

La leucémie bovine : système modèle de leucémogénération par un rétrovirus

A. BURNY (°, x), Y. CLEUTER (x), C. DANDOY (x), R. KETTMANN (°, x), M. MAMMERICKX (°, +), G. MARBAIX (x), D. PORTETELLE (°, x), A. VAN DEN BROEKE (x) et L. WILLEMS (°, x)

(°) Faculté des sciences agronomiques de l'Etat, B-5800 Gembloux, Belgique

(x) Département de biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles, rue des Chevaux 67, B-1640 Rhode-Sainte-Genèse, Belgique.

(+) Institut national de recherches vétérinaires, Groeselenberg 99, B-1180 Bruxelles, Belgique.

RESUME

Le virus de la leucémie bovine (BLV) est l'agent étiologique de la leucémie lymphoïde chronique des bovins, des moutons et des chèvres. Le virus BLV a une organisation génomique et structurale commune avec les virus T-lymphotropiques humains (HTLV). La caractéristique la plus frappante de ces rétrovirus est l'existence d'une région X entre le gène *env* et la longue séquence terminale répétée (LTR). Cette région X contient le gène *tat* (trans-acting transcriptional activation) qui semble jouer un rôle important dans l'induction tumorale dans la leucémie bovine. Les auteurs font le point sur le mécanisme de la transformation maligne par les virus transactivants, en prenant le BLV comme exemple.

La tumeur maligne la plus fréquente de l'espèce bovine est la leucémie lymphoïde, encore appelée lymphome ou lymphosarcome bovin (1). L'observation sur le terrain et les expériences de transmission expérimentale pratiquées depuis le début de ce siècle ont conduit à admettre le caractère infectieux de ce cancer. L'agent de la maladie fut identifié comme un rétrovirus, exogène à l'espèce

bovine. Le virus, appelé virus de la leucémie bovine (BLV), ne semblait appartenir à aucun autre rétrovirus jusqu'à la découverte des virus T-lymphotropes humains (HTLV-I et HTLV-II) en 1980 et 1982 (2, 3). BLV, HTLV-I et HTLV-II ont une organisation génomique et structurale commune. La séquence nucléotidique de leur génome indique qu'ils dérivent d'un ancêtre commun (4-6).

Plus récemment, des virus de primates intimement apparentés à HTLV-I ont été identifiés (7-10). Le génome proviral de ces virus contient la longue séquence terminale répétée (LTR pour Long Terminal Repeat), les séquences *gag* (group specific antigen), *pol* (polymerase) et *env* (enveloppe), caractéristiques de tous les rétrovirus. En outre, une région appelée X par Seiki et al. (11) chez HTLV-I, est située entre *env* et le LTR 3'. Une région X similaire existe dans les génomes HTLV-II et BLV. La phase de lecture la plus longue présente dans la région X est appelée LOR (Long Open Reading Frame) ou *tat* (trans-acting transcriptional activation). *Tat 1*, le gène *tat* de HTLV-I code pour une protéine de poids moléculaire 42.000 (p 42); *tat 2* (pour HTLV-II) code pour un produit de PM = 37.000 (p 37). La protéine équivalente de BLV, *tat BLV*, a un poids moléculaire de 34.000 (p 34).

HTLV-III/LAV (12, 13), le virus prototype induisant le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), s'apparente à la famille des lentivirus (Visna) par sa morphologie et son homologie de séquence et de tropisme (14-16). A nouveau, des virus de primates (STLV-III, pour simian T lymphotropic virus), apparentés au virus humain ont été identifiés (17-19). La diversité semble grande dans ce groupe de virus, puisque un isolat récent appelé LAV-2 et provenant de patients atteints de SIDA s'avère très éloigné de LAV-1 (S. Wain Hobson, communication personnelle). Il semble en être de même pour l'isolat HTLV-IV (20), proche de STLV-III et dérivé de sujets humains en bonne santé jusqu'à présent. STLV-III ne semble d'ailleurs pas exercer d'effet pathogène chez le singe vert d'Afrique.

Une observation du plus grand intérêt semble bien être que les groupes viraux HTLV-I/II/BLV d'une part et HTLV-III/LAV d'autre part se partagent la particularité de porter dans leur génome des séquences codant pour des protéines de transactivation (4, 5, 21, 29). Ces protéines agissent soit au niveau de la transcription (HTLV-I, HTLV-II, BLV) soit à un niveau post-transcriptionnel (groupe HTLV-III/LAV/Visna). Dès lors, la protéine transactivante des virus du premier groupe se retrouve dans le noyau où elle interagit avec la structure LTR et active la réplication virale. On pense aussi qu'elle stimule la transcription de gènes cellulaires importants dans la transformation maligne éventuelle de la cellule. La (ou les) protéine(s) de transactivation des virus du deuxième groupe semble(n)t agir à un niveau post-transcriptionnel et pourraient, entre autres, reconnaître des séquences nucléotidiques situées au bout 5' de certain RNA messagers, notamment les RNA messagers des virus correspondants (30).

Dans cette revue, nous ferons le point sur le mécanisme de la transformation maligne par les virus transactivants en prenant BLV comme exemple.

L'infection par BLV se produit par contact intime entre le donneur, infecté et le receveur, non-infecté. Des cas d'infection naturelle par BLV sont connus chez les bovins domestiques, le mouton, le capybara et le buffle d'eau (1, 31). Expérimentalement l'infection peut aussi être transmise à la chèvre, au porc (32), au lapin (D. Portetelle, non publié, C. Altaner, communication personnelle), au singe rhésus et au chimpanzé (1). Les sécrétions et le sang sont les véhicules de l'infection et il semble bien que ce soit

surtout le transfert de cellules infectées et capables d'exprimer le virus qui soit la voie la plus fréquente de transfert de BLV. Dans de très nombreux cas, la transmission est iatrogène et liée aux pratiques zootechniques ou vétérinaires (espace trop restreint laissé aux animaux, utilisation répétée de seringues et d'aiguilles souillées, ...). En région tropicale, il se pourrait (mais ce n'est pas établi) que les insectes piqueurs jouent un rôle. Une fois installée, l'infection persiste pour la vie.

Des expériences récentes (Mammerickx et al., soumis pour publication) indiquent que la transmission de BLV est fonction du donneur et du receveur. Il y a un niveau seuil dans le nombre de lymphocytes qui doit être transmis pour que l'infection réussisse. Le sang d'un animal où abondent les lymphocytes infectés et capables d'exprimer BLV sera très infectieux. Il suffira, par exemple, de 0,1 µl de sang pour que réussisse l'infection. Par contre, un sang pauvre en lymphocytes porteurs de l'information BLV sera peu infectieux. Il faudra transmettre plus de 0,1 ml pour réussir une infection.

L'infection asymptomatique

La seule caractéristique de cet état est la forte réponse immunitaire de l'animal infecté. La réponse anticorps est surtout dirigée contre la glycoprotéine d'enveloppe gp51 et la protéine interne majeure p24. Malgré leur titre élevé, les anticorps anti BLV ne peuvent bloquer l'apparition de la tumeur maligne. Bien que soumis à de nombreuses fluctuation, le titre anticorps croît souvent pendant la progression de la maladie et atteint des

valeurs très élevées à la mort de l'animal en phase tumorale. Les sites où persiste BLV et le mécanisme de cette persistance qui est à l'origine de la stimulation antigénique permanente sont inconnus aujourd'hui. On peut penser que persistance et transactivation pourraient être liés, mais les mécanismes en cause restent à établir. La majorité des animaux infectés par BLV reste en bonne santé apparente sans que les performances zootechniques ne soient notablement affectées. Dans certains troupeaux, des cas de tumeurs se répètent. Il est vraisemblable que la constitution génétique de l'animal infecté ait un rôle à jouer dans le déclenchement de la tumeur maligne.

Les bovins infectés manifestant une lymphocytose persistante

L'apparition d'une lymphocytose persistante (PL) dépend de paramètres non définis aujourd'hui, dans lesquels la constitution génétique a un rôle. Cet état se caractérise par l'accroissement du nombre de lymphocytes B circulants, parmi lesquels 30 % environ portent l'information BLV et 70 % sont des lymphocytes B réactifs, dépourvus de séquences provirales. D'après l'animal, cette population de lymphocytes B représente 40 à 80 % de la population lymphocytaire totale (vs 15-20 % chez l'animal en bonne santé) (1, 33). Chez le bovin en PL, le nombre de lymphocytes circulants atteint un niveau très élevé et reste plus ou moins stable pendant des années. Il ne semble pas que la lymphocytose persistante soit une étape déterminante de la progression vers l'état tumoral : des animaux développent des tumeurs lymphoïdes sans être passés par la phase PL ;

d'autres, en PL, ne développeront pas la phase tumorale. Malgré leur prolifération excessive in-vivo, les lymphocytes d'animaux en PL ne sont pas des cellules transformées : ils se présentent comme de petits lymphocytes au repos et ne prolifèrent pas en culture liquide ou semi-solide. La population de ces lymphocytes est polyclonale quant au site d'intégration du BLV (33). Les cellules ne montrent pas d'anomalies chromosomiques (1). La transcription des gènes viraux est inhibée via, semble-t-il une protéine répresseur (34). La production virale est enclenchée par la mise en culture in-vitro de ces lymphocytes infectés, réprimés et non transformés. De toute évidence, l'administration de tels lymphocytes à un animal receveur naïf, équivaut à une mise en culture. Les lymphocytes allogéniques produiront des particules virales aussi longtemps qu'ils persisteront chez le receveur.

Les bovins infectés par BLV et en phase tumorale

Une fraction seulement (0,1 à 10 %, selon divers facteurs très mal définis) des animaux infectés développe la phase tumorale endéans la durée de vie normale d'un bovin domestique.

Les caractéristiques majeures des tumeurs induites par BLV sont rappelées ci-dessous.

(1) D'après des critères fonctionnels et cytologiques, les tumeurs sont faites de lymphocytes B (Levy, D. communication personnelle, Fossum, C. communication personnelle). Il faut toutefois noter que des cellules tumorales mises en culture ne synthétisent pas et n'exportent pas d'immunoglobulines (Cleuter et al.,

en préparation). Des tests de séparation de lymphocytes T et B basés sur les Ig de surface conduisent donc à des résultats ambigus (Levy, D. et Kettmann, R., en préparation).

(2) Dans tous les cas de tumeurs examinés, le DNA proviral est présent dans la cellule tumorale. Cette présence suggère fortement que certaines fonctions virales sont nécessaires pour induire le phénomène de tumorisation.

(3) La plupart des tumeurs sont constituées d'une population homogène de cellules hébergeant de une à quatre copies de DNA proviral. Les tumeurs sont monoclonales pour ce qui est du site d'intégration des provirus (33). Les sites d'intégration ne sont cependant pas conservés d'une tumeur à l'autre. Des tumeurs d'animaux différents portent le provirus en des sites différents.

(4) Quelles soient uniques ou multiples, les copies provirales peuvent être complètes ou déletées. Les délétions analysées jusqu'ici ne se sont jamais situées dans la région X du génome proviral.

(5) Les tumeurs induites par BLV montrent des anomalies chromosomiques. L'aneuploïdie est souvent observée. L'application des techniques modernes d'analyse de karyotype devrait permettre de décider si certaines régions ou certains chromosomes sont systématiquement impliqués dans ces remaniements. Il n'est d'ailleurs pas encore possible de dire si l'anomalie chromosomique est une cause ou un effet de la transformation maligne.

(6) Les provirus BLV trouvés dans les cellules tumorales sont maintenus silencieux. Contrairement à ce qui est observé dans le cas des lymphocytes de lymphocytose persistante, la transcription du

provirus silencieux ne s'observe pas dans des cellules tumorales cultivées et établies en lignées permanentes (35).

Comme rappelé ci-dessus, BLV, HTLV-I et HTLV-II comportent une séquence *tat* au côté 3' de leur génome. Il est établi que l'expression des gènes viraux dépend largement de l'expression de la protéine *tat*, du background génétique et de l'état de différentiation de la cellule cible (23, 24, Rosen et al., communication personnelle). Ces observations indiquent que le virus exercera tel ou tel effet selon qu'il trouvera (ou sera capable d'induire ?) dans la cellule cible, les facteurs protéiques pouvant interagir avec la protéine *tat*. Via ces interactions, il se pourrait fort bien, croit-on, que l'infection par BLV ou HTLV-I ou HTLV-II conduise non seulement à l'activation des gènes viraux, mais aussi à l'activation de gènes cellulaires normalement exprimés ou non. Un nouveau modèle d'induction de la malignité a été développé, dans lequel l'expression à contretemps de gènes cellulaires (protooncogènes ou d'autres gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire) est considérée comme le premier pas vers l'état tumoral (36). Le gène codant pour le récepteur à l'interleukine-2 (IL-2 ou «T-cell growth factor») est un bon candidat-cible pour la protéine *tat*. En effet, le niveau d'expression du récepteur à IL-2 est très augmenté dans les cellules T humaines après infection in-vitro par HTLV-I. En même temps qu'elles ont acquis de nombreux récepteurs à IL-2, les cellules infectées ont acquis la propriété de croître indéfiniment in-vitro (37). Toutefois, la seule expression massive de récepteurs pour IL-2 ne semble pas suffisante pour déterminer la progression des lymphocytes T4 infectés vers l'état transformé. La période de latence qui s'écoule

avant l'apparition de la tumeur est en effet très longue et la tumeur est monoclonale. L'infection de cellules de la lignée lymphocytaire par BLV n'a pas encore été réalisée in-vitro et il est donc difficile d'apprécier l'effet du virus sur la croissance de la cellule cible. Toutefois, l'effet stimulant de l'infection par BLV sur la multiplication des lymphocytes B est illustré par l'accroissement spectaculaire de la population B conduisant d'ailleurs à la lymphocytose persistante ou non.

Il reste à expliquer pourquoi et comment la surexpression ou l'extinction de gènes cellulaires normaux conduit à la tumorisation. On peut postuler que surexpression et/ou extinction de certains gènes perturbent l'équilibre subtil d'un réseau d'interactions à un stade donné et critique du cycle cellulaire. L'induction définitive de l'état transformé est un événement rare, mais lorsque l'étape a été franchie, le processus est devenu irréversible. L'état d'irréversibilité peut être atteint soit par des voies épigénétiques soit par des voies génétiques. Par voies épigénétiques, on entend la modification d'expression d'un gène, telle qu'elle se passe lors du développement embryonnaire ou de la génération permanente de tissus chez l'adulte. Par exemple, une cellule de foie qui se divise donne naissance à deux hépatocytes sans que cela n'implique de modifications du matériel génétique, du moins le pense-t-on. De même, on peut concevoir que la perturbation apportée par la protéine *tat* devienne permanente, auto-entretenue même sans *tat*. La première cellule ayant atteint l'état de transformation maligne deviendra tête de clone et donnera une descendance de cellules transformées. Une seconde manière de voir les choses est de considérer que l'état transformé

est atteint et maintenu par une anomalie chromosomique. Des réarrangements spécifiques de chromosomes sont associés au développement tumoral dans plusieurs leucémies humaines. Des exemples de ces anomalies sont : la translocation du chromosome de Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique (38), les translocations impliquant le protooncogène *myc* et les gènes d'immunoglobulines dans le lymphome de Burkitt (39) et les cassures chromosomiques *bcl 1* et *bcl 2* dans les lymphomes à cellules B (40, 41). Dans les tumeurs induites par BLV, de nombreux cas d'aneuploidie ont été décrits (1) (Cleuter et al., en préparation). On peut donc concevoir que la transactivation apportée par la

protéine virale *tat* perturbe l'équilibre d'expression de la cellule par une cascade d'effets. L'état perturbé peut s'auto-entretenir ou conduire à la sélection d'anomalies chromosomiques comme ce fut décrit récemment chez la levure (42) suite à la dérégulation de l'expression des gènes d'histones. Dans cette seconde manière de voir, le virus est l'agent causal, l'anomalie chromosomique peut se produire et stabiliser pour toujours l'état transformé. Cependant, l'anomalie chromosomique n'est pas strictement nécessaire, la perturbation apportée par le virus se suffit à elle-même. La cellule infectée, sensibilisée, a beaucoup plus de chances de devenir tumorale que son homologue non virosée.

BIBLIOGRAPHIE

1. BURNY, A., BRUCK, C., CHANTRENNE, H., CLEUTER, Y., DEKEGEL, D., GHYSDAEL, J., KETTMANN, R., LECLERCQ, M., LEUNEN, J., MAMMERICKX, M. et PORTETELLE, D. (1980) Bovine leukemia virus : Molecular biology and epidemiology. In «Viral Oncology» (G. Klein, ed.), Raven Press, New York, 231.
2. POIESZ, B.J., RUSCETTI, F.W., GAZDAR, A.F., BUNN, P.A., MINNA, J.D. et GALLO, R.C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 7415.
3. KALYANARAMAN, V.S., SARNGADHARAN, M.G., ROBERT-GUROFF, M., MIYOSHI, I., BLAYNEY, D., GOLDE, D. et GALLO, R.C. (1982). A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*, **218**, 571.
4. RICE, N.R., STEPHENS, R.M., COUEZ, D., DESCHAMPS, J., KETTMANN, R., BURNY, A. et GILDEN, R.V. (1984). The nucleotide sequence of the *env* and post *env* region of bovine leukemia virus. *Virology*, **138**, 82.
5. SAGATA, N., YASUNAGA, T., OHISHI, K., TSUZUKU-KAWAMURA, J., ONUMA, M. et IKAWA, Y. (1984). Comparison of the entire genomes of bovine leukemia virus and human T-cell leukemia virus and characterization of their unidentified open reading frames. *EMBO J.*, **3**, 3231.
6. RICE, N.R., STEPHENS, R.M., BURNY, A. et GILDEN, R.V. (1985). The *gag* and *pol* genes of bovine leukemia virus : nucleotide sequence and analysis. *Virology*, **142**, 357.
7. MIYOSHI, I., YOSHIMOTO, S., FUSHISHITA, M., TAGUCHI, H., KUBONISHI, I., NIIZYA, K. et MINEZAWA, M. (1982). Natural adult T-cell leukemia virus infection in Japanese monkeys. *Lancet*, 1982-II, 658.
8. YAMAMOTO, N., HINUMA, Y., zur HAUSEN, H., SCHNEIDER, J. et HUNSMANN, G. (1983). African green monkeys are infected with adult T-cell leukemia virus or a closely related agent. *Lancet* I, 240.
9. HOMMA, T., KANKI, P.J., KING, N.M., HUNT, R.D.Jr, O'CONNELL, M.J., LETVIN, N.L., DANIEL, M.D., DESROSIERS, R.C., YANG, C.S. et ESSEX, M. (1984). Lymphoma in macaques : Association with virus of human T-lymphotropic family. *Science*, **225**, 716.
10. SEIKI, M., WATANABE, T., KOMURO, A., MIYOSHI, I., HAYAMI, M. et YOSHIDA, M. (1985). Characterization of simian

- retrovirus genome related to human T-cell leukemia virus type 1. In «Retroviruses in human lymphoma/leukemia» (Miwa, M., Sugano, H., Sugimura, T. et Weiss, R.A. eds). Japan. *Sci. Soc. Press*, Tokyo/VNU Science Press, Utrecht, 241.
11. SEIKI, M., HATTORI, S., HIRAYAMA, Y. et YOSHIDA, M. (1983). Human adult T-cell leukemia virus : Complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 3618.
 12. BARRE-SINOSSI, F., CHERMANN, J.C., REY, F., NUGEYRE, M.T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VEZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W. et MONTAGNIER, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for immune deficiency syndrome. *Science*, **220**, 868.
 13. POPOVIC, M., SARNGADHARAN, M.G., READ, E. et GALLO, R.C. (1984). Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, **224**, 497.
 14. GONDA, M., WONG-STAAL, F., GALLO, R.C., CLEMENTS, J.E., NARAYAN, O. et GILDEN, R.V. (1985). Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and Visna virus, a pathogenic lentivirus. *Science*, **227**, 173.
 15. SONIGO, D., ALIZON, M., STASKUS, K., KLATZMANN, D., COLE S., DANOS, O., RETZEL, E., TIOLLAIS, P., HAASE, A. et WAIN-HOBSON, S. (1985). Nucleotide sequence of the visna lentivirus : Relationship to the AIDS virus. *Cell*, **42**, 369.
 16. SHAW, G.M., HARPER, M.E., HAHN, B.H., EPSTEIN, L.G., GAJDUSEK, D.C., PRICE, R.N., NAVIA, B.A., PETITO, C.K., O'HARA, C.J., GROOPMAN, J.E., CHO, E.S., OLÉSKÉ, J.M., WONG-STAAL, F. et GALLO, R.C. (1985). HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science*, **227**, 177.
 17. KANKI, P.J., KURTH, R., BECKER, W., DREESMAN, G., McLANE, M.F. et ESSEX, M. (1985). Antibodies to simian T-lymphotropic retroviruses type III in african green monkeys and recognition of STLV III viral proteins by AIDS and related sera. *Lancet*, **I**, 1330.
 18. KANKI, P.J., McLANE, M.F., KING, N.W., LETVIN, N.L., HUNT, R.D., SEHGAL, P., DANIEL, M.D., DESROSIERS, R.C. et ESSEX, M. (1985). Serologic identification and characterization of a macaque T-lymphotropic retrovirus closely related to HTLV-III. *Science*, **228**, 1199.
 19. LETVIN, N.L., DANIEL, M.D., SEHGAL, P.K., DESROSIERS, R.C., HUNT, R.D., WALDRON, L.M., McKEY, J.J., SCHMIDT, D.K., CHALIFOUX, L.V. et KING, N.W. (1985). Induction of AIDS-like disease in macaque monkeys with T-cell tropic retrovirus STLV-III. *Science*, **230**, 71.
 20. KANKI, P.J., PARIN, F., M'BOUP, S., AL-LAN, J.S., ROMET-LEMONNE, J.L., MARLINK, R., McLANE, M.F., LEE, T.H., ARBEILLE, B., DENIS, F. et ESSEX, M. (1986). New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-III AGM). *Science*, **232**, 238.
 21. LEE, T.H., COLIGAN, J.E., SODROSKI, J.G., HASELTINE, W.A., SALAHUDDIN, J.Z., WONG-STAAL, F., GALLO, R.C. et ESSEX, M. (1984). Antigens encoded by the 3' terminal region of human T-cell leukemia virus: Evidence for a functional gene. *Science*, **226**, 57.
 22. SLAMON, D.J., SHIMOTOHNO, K., CLINE, M.J., GOLDE, D.W. et CHEN, I.S.Y. (1984). Identification of the putative transforming protein of the human T-cell leukemia viruses HTLV-I and HTLV-II. *Science*, **226**, 61.
 23. DERSE, D., CARADONNA, S.J. et CASEY, J.W. (1985). Bovine leukemia virus long terminal repeat: A cell type-specific promoter. *Science*, **227**, 317.
 24. ROSEN, C.A., SODROSKI, J.G., KETTMANN, R., BURNY, A. et HASELTINE, W.A. (1985). Trans activation of the bovine leukemia virus long terminal repeat in BLV-infected cells. *Science*, **227**, 320.
 25. FELBER, B., PASKALIS, H., KLEINMAN-EWING, C., WONG-STAAL, F. et PAVLA-KIS, G.N. (1985). The pX protein of HTLV-I is a transcriptional activator of its long terminal repeat. *Science*, **229**, 675.
 26. SODROSKI, J., ROSEN, C., WONG-STAAL, F., SALAHUDDIN, S.Z., POPOVIC, M., ARYA, S., GALLO, R.C. et HASELTINE, W.A. (1985). Transacting transcriptional regulation of human T-cell leukemia virus type III long terminal repeat. *Science*, **227**, 171.
 27. HESS, J.L., CLEMENTS, J.E. et NARAYAN, O. (1985). Cis and transacting transcriptional regulation of visna virus. *Science*, **299**, 482.
 28. GOH, W.C., SODROSKI, J., ROSEN, C., ESSEX, M. et HASELTINE, W.A. (1985). Subcellular localization of the product of the long open reading frame of human T-cell leukemia virus type 1. *Science*, **277**, 1227.
 29. SAGATA, N., TSUZUKU-KAWAMURA, J., NAGAIOSHI-AIDA, M., SHIMIZU, F., IMAGAWA, K.I. et IKAWA, Y. (1985).

- Identification and some biochemical properties of the major X_{BL} gene product of bovine leukemia virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7879.
30. SODROSKI, J., ROSEN, C., GOH, W.C. et HASELTINE, W.A. (1985). A transcriptional activator protein encoded by the X-lor region of the human T-cell leukemia virus. *Science*, **228**, 1430.
31. MARIN, C., DE LOPEZ, N., DE ALVAREZ, L., CASTAÑOS, H., ESPANA, W., LEON, A. et BELLO, A. (1982). Humoral spontaneous response to bovine leukemia virus infection in zebu, sheep, buffalo and capybara. *Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science*, **15**, 310.
32. MAMMERICKX, M., PORTETELLE, D. et BURNY, A. (1981). Experimental cross-transmission of bovine leukemia virus (BLV) between several animal species. *Zentralbl. Veterinaermed. B.*, **28**, 69.
33. KETTMANN, R., CLEUTER, Y., MAMMERICKX, M., MEUNIER-ROTIVAL, M., BERNARDI, G., BURNY, A. et CHANTRENE, H. (1980). Genomic integration of bovine leukemia provirus; comparison of persistent lymphocytosis with lymph node tumor form of enzootic bovine leukosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 2577.
34. GUPTA, P. et FERRER, J.F. (1982). Expression of bovine leukemia virus genome is blocked by a non-immunoglobulin protein in plasma from infected cattle. *Science*, **215**, 405.
35. KETTMANN, R., CLEUTER, Y., GREGOIRE, D. et BURNY, A. (1985). Role of the 3' long open reading frame region of bovine leukemia virus in the maintenance of cell transformation. *J. Virol.*, **54**, 899.
36. SODROSKI, J.G., ROSEN, C.A. et HASELTINE, W.A. (1984). Transacting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T-lymphotropic viruses in infected cells. *Science*, **225**, 381.
37. POPOVIC, M., WONG-STAAL, F., SARIN, P.S. et GALLO, R.C. (1984). Biology of human T-cell leukemia/lymphoma virus transformation of human T-cells in vivo and in vitro. In "Advances in Viral Oncology" (G. Klein ed.), **4**, 45.
38. HEISTERKAMP, N., STEPHENSON, J.R., GROFFEN, J., HANSEN, P.F., DE KLEIN, A., BARTRAM, C.R. et GROSVELD, G. (1983). Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. *Nature*, **306**, 239.
39. TAUB, R., KIRSCH, I., MORTON, C., LE-NOIR, G., SWAN, D., TRONICK, S., AARONSON, S. et LEDER, P. (1982). Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus of human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 7837.
40. TSUJIMOTO, Y., YUNIS, J., ONORATO-SHOWE, L., ERIKSSON, J., NOWELL, P.C. et CROCE, C. (1984). Molecular Cloning of the chromosomal break-point of B-cell lymphomas and leukemias with the t (11;14) chromosome translocation. *Science*, **224**, 1403.
41. TSUJIMOTO, Y., FINGER, L.R., YUNIS, J., NOWELL, P.C. et CROCE, C. (1984). Cloning of the chromosome break-point of neoplastic B cells with the (14;18) chromosome translocation. *Science*, **226**, 1097.
42. MEEKS-WAGNER, D. et HARTWELL, L.H. (1986). Normal stoichiometry of histone dimer sets is necessary for high fidelity of mitotic chromosome transmission. *Cell*, **44**, 43.

SUMMARY

Bovine leukemia: model system for leukemogenesis by a retrovirus

The bovine leukemia virus (BLV) is the etiological agent of a chronic lymphatic leukemia in cows, sheep and goats. BLV has many genomic and structural characteristics in common with the human T-lymphotropic viruses (HTLV). The most striking feature of these retroviruses is the existence of a X region located between the *env* gene and the long terminal repeat (LTR) sequence. The X region contains a gene *tat* (trans-acting transcriptional activation) which is probably a product of critical importance in the induction process of the tumor phase of bovine leukemia. For the authors, BLV is a good example to describe the mechanism of the malignant transformation induced by the transactivating viruses.