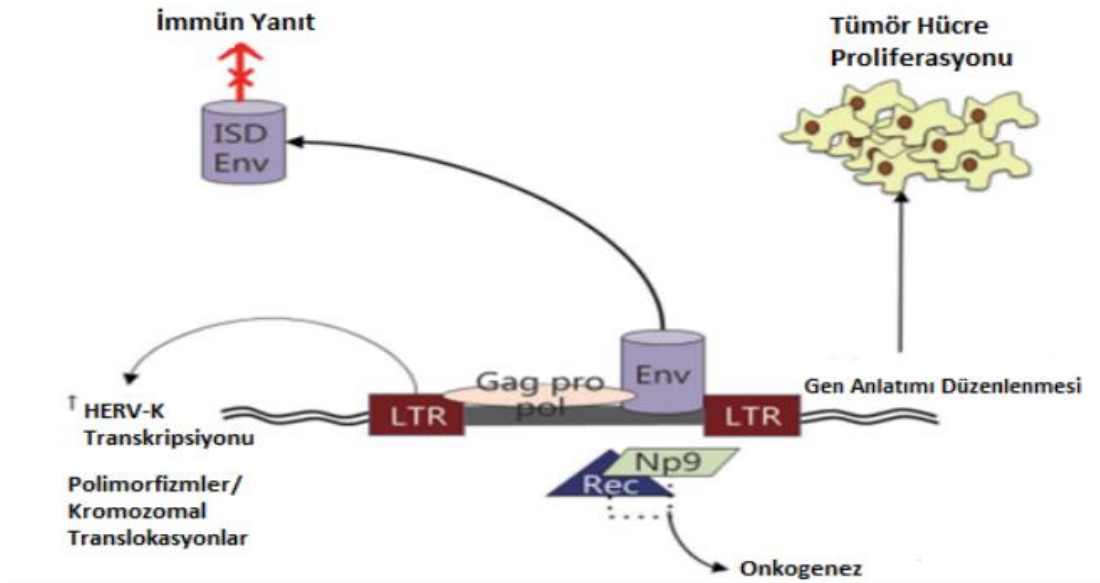
HERV aktivasyonunun, transkripsiyon faktörleri tarafından da düzenlenebildiği bilinmektedir [26]. HERV transkripsiyonu genellikle bir TATA kutusu içeren bir promotör tarafından başlatılmaktadır. HERV-K LTR'lerinin TATA kutusu görevi gördüğü ve transkripsiyonel aktivitesinin, Sp1 ve Sp3 transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlendiği gösterilmiştir [57]. Sp transkripsiyon faktörleri ailesine dahil olan Sp1 ve Sp3 transkripsiyon faktörlerinin, hücre gelişimi, apoptozis ve karsinogenez gibi süreçlerde rol aldığı ve kanser hücrelerinde yüksek oranda sp1 ve sp3 anlatımı yapıldığı bilinmektedir [67]. Yapılan çalışmalar sonucunda, sp1 ve sp3 transkripsiyon faktörlerinin, kanser gelişiminde etkili olan *epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)*, *vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)* ve *B-hücreli lenfoma 2 (BCL-2)* gibi onkogenlerin düzenlenmesinde rol aldığı görülmüştür [68].

HERV'lerin birden çok mekanizma aracılığıyla kansere etki ettiği düşünülmektedir (Şekil 7). Bu mekanizmalardan ilkinde LTR dizileri rol oynamaktadır. LTR dizileri, retroviral gen transkripsiyonunu gerçekleştirmek için enfekte olmuş hücrelerin transkripsiyon faktörlerini kullanmaktadır [16]. Bu LTR dizilerinin aynı zamanda transkripsiyon faktörü görevi görerek, konak hücre genlerinin transkripsiyonunu arttırdığı ve böylece kontrolsüz hücre bölünmesine neden olduğu gösterilmiştir [26; 47]. HERV'lerin kansere etki mekanizmalarından ikincisi ise HERV-K gibi bazı HERV türlerinin *np9* ve *rec* gibi onkogenik etki gösterme potansiyeline sahip proteinler kodlamasıdır (Şekil 7). Bu proteinler transkripsiyon faktörleriyle etkileşime geçerek beta-katenin yolağı gibi bağışıklık yanıtın baskılanmasına neden olan yolakları aktive etmektedir [69]. Ayrıca tümör hücrelerinde genellikle aşırı derecede aktif olan MITF transkripsiyon faktörünün, HERV-K'nın LTR dizilerinin transkripsiyonal aktivitesi için gerekli olduğu görülmektedir [70].

HERV'ler tarafından indüklenen ve somatik hücrelerde gerçekleşen kromozomal translokasyon, HERV'lerin bir diğer kanser etki mekanizması olarak bilinmektedir (Şekil 7). Prostat kanseri hastalarında HERV-K ve E26 transkripsiyon faktörünün kombine olduğu ve HERV-K'nın insersiyon polimorfizmlerinin, sigara kullanmayan hastalarda akciğer adenokarsinomu görülme ihtimalini arttırdığı görülmektedir [71].

HERV'lerin son kanser mekanizması ise, bağışıklık yanıtının baskılanarak kanser oluşumu ve yayılmasına yol açmasıdır [48] (Şekil 7). Env proteinlerinin, bağışıklık yanıtının baskılanmasına neden olan bölgeler içerdiğini ve böylece tümör hücrelerinin immün sistemin takibinden kaçmasına yardım ederek kanser oluşumuna katkı sağladığı görülmektedir [72].

HERV'ler tarafından kullanılan bu karsinogenez mekanizmaları, bağışıklık sistemi virüslere karşı zayıf olan bireylerde çok daha riskli hale gelmektedir [73]. Kalıp tanıma reseptörleri (PRR), toll-benzeri reseptörler ve *RIG-I* gibi doğal immün yanıtta rol alan etmenlerde farklılaşmalar meydana geldiğinde oluşan potansiyel kanser riskinin, kontrolsüz HERV anlatımından kaynaklandığı düşünülmektedir [47], [74].



Şekil 7 HERV'lerin karsinogenez mekanizmaları [47]

Fig 7 Carcinogenesis mechanisms of HERVs [47]

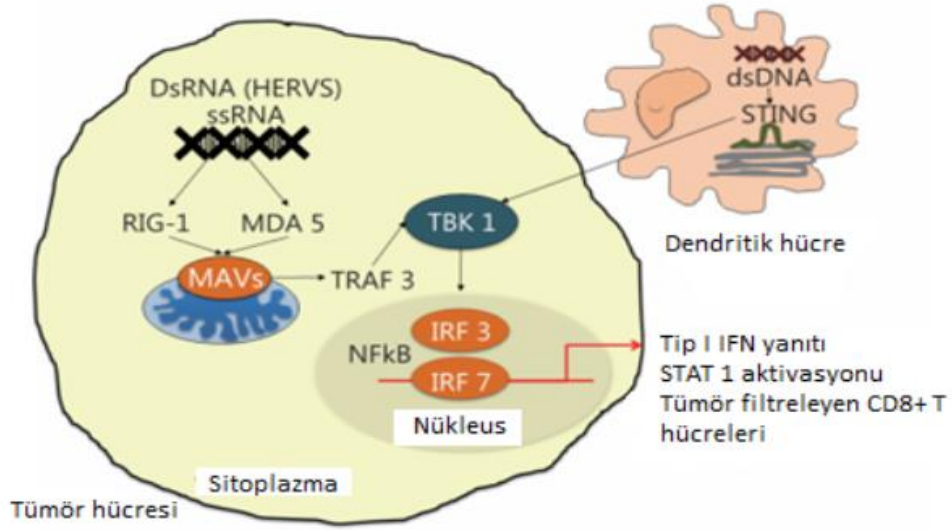
## Kanser Tedavisinde HERV'lerin Kullanımı

Kanser hücrelerinde meydana gelen yüksek seviye HERV proteinleri anlatımı, immünoterapi için bir hedef niteliği taşımaktadır. HERV-K ve HERV-H gibi bazı

HERV türlerinin env genleri tarafından kodlanan proteinler immunojenik özelliğe sahiptir ve HERV'lere karşı humoral ve hücrel yanıtlar meydana getirdikleri tespit edilmiştir [47]. HERV-K'ya karşı oluşturulan antikorların, *in vitro* ve hayvan deneylerinde kanser gelişimini engellediği görülmektedir [52]. HERV'lerin retroviral bir kökene sahip olması, HERV antijenlerinin varlığının doğal bağışıklık yanıtını tetikleyerek organizmadaki anti-tümör aktivitenin artmasına neden olmaktadır [75]. Bu nedenle, kanser hücrelerinde yüksek oranda anlatımı gerçekleşen HERV proteinleri, kanser tedavisinde immün yanıt için bir hedef olarak görülmektedir [48].

Histon deasetilaz inhibitörleri ve CTLA-4 antikorları olan ipilimumab gibi kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonundan meydana gelen yeni bir tedavi yaklaşımı, kanser tedavisinde kullanılmak üzere test edilmeye başlanmıştır [76]. Bu yaklaşım, histon deasetilaz inhibitörleri ve DNA metiltransferaz inhibitörleri aracılığıyla HERV gen transkripsiyonunun tekrar aktive edilmesi temeline dayanmaktadır. HERV transkripsiyonunun tekrar aktive edilmesi ile immün yanıtın HERV antijenlerini hedef alması ve kanser gelişimini engelleyici yönde rol oynaması amaçlanmaktadır [47]. HERV anlatımı, sitozoldeki tip 1 interferon yanıtını, ikincil STAT1 aktivasyonu aracılığıyla aktive eden tek iplikli RNA zincirinin (*RIG1* VE *MDA5*) kalıp tanıma reseptörlerini aktive etmektedir [77]. Kalıp tanıma reseptörleri ligandlarına bağlanarak sinyal yollarını aktif hale getirmektedir. Sonuç olarak bu durum, interferon düzenleyici faktör 3 ve 7'yi (IRF-3 ve IRF-7) indükleyen ve interferon-beta (IFN-beta) üretimini sağlayan bir protein kinaz olan TANK-bağlayıcı kinaz 1 (TBK 1)'in aktivasyonuna neden olmaktadır. İnterferon-beta, STAT'ı aktive ederek CD8 T hücreleri tarafından gerçekleştirilen kanser hücresi tanınmasını arttırmaktadır [78] (Şekil 8).

Histon deasetilaz inhibitörleri ve kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonundan meydana gelen bu tedavi yaklaşımı ile epigenetik ilaçlar ve immünoterapi arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır. Histon deasetilaz inhibitörlerinin kullanıldığı hayvan modellerinde CD8 T hücrelerinin üretiminin ve anti-tümör aktivitenin arttığı gözlemlenmiştir [79]. Buna ek olarak, hipometile edici ajanların anti-CTLA 4 (ipilimumab) gibi kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyonunun da anti-tümör aktiviteyi arttırdığı görülmektedir [80], [81].



**Şekil 8** HERV gen transkripsiyonun tekrar aktive edilme mekanizması [82]

**Fig 8** Reactivation mechanism of HERV gene transcription [82]

Kansere karşı yakın zamanda gerçekleştirilen bu immünoterapi çalışmaları ile önemli sonuçlar elde edilmiştir. İpilimumab gibi kontrol noktası inhibitörlerinin cilt ve akciğer kanseri gibi kanser türlerinin tedavisinde etkili olduğu görülmektedir [71]. Bununla beraber, çeşitli ilaçların kombinasyonu ve radyoterapi ilavesi ile tedavinin verimliliğinin artabileceği tahmin edilmektedir [83]. Bu ilaç kombinasyonları, kanser hücrelerindeki HERV genleri tarafından kodlanan proteinleri hedef alan tümör karşıtı immün yanıtlar temel alınarak oluşturulmaktadır [84]. Kontrol noktası inhibitörlerini bloke eden ilaçlar ile epigenetik ilaçların kombinasyonu, henüz kesin bir tedavi yöntemi olarak adlandırılmasa da HERV kaynaklı kanser tedavisi için umut verici sonuçlar doğurmaktadır [47].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, insan genomu ve HERV'ler arasındaki ilişkinin, memelilerin gelişiminde milyonlarca yıllık karmaşık ve çok yönlü bir ortak evrim oluşturduğunu göstermektedir. Bu uzun ilişkinin sonucunda, HERV etkileşimlerinin insan genomuna ve fizyolojisine çeşitlilik getirerek HERV'lerin zararlı etkilerinin dengelendiği düşünülmektedir. Özellikle HERV'lerin, insan antiviral bağışıklığının şekillendirilmesinde ve gelişiminde önemli katkılar sağladığı görülmektedir. Bununla birlikte, çeşitli kanser tiplerinde HERV anlatımının gözlemlenmesi, sağlıklı hücrelerde HERV anlatımının olmaması nedeniyle HERV ürünlerine karşı bağışıklık sisteminin manipüle edilerek kanser hücrelerini hedef alması sağlanabilmektedir. Bu da kanser



tedavisinde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Son dönemde kanser tedavisinde immünoterapinin diğer ilaçlar ya da radyoterapi ile kombine edilmesi ile etkinliğinin arttırılabileceği gösterilmiştir. Deneysel olarak ortaya konan kanser hücrelerindeki HERV ürünlerinin hedeflendiği immünoterapik tedavi kombinasyonları kanser tedavisinde umut verici yaklaşımlar olarak kabul görmektedir.

#### **Kısaltmalar**

ERV: Endojen Retrovirüs; HERV: İnsan Endojen Retrovirüs; XRV: Eksojen Retrovirüs; LTR: Uzun Terminal Rekrarlar; LINE: Long Interspersed Nuclear Element; SINE: Short Interspersed Nuclear Element; MS: Multipl Skleroz; GAG: Gruba Özgü Antijen; Pro: Proteaz; *Pol*: Polimeraz; *Env*: Zarf; CA: Kapsid; NC: Nükleokapsid; PBS: Primer bağlanma bölgesi; HIV: Human Immunodeficiency Virus; cDNA: Tamamlayıcı DNA; mRNA: Haberci DNA; SU: Yüzey birimi; TM: Transmembran proteini; IN: İntegraz; UV: Ultra viyole; STAT1: Signal Transducer and Activator Of Transcription 1; *RIGI*: Retinoic Acid-Inducible Gene; MDA5: Melanoma Differentiation-Associated Protein 5; IRF-3: Interferon Düzenleyici Faktör 3; IRF-7: Interferon Düzenleyici Faktör 7; IFN-beta: İnterferon-beta; CD8 T: Sitotoksik T Hücreleri; TBK 1: TANK Bağlayıcı Kinaz; CTLA 4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein; HUGO: İnsan Genom Organizasyonu; *EGFR*: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü; *VEGF*: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü; *BCL-2*: B-hücreli Lenfoma 2; SP: Specificity protein

#### **Destekleyen Kuruluş**

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 2209-A öğrenci projesi kapsamında desteklenmiştir (proje numarası 1919B011900082).

#### **Kaynaklar**

1. Stencel, A. and B. Crespi, What Is a Genome?. *Molecular Ecology*, 2013. 22(13): p. 3437–3443. <https://doi.org/10.1111/mec.12355>.
2. Pennisi, E., ENCODE Project Writes Eulogy for Junk DNA. *Science*, 2012. 337 (6099): p. 1159–1161. <https://doi.org/10.1126/science.337.6099.1159>.
3. Palazzo, A. F. and T. R. Gregory, The Case for Junk DNA. *PLoS Genetics*, 2014. 10(5): e1004351. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004351>.
4. Grandi, N. and E. Tramontano, Human Endogenous Retroviruses Are Ancient Acquired Elements Still Shaping Innate Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, 2018. 9 (2039). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02039>.
5. Ravindran, S., Barbara McClintock and the discovery of jumping genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012. 109(50): p. 20198–20199. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219372109>.
6. Bourque, G. et al., Ten things you should know about transposable elements: *Genome Biology*, 2018. 19:1. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1577-z>.
7. Klein, S. J. and R. J. O'Neill, Transposable elements: genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict. *Chromosome Research*, 2018. 26(1–2): p. 5–23. <https://doi.org/10.1007/s10577-017-9569-5>.
8. Makałowski, W. et al., Transposable elements: Classification, identification, and their use as a tool for comparative genomics. *Methods in Molecular Biology*, 2019. 1910: p. 177–207. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0_6).
9. Cordaux, R., and M. A. Batzer, The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature Reviews Genetics*, 2009. 10(10): p. 691–703. <https://doi.org/10.1038/nrg2640>.
10. Drost, H.-G. and D. H. Sanchez, Becoming a Selfish Clan: Recombination Associated to Reverse-Transcription in LTR Retrotransposons. *Genome Biology and Evolution*, 2019. 11(12): p. 3382–3392. <https://doi.org/10.1093/gbe/evz255>.
11. Ågren, J. A. and A. G. Clark, Selfish genetic elements. *PLOS Genetics*, 2018. 14 (11): e1007700.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007700>.
12. Misiak, B., L. Ricceri, and M. M. Sasiadek, Transposable elements and their epigenetic regulation in mental disorders: Current evidence in the field. *Frontiers in Genetics*, 2019. 10:580. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00580>.
  13. Mager, D. L. and J. P. Stoye, Mammalian Endogenous Retroviruses. *Microbiology Spectrum*, 2015. 3(1): MDNA3-0009-2014. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mdna3-0009-2014>.
  14. Ohshima, K. and N. Okada, SINEs and LINEs: Symbionts of eukaryotic genomes with a common tail. *Cytogenetic and Genome Research*, 2005. 110(1-4): p. 475–90. <https://doi.org/10.1159/000084981>.
  15. Gröger, V. and H. Cynis, Human endogenous retroviruses and their putative role in the development of autoimmune disorders such as multiple sclerosis. *Frontiers in Microbiology*, 2018. 9: p. 265. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00265>.
  16. Hurst, T. and G. Magiorkinis, Epigenetic control of human endogenous retrovirus expression: Focus on regulation of long-terminal repeats (LTRs). *Viruses*, 2017. 9(6): p. 130. <https://doi.org/10.3390/v9060130>.
  17. Huda, A., N. J. Bowen, A. B. Conley, and I. K. Jordan, Epigenetic regulation of transposable element derived human gene promoters. *Gene*, 2011. 475(1): p. 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2010.12.010>.
  18. Krzyształowska-Wawrzyniak, M., et al., The distribution of human endogenous retrovirus K-113 in health and autoimmune diseases in Poland. *Rheumatology*, 2011. 50(7): p. 1310–1314. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker022>.
  19. Li, F. and H. Karlsson, Expression and regulation of human endogenous retrovirus W elements. *APMIS*, 2016. 124(1-2): p. 52–66. <https://doi.org/10.1111/apm.12478>.
  20. Gifford, R. J., et al., Nomenclature for endogenous retrovirus (ERV) loci. *Retrovirology*, 2018. 15(1): p. 59. <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0442-1>.
  21. Sun, Y., et al., Structural basis of homologous recombination. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019. 77(1): p. 3–18. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03365-1>.
  22. Rigogliuso, G., et al., A human endogenous retrovirus encoded protease potentially cleaves numerous cellular proteins. *Mobile DNA*, 2019. 10(1): p. 36. <https://doi.org/10.1186/s13100-019-0178-z>.
  23. Morozov, V. A., V. L. Dao Thi, and J. Denner, The Transmembrane Protein of the Human Endogenous Retrovirus - K (HERV-K) Modulates Cytokine Release and Gene Expression. *PLoS ONE*, 2013. 8(8): p. e70399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070399>.
  24. Morris, G., et al., Do Human Endogenous Retroviruses Contribute to Multiple Sclerosis, and if So, How?. *Molecular Neurobiology*, 2018. 56(4): p. 2590–2605. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1255-x>.
  25. Geis, F. K. and S. P. Goff, Silencing and transcriptional regulation of endogenous retroviruses: An overview. *Viruses*, 2020. 12(8): p. 884. <https://doi.org/10.3390/v12080884>.
  26. Zhang, M., J. Q. Liang, and S. Zheng, Expressional activation and functional roles of human endogenous retroviruses in cancers. *Reviews in Medical Virology*, 2019. 29(2): p. e2025. <https://doi.org/10.1002/rmv.2025>.
  27. Ahn, K. and H.-S. Kim, Structural and quantitative expression analyses of HERV gene family in human tissues. *Molecules and Cells*, 2009. 28(2): p. 99–103. <https://doi.org/10.1007/s10059-009-0107-y>.
  28. Ahn, K., K. Han, and H.-S. Kim, Quantitative analysis of the HERV pol gene in human tissues. *Genes & Genomics*, 2011. 33(4): p. 439–443. <https://doi.org/10.1007/s13258-011-0005-5>.
  29. Gagnier, L., V. P. Belancio, and D. L. Mager, Mouse germ line mutations due to retrotransposon insertions. *Mobile DNA*, 2019. 10: p. 15. <https://doi.org/10.1186/s13100-019-0157-4>.
  30. Knoppers, B., A. Thorogood, and R. Chadwick, The Human Genome Organisation: Towards next-generation ethics. *Genome Medicine*, 2013. 5(4): p. 38. <https://doi.org/10.1186/gm442>.

31. Mayer, J., J. Blomberg, and R. L. Seal, A revised nomenclature for transcribed human endogenous retroviral loci. *Mobile DNA*, 2011. 2(1): p. 7. <https://doi.org/10.1186/1759-8753-2-7>.
32. Weiss, R. A., On the concept and elucidation of endogenous retroviruses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2013. 368(1626): p. 20120494. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0494>.
33. Hayward, A., Origin of the retroviruses: when, where, and how?. *Current Opinion in Virology*, 2017. 25: p. 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.06.006>.
34. Escalera-Zamudio, M. and A. D. Greenwood, On the classification and evolution of endogenous retrovirus: Human endogenous retroviruses may not be ‘human’ after all. *APMIS*, 2016. 124(1-2): p. 44–51. <https://doi.org/10.1111/apm.12489>.
35. Shin, W., et al., Human-Specific HERV-K Insertion Causes Genomic Variations in the Human Genome. *PLoS ONE*, 2013. 8(4): p. e60605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060605>
36. Hohn, O., K. Hanke, and N. Bannert, HERV-K(HML-2), the best preserved family of HERVs: Endogenization, expression, and implications in health and disease. *Frontiers in Oncology*, 2013. 3: p. 246. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00246>.
37. Wang, X., J. Huang, and F. Zhu, Human endogenous retroviral envelope protein Syncytin-1 and inflammatory abnormalities in neuropsychological diseases. *Frontiers in Psychiatry*, 2018. 9: p. 422. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00422>.
38. Vargiu, L., et al., Classification and characterization of human endogenous retroviruses mosaic forms are common. *Retrovirology*, 2016. 13: p. 7. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0232-y>.
39. Zhao, J., et al., Expression of Human Endogenous Retrovirus Type K Envelope Protein is a Novel Candidate Prognostic Marker for Human Breast Cancer. *Genes & Cancer*, 2011. 2(9): p. 914–922. <https://doi.org/10.1177/1947601911431841>.
40. Subramanian, R. P., et al., Identification, characterization, and comparative genomic distribution of the HERV-K (HML-2) group of human endogenous retroviruses. *Retrovirology*, 2011. 8(1): p. 90. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-8-90>.
41. Blomberg, J., et al., Classification and nomenclature of endogenous retroviral sequences (ERVs). Problems and recommendations. *Gene*, 2009. 448(2): p. 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.06.007>.
42. Aftab, A., A. A. Shah, and A. M. Hashmi, Pathophysiological role of HERV-W in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2016. 28(1): p. 17–25. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15030059>.
43. Okahara, G., et al., Expression analyses of human endogenous retroviruses (HERVs): tissue-specific and developmental stage-dependent expression of HERVs. *Genomics*, 2004. 84(6): p. 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.09.004>.
44. Hassanpour, S. H. and M. Dehghani, Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 2017. 4(4): p. 127–29. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.07.001>.
45. Sahin, S., Kanserde erken tanı ve tarama programları. *Ege Tıp Dergisi*, 2015. 54: p. 41–45. <https://doi.org/10.19161/etd.344147>.
46. Cegolon, L., et al., Human endogenous retroviruses and cancer prevention: Evidence and prospects. *BMC Cancer*, 2013. 13(1): p. 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-4>.
47. María, G.-C., et al., Human endogenous retroviruses and cancer. *Cancer Biology & Medicine*, 2016. 13(4): p. 483–488. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0080>.
48. Curty, G., et al., Human Endogenous Retrovirus K in Cancer: A Potential Biomarker and Immunotherapeutic Target. *Viruses*, 2020. 12(7): p. 726. <https://doi.org/10.3390/v12070726>.
49. Krishnamurthy, J., et al., Genetic engineering of T cells to target HERV-K, an ancient retrovirus on melanoma. *Clinical Cancer Research*, 2015. 21(14): p. 3241–3251. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-3197>.
50. Rhyu, D. W., et al., Expression of human endogenous retrovirus env genes in the blood of breast cancer patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014. 15(6): p. 9173–9183.

- <https://doi.org/10.3390/ijms15069173>.
51. Rycaj, K., et al., Cytotoxicity of human endogenous retrovirus K-specific T cells toward autologous ovarian cancer cells. *Clinical Cancer Research*, 2014. 21(2): p. 471–483. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0388>.
  52. Wang-Johanning, F., et al., Human endogenous retrovirus type K antibodies and mRNA as serum biomarkers of early-stage breast cancer. *International Journal of Cancer*, 2013. 134(3): p. 587–595. <https://doi.org/10.1002/ijc.28389>.
  53. Contreras-Galindo, R., et al., Human Endogenous Retrovirus K (HML-2) Elements in the Plasma of People with Lymphoma and Breast Cancer. *Journal of Virology*, 2008. 82(19): p. 9329–9336. <https://doi.org/10.1128/jvi.00646-08>.
  54. Wang-Johanning, F., et al., Immunotherapeutic potential of anti-human endogenous retrovirus-k envelope protein antibodies in targeting breast tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2012. 104(3): p. 189–210. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr540>.
  55. Contreras-Galindo, R., et al., HIV-1 infection increases the expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) in vitro. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2007. 23(1): p. 116–122. <https://doi.org/10.1089/aid.2006.0117>.
  56. Romanish, M. T., C. J. Cohen, and D. L. Mager, Potential mechanisms of endogenous retroviral-mediated genomic instability in human cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 2010. 20(4): p. 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2010.05.005>.
  57. Fuchs, N. V., et al., Expression of the Human Endogenous Retrovirus (HERV) Group HML-2/HERV-K Does Not Depend on Canonical Promoter Elements but Is Regulated by Transcription Factors Sp1 and Sp3. *Journal of Virology*, 2011. 85(7): p. 3436–3448. <https://doi.org/10.1128/jvi.02539-10>.
  58. Roulois, D., et al., DNA-Demethylating Agents Target Colorectal Cancer Cells by Inducing Viral Mimicry by Endogenous Transcripts. *Cell*, 2015. 162(5): p. 961–973. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.056>.
  59. Szpakowski, S., et al., Loss of epigenetic silencing in tumors preferentially affects primate-specific retroelements. *Gene*, 2009. 448(2): p. 151–167. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.08.006>.
  60. Gimenez, J., et al., Custom human endogenous retroviruses dedicated microarray identifies self-induced HERV-W family elements reactivated in testicular cancer upon methylation control. *Nucleic Acids Research*, 2010. 38(7): p. 2229–2246. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp1214>.
  61. Florl, A. R., et al., DNA methylation and expression of LINE-1 and HERV-K provirus sequences in urothelial and renal cell carcinomas. *British Journal of Cancer*, 1999. 80(9): p. 1312–1321. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690524>.
  62. Tsai, H. C., et al., Transient Low Doses of DNA-Demethylating Agents Exert Durable Antitumor Effects on Hematological and Epithelial Tumor Cells. *Cancer Cell*, 2012. 21(3): p. 430–446. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.12.029>.
  63. Martens, J. H. A., et al., The profile of repeat-associated histone lysine methylation states in the mouse epigenome. *The EMBO Journal*, 2005. 24(4): p. 800–812. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600545>.
  64. Maksakova, I. A., D. L. Mager, and D. Reiss, Endogenous retroviruses - Keeping active endogenous retroviral-like elements in check: The epigenetic perspective. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008. 65(21): p. 3329–3347. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8494-3>.
  65. Hurst, T., et al., Human endogenous retrovirus (HERV) expression is not induced by treatment with the histone deacetylase (HDAC) inhibitors in cellular models of HIV-1 latency. *Retrovirology*, 2016. 13(1): p. 10. <https://doi.org/10.1186/s12977-016-0242-4>.
  66. Ohtani, H., et al., Switching roles for DNA and histone methylation depend on evolutionary ages of human endogenous retroviruses. *Genome Research*, 2018. 28(8): p. 1147–1157. <https://doi.org/10.1101/gr.234229.118>.
  67. Hedrick, E., et al., Specificity protein (Sp) transcription factors Sp1, Sp3 and Sp4 are non-

- oncogene addiction genes in cancer cells. *Oncotarget*, 2016. 7(16): p. 22245–22256. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7925>.
68. Archer, M. C., Role of sp transcription factors in the regulation of cancer cell metabolism. *Genes & Cancer*, 2011. 2(7): p. 712–719. <https://doi.org/10.1177/1947601911423029>.
  69. Lin, D. Y., et al., Analysis of the interaction between Zinc finger protein 179 (Znf179) and promyelocytic leukemia zinc finger (Plzf). *Journal of Biomedical Science*, 2013. 20(1):9. 98. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-20-98>.
  70. Katoh, I., et al., Activation of the long terminal repeat of human endogenous retrovirus K by melanoma-specific transcription factor MITF-M. *Neoplasia*, 2011. 13(11): p. 1081–1092. <https://doi.org/10.1593/neo.11794>.
  71. Kahyo, T., et al., Identification and association study with lung cancer for novel insertion polymorphisms of human endogenous retrovirus. *Carcinogenesis*, 2013. 34(11): p. 2531–2538. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt253>.
  72. Denner, J., Immunosuppressive properties of retroviruses. *European Journal of Immunology*, 2015. 46(1): p. 253–255. <https://doi.org/10.1002/eji.201545851>.
  73. Arem, H. and E. Lofthfield, Cancer Epidemiology: A Survey of Modifiable Risk Factors for Prevention and Survivorship. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 2017. 12(3): p. 200–210. <https://doi.org/10.1177/1559827617700600>.
  74. Yu, P., The potential role of retroviruses in autoimmunity. *Immunological Reviews*, 2015. 269(1): p. 85–99. <https://doi.org/10.1111/imr.12371>.
  75. Kelderman, S. and P. Kvistborg, Tumor antigens in human cancer control. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 2016. 1865(1): p. 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.10.004>.
  76. Chiappinelli, K. B., et al., Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell*, 2015. 162(5): p. 974–986. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.011>.
  77. Sato, S., et al., The RNA Sensor RIG-I Dually Functions as an Innate Sensor and Direct Antiviral Factor for Hepatitis B Virus. *Immunity*, 2015. 42(1): p. 123–32. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.016>.
  78. Feng, H., et al., Expression profiles of carp IRF-3/-7 correlate with the up-regulation of RIG-I/MAVS/TRAF3/TBK1, four pivotal molecules in RIG-I signaling pathway. *Fish & Shellfish Immunology*, 2011. 30(4-5): p. 1159–1169. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2011.03.002>.
  79. Gameiro, S. R., et al., Inhibitors of histone deacetylase 1 reverse the immune evasion phenotype to enhance T-cell mediated lysis of prostate and breast carcinoma cells. *Oncotarget*, 2016. 7(7): p. 7390–7402. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7180>.
  80. A Covre, A., et al., Antitumor activity of epigenetic immunomodulation combined with CTLA-4 blockade in syngeneic mouse models. *OncoImmunology*, 2015. 4(8): p. e1019978. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1019978>.
  81. Redman, J. M., G. T. Gibney, and M. B. Atkins, Advances in immunotherapy for melanoma. *BMC Medicine*, 2016. 14: p. 20. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0571-0>.
  82. Attermann, A. S., et al., Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. *Annals of Oncology*, 2018. 29(11): p. 2183–2191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy413>.
  83. Reck, M., et al., Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15\_suppl): p. 9501. [https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.9501](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9501).
  84. Weintraub, K., Take two: Combining immunotherapy with epigenetic drugs to tackle cancer. *Nature Medicine*, 2016. 22(1): p. 8–10. <https://doi.org/10.1038/nm0116-8>.