

Adenovirus 36 y su potencial contribución en el desarrollo de obesidad

FRANCISCA VILLAVICENCIO^{1,a}, MACARENA VALLADARES^{2,b,c}

The potential contribution of adenovirus 36 to the development of obesity

The evidence of the last 20 years shows a link between viral infections and obesity in animals and humans. There are five adenovirus which have been associated with development of obesity in animals. SMAM-1 virus was the first studied in humans associated with obesity. There is compelling evidence that Ad-36 virus could contribute to the development of obesity in humans and it is related with body mass index (BMI). This manuscript reviews the association between Ad-36 and the other four virus infections with obesity. An electronic search of articles in the databases PubMed and Scielo, with use of key words: obesity, infection, adipose tissue, Ad-36, 3T3-L1 was performed. The search was restricted "human" and "animals". The importance of the relationship between virus infections and obesity has increased over the past two decades. Ad-36 shows more compelling evidence in humans. There are reports involving this virus in the enhancement of adipogenesis, adipocyte differentiation, a lower secretion of leptin and an increased insulin sensitivity. Future work should focus in larger cohort studies to confirm this association, which explains the global obesity epidemic from a new perspective.

(Rev Med Chile 2017; 145: 1054-1059)

Key words: Adenoviridae Infections; Adipose Tissue; Infection; Obesity; 3T3-L1 Cells.

¹Programa de Magíster en Ciencias Químicas y Biológicas. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile.

²Departamento de Ciencias Químicas y Biológicas. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile.

^aNutricionista.

^bBioquímica.

^cPhD.

Los autores no declaran conflicto de intereses. Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 29 de marzo de 2016, aceptado el 18 de noviembre de 2016.

Correspondencia a:

Macarena Valladares
Universidad Bernardo O'Higgins,
Departamento de Ciencias
Químicas y Biológicas.

General Gana 1702, Santiago,
Chile.

macarena.valladares@ubo.cl

La incidencia mundial de obesidad ha ido en aumento de forma significativa en las últimas décadas, de acuerdo a las últimas cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 10% de los hombres y 14% de los mayores de 18 son obesos^{1,2}. Se han propuesto diversos factores que han contribuido al desarrollo de esta epidemia, entre los que se encuentran: baja cantidad y calidad del sueño, baja actividad física, alto consumo de alimentos con alta densidad energética, entre otros³.

La obesidad produce una acumulación de tejido adiposo, el cual constituye un órgano endocrino que secreta hormonas denominadas adipocinas y que participan principalmente

en el metabolismo de la glucosa (adiponectina, resistina) y del metabolismo lipídico⁴⁻⁶. La principal adipocina secretada es la leptina, la cual actúa a nivel cerebral para disminuir la ingesta de alimentos⁷. Las personas obesas presentan elevados niveles de leptina, lo que, entre otras cosas, genera desregulación de la ingesta, produciendo la denominada resistencia hipotalámica a la leptina⁸.

Hace un par de décadas se comenzó a investigar la vinculación entre ciertos virus y su relación con la aparición y propagación de la obesidad^{9,10}, esto ha permitido actualmente acuñar el término "infectoobesidad", para describir la obesidad con origen infeccioso, el cual parece ser un nuevo concepto¹¹. Durandahar y cols.¹² postularon, a princi-

pios de la década 1980-89 la aparición en India de una nueva forma de adenovirus aviar, que podía estar asociado a infecciones humanas y esto pudo contribuir al desarrollo de obesidad^{9,11}. Diversos estudios han demostrado mayor prevalencia de anticuerpos del adenovirus 36 (Ad-36) humano en personas obesas en comparación con las no obesas¹². Adicionalmente, dentro de los virus, el del distemper canino (VDC) también se ha asociado a obesidad, experimentos en ratones demostraron que este virus disminuye los niveles de la hormona concentradora de melanina (MSH) y disminuye los receptores de leptina en el hipotálamo y, por lo tanto, contribuiría a generar un balance energético positivo en dicho modelo animal¹³.

Existen dos posibles mecanismos que explicarían el aumento de peso en individuos expuestos a la infección de ciertos virus: un efecto periférico en la diferenciación de los adipocitos y de almacenamiento de lípidos o un efecto a nivel del sistema nervioso central sobre el apetito y el gasto energético¹³.

Este trabajo tiene como objetivo revisar, brevemente, los antecedentes que muestran una asociación entre infecciones por cinco virus, se focalizará en el Ad-36, para el cual existen evidencias en animales y humanos, además se revisarán los antecedentes de otros cuatro virus (VDC, virus asociado a sarcoma de Rous tipo-7, virus de la enfermedad de Borna y SMAM-1) en asociación con obesidad en animales. En particular, se profundizará sobre el Ad-36, por la existencia de mayor cantidad de antecedentes y su posible contribución en el desarrollo de la obesidad. En primer término se expondrán los antecedentes publicados en animales, posteriormente en humanos y finalmente las causas que permitirían explicar dicha asociación.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la relación de algunos virus con la obesidad, en modelos animales y estudios en humanos de todos los grupos de edad. Las fuentes de información bibliográfica usadas fueron bases de datos (Pubmed y Scielo), el idioma de la totalidad de los artículos leídos y utilizados para la revisión fue el inglés. Se emplearon las palabras claves: obesidad, infección, Ad-36, tejido adiposo, línea celular 3T3-L1. Se

obtuvieron 41 artículos, con los cuales se trabajó para este artículo, y se agruparon de acuerdo a los siguientes temas:

- Estudios sobre la relación de cinco tipos de virus (adenovirus 36, SMAM-1, virus del distemper canino, virus de la enfermedad de Borna y virus asociado a sarcoma de Rous) y la obesidad en modelos animales.
- Estudios de infección por Ad-36 y su asociación con la obesidad en humanos.
- Estudios *in vitro* e *in vivo* de tejido adiposo que explican la interacción de Ad-36 con obesidad en humanos.

Resultados

Estudios en animales

Cinco virus han sido implicados en el desarrollo de obesidad, incluyendo el adenovirus 36 (Ad-36), virus del distemper canino (VDC), virus asociado a sarcoma de Rous (RAV-7) y virus de la enfermedad de Borna¹⁴.

Adenovirus 36

Dentro de la evidencia disponible sobre este adenovirus, se han encontrado resultados en estudios con modelos de ratas donde Ad-36 produce un aumento de la adiposidad y del peso corporal, aumenta la sensibilidad a la insulina, y genera un aumento en la expresión de los principales genes de diferenciación de las células de grasa en ratas Wistar macho, con aumento del tejido adiposo a los 8 meses de edad²⁴. Sumado a esto, en una revisión sobre el efecto del Ad-36, también en ratones, se obtuvo que bajo la infección con Ad-36 se genera una disminución en los niveles hipotalámicos de amina y, por tanto, una baja en la secreción de corticoesterona, lo cual afecta el metabolismo de la grasa, disminuyendo la lipólisis y, por lo tanto, ayudando a aumentar la adiposidad^{24,25}.

Virus del distemper canino

En un estudio de Lyons y cols.¹⁵ se encontró que en animales infectados, el desarrollo de la obesidad estaba asociado a daños en dos poblaciones neuronales situadas en la zona del arcuato ventromedial, implicada en la regulación de la ingesta alimentaria. Por otro lado, Bernard y cols.¹⁶ utilizaron ratones inoculados con VDC y se observó el desarrollo de trastornos neurológicos progresivos, que se dirige a ciertas estructuras del

cerebro del ratón, incluyendo el hipotálamo que regula procesos de ingesta energética¹⁶. Adicionalmente, se reportó que los ratones con encefalitis aguda que sobrevivieron desarrollaron deficiencias motoras, obesidad o ambos, incluyendo hiperplasia pronunciada de los adipocitos en el hígado y el tejido adiposo blanco. Se observó que el virus efectivamente penetra en el hipotálamo, provocando una disminución de los receptores de leptina, alterando la regulación del peso corporal¹⁷.

Virus asociado a sarcoma de Rous tipo 7

Este virus induce obesidad en pollos infectados, además, se asoció con retraso del crecimiento, hiperlipidemia, esteatosis hepática, hepatomegalia, anemia e inmunosupresión¹⁸. El efecto principal de RAV-7 en asociación con obesidad, es que provoca una disminución en los niveles de la hormona tiroidea y, por lo tanto, se ha atribuido que el desarrollo de obesidad es por consecuencia del hipotiroidismo, sin embargo, es probable que exista una lesión del sistema nervioso central que puede explicar dicha alteración¹⁹. Otro estudio arrojó resultados similares y al analizar la tiroidea de los pollos, se observó una infiltración con linfoblastos, al igual que el páncreas, lo que en parte ayuda a explicar el hipotiroidismo e incluso la hipersinsulinemia observada, además de hipercolesterolemia, sin embargo, los niveles séricos de triglicéridos no siguieron el mismo patrón de elevación^{18,19}.

Virus enfermedad de Borna

Normalmente, las infecciones por VEB ocurren en caballos y ovejas, provocando encefalomiелitis, pero la infección experimental ha sido producida en pájaros, roedores y primates¹⁰. Este virus produce obesidad en ratas, lo que genera inflamación linfomonocítica del hipotálamo, hiperplasia de los islotes pancreáticos, aumento de la glucosa y triglicéridos²¹. Adicionalmente, produce lesiones inflamatorias en el cerebro, principalmente al septo, hipocampo, hipotálamo ventromedial y amígdala, las cuales están directamente implicadas en el control del apetito^{20,21}.

SMAM-1

En uno de los primeros estudios de Atkinson y cols.²² se estudió el adenovirus aviar SMAM-1, se observó que produce acumulación excesiva en los depósitos de grasa visceral, y disminución de

la función inmune en pollos infectados con dicho virus. Conjuntamente se indicó que este adenovirus es altamente infeccioso, causa obesidad, con aumento de la grasa visceral, sin aumento de la ingesta alimentaria, paradójicamente hubo una reducción de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos²³. El mecanismo que provoca aumento del tejido adiposo visceral y por tanto obesidad no ha sido establecido.

Estudios en humanos

En humanos, el Ad-36 es el que muestra más asociación con el desarrollo de obesidad^{10,22,25}, por lo tanto, la revisión de antecedentes se centró en dicho adenovirus.

En un estudio donde se midieron anticuerpos contra Ad-36 en obesos y normopeso, donde, además, se analizaron muestras de gemelos de anticuerpos Ad-36, se mostró que efectivamente, la infección por Ad-36 se relaciona con un aumento del peso corporal y paradójicamente una disminución de los lípidos¹⁶. Asimismo, existen otros estudios que confirman dicho hallazgo y muestran cómo estos adenovirus podrían estar asociados al desarrollo de obesidad^{15,26}. Adicionalmente, existe un caso clínico de un paciente con historial de cáncer y uso de terapia farmacológica, que poseía una masiva exacerbación de la grasa intratorácica e intrabdominal (circunferencia cintura = 134 cm). Al realizar la biopsia para análisis de ADN de Ad-36, se reportó que poseía la infección²⁷. En concordancia con lo anterior, un estudio longitudinal retrospectivo realizado en Suecia evaluó la presencia del anticuerpo de Ad-36 en adultos y niños (n = 1.949) por medio del test de ELISA, los resultados informaron que la serología Ad-36-positiva se asocia con obesidad pediátrica (*Odds Ratio* OR = 1,6) y con obesidad severa en mujeres adultas (OR = 2,0 a 2,7). Además, se observó un aumento de 1,5 a 2 veces la presencia del anticuerpo positivo en obesos, en comparación con las personas con sobrepeso, para ambos grupos, tanto adultos como niños²⁸.

En un metaanálisis que incluyó 11 estudios serológicos sobre la relación de Ad-36 con mayor riesgo de obesidad, de una muestra de 2.508 obesos y 3.005 no obesos, los resultados mostraron una diferencia significativa, con un OR agrupado de 1,60 (95% IC = 1,34-2,85; Z = 3,45; p > 0,01) se observó mayor riesgo significativo en los niños, particularmente niños obesos en la asociación por

infección con Ad-36 (OR = 1,89; 95% IC = 1,15-3,10; $p > 0,05$), se concluyó que la infección por Ad-36 está asociada con un mayor riesgo de desarrollar obesidad²⁹.

En contraposición a lo anterior, un estudio realizado a personal militar activo de los Estados Unidos de Norteamérica, que además de medir la presencia del anticuerpo de Ad-36, evaluó otros parámetros: edad, raza, género, entre otros, encontraron una fuerte asociación entre raza ($p = 0,0075$) y género (mujeres, $p = 0,036$), pero no hubo relación entre obesidad y el virus³⁰.

Efectos a nivel muscular de Ad-36

Dentro de los efectos que se ha demostrado que produce Ad-36 está la reducción de la oxidación de los ácidos grasos en cultivos de células musculares humanas e induce lipogénesis, promoviendo la expresión de un conjunto de proteínas recientemente identificadas (CIDEA: factor de fragmentación ADN alfa como efector A y FSP27, también conocida como CIDEA: proteína específica de grasa)⁴⁰, las que se asocian a la acumulación de lípidos en los adipocitos; estas proteínas, además, se relacionan con una disminución de la sensibilidad a la insulina en humanos³¹.

Estudios *in vitro* e *in vivo*

Estudios en líneas celulares de adipocitos (3T3-L1): Ad-36 aumenta adipogénesis y diferenciación de los adipocitos *in vitro*

Como se estableció previamente, los adipocitos secretan leptina, el estudio de Vangipuram y cols.³⁴ explica que existe una reducción en la secreción de leptina y un aumento de la captación de glucosa por parte de las células grasas en presencia de Ad-36³⁴. De esta manera, la participación de Ad-36 sobre el adipocito puede dar nuevas luces sobre este virus y como contribuiría al desarrollo de la obesidad. Este virus estimula enzimas y factores de transcripción que causan la acumulación de triglicéridos y la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros³³. Además, se postula que Ad-36 aumenta la adipogénesis en líneas de adipocitos 3T3-L1 y suprime la expresión del ARNm de la leptina de 52 a 58% de los casos, de 3 a 5 días post infección³⁴, además, existe mayor potencial de diferenciación de los adipocitos^{30,31}. Asimismo, el gen de Ad-36 disminuye la secreción de leptina lo que provoca aumento en la captación

de glucosa por parte de los tejidos^{33,36}.

Sumado a lo anterior y en relación a la capacidad de Ad-36 de aumentar la adipogénesis, se ha reportado que el gen E4 *orf-1*, perteneciente a Ad-36, induce también adipogénesis en líneas celulares 3T3-L1 en ausencia factores que permiten su diferenciación^{36,37}. En particular, en una investigación de Ponterio y cols.³⁸ se estudió tejido adiposo visceral de una muestra de 21 pacientes con sobrepeso y obesos, para encontrar el gen E4 *orf-1*, los resultados mostraron que 19% de los pacientes poseía la infección en el tejido adiposo visceral, sin embargo, hubo baja expresión del gen³⁸.

Con los antecedentes establecidos que muestran que Ad-36 suprime la secreción de leptina, aumenta la diferenciación de los adipocitos, afecta funciones del hipotálamo que regulan la ingesta energética, y paradójicamente mejora la sensibilidad a la insulina, servirían para explicar, la fisiopatología de ciertos casos de obesidad, ayudando a una mayor comprensión de la génesis de esta enfermedad. La mayoría de los estudios existentes sobre el tejido adiposo se han realizado *in vitro*, sin embargo, es necesario realizar más investigaciones clínicas para determinar si Ad-36 altera la función del tejido adiposo y si la inhibición en la producción de leptina contribuye a aumentar la adipogénesis o a generar un balance energético positivo tanto en animales expuestos al virus como en los seres humanos. Además, corroborar que la presencia del virus es predominante en el tejido adiposo visceral y explicar los mecanismos que facilitarían la mayor sensibilidad a la insulina que poseen los portadores del virus.

Conclusión

Las investigaciones en humanos mayoritariamente se han realizado en Ad-36, lo que ha permitido poseer mayor evidencia sobre este adenovirus, en su posible vinculación con el desarrollo de la obesidad.

A pesar que se requieren estudios de cohortes más grandes y mayor cantidad de investigaciones sobre el mecanismo de acción de Ad-36, la evidencia disponible permite ampliar y generar un nuevo factor dentro de la multiplicidad de causas que se asocian al origen de la obesidad, considerada una epidemia mundial.

Referencias

1. OMS. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación. Disponible: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es. [Consultado el 3 de diciembre de 2015].
2. OMS. Obesidad y sobrepeso. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es>. [Consultado el 12 de diciembre de 2015].
3. Mcallister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49 (10): 868-913.
4. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005; 184 (4): 285-93.
5. Hajer GR, Van Haefen TW, Visseren FLJ. Adipose Tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular disease. *European Heart Journal* 2008; 29 (4): 2959-97.
6. Ekström M, Söderberg S, Tomvall P. Acute systematic inflammation is unlikely to affect adiponectin and Leptin synthesis in humans. *Front Card Med* 2015; 2: 1-6.
7. Friedman JF. Leptin and the Regulation of Body Weight. *Keio J Med* 2011; 60 (1): 1-9.
8. Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central Leptin resistance. *Neurosci* 2005; 8 (5): 566-70.
9. Dhurandhar NV, Pushpa RK, Sharad MA, Abhaya AS, Atkinson RL. Association of Adenovirus Infection with Human Obesity. *Obes Research* 1997; 5 (5): 465-9.
10. Vasilakopoulou A. Could a virus contribute to weight gain? *Int J Obes* 2007; 31 (9): 1350-6.
11. Dhurandhar NV. Infectobesity: Obesity of Infectious Origin. *J Nutr* 2001; supplement 131 (10): 2794S-7S.
12. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes* 2005; 29 (3): 281-6.
13. Bernard A, Cohen R, Khuth ST, Vedrine B, Verlaeten O, Akaoka H, et al. Alteration of the Leptin Network in Late Morbid Obesity Induced in Mice by Brain Infection with Canine Distemper Virus. *J Virol* 1999; 73 (9): 7317-27.
14. Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses* 2015; 7: 3719-40.
15. Lyons MJ, Nagashima K, Zabriskie JB. Animal models of postinfectious Obesity: Hypothesis and review. *J Neurobiology* 2002; 8 (1): 1-5.
16. Bernard A, Fevre-Montange M, Giraudon P, Hardin H, Wild TF, Belin MF. Demonstration of viral proteins and RNA in hypothalamus of mice infected by canine distemper virus. *C R Acad Sci III* 1991; 313 (12): 545-51.
17. Bencsik A, Akaoka H, Giraudon P, Belin MF, Bernard A. Inhibition of tyrosine hydroxylase expression within the substantia nigra of mice infected with canine distemper virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56 (6): 673-85.
18. Carter JK, Smith RE. Specificity of Avian leukosis Virus-Induced Hyperlipidemia. *J Virol* 1994; 50 (2): 301-8.
19. Carter JK, Ow CL, Smith RE. Rous-associated virus type 7 induces a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. *Infect Immunol* 1983; 39 (1): 410-22.
20. Hatalski CG, Lewis AJ, Lipkin WI. Borna Disease. *Emerg Infect Dis* 1997; 3 (2): 129-35.
21. Hallensleben W, Schwemmler M, Hausmann J, Stitz L, Volk B, Pagenstecher A, et al. Borna Disease Virus-Induced Neurological Disorder in Mice: Infection of Neonates Results in Immunopathology. *J of Virol* 1998; 72 (5): 4379-86.
22. Atkinson RL. Viruses as an Etiology of Obesity. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1192-8.
23. Pasarica M, Shin A, Yu Minghuan, Yang H, Rathod M, Jen C, et al. Human Adenovirus 36 Induces Adiposity, Increases Insulin Sensitivity, and Alters Hypothalamic Monoamines in Rats. *Obesity* 2006; 11: 1905-13.
24. Hur S, Kim D. Effect of adenovirus and influenza virus infection on obesity, Doo Hwan Kim, Se Chun S, Lee S. *Life Science* 2013; 93: 531-5.
25. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA. Avian adenovirus leading to pathogenic obesity in chickens. *J Bombay Vet College* 1990; 2: 131-2.
26. Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *AJP- Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290 (1): R190-4.
27. Salehian B, Forman SJ, Kandeel FR, Bruner DE, He J, Atkinson RL. Adenovirus 36 DNA in Adipose Tissue of patient with Unusual Visceral Obesity. *Emerg Infect Dis* 2010; 16 (5): 850-2.
28. Almgren M, Atkinson R, He J, Hilding A, Hagman E, Wolk A, et al. Adenovirus-36 Is Associated with Obesity in Children and Adults in Sweden as Determined by Rapid ELISA. *Plos one* 2012; 7: e41652.
29. Shang Q, Wang H, Song Y, Wei L, Lavebratt C, Zhang F, et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: A meta-analysis involving 5739 Subjects. *Obes* 2014; 22: 895-900.
30. Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes* 2010; 34: 302-8.

31. Wang ZQ, Yu Y, Zhang XH, Floyd EZ, Cefalu WT. Human adenovirus 36 decreases fatty acid oxidation and increases de novo lipogenesis in primary cultured human skeletal muscle cells by promoting Cidec/FSP27 expression. *Int J Obes* 2010; 34 (9): 1355-64.
32. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake in fat cells. *Int J Obes* 2007; 31 (1): 87-96.
33. Pasarica M, Mashtalir N, McAllister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P, et al. Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment, differentiation, and lipid accumulation in human adipose-derived stem cells. *Stem Cells* 2008; 26 (4): 969-78.
34. Vangipuram SD, Sheel J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A Human Adenovirus Enhances Preadipocyte Differentiation. *Ob Research* 2004; 12 (5): 770-7.
35. Yoshizaki T, Maegawa H, Egawa K, Ugi S, Nishio Y, Imamura T, et al. Protein Phosphatase-2 α as a Positive Regulator of Insulin Sensitivity through Direct Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase in 3T3-L1 Adipocytes. *J Biol Chem* 2004; 279 (21): 22715-26.
36. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MK, et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *Int J Obes* 2008; 32 (3): 397-406.
37. Rathod MA, Rogers PM, Vangipuram SD, McAllister EJ, Dhurandhar NV. Adipogenic Cascade can be Induced without Adipogenic Media by a Human Adenovirus. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (4): 657-64.
38. Ponterio E, Cangemi R, Mariani S, Casella G, De Cesare A, Trovato FM, et al. Adenovirus 36 DNA in human adipose tissue. *Int J Obes* 2015; 12: 1761-4.
39. Ljungman P, Lambertenghi G, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. *Blood J* 2001; 97 (2): 388-92.
40. Rathod M, Vangipuram SD, Krishnan B, Holland TC, Dhurandhar NV. Viral mRNA expression but not DNA replication is required for lipogenic effect of human adenovirus Ad-36 in preadipocytes. *Int J Obes* 2007; 31 (1): 78-86.