

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Sarah Eliane de Matos Silva

**MECANISMOS DE ONCOGÊNESE DO *HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS 1*
(HTLV-1) NA LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO**

Belo Horizonte

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Sarah Eliane de Matos Silva

**MECANISMOS DE ONCOGÊNESE DO *HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS 1*
(HTLV-1) NA LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO**

Monografia apresentada como
requisito parcial para obtenção de
título de Especialista em
Microbiologia

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline
Gontijo de Souza

Belo Horizonte

2015

Dedico este trabalho à minha
família e à minha orientadora.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho seria impossível sem a colaboração de algumas pessoas e instituições que, de diversas formas, deram sua contribuição em diferentes etapas.

Destas, manifesto um agradecimento especial:

A minha orientadora Jaqueline Gontijo de Souza, pela dedicação, compreensão e apoio para a realização desse trabalho;

Aos funcionários, docentes e discentes do Programa de Pós-graduação em Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais, no ano de 2014;

Aos funcionários do Hospital Municipal Odilon Behrens, em especial, meu colega Wladimir Roberto, por todas as trocas de plantão realizadas nas sextas-feiras;

Aos funcionários da Escola Estadual Tito Lívio de Souza, em especial, o diretor Kássio Duarte Tudéia, pelas folgas concedidas às sextas-feiras.

Ao meu marido Juvenil, minha filha Janyne e aos demais familiares e amigos, pelo incentivo e companheirismo, imprescindíveis ao longo deste trabalho.

Finalmente, agradeço a Deus por esse ano de 2014, que me proporcionou a realização desse grande sonho: concluir um curso de pós-graduação em uma das maiores e melhores universidades do país.

Se vi mais longe do que outros é porque estava apoiado nos ombros de gigantes.

Isaack Newton

RESUMO

O câncer é o resultado final de uma série de alterações genéticas que ocorre na célula. Estas mudanças podem alterar o equilíbrio entre os mecanismos de proliferação e de morte celular programada (apoptose), promovendo, assim, a transformação celular. Agentes infecciosos, como os vírus, podem induzir o processo de oncogênese através da imortalização celular provocada pela expressão gênica viral. O *Human T-lymphotropic virus 1* (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano descrito, associado à malignidade. Esse vírus, que possui tropismo principalmente por linfócitos T CD4⁺, promove a ativação e proliferação das células infectadas, sendo que a transformação celular mediada por ele, presumivelmente, ocorre através da proliferação crônica de células T, resultando no crescimento desregulado de células infectadas e na acumulação de defeitos genéticos. Atualmente, sabe-se que a transformação de células infectadas pelo HTLV-1 para Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL) depende de vários fatores, dos quais os mais importantes são a expressão gênica viral e a condição imune do hospedeiro. Além disso, sabe-se que a expressão prolongada de duas proteínas virais, Tax e HBZ, contribui para o desenvolvimento dessa patologia no indivíduo infectado, uma vez Tax induz a proliferação permanente das células infectadas, enquanto HBZ inibe a expressão viral e dificulta o reconhecimento imunológico. Estudos recentes demonstram o importante papel da oncoproteína Tax no desenvolvimento de ATLL através da ativação de vias de sobrevivência, inibição de *checkpoints*, atenuação dos mecanismos de reparo do DNA e a indução da expressão de microRNAs com potencial oncogênico nas células hospedeiras. Apesar da maioria dos indivíduos portadores do HTLV-1 permanecer assintomática por toda a vida, verifica-se que aqueles que manifestam a doença neoplásica, apresentam uma alta taxa de letalidade, com um tempo de sobrevida médio de poucos anos. Considerando a ampla distribuição geográfica do vírus, inclusive em território brasileiro, verifica-se que uma melhor compreensão dos mecanismos de oncogênese do HTLV-1 faz-se necessária, a fim de fornecer novos alvos para o desenvolvimento de terapia viral específica, que possa ter impacto na redução do número de indivíduos infectados pelo vírus e, conseqüentemente, no número de indivíduos com manifestações de ATLL.

Palavras-chave:

HTLV-1. Leucemia. Linfoma. Célula T.

ABSTRACT

Cancer is the end result of a number of genetic changes that occur in the cell. These changes can alter the balance between the mechanisms of proliferation and programmed cell death (apoptosis), thereby promoting cell transformation. Infectious agents such as viruses, can induce the process of oncogenesis through the cell immortalization caused by viral gene expression. The *Human T-lymphotropic virus 1* (HTLV-1) was the first human retrovirus described, associated with malignancy. This virus, which has tropism mainly by CD4⁺ T lymphocytes, promotes the activation and proliferation of infected cells, and cell transformation mediated by it presumably occurs through chronic T cell proliferation resulting in unregulated growth of infected cells and accumulation of genetic damage. Currently, it is known that the transformation of cells infected with HTLV-1 for leukemia / lymphoma, adult T-cell (ATLL) depends on several factors, among which the most important are the viral gene expression and the immune status of the host. Furthermore, it is known that prolonged expression of two viral proteins, Tax and HBZ, contributes to the development of this disease in infected individuals, since the permanent Tax induces proliferation of infected cells while HBZ inhibits viral expression and makes recognition immune. Recent studies have shown the important role of Tax oncoprotein in the development of ATLL through the activation of survival pathways, inhibition of checkpoints, mitigation of DNA repair mechanisms and the induction of expression of microRNAs with oncogenic potential in host cells. Although the majority of HTLV-1 individuals remain asymptomatic throughout life, there are those that exhibit neoplastic disease have a high mortality rate, with an average survival time of a few years. Given the wide distribution of viruses, including Brazil, it is found that a better understanding of the mechanisms of oncogenesis of HTLV-1 is necessary in order to provide new targets for the development of specific viral therapy, which may have impact in reducing the number of infected individuals, and hence the number of subjects with events ATLL.

Keywords: HTLV-1. Leukemia. Lymphoma. T cell.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Funções das principais proteínas estruturais e enzimáticas do HTLV-1	26
Tabela 2 - Ocorrência, manifestações clínicas e tempo de sobrevida média das diferentes formas de apresentação de ATLL	35
Tabela 3 - Uma lista abreviada dos miRNAs do hospedeiro desregulados pela infecção do HTLV-1, os seus mRNA alvo e o subsequente efeito biológico provocado	47
Tabela 4 - Características e funções regulatórias de Tax e HBZ	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da Revisão Bibliográfica	18
Figura 2 - Mapa da distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-1 (A-G), e os principais modos de disseminação viral através do movimento de populações infectadas	21
Figura 3- Prevalência do HTLV-1 no mundo	22
Figura 4 - Desenho esquemático da estrutura e composição de uma partícula viral madura do HTLV-1	24
Figura 5 - DNA proviral do HTLV-1	25
Figura 6 - Modelo hipotético da ação de p12 e p8	29
Figura 7 - Modelo de regulação redox de células T infectadas, induzida por p13	30
Figura 8 - Ciclo de multiplicação do vírus HTLV-1	32
Figura 9 - Extermínio das células infectadas pelo HTLV-1 por células NK e T CD8 ⁺ , a partir da associação de KIRs-HLA	38
Figura 10 - O genoma viral do HTLV-1, com destaque para os elementos de resposta transcricional (TREs)	40
Figura 11 - Fluxograma dos principais efeitos biológicos de Tax que conferem o seu potencial oncogênico	41
Figura 12 - Presumíveis eventos celulares que são importantes para o desenvolvimento de ATLL	50

LISTA DE SIGLAS

AMP – Doxorrubicina, Ranimustina, Predinisona

AP – Proteína ativadora

ATLL – Leucemia/Linfoma de células T do adulto

AZT – Azidotimidina

C – Citosina

CA – Capsídeo

CCR4 – Receptor de quimiocina C-C tipo 4

CDK – Quinase dependente de ciclina

CREB – Proteína de ligação do elemento de resposta ao cAMP

CSF – Fluido cerebrospinal

CTL – Linfócito T citotóxico

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

FOXP3 – *Forkhead Box P3*

G – Guanina

GLUT-1 – Transportador de glicose tipo 1

GP – Glicoproteína

HAM/ TSP – Mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia espástica tropical

HBZ – Fator básico de zíper de leucina

HLA – Antígenos leucocitários humanos

HSPG – Proteoglicana de heparan sulfato

HTLV – *Human T- lymphotropic virus*

ICAM – Molécula de adesão intercelular

IL – Interleucina

IL-R – Receptor de Interleucina

IN – Integrase

Kb – Quilobase

KDa – Quilodalton

KIR – Receptor do tipo imunoglobulina da célula NK

LFA-1 – Antígeno associado à função linfocitária tipo 1

LTR – Terminações longas repetidas

mRNA – RNA mensageiro

miRNA – MicroRNA

MA – Matriz

MAD1 – Proteína de verificação do ponto de montagem do fuso mitótico tipo 1

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

MTOC – Centro organizador de microtúbulos

NC – Nucleocapsídeo

NFk β – Fator nuclear kappa B

NK – *Natural killer*

NRP-1 – Neuropilina tipo 1

ORF – Janela de leitura aberta

P – Proteína

PBMC – Célula mononuclear sanguínea periférica

PCR – Reação em cadeia de polimerase

PCR-RFLP – Reação em cadeia de polimerase, associada com o polimorfismo de comprimento de fragmentos obtidos por restrição enzimática de DNA

PKB – Proteína quinase B

Pro – Protease

PTLV – *Primate T-lymphotropic virus*

Rb – Proteína do retinoblastoma

RNA – Ácido Ribonucleico

RNAi – RNA de interferência

ROS – Espécies reativas de oxigênio

SIV – *Simian immunodeficiency virus*

STLV – *Simian T-lymphotropic virus*

SU – Proteína de superfície

tRNA – RNA transportador

TCL – Linfócito T citotóxico

TCR – Receptor de célula T

TGF- β – Fator transformador de crescimento beta

TM – Proteína transmembrana

TNF – Fator de necrose tumoral

TP53INP1 – Proteína nuclear induzível pela proteína tumoral p53 tipo 1

T reg – Célula T regulatória

TRE – Elemento de resposta transcricional

VCAP – Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina e Predinisona

VECP – Vindesina, Etoposida, Carboplatina e Predinisona

vCRE – Elemento de resposta ao cAMP viral

WB – *Western Blot*

Wip 1 – Fosfatase induzida por p53 tipo 1

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. RELEVÂNCIA/JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	17
3.1. Objetivo geral	17
3.2. Objetivos específicos	17
4. METODOLOGIA	18
5. HTLV-1: O PRIMEIRO RETROVÍRUS HUMANO DESCRITO	19
5.1. A origem do HTLV-1	19
5.2. Distribuição Geográfica e Epidemiológica do HTLV-1	20
5.3. Mecanismos de transmissão do HTLV-1	23
6. HTLV-1: O VÍRUS, MULTIPLICAÇÃO E ESTRUTURA GENÔMICA	24
6.1. Classificação taxonômica do HTLV-1 e estrutura da partícula viral	24
6.2. Estrutura genômica do HTLV-1 e seus produtos proteicos	25
6.3. Ciclo de multiplicação do HTLV-1	31
7. PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV-1	32
7.1. Imunopatogênese do HTLV-1 na ATLL	35
8. MECANISMOS DE ONCOGÊNESE DO HTLV-1 NA ATLL	39
8.1. A oncoproteína Tax	39
8.1.1. Ativação da sobrevivência celular e das vias de proliferação	42
8.1.2. Neutralização dos <i>checkpoints</i> celulares	43
8.1.3. Atenuação do reparo de danos ao DNA	45

8.1.4. Alterações nos microRNAs (miRNAs) com potencial oncogênico	46
8.2. A proteína HBZ	48
9. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV-1	50
10. PROFILAXIA E TRATAMENTO DE ATLL	51
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. INTRODUÇÃO

O câncer é fundamentalmente uma doença genética, que surge como consequência de mudanças patológicas na informação contida no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) (CARRILLO-INFANTE et al., 2007). A maioria das células cancerosas humanas não somente contêm muitas mutações, mas também são geneticamente instáveis (ALBERTS et al., 2011). Sabe-se que aproximadamente 10% dos casos de câncer são causados por vírus (TORTORA et al., 2012).

Uma característica marcante de todos os vírus oncogênicos é que seu material genético se integra ao DNA da célula hospedeira, replicando juntamente com os cromossomos celulares (CARRILLO-INFANTE et al., 2007). As células tumorais sofrem transformação, isto é, adquirem propriedades distintas, tornando-se menos arredondadas do que as células normais e exibindo determinadas anormalidades cromossômicas (TORTORA et al., 2012).

Entre os vírus de Ácido Ribonucleico (RNA), somente os oncovírus da família *Retroviridae* causam câncer (TORTORA et al., 2012). Os retrovírus possuem genoma de RNA, que é replicado através de um intermediário de DNA. O termo *retro* significa “para trás” e a denominação retrovírus deve-se ao fato de eles transferirem as informações de maneira reversa, de RNA para DNA (MADIGAN et al., 2010).

De acordo com Madigan e colaboradores (2010), os retrovírus são vírus envelopados, que apresentam várias proteínas no envoltório viral e, normalmente, sete proteínas internas, sendo quatro estruturais e três enzimáticas. As enzimas encontradas no vírion correspondem à transcriptase reversa, à integrase e a uma protease. O vírion também contém moléculas de tRNA celular específicas, utilizadas na replicação.

Quanto ao genoma, os retrovírus possuem duas moléculas idênticas de RNA de fita simples de sentido positivo (+). Além disso, todos contêm os seguintes genes, arranjados na mesma ordem: *gag*, que codifica proteínas estruturais; *pol*, que codifica a transcriptase reversa e integrase; *env*, que codifica proteínas do envelope e *pro*, que codifica a protease viral. Alguns retrovírus, como o *Human T-lymphotropic virus* (HTLV), apresentam um quarto gene à jusante ao gene *env*, envolvido na transformação celular e no câncer. As repetições terminais são essenciais ao processo de multiplicação viral (MADIGAN et al., 2010).

O HTLV-1 infecta vários tipos celulares, porém a população de células T CD4⁺ é a mais afetada em indivíduos que desenvolvem a Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL) (MIYAZATO & MATSUOKA, 2014). A transformação celular mediada por esse vírus presumivelmente ocorre através da proliferação crônica de células T, resultando no crescimento desregulado de células infectadas e na acumulação de defeitos genéticos (NICOT et al., 2000). Segundo Qayyum e Choi (2014), a transformação de células infectadas pelo HTLV-1 para ATLL depende de vários fatores, dos quais os mais importantes são os genes codificados pelo vírus e a condição imune do hospedeiro.

Considerando a ampla distribuição geográfica do vírus, bem como a alta letalidade de indivíduos que desenvolvem a ATLL, verifica-se a necessidade de novos estudos que elucidem os mecanismos de transformação celular mediados pelo HTLV-1. Dessa forma, este trabalho irá descrever os principais aspectos relacionados à biologia, epidemiologia e oncogênese viral, além do diagnóstico, profilaxia e tratamento de ATLL.

2. RELEVÂNCIA/JUSTIFICATIVA

Após quase 35 anos da descoberta do primeiro retrovírus humano, o *Human T-lymphotropic virus 1* (HTLV-1), o conhecimento científico sobre a imunopatogênese desse vírus ainda é limitado. Apesar de ocorrer em várias regiões do mundo, o HTLV-1 apresenta-se endêmico nos seguintes locais: Ilhas Caribenhas, sudoeste do Japão, África e América do Sul, sendo que no Brasil, estimativas apontam que o número de indivíduos infectados se aproxime de 2,5 milhões.

Estudos mostram que desordens neurológicas e um aumento na taxa de doenças infecciosas e linfoproliferativas estão relacionados à infecção pelo HTLV-1, embora grande parte dos portadores desse vírus permaneça assintomática. No entanto, a ausência de sintomas associada ao desconhecimento da infecção inibe a adoção de medidas de prevenção e controle do vírus.

As implicações incertas do prognóstico para pessoas infectadas pelo HTLV-1 e suas formas de transmissão constituem um problema de saúde pública, principalmente em áreas consideradas endêmicas para esse vírus. Considerando o potencial oncogênico do HTLV-1, através da atividade de suas proteínas regulatórias; bem como o péssimo prognóstico dos indivíduos que desenvolvem a Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL), verifica-se a necessidade de novos estudos que elucidem os mecanismos de transformação celular promovidos pela infecção viral, a fim de subsidiar a adoção de medidas profiláticas e terapêuticas eficazes referentes a esta morbidade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

O presente trabalho possui como objetivo geral realizar uma revisão bibliográfica descrevendo os principais aspectos da Leucemia/Linfoma de células T do Adulto (ATLL), enfatizando os principais mecanismos de oncogênese do *Human T-lymphotropic virus 1* (HTLV-1).

3.2. Objetivos específicos

- Pontuar a origem e epidemiologia da infecção pelo HTLV-1 no Brasil e no mundo;
- Descrever sobre o vírus, seu ciclo de multiplicação e suas formas de transmissão;
- Descrever as principais patologias associadas ao HTLV-1, enfatizando a Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto;
- Descrever os principais mecanismos de transformação celular envolvidos na patogênese da Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto, enfatizando as proteínas Tax e HBZ;
- Descrever as metodologias mais utilizadas para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1;
- Descrever as principais estratégias profiláticas e terapêuticas aplicáveis na Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto.

4. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho baseado em pesquisa exploratória, com obtenção de dados a partir de uma revisão bibliográfica. A metodologia foi realizada através das seguintes etapas: Coleta de Material Bibliográfico; Análise Preliminar e Análise Final das fontes de dados.

Na primeira etapa, foram realizadas coletas de materiais bibliográficos com intuito de reunir informações pertinentes, que deram embasamento teórico a este trabalho. De início, o levantamento foi feito em bibliotecas de Universidades e em alguns sites como: Pubmed; Periódicos Capes; Google acadêmico; Scielo; *Science Direct*; *Web of Science*; *Nature Publishing Group* e *Scopus*. Para isso, foram selecionadas algumas palavras-chave (HTLV-1; Leukemia; Lymphoma; T cell) que direcionaram a busca pelas informações.

Posteriormente foi realizada uma seleção entre o material coletado, descartando os que não eram pertinentes ao trabalho. Após análise do material selecionado, foi feita uma segunda triagem, na qual foi verificado se o conteúdo dos mesmos agregava aos objetivos do trabalho. Os casos positivos foram utilizados para compor o trabalho e estão citados na referência bibliográfica, os negativos foram excluídos (FIGURA 01).

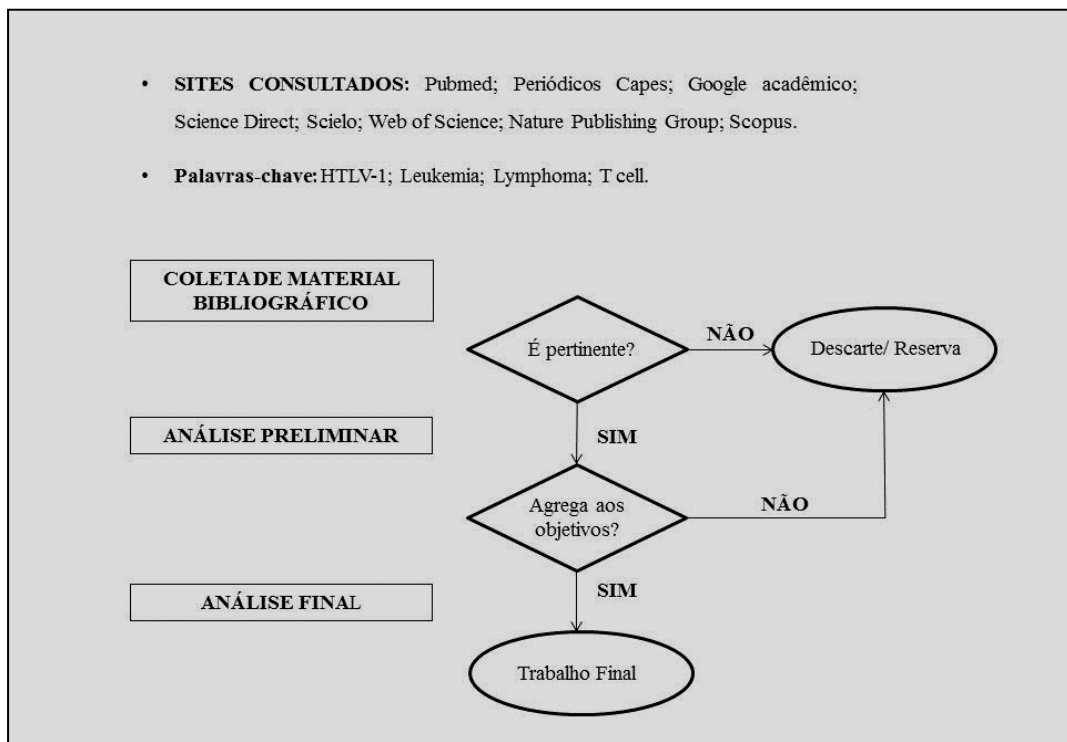


Figura 1 – Fluxograma da Revisão Bibliográfica

5. HTLV-1: O PRIMEIRO RETROVÍRUS HUMANO DESCRITO

Previamente à descoberta do *Human T-lymphotropic virus 1*, vírus de RNA classificados morfológicamente como tipo C, já eram associados com leucemias, linfomas e sarcomas em muitas espécies de animais (POIESZ et al., 1980). Após a detecção e isolamento de retrovírus tipo C em primatas não humanos do Novo e Velho mundo, as hipóteses da existência de vírus similares, causadores de leucemias em humanos, foram fortalecidas (GALLAGHER & GALLO, 1975).

O HTLV-1 foi descoberto nos Estados Unidos da América (EUA) em 1979 e publicado em 1980 (GALLO, 2005). Foi o primeiro retrovírus humano descrito, isolado a partir do sangue periférico de um paciente com linfoma cutâneo de células T (POIESZ et al., 1980). Logo após a descoberta e associação do HTLV-1 com a Leucemia de células T (ATLL), vários pesquisadores americanos e japoneses iniciaram estudos para obter informações sobre a origem do vírus, distribuição geográfica e modos de transmissão (GESSAIN & CASSAR, 2012).

5.1. A origem do HTLV-1

Os vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e 2 foram descobertos no início dos anos 80 (HTLV-1 e HTLV-2) (GALLO, 2005). Em 2005, dois novos tipos, o HTLV-3 e HTLV-4, foram identificados na África Central, em indivíduos saudáveis que mantinham como atividade habitual a caça de animais selvagens, incluindo primatas não humanos (CALATTINI et al., 2005; GESSAIN et al., 2013).

De acordo com Gessain e colaboradores (2013), os primatas não humanos são considerados fontes prováveis de vírus, que podem infectar os seres humanos e, assim, representam uma ameaça significativa para a população humana. Paralelamente, verifica-se a capacidade de alguns retrovírus, como *Simian immunodeficiency virus* (SIV) e o *Simian T-lymphotropic virus* (STLV) de realizar transmissão interespecífica, através da adaptação e disseminação em novos hospedeiros (LOCATELLI & PEETERS, 2012).

Resultados obtidos a partir de análises filogenéticas sugerem que os diferentes tipos de HTLV originaram a partir da transmissão zoonótica entre macacos e seres humanos dos

STLV, pertencentes ao grupo dos *Primate T-lymphotropic virus* (PTLV) (GESSAIN & CASSAR, 2012). Considerando que todos os PTLV conhecidos foram encontrados no Continente Africano, admite-se que a origem do HTLV-1 tenha ocorrido na África, através de um longo período de evolução do STLV-1 em seus hospedeiros humanos (WOLFE et al., 2005; VERDONK et al., 2007).

5.2. Distribuição Geográfica e Epidemiológica do HTLV-1

Apesar da estabilidade genética apresentada pelos HTLV, polimorfismos de sequências nucleotídicas presentes no genoma, em especial na região de terminações longas repetidas (LTR - *Long Terminal Repeats*), têm permitido as genotipagens e análises evolutivas dos HTLV (GESSAIN et al., 2013). De acordo com Gessain e Cassar (2012), a partir de isolados de todo o mundo, foi possível identificar quatro grandes subtipos geográficos (genótipos) do HTLV-1, sendo eles: o subtipo A, também conhecido como cosmopolita; os subtipos B e D, presentes na África Central e o subtipo C, da região Australo-Melanésia. Um número limitado de amostras, também encontradas na África Central, pertence aos subtipos E, F e G (FIGURA 2).

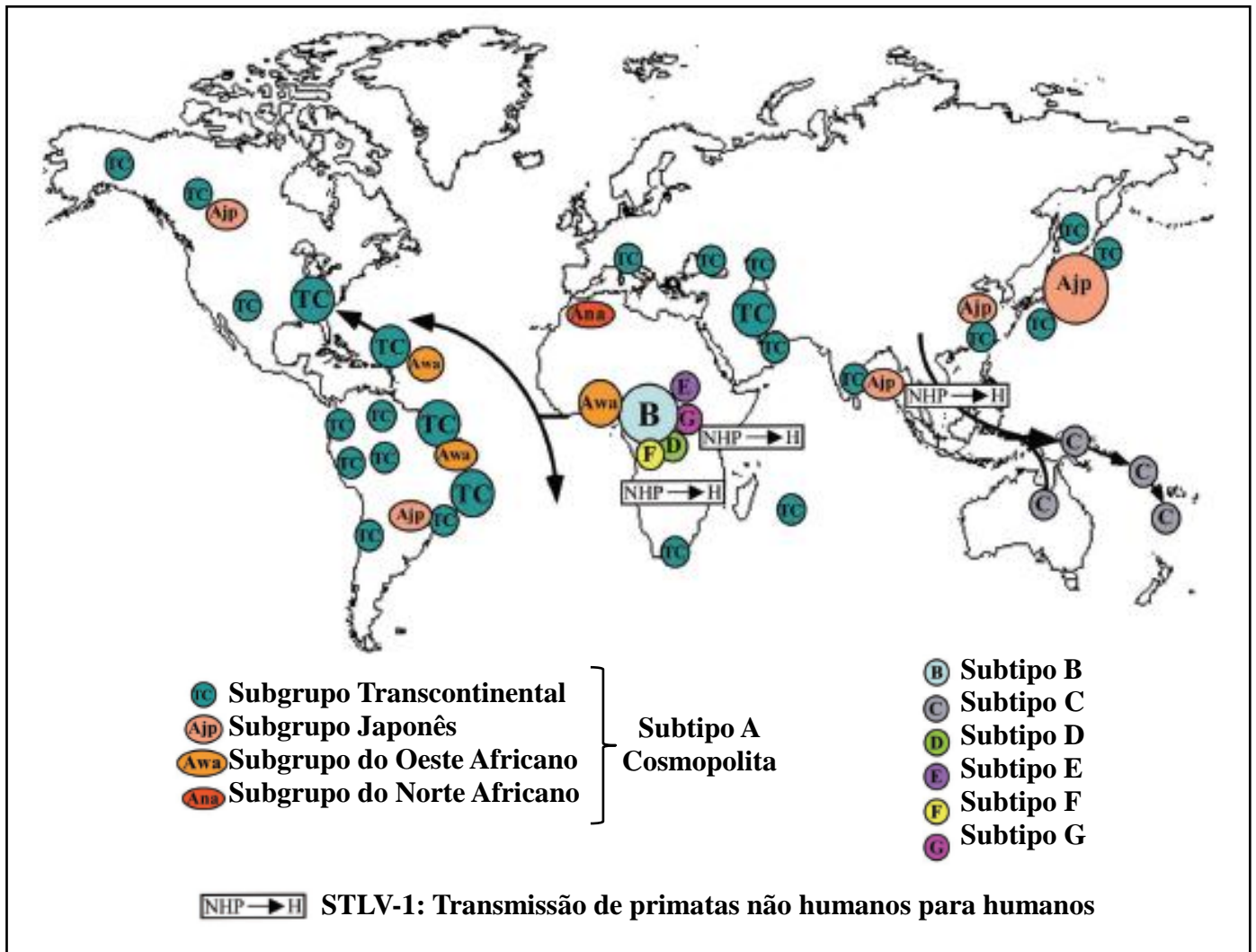


Figura 2 – Mapa da distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-1 (A-G), e os principais modos de disseminação viral através do movimento de populações infectadas (setas)

Fonte: Adaptado de Gessain e Cassar (2012)

Ainda segundo o autor, o subtipo A é o mais difundido, abrangendo quatro subgrupos: transcontinental, japonês, oeste africano e norte africano. É endêmico nas seguintes regiões: Japão, Caribe, América Central e do Sul, Norte e Oeste da África, bem como no Oriente Médio. Considerando que a variabilidade de sequências provirais dentro desse subtipo é muito baixa, presume-se que tenha ocorrido uma disseminação relativamente recente deste genótipo de um ancestral comum (PROIETTI et al., 2005). Dessa forma, as migrações humanas voluntárias e forçadas ocorridas no último século, devido às viagens de descoberta europeias e ao comércio e tráfico de escravos, respectivamente, podem explicar a natureza cosmopolita desse subtipo (YANAGIHARA et al., 1995).

Já o subtipo C é o mais divergente, refletindo um longo período de evolução (pelo menos muitos milênios), que ocorreu em populações isoladas, que habitavam diferentes ilhas na região do Oceano Pacífico (GESSAIN & CASSAR, 2012). O aparecimento desse subtipo em seres humanos, fortaleceu ainda mais a hipótese de transmissão inter-específica do vírus linfotrópico de células T de símios tipo 1 (STLV-1) entre macacos infectados e seres humanos (YANAGIHARA et al., 1995; LOCATELLI & PEETERS, 2012).

De acordo com Gessain e Cassar (2012), o HTLV-1 não é um vírus ubíquo, uma vez que regiões de alta endemicidade frequentemente estão próximas de áreas onde o vírus é praticamente ausente. Atualmente, o número exato de indivíduos soropositivos para o HTLV-1 é desconhecido, porém estima-se que aproximadamente 5 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo inteiro, sendo as principais áreas endêmicas: Caribe, sudoeste do Japão, África e América do Sul (GESSAIN & CASSAR, 2012; MIYAZATO & MATSUOKA, 2014) (FIGURA 3). De acordo com Mello e colaboradores (2014), o Brasil é, sem dúvida, uma área endêmica para o vírus, uma vez que ele está presente em todos os estados onde foi pesquisado, com prevalências variadas; sendo que a mais elevada ocorre no estado da Bahia (GALVÃO-CASTRO et al., 1997). A estimativa é de que existam aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas no país (ROMANELLI et al., 2010).

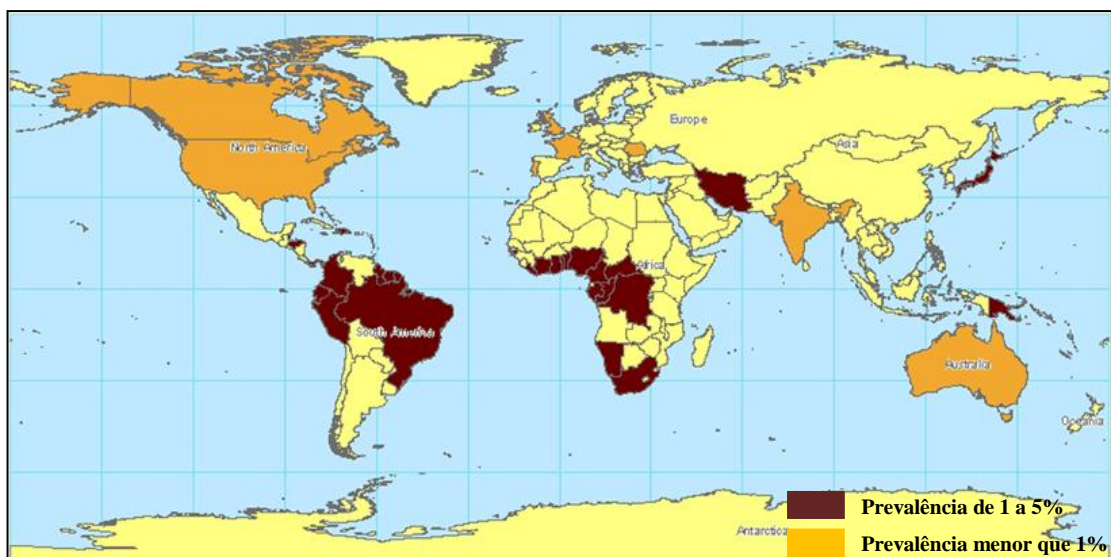


Figura 3 – Prevalência do HTLV-1 no mundo

Em marrom escuro, estão representadas as áreas endêmicas (prevalência de 1 a 5% em algumas populações) e, em bege, as áreas com baixa prevalência (menor que 1%).

Fonte: Adaptado de Proietti e colaboradores (2005)

De acordo com Proietti e colaboradores (2005), as taxas de soroprevalência diferem conforme a região geográfica, a composição sócio-demográfica da população estudada e os comportamentos de risco individuais. Considerando que a maioria dos estudos epidemiológicos para o HTLV-1 são realizados em doadores de sangue ou em grupos selecionados como, por exemplo, mulheres grávidas, pacientes com doenças neurológicas ou hematológicas, parentes de indivíduos infectados, nativos de populações isoladas, usuários de drogas ou profissionais do sexo; verifica-se que as estimativas atuais podem estar subestimadas, uma vez que esses dados certamente não são representativos da população geral (PROIETTI et al., 2005).

Diversos estudos demonstram que a prevalência viral também está diretamente relacionada à idade e ao sexo do portador, aumentando progressivamente com a idade, especialmente entre as mulheres (MANNIS & BLATTNER, 1991; CATALAN-SOARES et al., 2001; GESSAIN & CASSAR, 2012). Além disso, o vírus foi associado a áreas com os piores índices de posição socioeconômica, em indivíduos com baixos níveis de renda e escolaridade (DOURADO et al., 2003).

O fato do vírus se apresentar de forma endêmica em grupos raciais distintos, como africanos e japoneses, parece refletir a tendência de agrupamento da infecção e não uma predisposição genética para adquirir o vírus. O fator genético, contudo, parece ser importante no desenvolvimento de patologias, uma vez que aproximadamente 90% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 permanecem portadores assintomáticos durante toda a vida (GONÇALVES et al., 2010; GILLET et al., 2011).

5. 3. Mecanismos de transmissão do HTLV-1

Três mecanismos de transmissão do HTLV-1 têm sido demonstrados, sendo eles: transmissão vertical, em que a mãe infecta o filho, principalmente devido a um período de amamentação prolongado (LI et al., 2004); transmissão sexual, principalmente do indivíduo masculino para o feminino (ROUCOUX et al., 2005); e transmissão parenteral, a partir do recebimento de produtos sanguíneos contaminados, contendo linfócitos infectados com o HTLV-1 (LIMA et al., 2013). A infecção pelo HTLV-1 também ocorre em usuários de drogas injetáveis que compartilham seringas e agulhas contaminadas, porém em menor grau do que no HTLV-2 (MURPHY et al., 1999; BITTENCOURT & FARRÉ, 2008; MIYAZATO & MATSUOKA, 2014). No organismo do indivíduo infectado, a formação de sinapses virais

promove a transmissão intercelular do HTLV-1, através do contato direto entre células T infectadas com células T não infectadas (LAIRMORE et al., 2012).

6. HTLV-1: O VÍRUS, MULTIPLICAÇÃO E ESTRUTURA GENÔMICA

6.1. Classificação taxonômica do HTLV-1 e estrutura da partícula viral

O HTLV-1 pertence à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus* (INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2014). Apresenta-se como um vírus envelopado esférico, medindo aproximadamente 100 nm de diâmetro e com estrutura morfológica similar à de outros retrovírus (VERDONCK et al., 2007). O virion é circundado por um envelope de bicamada proteolipídica, originado da célula hospedeira, que contém proteínas de superfície (SU) ancoradas por proteínas transmembrana (TM). O interior do envelope possui a camada matriz, que ajuda a organizar os componentes virais na membrana celular interna; e o capsídeo icosaédrico ou cerne, que protege as duas fitas de RNA viral, além de algumas proteínas, como as proteínas do nucleocapsídeo, integrases e transcriptases reversas (FIGURA 4). O conjunto formado pelo capsídeo e nucleocapsídeo denomina-se *complexo ribonucleoproteico* (LAIRMORE et al., 2012).

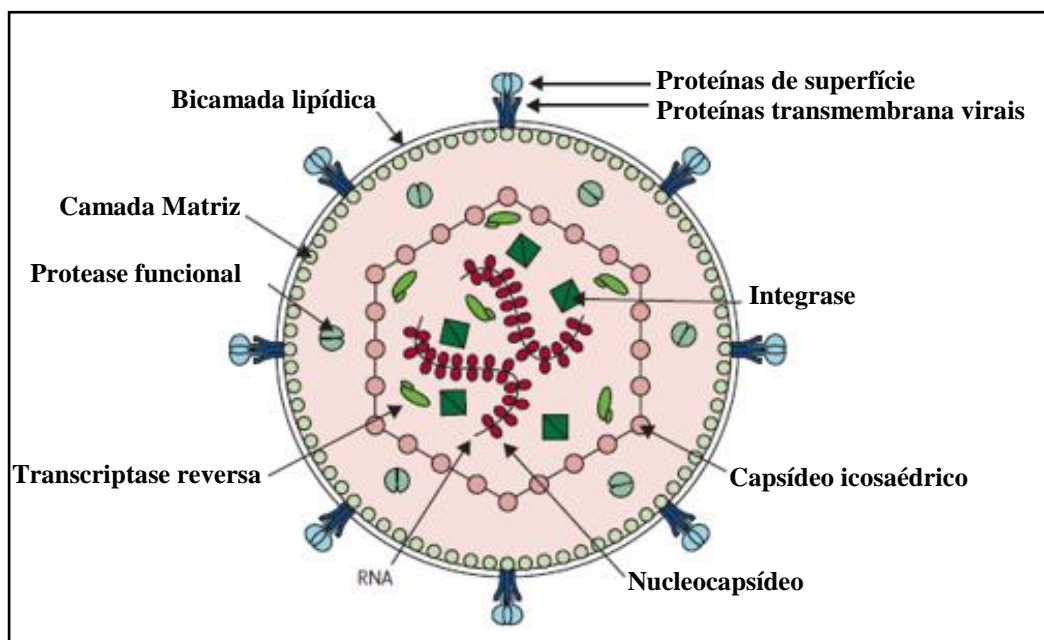


Figura 4 – Desenho esquemático da estrutura e composição de uma partícula viral madura do HTLV-1

Fonte: Adaptado de Verdonck *et al.* (2007)

6.2. Estrutura genômica do HTLV-1 e seus produtos proteicos

O HTLV-1 apresenta uma organização genômica similar aos outros retrovírus, possuindo um RNA dimérico, caracterizado por duas fitas simples de sentido positivo, contendo 8507 nucleotídeos (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2014); além dos genes estruturais *gag*, *pol* e *env* e das regiões de repetições longas terminais (LTR) próximas às extremidades 3' e 5', que contém os elementos de atuação *cis*, essenciais para a expressão dos genes virais: sítios de ligação do fator de transcrição, sítios de início e término da transcrição, poliadenilação e locais de processamento (KOBAYASHI et al., 1984; BOXUS & WILLEMS, 2009). Além destes componentes, o provírus do HTLV-1 possui uma sequência entre *env* e LTR 3', denominada como região pX, que codifica vários genes regulatórios e acessórios, envolvidos no controle da expressão gênica proviral e na proliferação das células infectadas (GAUDRAY et al., 2002; BARBEAU et al., 2013; COOK et al., 2013; SATOU & MATSUOKA, 2013) (FIGURA 5).

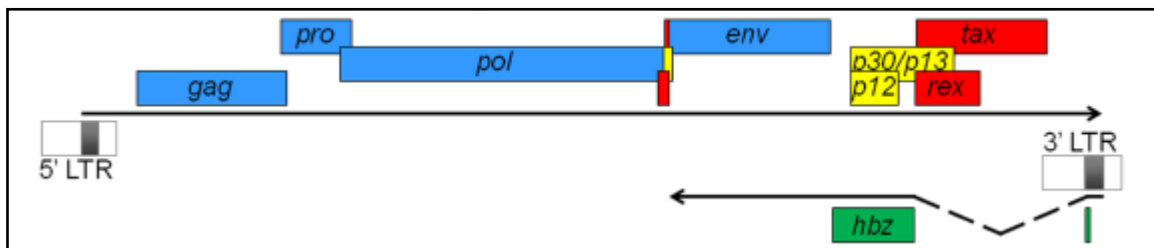


Figura 5 – DNA proviral do HTLV-1

Fonte: Adaptado de Barbeau e colaboradores (2013)

O genoma do HTLV-1 codifica proteínas estruturais, regulatórias e acessórias; além de enzimas necessárias para o ciclo de multiplicação viral. Lairmore e colaboradores (2012), afirmam que as principais proteínas estruturais incluem as do nucleocapsídeo (NC), capsídeo (CA) e matriz (MA), sendo que todas são codificadas pelo gene *gag*. O gene *env* codifica as proteínas responsáveis pela ligação e fusão nas membranas celulares durante a entrada viral, sendo elas: as proteínas de superfície (SU) e as proteínas transmembrana (TM). Os componentes enzimáticos do HTLV-1 incluem a integrase (IN), a transcriptase reversa (TR) e a protease (pro) (TABELA 1).

Tabela 1 – Funções das principais proteínas estruturais e enzimáticas do HTLV-1

Proteínas e Glicoproteínas do HTLV-1	Funções
Proteínas do envelope (codificadas por <i>env</i>)	
Glicoproteína de superfície (gp46)	Liga-se ao receptor celular do hospedeiro
Proteína transmembrana (gp21)	Ancora as proteínas de superfície ao vírus
Proteínas estruturais (codificadas por <i>gag</i>)	
Camada matriz (p19)	Organiza os componentes virais na membrana celular interna
Capsídeo (p24)	Protege o RNA viral e as proteínas (cerne)
Nucleocapsídeo (p15)	Ligação das proteínas ao ácido nucleico
Proteínas funcionais (codificadas por <i>pol</i>)	
Protease (p14)	Cliva as poliproteínas em componentes funcionais
Transcriptase reversa (p95)	Converte o RNA fita simples em DNA fita dupla
Integrase	Facilita a inserção do provirus no DNA da célula hospedeira

Fonte: Adaptado de Verdonck e colaboradores (2007)

Como um retrovírus complexo, o HTLV-1 utiliza processamentos alternativos e códons de iniciação interna para produzir várias proteínas regulatórias e acessórias, codificadas por quatro janelas de leitura abertas (ORF - *open reading frames*) localizadas, predominantemente, na região pX do genoma viral (ALBRECHT & LAIRMORE, 2002). As proteínas regulatórias expressas pelo vírus são Tax, Rex e HBZ, enquanto as principais acessórias são representadas por p8, p12, p13, p21 e p30 (BAYDOUN et al., 2011; YASUNAGA & MATSUOKA, 2011).

De acordo com Chan e colaboradores (2013), o entendimento dos mecanismos pelos quais o vírus expressa os seus produtos proteicos provirais pode fornecer novas estratégias para a prevenção e controle de doenças associadas à infecção pelo HTLV-1. Dessa forma, a seguir, serão apresentadas, resumidamente, as principais funções das proteínas supracitadas, sendo que em alguns casos, estas funções ainda não estão completamente esclarecidas.

A expressão gênica do HTLV-1 é regulada por dois fatores de transativação codificados pela região pX: Rex (p27) e Tax (p40), sendo que o primeiro representa um

ativador pós-transcricional, enquanto o segundo, um ativador transcricional (BAYDOUN et al., 2009). Rex é uma fosfoproteína nuclear, que induz a expressão de proteínas virais estruturais e enzimáticas dos genes *gag*, *pol*, *env* e *pro*. No entanto, ela também pode atuar como um regulador negativo indireto da transcrição viral, suprimindo a expressão de proteínas regulatórias, como Tax, além da própria Rex (HIDAKA et al., 1988). Dessa forma, verifica-se que Rex atua na regulação dos níveis de RNA genômico citoplasmático e, conseqüentemente, na expressão de produtos gênicos fundamentais para a produção da progênie viral (BALLAUN et al., 1991).

Um estudo realizado por Ye e colaboradores (2003), demonstrou que a proteína Rex é essencial para a replicação viral eficiente, contribuindo para a propagação e persistência do HTLV-1 *in vivo*, porém é dispensável para a transformação celular *in vitro*. Já um estudo recente, realizado por Bai e colaboradores (2012), sugere que Rex também pode estimular a expressão de Tax através da exportação nuclear-citoplasmática do mRNA Tax/Rex, dependente de vias mais complexas do que as previstas anteriormente. Logo, verifica-se que a participação dessa proteína no processo de transformação/imortalização celular ainda não está suficientemente esclarecida.

Durante muitos anos, as investigações sobre a imunopatogênese mediada pelo HTLV-1 focaram em Tax, uma oncoproteína viral, que ativa muitos genes celulares através da sua ligação com grupos de fatores de transcrição e coativadores, ocasionando a transformação celular. Entretanto, estudos recentes têm identificado que outra proteína regulatória, fator básico de zíper de leucina (HBZ – *basic leucine zipper fator*), também possui um papel importante no desenvolvimento de ATLL (MATSUOKA & JEANG, 2011).

A proteína Tax do HTLV-1 é predominantemente uma fosfoproteína nuclear, com uma pequena quantidade distribuída no citoplasma das células hospedeiras (ALEFANTIS et al., 2003). De acordo com Grassmann e colaboradores (2005), essa proteína é essencial para a multiplicação viral e para o início da transformação maligna, que conduz ao desenvolvimento de ATLL. Dessa forma, no subítem 8.1 deste trabalho, será realizada uma descrição mais detalhada de Tax, bem como dos mecanismos de oncogênese relacionados à sua expressão.

Com relação à proteína HBZ, sabe-se que é uma proteína codificada pela fita negativa do provírus, que está envolvida na regulação da transcrição gênica viral e na proliferação de células T (ZHAO et al., 2011). De acordo com Zhao e Matsuoka (2012), o gene dessa

proteína é constitutivamente expresso em células de ATLL, ao contrário de Tax, que frequentemente é inativado por modificações epigenéticas ou pela deleção de 5' LTR. Devido à sua significativa contribuição na indução da leucemogênese, mais detalhes sobre essa proteína do HTLV-1 serão vistos no subitem 8.2 desse trabalho.

As proteínas acessórias do HTLV-1 exercem função crítica durante a replicação viral, uma vez que são reguladoras essenciais da interação vírus-hospedeiro, durante a infecção natural (ALBRECHT & LAIRMORE, 2002). Inicialmente, p12, codificada pela ORF-1 do genoma viral, é uma proteína de membrana altamente hidrofóbica, constituída por 99 aminoácidos, expressada pelas células de ATLL. Localiza-se no retículo endoplasmático e nos compartimentos de Golgi.

De acordo com Fukumoto e colaboradores (2009), essa proteína viral pode contribuir para a sobrevivência e proliferação das células infectadas no hospedeiro, através da interação e interferência nos receptores de diferentes compartimentos celulares, como por exemplo: as cadeias do receptor de interleucina 2 (IL-2R), a cadeia pesada do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC- I), além da calreticulina e calnexina.

De acordo com Prooyen e colaboradores (2010), p12 pode ser clivada no retículo endoplasmático para gerar p8, uma proteína associada à membrana com função contrastante, que é recrutada como sítio de contato entre a célula apresentadora de antígeno e os linfócitos T para a formação de sinapses imunológicas.

No entanto, segundo Malbec e colaboradores (2011), presume-se que p8 também pode contribuir para a persistência do HTLV-1 no hospedeiro infectado, uma vez que essa proteína promove a baixa produção viral, através da redução da sinalização proximal via receptores de células T (TCR - *T cell receptor*); a evasão do reconhecimento imunológico pelas células NK e T CD8⁺ devido ao fato de induzir a redução da expressão de MHC-1 na superfície celular e de causar a anergia da célula infectada; além de ocasionar o recrutamento de células não infectadas, a partir da indução da expressão do antígeno de agrupamento de linfócitos (LFA-1 - *lymphocyte function-associated antigen-1*).

Outra função importante de p8 trata-se da capacidade dessa proteína de promover a formação de conduítes celulares, permitindo a rápida transferência do vírus e da própria p8 em células-alvo (FIGURA 6).

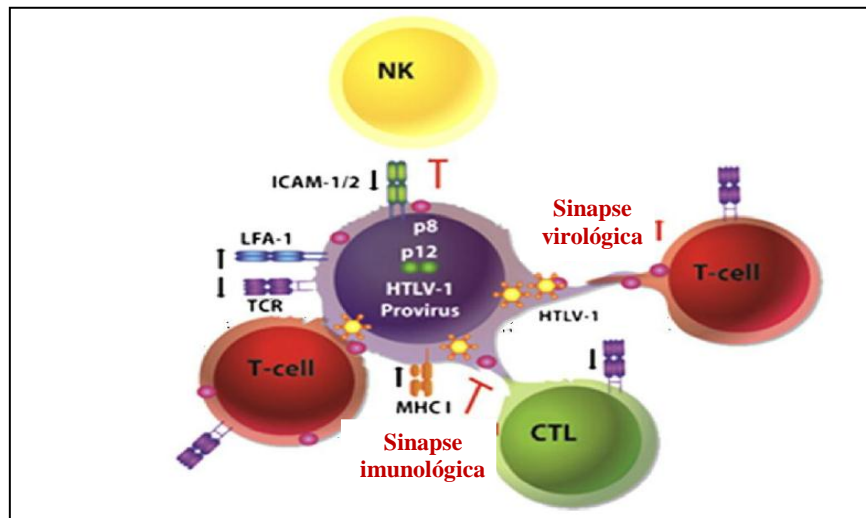


Figura 6 – Modelo hipotético da ação de p12 e p8

Fonte: Adaptado de Malbec e colaboradores (2011)

De acordo com D'Agostino e colaboradores (2005), p13 representa uma proteína acessória do HTLV-1, codificada pela ORF-2 do genoma viral, que possui 87 aminoácidos. Localiza-se nas membranas internas mitocondriais. Funcionalmente, a expressão dessa proteína altera a morfologia mitocondrial, interferindo no potencial de suas membranas internas, sugerindo, assim, uma participação na indução da apoptose celular (CIMINALE et al., 1999). Apesar das suas funções ainda não serem totalmente esclarecidas, estudos demonstram que essa proteína viral pode estar relacionada com o controle dos principais processos regulados pela sinalização do íon cálcio, como a ativação e morte de células T (BIASIOTTO et al., 2010).

De acordo com Silic-Benussi e colaboradores (2010), essa proteína também pode induzir o aumento do número de células infectadas “normais”, em detrimento das células com fenótipo transformado, através do controle da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS - *reactive oxygen specie*) mitocondriais, também chamado de regulação redox, que induz a apoptose de células transformadas (FIGURA 7). Logo, é possível inferir que através desse mecanismo, p13 pode favorecer a persistência do vírus no hospedeiro por longos períodos (SILIC-BENUSSI et al., 2010).

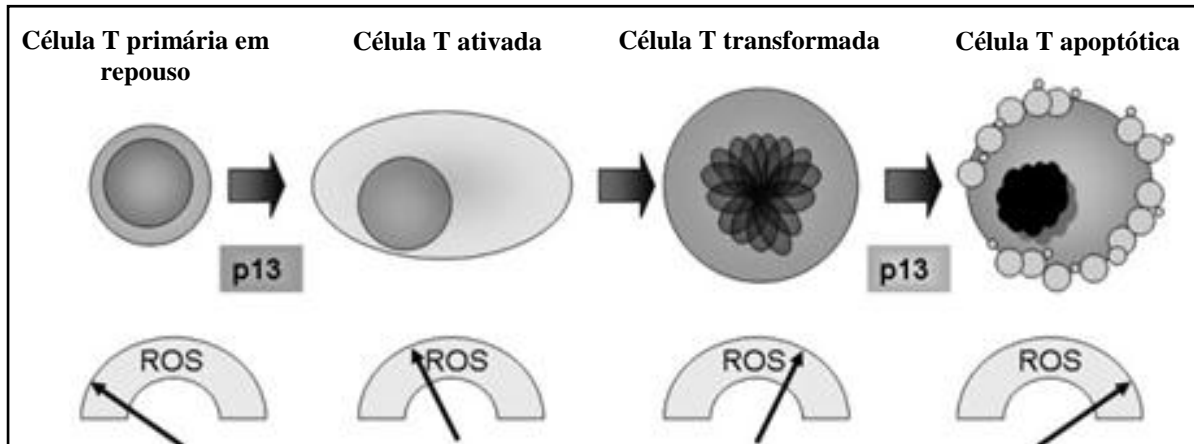


Figura 7 – Modelo de regulação redox de células T infectadas, induzida por p13

Fonte: Adaptado de Silic-Benussi e colaboradores (2010)

Considerando que a produção de ROS mitocondrial foi considerada um importante mecanismo de controle do destino das células infectadas pelo HTLV-1, sugere-se que a manipulação das funções mitocondriais e de sinalização por ROS representam pontos-chave de convergência das estratégias de replicação do vírus no tumor (RUSTIN, 2002; SILIC-BENUSSI et al., 2010). Dessa forma, verifica-se que esses achados fornecem subsídios para explicar por que a transformação causada pelo vírus ocorre com uma frequência muito baixa, e depois de várias décadas.

A proteína p21, codificada pela ORF I do genoma viral, localiza-se no retículo endoplasmático e nos compartimentos de Golgi das células infectadas pelo HTLV-1 (ALBRECHT & LAIRMORE, 2002). De acordo com Akita e colaboradores (2005), presume-se que essa proteína desempenhe um importante papel na infectividade viral, através da regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular, modulada pela sinalização do fator nuclear kappa B (NF κ B).

Finalmente, com relação à p30, sabe-se que é uma proteína codificada pela ORF II do genoma viral, localizada no núcleo celular, que pode promover o acúmulo de mutações genéticas, através da interferência nos mecanismos de reparo do DNA (BAYDOUN et al., 2011). Além disso, segundo Albrecht e Lairmore (2002), essa proteína pode atuar como moduladora transcricional, reduzindo a expressão de determinados genes virais. Dessa forma, verifica-se que p30 promove um menor reconhecimento imune das células infectadas e, conseqüentemente, favorece a persistência viral.

6.3. Ciclo de multiplicação do HTLV-1

Sabe-se que o HTLV-1 possui tropismo principalmente pelos linfócitos T CD4⁺, porém já foi comprovado que esse vírus possui a capacidade de infectar outras células como, por exemplo, linfócitos T CD8⁺, células dendríticas, macrófagos, linfócitos B, células nervosas e células progenitoras hematopoiéticas (KOYANAGI et al., 1993; MARTINS et al., 2012). Considerando a grande variedade de tipos celulares passíveis de infecção pelo HTLV-1, presume-se que o receptor para o vírus seja comumente expressado em todas essas células (MATSUOKA & JEANG, 2011).

Estudos recentes apontam três proteínas responsáveis pela interação entre o envelope do HTLV-1 e a membrana celular, sendo elas: Transportador de Glicose 1 (GLUT-1 – *Glucose Transporter 1*), Proteoglicanas de Heparan-Sulfato (HSPG – *Heparan Sulfate Proteoglycans*) e Neuropilina 1 (NRP-1 – *Neuropilin-1*) (JONES et al., 2005; GHEZ et al., 2006; YASUNAGA & MATSUOKA, 2011). Dessa forma, verifica-se que a entrada do HTLV-1 na célula-alvo ocorre através da ligação da glicoproteína de superfície do envelope viral (gp 46) aos receptores específicos da superfície celular; permitindo, assim, que a glicoproteína transmembrana (gp 21) inicie o processo de fusão das membranas celular e viral (NATH et al., 2003; KUO et al., 2011).

O HTLV-1 apresenta um ciclo de multiplicação típico dos retrovírus, caracterizado pelas seguintes etapas: interação das proteínas de superfície do envelope viral com receptores celulares; fusão da partícula viral com a membrana celular e desnudamento do cerne viral; transcrição reversa da fita positiva do RNA viral em DNA; integração do DNA proviral no DNA genômico da célula hospedeira; transcrição e processamento do provírus para formação de mRNAs; tradução das proteínas virais; montagem e brotamento das partículas virais imaturas a partir da membrana celular; processamento proteolítico das proteínas do capsídeo, levando à maturação das partículas virais e formação de vírions (MARTINS et al., 2012) (FIGURA 8).

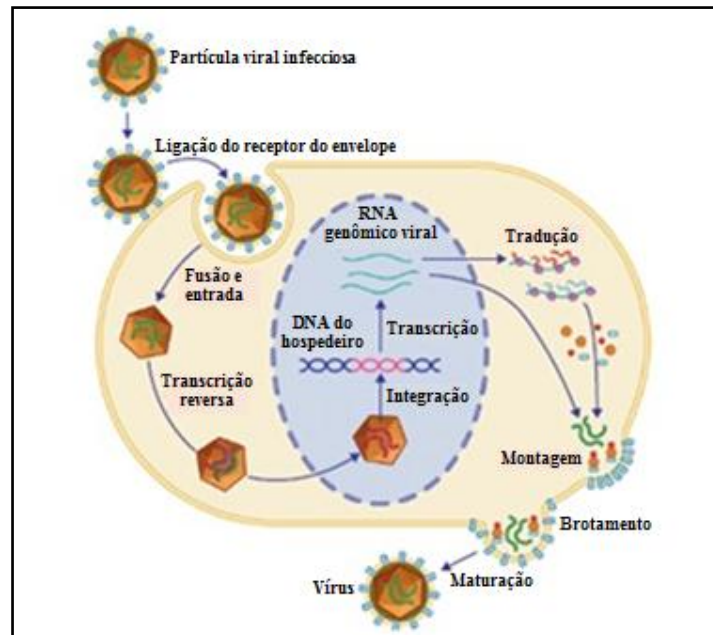


Figura 8 – Ciclo de multiplicação do vírus HTLV-1

Fonte: Adaptado de Laimore e colaboradores (2012)

7. PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

De acordo com Tezuka e colaboradores (2014), o entendimento das doenças associadas ao HTLV-1 é limitado pela falta de modelos animais apropriados e inacessibilidade de tecidos do sistema nervoso central humano. Segundo Hajj e colaboradores (2012), os principais modelos animais utilizados em pesquisas sobre o HTLV-1 são: primatas, coelhos, ratos e, mais recentemente, camundongos xenotransplantados, humanizados ou transgênicos; sendo que estes últimos têm revolucionado o estudo de diversos retrovírus, incluindo o HTLV-1, possibilitando a manipulação de genes do hospedeiro, a verificação de possibilidades de se evitar a infecção, além de favorecer a execução de testes para o tratamento de doenças associadas ao vírus.

Atualmente, sabe-se que as patologias associadas à infecção pelo HTLV-1 ocorrem, na maioria das vezes, após prolongados períodos em que os indivíduos permanecem assintomáticos, sendo as mais comuns: a Mielopatia Associada ao HTLV-1/ Paraparesia

Espástica Tropical (HAM/TSP – *HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*) e a Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL- *T-cell leukemia/lymphoma*) (COOK et al., 2013); sendo que para ambas ainda não existe cura ou vacinas disponíveis (JIM et al., 2010). De acordo com Lairmore e Franchini (2007), estima-se que, aproximadamente, 3 a 5% dos indivíduos infectados pelo vírus desenvolvam uma dessas patologias ao longo do tempo.

A HAM/TSP é uma doença incapacitante, de evolução lenta e progressiva, provocada pela inflamação e destruição celular de neurônios motores, envolvendo, sobretudo, a medula espinhal (JIN et al.; 2010; LAIRMORE et al., 2012). Atualmente, sabe-se que a invasão medular por células T infectadas com o HTLV-1 desencadeia uma forte resposta vírus-específica, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas. Conseqüentemente, o indivíduo infectado pode desenvolver uma inflamação linfocítica crônica, que resulta em lesões teciduais locais.

De acordo com Saito (2013), a HAM/TSP pode ocorrer tanto em indivíduos infectados por via vertical, quanto pelo contato sexual, uso de drogas intravenosas, transfusão de hemocomponentes contaminados, entre outros. A idade média de início é de 43, 8 anos; sendo mais comum em mulheres do que em homens (NAKAGAWA et al., 1995). Saito e Banghan (2012) destacam os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de HAM/TSP: fatores genéticos do hospedeiro, genótipo do HTLV-1 e seu sítio de integração genômica.

Segundo Yamano e Sato (2012) essa patologia pode provocar distúrbios motores, sensoriais ou autônomos como, por exemplo, mielopatia persistente, paraparesia espática, parestesia de membros inferiores, além de disfunção sexual, vesical e/ou gastrointestinal.

Segundo Takenouchi e colaboradores (2003) a progressão clínica de HAM/TSP relaciona-se com o aumento da carga proviral, principalmente em células do fluido cérebro-espinhal (CSF- *cerebrospinal fluid*) e em células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC - *peripheral blood mononuclear cells*) dos indivíduos infectados pelo HTLV-1. De acordo com Saito e Bangham (2012), o período inicial da infecção pelo HTLV-1 até o surgimento de HAM/TSP pode variar de meses a décadas, porém em um menor tempo do que para o início de ATLL.

A Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL), originalmente descrita por Uchiyama e colaboradores em 1977, é uma desordem linfoproliferativa de células T CD4⁺ maduras, causada pelo HTLV-1, que ocorre em aproximadamente 5% dos indivíduos infectados (GILLET et al., 2011; JABBOUR et al., 2011). Foi relatado por Yamagushi e

colaboradores (1990) que a idade média de início da doença é 56 anos, sugerindo um longo período de infecção latente (MURPHY et al., 1989). De acordo com Cook e colaboradores (2014), ainda não se sabe por que uma minoria de pessoas desenvolve a doença maligna, tipicamente décadas após a infecção assintomática, enquanto a maioria dos indivíduos portadores do HTLV-1 permanece saudável por toda a vida.

De acordo com Bittencourt e Farré (2008), a ATLL constitui uma doença neoplásica grave, que não responde à quimioterapia e é, geralmente, fatal. Ocorre quase que exclusivamente em adultos, sendo que alguns casos em crianças já foram descritos (POMBO DE OLIVEIRA et al., 1990). De acordo com Matutes (2007), ainda não é conhecido se a predisposição genética desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença. No entanto, ATLL familiar já foi documentada em países como Japão, Estados Unidos da América e Inglaterra (MATUTES et al., 1995).

Segundo a classificação de Shimoyama (1991), essa patologia pode se apresentar em quatro formas distintas: latente, crônica, aguda ou leucêmica e linfomatosa, sendo as duas últimas mais frequentes e com um menor tempo de sobrevida média (RATNER, 2005; RATNER et al., 2009) (TABELA 2). A ATLL possui um péssimo prognóstico, uma vez que é uma doença incurável, refratária à poliquimioterapia atualmente disponível (YAMADA et al., 2001). De acordo com Yamagishi e Watanabe (2012), o desconhecimento da base molecular completa da doença, conduz à falta de orientação molecular no tratamento.

Tabela 2 - Ocorrência, manifestações clínicas e tempo de sobrevida média das diferentes formas de apresentação de ATLL

Classificação de ATLL	Ocorrência	Manifestações Clínicas	Tempo de sobrevida média
Latente	5%	Contagem de leucócitos normal, com menos de 3% de linfócitos atípicos. Presença de lesões cutâneas.	5 anos
Crônica	15%	Linfocitose. Lesões de pele, fígado, pulmões e linfadenopatia.	2 anos
Linfomatosa	20%	Linfoma de células T não Hodgkin, sem comprometimento sanguíneo e da medula óssea. Contagem de leucócitos normal, com 1% ou menos de linfócitos atípicos. Predomina comprometimento cutâneo e linfadenopatia. Pode ocorrer acometimento primário do sistema nervoso central.	0.5 - 2 anos
Aguda ou Leucêmica	60%	Leucemia de células T, com hipercalemia, lesões ósseas líticas, linfadenopatia, comprometimento visceral ou leptomeníngeo e infecções oportunistas.	0.5 - 2 anos

Fonte: Adaptado de Ratner (2005); Ratner e colaboradores (2009)

Além da HAM/TSP e ATLL, uma variedade de condições inflamatórias crônicas imune-mediadas têm sido relacionadas com a infecção pelo HTLV-1, sendo elas: dermatites, lesões oculares, artropatias e polimiosites (NOBRE et al., 2005; LAIRMORE et al., 2012; SOUZA et al., 2012). Adicionalmente, outras complicações infecciosas como, por exemplo, strongiloidíase, escabiose, hanseníase e tuberculose podem ocorrer em indivíduos infectados pelo vírus (VERDONCK et al., 2007; TATTERMUSCH & BANGHAM, 2012). No entanto, de acordo com Cook e colaboradores (2013), a maioria dos indivíduos infectados permanece como portador assintomático por toda a vida.

7.1. Imunopatogênese do HTLV-1 na ATLL

A imunopatogênese do HTLV-1 é intrigante, uma vez que a sua persistência em linfócitos CD4⁺ determina uma interação prolongada entre o vírus e o sistema imune, o que

pode resultar em um amplo espectro de doenças associadas (LAIRMORE et al., 2012). Os mecanismos pelos quais o vírus causa essa diversidade de patologias ainda não estão completamente esclarecidos, bem como não se sabe por que a doença ocorre normalmente décadas após a infecção inicial e afeta menos de 10% dos indivíduos portadores (BANGHAM & OSAME, 2005; COOK et al., 2013).

Considerando que nenhum genótipo viral foi associado a qualquer doença em particular (FURUKAWA et al., 2000); e que a força da resposta de células T do hospedeiro contra o vírus difere entre as patologias, presume-se que tanto a resposta imune inata, quanto a adquirida, controlam o estado das células infectadas pelo vírus e podem ser determinantes importantes no desenvolvimento de doenças mediadas pelo HTLV-1 (KANNAGI et al., 2012).

Estudos recentes têm apontado diferentes subpopulações de linfócitos T CD4⁺, as quais podem ser divididas em duas categorias principais: células T efectoras e células T regulatórias (T reg) (SATOU et al., 2012). As células T efectoras induzem a ativação das respostas imunes através da secreção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto as células T regulatórias, caracterizadas pela expressão da molécula CD25⁺ e do fator nuclear FoxP3, induzem a supressão das células T efectoras, bloqueando a ativação e a função destes linfócitos, sendo, assim, importantes no controle da resposta imunológica a antígenos próprios e não próprios (CAMPBELL & ZIEGLER, 2007; SOJKA et al., 2008). Interessantemente, Satou e Matsuoka (2013) propuseram que o HTLV-1 infecta preferencialmente células T reg FoxP3⁺ e que a transformação das células infectadas ocorre frequentemente, mas não exclusivamente, nesse tipo celular.

De acordo com Melo e Carvalho (2009), os trabalhos sobre células T regulatórias nas neoplasias malignas sugerem que o aumento na atividade destas células associa-se a uma resposta prejudicada na imunidade anti-tumoral, uma vez que promove a co-estimulação deficiente das células T CD4⁺ sobre as células T CD8⁺, bem como alteração na citotoxicidade mediada por células NK contra os antígenos tumorais, sendo que uma das formas de inibição das células T regulatórias sobre as células efectoras da imunidade tumoral é a liberação das citocinas IL-10 e TGF- β (TAAMS et al., 2006).

De acordo com Richardson e colaboradores (1990), o provírus do HTLV-1 é frequentemente detectado em células T efectoras/de memória e células T regulatórias, sendo

capaz de induzir a proliferação celular através de condução mitótica (GESSAIN et al., 1992; WATTEL et al., 1996). De acordo com Satou e colaboradores (2012), o HTLV-1 possui uma estratégia proliferativa característica, uma vez que ele aumenta o seu número de cópias não pela produção vigorosa de partículas virais livres de células mas, principalmente, pela proliferação das células hospedeiras infectadas, as quais contêm o provírus integrado no seu genoma.

Dessa forma, durante a infecção primária, o vírus tem um período de replicação ativa pela ação da transcriptase reversa, mas as proliferações subsequentes ocorrem, principalmente, através da expansão clonal das células infectadas ou através da formação de sinapses virais, que consiste na transmissão do genoma viral a partir do contato direto entre uma célula infectada com uma não infectada (IGAKURA et al., 2003; VERDONCK et al., 2007; PIQUE & JONES, 2012; COOK et al., 2013; KOMAROVA & WODARZ, 2013). Portanto, o HTLV-1 apresenta baixo nível de variação genética intra-individual, ao contrário de outros retrovírus (MARTINS et al., 2012).

A expressão das proteínas do HTLV-1 induz a resposta imune do hospedeiro para eliminar o vírus, a qual inclui produção de anticorpos e ativação de células NK e T CD8⁺ contra os antígenos virais (KANNAGI et al., 1991; COOK et al., 2013). Estudos demonstram que a resposta provocada pelos linfócitos T citotóxicos CD8⁺ (CTL - *cytotoxic T lymphocyte*) representa um significativo determinante da saída da infecção pelo HTLV-1, uma vez que essas células limitam a carga proviral e o risco de doenças associadas ao vírus (BANGHAM & OSAME, 2005; BANGHAM, 2009). No entanto, segundo Satou (2012), tem sido relatado que a resposta dessas células reduz, porém não elimina o vírus completamente, contribuindo, assim, para o estabelecimento da infecção persistente na maioria dos indivíduos infectados.

De acordo com Cook e colaboradores (2013), os principais determinantes da imunidade protetora contra o HTLV-1 são os alelos HLA (*Human Leukocyte Antigens*) classe I, presentes na superfície das células infectadas; além do genótipo KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*), composto por uma família de receptores inatos expressos, principalmente, nas células NK e T CD8⁺; sendo que as associações KIR-HLA são responsáveis pelo direcionamento da ação dessas células efetoras para o extermínio dos linfócitos T ativados, infectados pelo vírus (FIGURA 9).

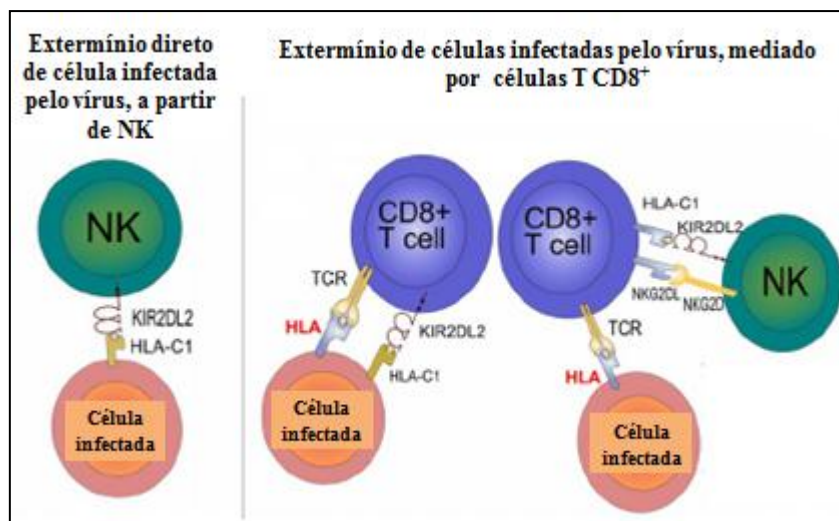


Figura 9 – Extermínio das células infectadas pelo HTLV-1 por células NK e T CD8⁺, a partir da associação de KIR -HLA

Fonte: Adaptado de Cook e colaboradores (2013)

De acordo com Kannagi e colaboradores (2012), as respostas de células T específicas para o HTLV-1 desempenham papéis críticos nas defesas anti-virais e anti-tumorais do hospedeiro, sendo que alguns indivíduos portadores do vírus apresentam, na fase assintomática, perda seletiva ou anergia de células T específicas para o HTLV-1. Essa condição também é observada em pacientes com ATLL e pode, portanto, ser um fator de risco subjacente para a doença, em combinação com cargas provirais elevadas (SASAKI et al., 2010).

Curiosamente, tem sido observado que as respostas específicas de CTL são ativadas em indivíduos que possuem HAM/TSP, mas não em indivíduos com ATLL (TAKAMORI et al., 2011; KANNAGI et al., 2012). Além disso, Satou (2012) relata que nas células de ATLL foram observadas não somente uma alta frequência de células T regulatórias, mas também uma variação inter-individual nos níveis de expressão de FOXP3, um fator transcricional importante na manutenção funcional dessas células.

Estudos moleculares têm demonstrado que a leucemogênese de ATLL pode estar relacionada a várias alterações no ambiente intracelular, genéticas e epigenéticas, as quais levam à ativação espontânea das células infectadas (ARIMA et al., 1991; IWANAGA et al., 2010; GHEZELDASHT et al., 2013). Atualmente, sabe-se que a proteína *Tax* é responsável por esta ativação, através do fator de transcrição nuclear NFκB. As células ativadas também

transcrevem a interleucina-2 (IL-2) e o receptor de interleucina-2 (IL-2R), que conduzem à proliferação celular, sobretudo de linfócitos T (SOUZA et al., 2012).

Além de Tax, o gene viral HBZ, expresso constitutivamente nas células hospedeiras, também contribui para a proliferação das células infectadas, além de desregular a diferenciação e função dos linfócitos CD4⁺, contribuindo para a patogênese das doenças inflamatórias crônicas e, sobretudo, de ATLL (SATO et al., 2006; SATO et al., 2011). Dessa forma, a seguir, serão descritos os principais mecanismos de transformação celular envolvidos na patogênese da Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto, enfatizando as proteínas Tax e HBZ.

8. MECANISMOS DE ONCOGÊNESE DO HTLV-1 NA ATLL

Apesar de possuir um genoma relativamente pequeno (9 Kb), o HTLV-1 expressa vários produtos gênicos, a partir da utilização de eventos complexos de processamento do seu mRNA (KORALNIK et al., 1993). Além dos genes estruturais e enzimáticos, o genoma do HTLV-1 codifica a região pX, a qual, através de processamento alternativo, gera várias proteínas acessórias e regulatórias, sendo que Tax e HBZ são as que possuem maior importância na persistência viral e patogênese, presumivelmente, através da estimulação do aumento do número de células infectadas, na presença de uma forte vigilância imunológica (BOXUS & WILLEMS, 2009).

8.1. A oncoproteína Tax

Desde 1985, numerosos estudos têm identificado alterações celulares, induzidas principalmente por Tax, que sinalizam a infecção pelo HTLV-1 (YAMAGISHI & WATANABE, 2012). A proteína Tax, codificada pela região pX do HTLV-1, é composta por 353 aminoácidos (40 kDa) e contém um número de domínios significativo, que permite-lhe interagir com inúmeros fatores celulares afetando, assim, um grande número de produtos e funções celulares.

Curiosamente, a localização de Tax na célula hospedeira determina a sua função, uma vez que no núcleo, essa proteína participa da ativação transcricional; no citoplasma, participa

da manipulação das vias celulares do hospedeiro e extracelularmente, contribui para a neuropatogênese do HTLV-1 (CURRER et al., 2012). De acordo com Pelopenese e colaboradores (2009) modificações pós-traducionais são importantes para a manutenção funcional dessa proteína viral, sendo elas: fosforilação, ubiquitinação e acetilação.

Atualmente, sabe-se que a transativação mediada por Tax depende principalmente da sua ligação bem sucedida ao elemento de resposta viral cAMP (vCRE - *viral cAMP response elements*), à proteína de ligação do elemento de resposta cAMP (CREB - *cAMP response element-binding protein*) e à proteína de ligação a CREB (CBP) ou p300, formando um complexo proteico capaz de interagir com os elementos de resposta transcripcional (TRE - *Transcriptional response elements*), principalmente TRE-1, cujo domínio B é o mais importante, pois contém cinco dos oito pares de bases que constituem o cAMP (vCRE), local em que se inicia a transcrição do promotor viral por Tax (CURRER et al., 2012) (FIGURA 10).

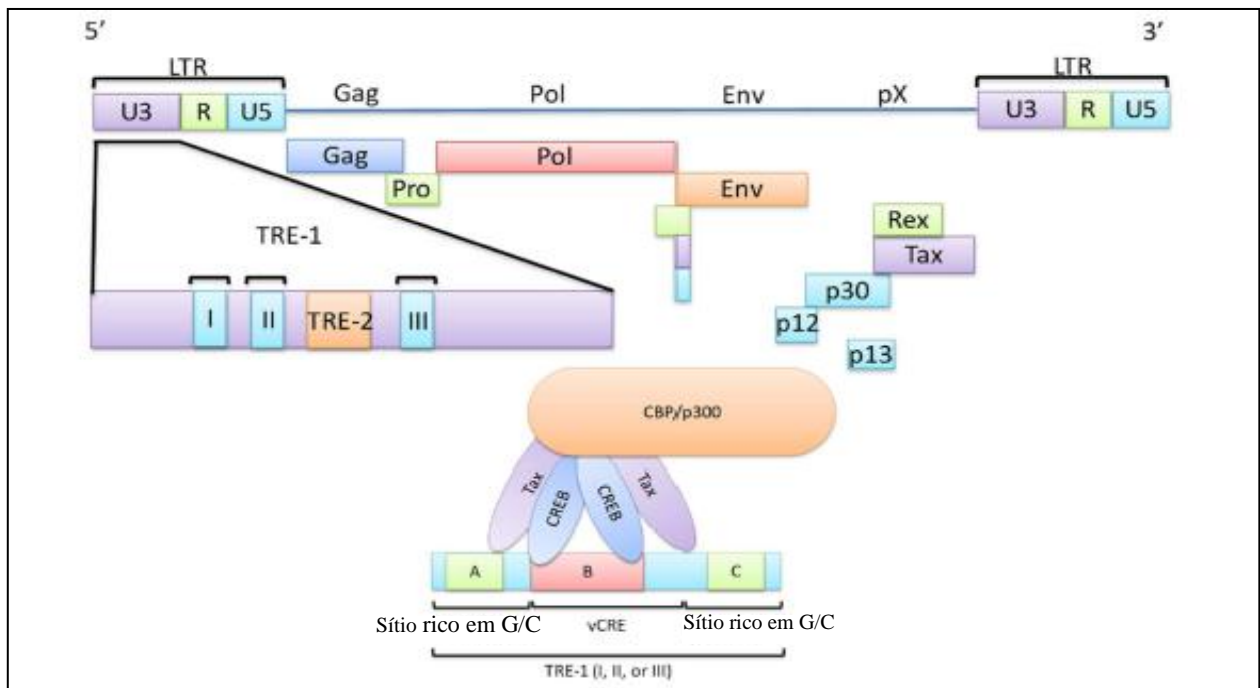


Figura 10 – O genoma viral do HTLV-1, com destaque para os elementos de resposta transcripcional (TRE)

Fonte: CURRER e colaboradores (2012)

Apesar da proliferação de linfócitos T ser altamente regulada, a proteína Tax do HTLV-1 desenvolveu numerosos mecanismos para subverter este controle e induzir a

proliferação de células T na ausência de sinais apropriados (GATZA et al., 2003). Localizada predominantemente no núcleo da célula hospedeira, Tax representa uma oncoproteína codificada pelo HTLV-1, que confere sobrevivência e propriedades proliferativas às células infectadas (SMITH & GREENE, 1992; MATSUOKA & JEANG, 2011). Além disso, é capaz de anular a senescência celular, levando à imortalização e, em última análise, à instabilidade genômica e transformação celular (YASUNAGA & MATSUOKA, 2007; PELOPENESE et al., 2009; CHENG et al., 2012; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2014).

Numerosos estudos têm estabelecido que a expressão da oncoproteína viral, Tax, é necessária e suficiente para levar à transformação celular, uma vez que ela promove o aumento das taxas de mutação, além de causar outros efeitos deletérios no genoma do hospedeiro (MARRIOT & SEMMES, 2005; DAYARAM et al., 2013). Entre os principais efeitos da instabilidade genômica causada por Tax, destacam-se: a liberação dos controles de verificação de ponto (*checkpoints*) do ciclo celular e a inibição das vias de reparo do DNA celular (MARRIOT & SEMMES, 2005) (FIGURA 11).



Figura 11 - Fluxograma dos principais efeitos biológicos de Tax que conferem o seu potencial oncogênico

Fonte: Adaptado de Tabakin-Fix e colaboradores (2006)

A seguir, serão detalhadas as principais propriedades biológicas de Tax compatíveis com o potencial transformante em células humanas.

8.1.1. Ativação da sobrevivência celular e das vias de proliferação

A morte celular programada (apoptose) representa um dos principais mecanismos efetores das células NK e CTL para eliminar as células infectadas por vírus e malignas. De acordo com Ghezeldasht e colaboradores (2013), o efeito da infecção pelo HTLV-1 nesse mecanismo ainda é pouco esclarecido, porém presume-se que a proteína Tax seja responsável pela inibição da apoptose através da supressão de p53 (item 8.1.2), bem como pela estimulação das vias sinalizadoras de sobrevivência celular.

Considerando que as células infectadas pelo HTLV-1 precisam escapar da apoptose e dar início à proliferação como um prelúdio para a imortalização e transformação, verifica-se a importância das vias Akt e fator nuclear kappa B (NF κ B), uma vez que estas representam grandes rotas de pró-sobrevivência celular ativadas por Tax (TAYLOR & NICOT, 2008; MATSUOKA & JEANG, 2011; FUENTES-GONZÁLEZ et al., 2013).

Akt, também conhecida como proteína quinase B (PKB), representa uma quinase treonina-serina, ativada por P13K, através de sítios específicos de fosforilação (PELOPENESE & JEANG, 2006). Em resposta a fatores de crescimento e outros estímulos extracelulares, essa proteína regula funções celulares normais, incluindo o metabolismo de nutrientes, crescimento celular, apoptose e sobrevivência (KANE & WEISS, 2003). No entanto, de acordo com Osaki e colaboradores (2004), a ativação de Akt/PKB também ocorre devido à indução da expressão de fatores de transcrição como o complexo ativador de proteína, AP-1, em vários cânceres humanos altamente invasivos. Em células de ATLL, foi demonstrado que AP-1 torna-se ativo constitutivamente, contribuindo, assim, para a proliferação celular e transformação (MORI et al., 2000; PELOPENESE & JEANG, 2006).

Outro mecanismo que tem sido associado com a malignização e sinalização anti-apoptótica em células infectadas pelo HTLV-1 é a ativação de NF κ B por Akt/PKB ativada (JEONG et al., 2005; MATSUOKA & JEANG, 2011). A família de fatores de transcrição NF κ B é essencial para a ativação de linfócitos T e, portanto, tem um papel importante na imunidade do hospedeiro. Além disso, participa da regulação de diversos processos biológicos, incluindo o crescimento e sobrevivência de células T (XIAO & FU, 2011).

Segundo Hayden e colaboradores (2006), a sinalização desregulada de NF κ B pode ser observada em condições patológicas, tais como em inflamações crônicas, doenças auto-imunes e oncogênese.

De acordo com Sun e Yamaoka (2005), complexos latentes de NF κ B podem ser ativados por estímulos imunes diversos, tais como antígenos, citocinas ou componentes microbianos. Em condições normais, os sinais mediadores da ativação de NF κ B em células T, bem como na maioria dos outros tipos de células, são transitórios (CURRER et al., 2012). No entanto, a maioria das células cancerosas apresenta desregulação dessa via, muitas vezes apresentando um estado de ativação constitutiva. Esta ativação é observada em células infectadas pelo HTLV-1, células T transformadas, bem como em células de ATLL, devido, principalmente, ao estímulo mediado por Tax de ambas as vias, canônica e não canônica, de NF κ B (RUBEN et al., 1988; YOSHIDA, 2001; PELOPENESE & JEANG, 2006).

Segundo Currer e colaboradores (2012), a ativação de NF κ B, mediada por Tax, ocorre através de múltiplas interações com proteínas celulares. Dessa forma, Tax promove a robustez da via, induzindo a super-expressão de proteínas NF κ B, citocinas estimulatórias e receptores, bem como, prevenindo o término da via. De acordo com Boxus e Willens (2009), Tax estimula a expressão das seguintes citocinas e receptores: interleucina 2 (IL-2)/receptor de interleucina 2 (IL-2R), IL9, IL13, IL15/IL15R; além dos membros da família de receptores do fator de necrose tumoral (TNF).

Assim, Tax fornece sinais estimulatórios que promovem a proliferação celular, bem como o início e manutenção da transformação maligna (SUN & YAMAOKA, 2005). Além disso, pode causar a desregulação do processo autofágico, promovendo instabilidade genômica e acúmulo de oncoproteínas mutantes nas células, facilitando, dessa forma, o crescimento tumoral (CHENG et al., 2012; CIMINALE et al., 2014).

8.1.2. Neutralização dos *checkpoints* celulares

A proliferação celular aberrante é fisiologicamente impedida por uma multiplicidade de funções dos pontos de verificação (*checkpoints*) celulares, sendo que a proteína p53 destaca-se como a principal (MATSUOKA & JEANG, 2011). De acordo com Tabakin-Fix e colaboradores (2006), a proteína celular p53 possui 393 aminoácidos, que incluem quatro domínios funcionais: domínio de transativação N-terminal, que se liga aos co-ativadores

p300/CBP (CREB- proteína de ligação) e ao fator associado ao p300/CBP (p/CAF), que são necessários para a função de transcrição de p53; domínio de ligação ao DNA central, que é responsável pela ligação de p53 à uma sequência específica do DNA; o domínio de tetramerização e o domínio C-terminal, que é responsável pela localização nuclear de p53.

P53 representa um fator de transcrição celular sequência-específico que aumenta a expressão de um grande número de genes, cujos produtos são necessários para a progressão do ciclo celular, diferenciação, reparo do DNA e apoptose (KOUTSODONTIS et al., 2005). Além disso, p53 é capaz de se ligar fisicamente a outras proteínas regulatórias e anular ou modificar as suas atividades funcionais (ABRAMOVITCH & WERNER, 2003).

Segundo Pise-Masison e colaboradores (2005), p53 é uma importante proteína supressora de tumor, que regula as respostas das células de mamíferos ao stress e aos danos do DNA, por meio da ativação da transcrição de genes, além de induzir à parada do ciclo celular, mecanismos de reparo do DNA, apoptose, senescência e angiogênese. Curiosamente, mutações que inativam essa proteína são frequentes em células de ATLL, apesar de ocorrerem com uma frequência menor do que em outros tumores humanos (YASUNAGA & MATSUOKA, 2007; ZANE et al., 2012). No entanto, na ausência de mutações genéticas, o mecanismo de *checkpoint* de p53 pode ser funcionalmente inativado em células infectadas pelo HTLV-1 através da proteína Tax (TABAKIN-FIX et al., 2006; ZANE et al., 2012).

De acordo com Matusuoka e Jeang (2011), os mecanismos pelos quais a proteína p53 é inativada por Tax permanecem pouco esclarecidos, porém presume-se que fosfatases celulares, como a Wip1, sejam utilizadas. Ohsugi e colaboradores (2013) demonstraram, através do seu trabalho com camundongos, que o declínio da função de p53, induzido por Tax, precede a ativação de NFκβ durante a progressão da doença. Logo, presume-se que a inibição de p53 representa o primeiro passo para o início de ATLL e que a ativação de NFκβ ocorra em estágios posteriores.

De acordo com Curren e colaboradores (2012), a proteína do retinoblastoma (Rb) também representa uma proteína supressora de tumor inativada por Tax, através da fosforilação induzida pela atividade da proteína viral. Adicionalmente, Tax também possui a capacidade de promover a degradação proteossômica de Rb nas células infectadas pelo HTLV-1 (KEHN et al., 2005).

Ao interromper *checkpoints* celulares, Tax previne a morte celular programada e promove a proliferação das células infectadas (CURRER et al., 2012). A partir da interação com proteínas celulares, Tax modula efetivamente a taxa de transição entre vários estágios do ciclo celular. Especificamente, Tax é apta a interromper a transição G1/S, provavelmente devido à interação direta do seu domínio amino-terminal com quinases dependentes de ciclina (CDK - *cyclins dependents kinases*) como, por exemplo, CDK4 e CDK6 (YANG et al., 2011). Além disso, essa proteína viral pode desregular, de forma acelerada, a fase S e a transição mitótica, podendo resultar em erros ao longo do ciclo celular, capazes de promover a transformação das células infectadas pelo HTLV-1 (CURRER et al., 2012).

De acordo com Afonso e colaboradores (2007), Tax localiza-se nos centrossomos celulares durante a fase M, atuando como centro organizador de microtúbulos (MTOC – *microtubule organizing center*) e, conseqüentemente, participando de funções como segregação cromossômica, divisão e desenvolvimento celular, além de suporte intracelular. Dessa forma, estudos demonstram que Tax pode desempenhar um papel fundamental no surgimento de anormalidades cromossômicas como, por exemplo, aneuploidias (PUMFERY et al., 2006; YASUNAGA & JEANG, 2009).

De acordo com Jin e colaboradores (1998), a interferência no *checkpoint* mitótico em células de ATLL ocorre mecanicamente, através da ligação de Tax à proteína celular MAD1, levando à inativação das proteínas SAC (*Spindle Assembly Checkpoint*), responsáveis pela fidelidade da segregação cromossômica durante o processo mitótico. Dessa forma, a perda de função dessas proteínas pode contribuir para a tumorigênese em células infectadas pelo HTLV-1 (KASAI et al., 2002, IWANAGA et al., 2007).

8.1.3. Atenuação do reparo de danos ao DNA

A progressão do ciclo celular e reparo do DNA são processos intimamente ligados, que envolvem a sobreposição de múltiplas vias, responsáveis por assegurar uma herança livre de erros no material genético (SANCAR et al., 2004). Se uma célula apresenta grande dano ao DNA, que não pode ser reparado, ela irá sofrer apoptose ou entrar em um estado de senescência replicativa (PRIOR & MARRIOTT, 2013). De acordo com Myiake e colaboradores (1999), Tax interfere nos mecanismos de reparo do DNA da célula infectada pelo HTLV-1, modulando as funções de enzimas-chave de reparo e interrompendo as

respostas ao dano do material genético, resultando no aumento da frequência de mutação nas células que expressam essa proteína viral.

Danos ao DNA induzidos por Tax se encontram bem documentados na literatura (MAJONE et al., 2005). Inicialmente, a presença de DNA celular danificado ocorre devido à duas causas distintas. Na primeira, a oncoproteína pode atenuar a sensibilidade de detecção de erros pelas proteínas *checkpoint* e reparatórias; enquanto, na segunda, a oncoproteína pode provocar lesões diretamente no DNA da célula hospedeira (MATSUOKA & JEANG, 2011).

Estudos demonstram que Tax contribui para a ocorrência de danos clastogênicos nas células infectadas pelo HTLV-1 através da repressão da enzima celular DNA polimerase B, que possui função de reparo através da excisão de bases nitrogenadas; além de suprimir a expressão de genes de reparo do DNA humano por excisão nucleotídica (PHILPOTT & BUEHRING, 1999; LEMOINE et al., 2000; MORIMOTO et al., 2005). Adicionalmente, já foi demonstrado que Tax promove uma inativação efetiva do eixo ATM/CHK2, com envolvimento de diversos fatores de reparo a jusante (RAMADAN et al., 2008).

Dessa forma, a inativação de proteínas de detecção de danos e de reparo ao DNA por Tax, promove o acúmulo de lesões ambientais, que poderiam ter sido reparadas previamente na ausência dessa proteína viral (MATSUOKA & JEANG, 2011). Além de provocar a persistência de lesões genéticas, Tax também pode induzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que pode favorecer diretamente a danificação do DNA (KINJO et al., 2010).

8.1.4. Alterações nos microRNAs (miRNAs) com potencial oncogênico

A atual compreensão da dinâmica de miRNA dentro de uma célula saudável indica que as funções da maquinaria de RNAi para modular os numerosos processos celulares ocorrem simultaneamente, uma vez que um único miRNA pode ter como alvo vários mRNAs diferentes (PERRON & PROVOST, 2008). No caso das células infectadas pelo vírus HTLV-1, sabe-se que o vírus altera a regulação de vários miRNAs, a fim de promover a sobrevivência e proliferação das células (SAMPEY et al., 2012) (TABELA 3).

Tabela 3 – Uma lista abreviada dos miRNAs do hospedeiro desregulados pela infecção do HTLV-1, os seus mRNA alvo e o subsequente efeito biológico provocado

miRNA do hospedeiro	Regulação positiva ou negativa	mRNA alvo	Função biológica
miRNA-21	Positiva	PTEN	Anti-apoptótica
miRNA-93	Positiva	p-21 (WAF1/CIP1)	Anti-apoptótica
		MICB	Evasão imune
miRNA-132	Negativa	p300	Aumento da transcrição viral
		AChe	Pró-inflamatória
miRNA-143-p3	Positiva	PKA	Proliferação
		GR α	Proliferação
miRNA-146a	Positiva	Desconhecido	Proliferação
miRNA-149	Negativa	p300	Aumento da transcrição viral
miRNA-155	Positiva	TP53INP1	Anti-apoptótica
		Desconhecido	Aumento do interferon- γ
miRNA-873	Negativa	P300	Aumento da transcrição viral

Fonte: Adaptado de Sampey e colaboradores (2012)

Vários tipos de tumores humanos são reconhecidos pela produção específica de determinados microRNAs com potencial oncogénico (CROCE, 2009). Com relação à ATLL, estudos recentes demonstraram a presença dos seguintes microRNAs em células infectadas/transformadas pelo HTLV-1: miR-93, miR-130b, miR-21, miR-24, miR-146a e miR-155, sendo que a função relatada para os cinco primeiros é inibir a produção da proteína supressora de tumor TP53INP1, enquanto o último (miR-155) está funcionalmente relacionado com o silenciamento dessa proteína (GIRONELLA et al., 2007; PICHLER et al., 2008; YEUNG et al., 2008). Considerando que Tax pode induzir a expressão de alguns desses

microRNAs, verifica-se, novamente, a atuação dessa proteína viral no processo oncogênico das células infectadas pelo HTLV-1 (YEUNG et al., 2008).

8.2. A proteína HBZ

Apesar da existência de um transcrito viral, codificado pela fita negativa do provírus do HTLV-1 ter sido relatada em 1989, apenas recentemente essa proteína foi identificada e descrita (LAROCCA et al., 1989; GAUDRAY et al., 2002). Denominada fator básico de zíper de leucina (HBZ – *basic leucine zipper fator*), essa proteína interage com as regiões CREB-2/CREB e CBP/p300 da célula hospedeira, suprimindo a transcrição dos genes virais da LTR 5' mediados por Tax (LEMASSON et al., 2007; CLERC et al., 2008). Dessa forma, verifica-se que HBZ atua como um regulador negativo para a expressão de genes virais, possuindo uma importância significativa na patogênese da infecção pelo HTLV-1 (SATO & MATSUOKA, 2011).

Segundo Zhao e Matsuoka (2012), as funções biológicas da proteína HBZ são: indução da proliferação de células ATL; modificação da sinalização AP-1; supressão da via clássica de NFκβ, facilitando o escape viral do ataque da resposta imune do hospedeiro e indução da diferenciação de células T regulatórias, através do aumento da sinalização TGFβ. Com relação à oncogênese, sabe-se que HBZ é consistentemente expressado em todas as células de ATLL, desempenhando um importante papel na manutenção da transformação induzida pelo HTLV-1 (SATO et al., 2006).

De acordo com Zhao e Matsuoka (2012), Tax e HBZ possuem efeitos opostos na regulação das vias de sinalização celular. Enquanto Tax ativa a transcrição de 5' LTR, aumenta AP-1 e a sinalização clássica de NFκβ, HBZ suprime a transcrição do HTLV-1 mediada por Tax, inibe a ativação de AP-1 e da sinalização clássica de NFκβ, além de aumentar a via TGFβ. Ainda segundo os autores, essas funções proteicas opostas fornecem vantagens ao vírus, uma vez que possibilitam uma maior sobrevivência das células infectadas e escape da vigilância imunológica do hospedeiro. Curiosamente, a indução da transcrição JunD e a proliferação de células T são funções comuns de ambas as proteínas virais (TABELA 4).

Tabela 4 - Características e funções regulatórias de Tax e HBZ

	Tax	HBZ
Expressão em células ATLL	~ 40%	100%
Contém alterações genéticas	Sim	Não
Função como mRNA	Não Determinada	Sim
Imortalização de células T	Sim	Não
Transcrição de 5' LTR do HTLV-1	Ativa	Inibe
Via clássica de NFκβ	Ativa	Inibe
Via alternativa de NFκβ	Ativa	Não
Atividade AP-1	Ativa	Inibe
Transcrição JunD	Ativa	Ativa
Proliferação de células T	Ativa	Ativa
Sinalização TGF-β	Inibe	Ativa
Resposta imune do hospedeiro	Aumenta	Suprime

Fonte: Adaptado de Zhao e Matsuoka (2012)

Em síntese, foi possível verificar que as células infectadas pelo HTLV-1 apresentam as vias Akt e NFκβ ativadas por Tax, a fim de escapar da apoptose e senescência. Além disso, esta proteína viral é responsável pela inativação de p53 e ativação de CDK, objetivando o aumento da proliferação celular. Outras funções importantes de Tax para o desenvolvimento de ATLL são a atenuação das proteínas SAC e MAD1, redução do reparo de danos ao DNA e ativação de ROS, promovendo aneuploidias e danos clastogênicos. Já na fase tardia de desenvolvimento de ATLL, quando a expressão de Tax é extinta, a atividade da proteína HBZ, bem como alterações nos microRNAs e inativação de TP53INP1 podem ser importantes para a obtenção de um fenótipo completamente transformado (FIGURA 12).

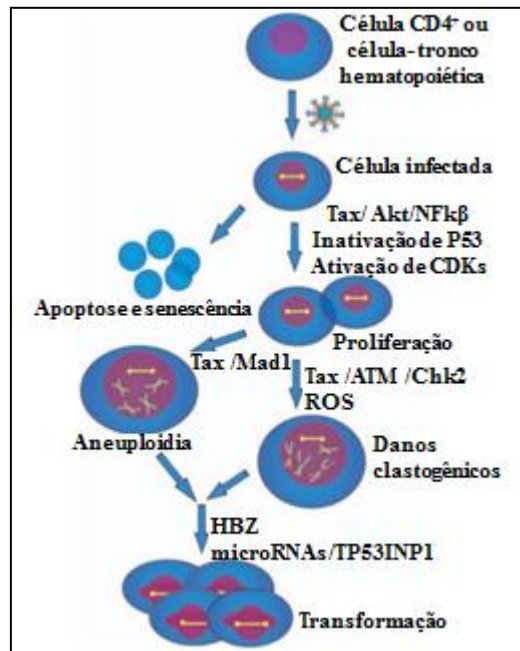


Figura 12 – Presumíveis eventos celulares que são importantes para o desenvolvimento de ATLL

Fonte: Adaptado de Matsuoka e Jeang (2011)

9. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV-1

Rotineiramente, o diagnóstico da infecção causada pelo HTLV-1 baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para componentes antigênicos das diferentes porções do vírus como, por exemplo, cerne e envelope (SANTOS & LIMA, 2005). Considerando que os ensaios imunoenzimáticos, utilizados como métodos de triagem sorológica para esse vírus, frequentemente apresentam reações falso-positivas, verifica-se que o imunodiagnóstico dessa retrovirose depende de confirmação da soro-reatividade, através do emprego das técnicas de *Western blot* (WB) ou de reação em cadeia da polimerase (PCR - *Polymerase Chain Reaction*) (POIESZ et al., 2000; THORSTENSSON et al., 2002).

De acordo com Santos e Lima (2005), o diagnóstico molecular de infecção por HTLV-1 é indicado para o esclarecimento de casos inconclusivos aos testes sorológicos, quer seja por apresentarem resultados indeterminados ao teste de *Western blot*, ou mesmo quando a reação de *Western blot*, embora positiva, seja incapaz de distinguir a infecção causada por HTLV-1 ou HTLV-2. Além disso, esse diagnóstico pode facilitar a identificação de lactentes infectados por transmissão vertical, a partir de mães soropositivas, uma vez que as provas sorológicas

nessa situação não permitem descartar a presença de anticorpos maternos, transferidos passivamente por via transplacentária ao sangue das crianças (ANDO et al., 2003).

Os testes moleculares baseiam-se na pesquisa de sequências genômicas provirais em células mononucleares periféricas lisadas enzimaticamente pela proteinase K (HASHIMOTO et al., 1998). Empregam-se técnicas de amplificação de segmentos genômicos, por meio da PCR, na qual podem ser utilizados iniciadores (*primers*) consensuais, que têm como objetivo o diagnóstico diferencial da infecção causada pelo HTLV-1 daquela causada pelo HTLV-2, ou utilizar *primers* específicos capazes de permitir a amplificação exclusiva de HTLV-1 ou HTLV-2. Em seguida, procede-se à eletroforese dos produtos genômicos amplificados em gel de agarose. Os fragmentos de DNA amplificados podem ser visualizados diretamente no gel de agarose, corados com brometo de etídio (SANTOS & LIMA, 2005).

Segundo Segurado e colaboradores (2002), os diferentes subtipos do HTLV-1 podem ser estimados pela construção de árvores filogenéticas utilizando sequências LTR e *env*, amplificadas através da técnica de reação em cadeia de polimerase, associada com o polimorfismo de comprimento de fragmentos obtidos por restrição enzimática de DNA (PCR-RFLP - *Restrict Fragment Length Polymorphism*), a qual utiliza enzimas de restrição, que agem em pontos específicos dos fragmentos sequenciados pela PCR, clivando-os e gerando um padrão de fragmentos menores que irão caracterizar cada subtipo viral.

De acordo com Santos e Lima (2005), atualmente, outra técnica diagnóstica importante trata-se do PCR *real time*, capaz de quantificar, em tempo real, o produto da PCR, auxiliando na determinação da carga proviral dos indivíduos portadores do HTLV-1. Ainda segundo os autores, a utilização de técnicas moleculares se sobrepõe ao uso de técnicas convencionais de diagnóstico sorológico para detecção dessa infecção, uma vez que não têm mostrado resultado satisfatório, já que falham na detecção de uma infecção recente, quando a resposta imune ainda está se desenvolvendo e anticorpos específicos nem sempre estão presentes nos indivíduos.

10. PROFILAXIA E TRATAMENTO DE ATLL

Considerando que o prognóstico para ATLL apresenta-se como um dos piores entre as neoplasias hematológicas, com melhores terapias disponíveis, e que ainda não existe nenhuma

vacina preventiva contra o HTLV-1, verifica-se que a prevenção da transmissão viral é a forma mais realista de prevenir a progressão da ATLL (RODRÍGUEZ et al., 2011; YOSHIMITSU et al., 2013).

De acordo com Yoshimitsu e colaboradores (2013), as principais estratégias profiláticas adotadas atualmente, para prevenção da transmissão do HTLV-1 são as seguintes: prevenção da transmissão vertical, através do uso exclusivo de mamadeiras e ausência da prática de amamentação dos recém-nascidos, por mães portadoras do vírus e prevenção da transmissão horizontal, através da ausência de contato com fluidos corpóreos contaminados como, por exemplo, sangue e hemoderivados.

Dessa forma, o acesso a informações corretas sobre a infecção pelo HTLV-1 e o aconselhamento apropriado, em áreas endêmicas, são de extrema importância para gestantes, candidatos à doação sanguínea e usuários de drogas injetáveis, bem como para indivíduos em idade reprodutiva, sexualmente ativos, que podem ser portadores assintomáticos e potenciais disseminadores do vírus (INABA et al., 1989; LI et al., 2004; ROUCOUX et al., 2005; LIMA et al., 2013; MIYAZATO & MATSUOKA, 2014). De acordo com Yoshimitsu e colaboradores (2013), são recomendações importantes na prevenção da contaminação cruzada pelo HTLV-1: o uso de preservativos; a redução do número de parceiros sexuais e o não compartilhamento de seringas entre usuários de drogas.

Atualmente, sabe-se que ATLL é uma patologia de difícil tratamento, uma vez que as células malignas podem adquirir resistência aos agentes quimioterápicos empregados, bem como o estado de imunodeficiência pode agravar a situação dos indivíduos acometidos (MATSUOKA & JEANG, 2011). De acordo com Mori e colaboradores (1996), a imunossupressão que ocorre nos indivíduos portadores de ATLL pode estar relacionada com as citocinas produzidas pelas células T regulatórias como, por exemplo, IL-10.

No caso da ATLL dos tipos aguda ou linfomatosa é preconizada a quimioterapia combinada de VCAP-AMP-VECP contendo, respectivamente, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina e Predinisona (VCAP); Doxorrubicina, Ranimustina e Predinisona (AMP); Vindesina, Etoposida, Carboplatina e Predinisona (VECP) (TSUKASAKI et al., 2007). Já com relação à ATLL dos tipos crônica ou latente, estudos demonstram que a terapia combinada dos agentes antiretrovirais Interferon-Alfa e Zidovudina (AZT) possui alta eficácia (BAZARBACHI et al., 2010).

Outras terapias possíveis de serem adotadas nesses casos são o transplante de células-tronco alogênico e a infusão de anticorpos monoclonais Anti-CCR4 e Anti-CD25, sendo que este último ainda está sendo testado em modelos animais (PHILLIPS et al., 2000; YOSHIE et al., 2002; OKAMURA et al., 2005; ISHII et al., 2010). Segundo Matsuoka e Jeang (2011), diversos estudos clínicos têm sido realizados a fim de descobrir novos compostos e anticorpos eficazes no tratamento de ATLL.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desse trabalho, revisitando a literatura mundial, foi possível verificar que o HTLV-1 desenvolveu mecanismos sofisticados ao longo de sua evolução para garantir sua persistência nas células hospedeiras humanas. Conseqüentemente, as diversas patologias associadas à infecção viral demonstram um desequilíbrio na interação parasita-hospedeiro, em que o sistema imune responde ativamente contra o vírus.

A multiplicação viral ocorre, principalmente, através da divisão mitótica dos linfócitos portadores do provírus. Fatores regulatórios do HTLV-1, como Tax e HBZ, favorecem a proliferação das células infectadas. Enquanto HBZ inibe a expressão viral e dificulta o reconhecimento imunológico, Tax induz uma proliferação permanente das células infectadas.

A ativação das vias de sobrevivência, a inibição dos *checkpoints*, a atenuação dos mecanismos de reparo do DNA e a indução da expressão de microRNAs com potencial oncogênico pela proteína Tax do HTLV-1 permite a expansão anormal das células infectadas, portadoras de danos no DNA. A estabilização progressiva destas anormalidades pode levar ao desenvolvimento de ATLL no indivíduo portador.

Apesar de já terem se passado quase 35 anos do primeiro isolamento do HTLV-1 e do reconhecimento de ATLL como uma entidade clínica distinta, bem como terem ocorrido diversos avanços na compreensão da patogênese viral, o prognóstico para indivíduos que desenvolvem essa patologia é péssimo, com um tempo de sobrevida médio de poucos anos. Os principais impedimentos da eficácia no tratamento são a resistência das células malignas aos agentes quimioterápicos empregados, bem como a imunodeficiência apresentada pelos indivíduos com ATLL, que pode favorecer a ocorrência de complicações como, por exemplo, infecções e parasitoses oportunistas.

Atualmente, sabe-se que a terapêutica empregada é insatisfatória e que o desenvolvimento de novas drogas, mais eficazes no combate às células malignas de ATLL, faz-se extremamente necessário. Logo, verifica-se a importância de uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares e imunológicos que favorecem a ocorrência dessa patologia, a fim de direcionar as pesquisas futuras em busca de novos medicamentos para o tratamento clínico desta leucemia/linfoma de células T.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMOVITCH, S.; WERNER, H. Functional and Physical Interactions between BRCA1 and p53 in Transcriptional Regulation of the IGF-IR Gene. **Hormone and Metabolic Research**, v. 35, n. 11/12, p. 758-762. 2003.

AFONSO, P. V.; ZAMBORLINI, A.; SAÏB, A., MAHIEUX, R. Centrosome and retroviruses: the dangerous liaisons. **Retrovirology**, v. 4, n. 27, p. 1-13. 2007.

AKITA, K.; KAWATA, S.; SHIMOTOHNO, K. p21^{WAF1} modulates NF- κ B signaling and induces anti-apoptotic protein Bcl-2 in Tax-expressing rat fibroblast . **Virology**, v. 332, p. 249-257. 2005.

ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Comunidades Celulares: Tecidos, Células-Tronco e Câncer*. In *Fundamentos da Biologia Celular*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p. 719-720.

ALBRECHT, B.; LAIRMORE, M. D. Critical Role of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Accessory Proteins in Viral Replication and Pathogenesis. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 66, n. 3, p. 396-406. 2002.

ALEFANTIS, T.; BARMAK, K.; HARHAJ, E. W.; GRANT, C.; WIGDAHL, B. Characterization of a Nuclear Export Signal within the Human T Cell Leukemia Virus Type I Transactivator Protein Tax. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 24, p. 21814-21822. 2003.

ANDO, Y.; MATSUMOTO, Y.; NAKANO, S.; SAITO, K.; KAKIMOTO, K.; TANIGAWA, T.; EKUNI, Y.; KAWA, M.; TOYAMA, T. Long-term follow-up study of vertical HTLV-I infection in children breast-fed by seropositive mothers. **Journal of Infection**, v. 46, n. 3, p. 177-179. 2003.

ARIMA, N.; MOLITOR, J. A.; SMITH, M. R.; KIM, J. H.; DAITOKU, Y.; GREENE, W. C. Human T-Cell Leukemia Virus Type I Tax Induces Expression of the Rel-Related Family of KB Enhancer-Binding Proteins: Evidence for a Pretranslational Component of Regulation. **Journal or Virology**, v. 65, n. 12, p. 6892-6899. 1991.

BAI, X. T.; SINHA-DATTA, U.; KO, N. L.; BELLON, M.; NICOT, C. Nuclear Export and Expression of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 *tax/rex* mRNA Are RxRE/Rex Dependent. **Journal of Virology**, v. 86, n. 8, p. 4559-4565. 2012.

BALLAUN, C.; FARRINGTON, G. K.; DOBROVNIK, M.; RUSCHE, J.; HAUBER, J.; BÖHNLEIN, E. Functional analysis of human T-cell leukemia virus type I rex-response element: direct RNA binding of Rex protein correlates with in vivo activity. **Journal of Virology**, v. 65, n. 8, p. 4408-4413. 1991.

BANGHAM, C. R. CTL quality and the control of human retroviral infections. **European Journal of Immunology**, v. 39, n. 7, p. 1700-1712. 2009.

BANGHAM, C. R.; OSAME, M. Cellular immune response to HTLV-1. **Oncogene**, v. 24, p. 6035-6046. 2005.

BARBEAU, B.; PELOPONESE, J. M.; MESNARD, J. M. Functional comparison of antisense proteins of HTLV-1 and HTLV-2 in viral pathogenesis. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, n. 226, p. 1-8. 2013.

BAYDOUN, H. H.; BELLON, M.; NICOT, C. HTLV-1 Yin and Yang: Rex and p30 Master Regulators of Viral mRNA Trafficking. **AIDS Reviews**, v. 10, n. 4, p. 195-204. 2008.

BAYDOUN, H. H.; PANCEWICZ, J.; NICOT, C. Human T-lymphotropic type 1 virus p30 inhibits homologous recombination and favors unfaithful DNA repair. **Blood**, v. 117, n. 22, p. 5897-5906. 2011.

BAZARBACHI, A.; PLUMELLE, Y.; CARLOS RAMOS, J.; TORTEVOYE, P.; OTROCK, Z.; TAYLOR, G.; GESSAIN, A.; HARRINGTON, W.; PANELATTI, G.; HERMINE, O. Meta-Analysis on the Use of Zidovudine and Interferon-Alfa in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Showing Improved Survival in the Leukemic Subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 27, p. 4177-4183. 2010.

BIASIOTTO, R.; AGUIARI, P.; RIZZUTO, R.; PINTON, P.; D'AGOSTINO, D. M.; CIMINALE, V. The p13 protein of human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) modulates mitochondrial membrane potential and calcium uptake. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1797, p. 945-951. 2010.

BITTENCOURT, A. L.; FARRÉ, L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. In *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Rio de Janeiro, v. 83, n. 4. Jul.-Ago. 2008.

BOXUS, M.; WILLEMS, L. Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. **British Journal of Cancer**. v. 101, p. 1497-1501. 2009.

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S. A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, v. 2, n. 30, p. 1-4. 2005.

CAMPBELL, D. J.; ZIEGLER, S. F. FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n.4, p. 305-310. 2007.

CARRILLO-INFANTE, C.; ABBADESSA, G.; BAGELLA, L.; GIORDANO, A. Viral infections as a cause of cancer (review). **International Journal of Oncology**, v. 30, p. 1521-1528. 2007.

CATALAN-SOARES, B. C.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): Aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 2, p. 81-95. 2001.

CHAN, C. P.; SIU, Y. T.; KOK, K. H.; CHING, Y. P.; TANG, H. M.; JIN, D. Y. Group I p21-activated kinases facilitate Tax-mediated transcriptional activation of the human T-cell leukemia virus type 1 long terminal repeats. **Retrovirology**, v. 10, n. 47, p. 1-15. 2013.

CHENG, H.; REN, T.; SUN, S. C. New insight into the oncogenic mechanism of the retroviral oncoprotein Tax. **Protein Cell**, v. 3, n. 8, p. 581-589. 2012.

CIMINALE, V.; RENDE, F.; BERTAZZONI, U.; ROMANELLI, M. G. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses with distinct oncogenic properties. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, n. 398, p. 1-9. 2014.

CIMINALE, V.; ZOTTI, L.; D'AGOSTINO, D. M.; FERRO, T.; CASARETO, L.; FRANCHINI, G.; BERNARDI, P.; CHIECO-BIANCHI, L. Mitochondrial targeting of the p13II protein coded by the x-II ORF of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I (HTLV-I). **Oncogene**, v. 18, p. 4505-4514. 1999.

CLERC, I.; POLAKOWSKI, N.; ANDRÉ-ARPIN, C.; COOK, P.; BARBEAU, B.; MESNARD, J. M.; LEMASSON, I. An interaction between the human T cell leukemia virus

type1basic leucine zipper factor (HBZ) and the KIX domain of p300/CBP contributes to the down-regulation of tax-dependent viral transcription by HBZ. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 35, p. 23903-23913. 2008.

COOK, L. B.; ELEMANS, M.; ROWAN, A. G.; ASQUITH, B. HTLV-1: Persistence and pathogenesis. **Virology**, n. 435, p. 131-140. 2013.

COOK, L. B.; MELAMED, A.; NIEDERER, H.; VALGANON, M.; LAYDON, D.; FORONI, L.; TAYLOR, G. P.; MATSUOKA, M.; BANGHAM, C. R. The role of HTLV-1 clonality, proviral structure and genomic integration site in adult T cell leukemia/lymphoma. **Blood**, v. 123, n. 25, p. 3925-3931. 2014.

CROCE, C. M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, p. 704-714. 2009.

CURRER, R.; VAN DUYNE, R.; JAWORSKI, E.; GUENDEL, I.; SAMPEY, G.; DAS, R.; NARAYANAN, A.; KASHANCHI, F. HTLV Tax: a fascinating multifunctional co-regulator of viral and cellular pathways. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 406, p. 1-24. 2012.

D'AGOSTINO, D. M.; SILIC-BENUSSI, M.; HIRARAGI, H.; LAIRMORE, M. D.; CIMINALE, V. The human T-cell leukemia virus type 1 p13^{II} protein: effects on mitochondrial function and cell growth. **Cell death differ**, v. 12, n. 1, p. 905-915. 2005.

DAYARAM, T.; LEMOINE, F. J.; DONEHOWER, L. A.; MARRIOTT, S. J. Activation of WIP1 Phosphatase by HTLV-1 Tax Mitigates the Cellular Response to DNA Damage. **Plos One**, v. 8, n. 2, p. 1-11. 2013.

DOURADO, I.; ALCANTARA, L. C.; BARRETO, M. L.; da GLORIA TEIXEIRA, M. GALVÃO-CASTRO, B. HTLV-1 in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 34, p. 527-531. 2003.

FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 8. ed. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2007, 255 p.

FUENTES-GONZÁLEZ, A. M.; CONTRERAS-PAREDES, A.; MANZO-MERINO, J.; LIZANO, M. The modulation of apoptosis by oncogenic viruses. **Virology Journal**, v. 10, n. 182, p. 1-18. 2013.

FUKUMOTO, R.; ANDRESEN, V.; BIALUK, I.; CECCHINATO, V.; WALSER, J. C.; VALERI, V. W.; NAUROTH, J. M.; GESSAIN, A.; NICOT, C.; FRANCHINI, G. In vivo genetic mutations define predominant functions of the human T-cell leukemia/lymphoma virus p12I protein. **Blood**, v. 113, n. 16, p. 3726-3734. 2009.

FURUKAWA, Y.; YAMASHITA, M.; USUKU, K.; IZUMO, S.; NAKAGAWA, M.; OSAME, M. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 5, p. 1343-1349. 2000.

GALLAGHER, R. E.; GALLO, R. C. Type C RNA tumor virus isolated from cultured human acute myelogenous leukemia cells. **Science**, v. 187, n. 4174, p. 350-353. 1975.

GALLO, R. C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. **Oncogene**, n. 24, p. 5926-5930. 2005.

GALVÃO-CASTRO, B.; LOURES, L.; RODRIQUES, L. G.; SERENO, A.; FERREIRA JÚNIOR, O. C.; FRANCO, L. G.; MULLER, M.; SAMPAIO, D. A.; SANTANA, A.; PASSOS, L. M.; PROIETTI, F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors; a nationwide Brazilian study. **Transfusion**, v. 37, p. 242-243. 1997.

GATZA; M. L.; WATT, J. C.; MARRIOTT, S. J. Cellular Transformation by the HTLV-I Tax Protein, a Jack-of-All-Trades. **Oncogene**, v. 22, p. 5141-5149. 2003.

GAUDRAY, G.; GACHON, F.; BASBOUS, J.; BIARD-PIECHACZYK, M.; DEVAUX, C.; MESNARD, J. M. The Complementary Strand of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 RNA Genome Encodes a bZIP Transcription Factor That Down-Regulates Viral Transcription. **Journal of Virology**, v. 76, n. 24, p. 12813-12822. 2002.

GESSAIN, A.; GALLO, R. C.; FRANCHINI, G. Low degree of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. **Journal of Virology**, v. 66, n. 4, p. 2288-2295. 1992.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 388, p. 1-23. 2012.

GESSAIN, A.; RUA, R.; BETSEM, E.; TURPIN, J.; MAHIEUX, R. HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: Discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. **Virology**, n. 435, p. 187-199. 2013.

GHEZ, D.; LEPELLETIER, Y.; LAMBERT, S.; FOURNEAU, J. M.; BLOT, V.; JANVIER, S.; ARNULF, B.; VAN ENDERT, P. M.; HEVEKER, N.; PIQUE, C.; HERMINE, O. Neuropilin-1 is involved in human T-cell lymphotropic virus type 1 entry. **Journal of Virology**, v. 80, n. 14, p. 6844-6854. 2006.

GHEZELDASHT, S. A.; SHIRDEL, A.; ASSAREHZADEGAN, M. A.; HASSANNIA, T.; RAHIMI, H.; MIRI, R.; REZAEI, S. A. Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Oncogenesis: Molecular Aspects of Virus and Host Interactions in Pathogenesis of Adult T cell Leukemia/ Lymphoma (ATLL). **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 16, p. 179-195. 2013.

GILLET, N. A.; MALANI, N.; MELAMED, A.; GORMLEY, N.; CARTER, R.; BENTLEY, D.; BERRY, C.; BUSHMAN, F. D.; TAYLOR, G. P.; BANGHAM, C. R. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. **Blood**, v. 117, n. 11, p. 3113-3122. 2011.

GIRONELLA, M.; SEUX, M.; XIE, M. J.; CANO, C.; TOMASINI, R.; GOMMEAUX, J.; GARCIA, S.; NOWAK, J.; YEUNG, M. L.; JEANG, K. T.; CHAIX, A.; FAZLI, L.; MOTOO, Y.; WANG, Q.; ROCCHI, P.; RUSSO, A.; GLEAVE, M.; DAGORN, J. C.; IOVANNA, J. L.; CARRIER, A.; PÉBUSQUE, M. J.; DUSETTI, N. J. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. **Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, p.16170-16175. 2007.

GONÇALVES, D. U.; PROIETTI, F. A.; RIBAS, J. G.; ARAÚJO, M. G.; PINHEIRO, S. R.; GUEDES, A. C.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 577-589. 2010.

GRASSMANN, R.; ABOUD, M.; JEANG, K. T. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. **Oncogene**, v. 24, p. 5976-5985. 2005.

HAJJ, H. E.; NASR, R.; KFOURY, Y.; DASSOUKI, Z.; NASSER, R.; KCHOUR, G.; HERMINE, O.; de THÉ, H.; BAZARBACHI, A. Animal models on HTLV-1 and related viruses: what did we learn? **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 333, p. 1-18. 2012.

HASHIMOTO, K.; HIGUCHI, I.; OSAME, M.; IZUMO, S. Quantitative *in situ* PCR assay of HTLV-1 infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. **Journal of The Neurological Sciences**, v. 159, n. 1, p. 67-72. 1998.

HAYDEN, M. S.; WEST, A. P.; GHOSH, S. NF- κ B and the immune response. **Oncogene**, v. 25, p. 6758-6780. 2006.

HIDAKA, M.; INOUE, J.; YOSHIDA, M.; SEIKI, M. Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. **The EMBO Journal**, v. 7, n.2, p.519-523.1988.

IGAKURA, T.; STINCHCOMBE, J. C.; GOON, P. K.; TAYLOR, G. P.; WEBER, J. N.; GRIFFITHS, G. M.; TANAKA, Y.; OSAME, M.; BANGHAM, C. R. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. **Science**, v. 299, p. 1713-1716. 2003.

INABA, S.; SATO, H.; OKOCHI, K.; FUKADA, K.; TAKAKURA, F.; TOKUNAGA, K.; KIYOKAWA, H.; MAEDA, Y. Prevention of transmission of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) through transfusion, by donor screening with antibody to the virus One-year experience. **Transfusion**, v. 29, n. 1, p. 7-11. 1989.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. **ICTV Master Species List 2013**. Disponível em: <http://talk.ictvonline.org/files/ictv_documents/m/msl/4825.aspx>. Acesso em: 26 jun. 2014.

ISHII, T.; ISHIDA, T.; UTSUNOMIYA, A.; INAGAKI, A.; YANO, H.; KOMATSU, H.; IIDA, S.; IMADA, K.; UCHIYAMA, T.; AKINAGA, S.; SHITARA, K.; UEDA, R. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel

immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clinical Cancer Research**, v. 16, p. 1520-1531. 2010.

IWANAGA, M.; WATANABE, T.; UTSUNOMIYA, A.; OKAYAMA, A.; UCHIMARU, K.; KOH, K. R.; OGATA, M.; KIKUCHI, H.; SAGARA, Y.; UOZUMI, K.; MOCHIZUKI, M.; TSUKASAKI, K.; SABURI, Y.; YAMAMURA, M.; TANAKA, J.; MORIUCHI, Y.; HINO, S.; KAMIHIRA, S.; YAMAGUCHI, K. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. **Blood**, v. 116, n. 8, p. 1211-1219. 2010.

IWANAGA, Y.; CHI, Y. H.; MIYAZATO, A.; SHELEG, S.; HALLER, K.; PELOPONESE, J. M. Jr.; LI, Y.; WARD, J. M.; BENEZRA, R.; JEANG, K. T. Heterozygous deletion of mitotic arrest-deficient protein 1 (MAD1) increases the incidence of tumors in mice. **Cancer Research**, v. 67, p. 160-166. 2007.

JABBOUR, M.; TUNCER, H.; CASTILLO, J.; BUTERA, J.; ROY, T.; POJANI, J.; AL-MALKI, M.; AL-HOMSI, A. S. Hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: a review. **Bone Marrow Transplantation**, n. 46, p. 1039-1044. 2011.

JEONG, S. J.; PISE-MASISON, C. A.; RADONOVICH, M. F.; PARK, H. U.; BRADY, J. N. Activated AKT regulates NF-kappaB activation, p53 inhibition and cell survival in HTLV-1-transformed cells. **Oncogene**, v. 24, n. 44, p. 6719-6728. 2005.

JIN, D. Y.; SPENCER, F.; JEANG, K. T. Human T cell leukemia virus type 1 oncoprotein Tax targets the human mitotic checkpoint protein MAD1. **Cell**, v. 93, p. 81-91. 1998.

JIN, Q.; ALKHATIB, B.; CORNETTA, K.; ALKHATIB, G. Alternate receptor usage of neuropilin-1 and glucose transporter protein 1 by the human T cell leukemia virus type 1. **Virology**, v. 396, p. 203-212. 2010.

JONES, K. S.; PETROW-SADOWSKI, C.; BERTOLETTE, D. C.; HUANG, Y.; RUSCETTI, F. W. Heparan Sulfate Proteoglycans Mediate Attachment and Entry of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Virions into CD4₊ T Cells. **Journal of Virology**, v. 79, n. 20, p. 12692-12702. 2005.

KANE, L. P.; WEISS, A. The PI-3 kinase/Akt pathway and T cell activation: pleiotropic pathways downstream of PIP3. **Immunological Reviews**, v. 192, n. 1, p. 7-20. 2003.

KANNAGI, M.; HARADA, S.; MARUYAMA, I.; INOKO, H.; IGARASHI, H.; KUWASHIMA, G.; SATO, S.; MORITA, M.; KIDOKORO, M.; SUGIMOTO, M. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8⁺ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. **International Immunology**, v. 3, p. 761-767. 1991.

KANNAGI, M.; HASEGAWA, A.; TAKAMORI, A.; KINPARA, S.; UTSUNOMIYA, A. The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 323, p. 1-10. 2012.

KASAI, T.; IWANAGA, Y.; IHA, H.; JEANG, K. T. Prevalent loss of mitotic spindle checkpoint in adult T-cell leukemia confers resistance to microtubule inhibitors. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, p. 5187-5193. 2002.

KEHN, K.; FUENTE, C. L.; STROUSS, K.; BERRO, R.; JIANG, H.; BRADY, J.; MAHIEUX, R.; PUMFERY, A.; BOTTAZZI, M. E.; KASHANCHI, F. The HTLV-I Tax oncoprotein targets the retinoblastoma protein for proteasomal degradation. **Oncogene**, v. 24, p. 525-540. 2005.

KINJO, T.; HAM-TERHUNE, J.; PELOPONESE, J. M. Jr.; JEANG, K. T. Induction of Reactive Oxygen Species by Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Correlates with DNA Damage and Expression of Cellular Senescence Marker. **Journal of Virology**, v. 84, n. 10, p. 5431-5437. 2010.

KOBAYASHI, N.; KONISHI, H.; SABE, H.; SHIGESADA, K.; NOMA, T.; HONJO, T.; HATANAKA, M. Genomic structure of HTLV (human T-cell leukemia virus): detection of defective genome and its amplification in MT-2 cells. **The EMBO Journal**, v. 3, n. 6, p. 1339-1343. 1984.

KOMAROVA, N. L.; WODARZ, D. Virus dynamics in the presence of synaptic transmission. **Mathematical Biosciences**, n. 242, p. 161-171. 2013.

KORALNIK, I. J.; FULLEN, J.; FRANCHINI, G. The p12', p13", and p30" proteins encoded by Human T-Cell Leukemia/Lymphotropic Virus Type I open reading frames I and II are

localized in three different cellular compartments. **Journal of Virology**, v. 67, n. 4, p. 2360-2366. 1993.

KOUTSODONTIS, G.; VASILAKI, E.; CHOU, W. C.; PAPAKOSTA, P.; KARDASSIS, D. Physical and functional interactions between members of the tumour suppressor p53 and the Sp families of transcription factors: importance for the regulation of genes involved in cell-cycle arrest and apoptosis. **Biochemical Journal**, v. 389, p. 443-455. 2005.

KOYANAGI, Y.; ITOYAMA, Y.; NAKAMURA, N.; TAKAMATSU, K.; KIRA, J.; IWAMASA, T.; GOTO, I.; YAMAMOTO, N. In vivo infection of Human T-cell leukemia virus type 1 in non-T cells. **Virology**, n. 196, p. 25-33. 1993.

KUO, C. W. S.; MIRSALIOTIS, A.; BRIGHTY, D. W. Antibodies to the Envelope Glycoprotein of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Robustly Activate Cell-Mediated Cytotoxic Responses and Directly Neutralize Viral Infectivity at Multiple Steps of the Entry Process. **The Journal of Immunology**, v. 187, p. 361-371. 2011.

LAIRMORE, M. D.; FRANCHINI, G. *Human T-cell leukemia virus types 1 and 2*. In *Fields Virology*. 5. ed. Edited by KNIPE et al. Copyright ©, 2007. p. 2072-2105.

LAIRMORE, M. D.; HAINES, R.; ANUPAM, R. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. **Current Opinion in Virology**. v. 2, p. 474-481. 2012.

LAROCCA, D.; CHAO, L. A.; SETO, M. H.; BRUNCK, T. K. Human T-cell leukemia virus minus strand transcription in infected T-cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 163, n. 2, p. 1006-1013. 1989.

LEMASSON, I.; LEWIS, M. R.; POLAKOWSKI, N.; HIVIN, P.; CAVANAGH, M. H.; THÉBAULT, S.; BARBEAU, B.; NYBORG, J. K.; MESNARD, J. M. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP protein interacts with the cellular transcription factor CREB to inhibit HTLV-1 transcription. **Journal of Virology**, v. 81, n. 4, p. 1543-1553. 2007.

LEMOINE, F. J.; KAO, S. Y.; MARRIOTT, S. J. Suppression of DNA repair by HTLV type 1 Tax correlates with Tax trans-activation of proliferating cell nuclear antigen gene expression. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 16, p. 1623-1627. 2000.

LI, H. C.; BIGGAR, R. J.; MILEY, W. J.; MALONEY, E. M.; CRANSTON, B.; HANCHARD, B.; HISADA, M. Provirus Load in Breast Milk and Risk of Mother-to-Child Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type I. **The Journal of Infectious Diseases**, n. 190, p. 1275-1278. 2004.

LIMA, W. M.; ESTEVES, F. A.; TORRES, M. C.; PIRES, E. S. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 in blood donors of the Caruaru Blood Center (Hemope). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 4, p. 268-271. 2013.

LOCATELLI, S.; PEETERS, M. Cross-species transmission of simian retroviruses: how and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. **AIDS**, v. 26, n. 6, p. 659-673, Mar. 2012.

MAANS, A.; BLATTNER, W. A. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. **Transfusion**, v. 31, p. 67-75. 1991.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; DUNLAP, P. V.; CLARK, D. P. *Visão Geral dos Vírus e Virologia*. In *Microbiologia de Brock*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 271-272.

MAJONE, F.; LUISETTO, R.; ZAMBONI, D.; IWANAGA, Y.; JEANG, K. T. Ku protein as a potential human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax target in clastogenic chromosomal instability of mammalian cells. **Retrovirology**, v. 2, n. 45, p. 1-10. 2005.

MALBEC, M.; ROESCH, F.; SCHWARTZ, O. A New Role for the HTLV-1 p8 Protein: Increasing Intercellular Conduits and Viral Cell-to-Cell Transmission. **Viruses**, v. 3, p. 254-259. 2011.

MARRIOT, S. J.; SEMMES, O. J. Impact of HTLV-I Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. **Nature Publishing Group**, v. 24, p. 5986-5985. 2005.

MARTINS, M. L.; ANDRADE, R. G.; NÉDIR, B. H.; BARBOSA-STANCIOLI, E. F. *Human T-Lymphotropic Viruses (HTLV)*. In *Blood Transfusion in Clinical Practice*. 2012, p. 175-188.

MATSUOKA, M.; JEANG, K. T. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. **Oncogene**, v. 30, 1379-1389. 2011.

MATUTES, E.; SPITTLE, M. F.; SMITH, N. P.; EADY, R. A.; CATOVSKY, D. The first report of familial adult T-cell leukaemia lymphoma in the United Kingdom. **Brasilian Journal of Haematology**, v. 89, p. 615-619. 1995.

MATUTES, E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. **Journal of Clinical Pathology**, v. 60, p. 1373-1377. 2007.

MELLO, M. A.; CONCEIÇÃO, A. F.; SOUSA, S. M.; ALCÂNTARA, L. C.; MARIN, L. J.; REGINA, S. R. M.; BOA-SORTE, N.; SANTOS, L. P.; ALMEIDA, M.C.; GALVÃO, T. C.; BASTOS, R. G.; LÁZARO, N.; GALVÃO-CASTRO, B.; GADELHA, S. R. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. **Virology Journal**, v. 11, n. 28, p. 1-7. 2014.

MELO, K. M.; CARVALHO, B. T. C. Células T regulatórias: mecanismos de ação e função nas doenças humanas. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 5, p. 184-188, 2009.

MIYAKE, H.; SUZUKI, T.; HIRAI, H.; YOSHIDA, M. Trans-activator Tax of human T-cell leukemia virus type 1 enhances mutation frequency of the cellular genome. **Virology**, v. 253, p. 155-161. 1999.

MORI, N.; GILL, P. S.; MOUGDIL, T.; MURAKAMI, S.; ETO, S.; PRAGER, D. Interleukin-10 gene expression in adult T-cell leukemia. **Blood**, v. 88, n. 3, p. 1035-1045. 1996.

MORI, N.; FUJII, M.; IWAI, K.; IKEDA, S.; YAMASAKI, Y.; HATA, T.; YAMADA, Y.; TANAKA, Y.; TOMONAGA, M.; YAMAMOTO, N. Constitutive activation of transcription factor AP-1 in primary adult T-cell leukemia cells. **Blood**, v. 95, n. 12, p. 3915-3921. 2000.

MORIMOTO, H.; TSUKADA, J.; KOMINATO, Y.; TANAKA, Y. Reduced expression of human mismatch repair genes in adult T-cell leukemia. **American Journal of Hematology**, v. 78, p. 100-107. 2005.

MURPHY, E. L.; WATANABE, K.; NASS, C. C.; OWNBY, H.; WILLIAMS, A.; NEMO, G. Evidence among Blood Donors for a 30-Year-Old Epidemic of Human T Lymphotropic Virus Type II Infection in the United States. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 180, n. 6, p. 1777-1783. 1999.

MURPHY, E. L.; HANCHARD, B.; FIGUEROA, J. P.; GIBBS, W. N.; LOFTERS, W. S.; CAMPBELL, M.; GOEDERT, J. J.; BLATTNER, W. A. Modelling the risk of adult T-cell Leukemia/Lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. **International Journal of Cancer**, v. 43, p. 250-253. 1989.

MYIAZATO, P.; MATSUOKA, M. Human T-cell leukemia virus type 1 and Fox p3 expression: viral strategy *in vivo*. **International Immunology**, p. 1-31. 2014.

NAKAGAWA, M.; IZUMO, S.; IJICHI, S.; KUBOTA, H.; ARIMURA, K.; KAWABATA, M.; OSAME, M. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. **Journal of Neurovirology**, v. 1, p. 50-61. 1995.

NATH, M. D.; RUSCETTI, F. W.; PETROW-SADOWSKI, C.; JONES, K. S. Regulation of the cell-surface expression of an HTLV-I binding protein in human T cells during immune activation. **Blood**, v. 101, n. 8, p. 3085-3092. 2003.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Genome HTLV-1**. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/GenomesGroup.cgi?taxid=10239>>. Acesso em: 27 jun. 2014.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Tax p40 (Human T-lymphotropic virus 1)**. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1491938>>. Acesso em: 26 ago. 2014.

NICOT, C.; OPAVSKY, R.; MAHIEUX, R.; JOHNSON, J. M.; BRADY, J. N.; WOLFF, L.; FRANCHINI, G. Tax Oncoprotein *trans*-Represses Endogenous B-*myb* Promoter Activity in

Human T Cells. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 16, n. 16, p. 1629-1632. 2000.

NOBRE, V.; GUEDES, A. C.; PROIETTI, F. A.; STANCIOLLI, E.; MARTINS, M. L.; SERUFO, J. C.; ANTUNES, C. M.; GROSSI, M. A.; LAMBERTUCCI, J. R. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 1, p. 43-52. 2005.

OHSUGI, T.; ISHIDA, T.; SHIMASAKI, T.; OKADA, S.; UMEZAWA, K. P53 dysfunction precedes the activation of nuclear factor- κ B during disease progression in mice expressing Tax, a human T-cell leukemia virus type 1 oncoprotein. **Carcinogenesis**, v. 34, n. 9, p. 2129-2136. 2013.

OKAMURA, J.; UTSUNOMIYA, A.; TANOSAKI, R.; UIKE, N.; SONODA, S.; KANNAGI, M.; TOMONAGA, M.; HARADA, M.; KIMURA, N.; MASUDA, M.; KAWANO, F.; YUFU, Y.; HATTORI, H.; KIKUCHI, H.; SABURI, Y. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Blood**, v. 105, n. 10, p. 4143-4145. 2005.

OSAKI, M.; OSHIMURA, M.; ITO, H. P13K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. **Apoptosis**, v. 9, p. 667-676. 2004.

PELOPONESE Jr., J. M.; YASUNAGA, J.; KINJO, T.; WATASHI, K.; JEANG, K. T. Peptidylproline *cis-trans*-Isomerase Pin1 Interacts with Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax and Modulates Its Activation of NF κ B. **Journal of Virology**, v. 83, n. 7, p. 3238-3248. 2009.

PELOPONESE, J.; JEANG, K. Cellular Proliferation Induced by the Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Tax Oncoprotein. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 13, p. 8927-8938. 2006.

PELOPONESE, J.; JEANG, K. Role for Akt/protein kinase B and AP-1 in cellular proliferation induced by the human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax oncoprotein. **The Journal of Biological Chemistry**, p. 1-29. 2006.

PERRON, M. P.; PROVOST, P. Protein interactions and complexes in human microRNA biogenesis and function. **Frontiers in Biosciences**, v. 13, p. 2537-2547. 2008.

PHILLIPS, K. E.; HERRING, B.; WILSON, L. A.; RICKFORD, M. S.; ZHANG, M.; GOLDMAN, C. K.; TSO, J. Y.; WALDMANN, T. A. IL-2Ralpha-Directed monoclonal antibodies provide effective therapy in a murine model of adult T-cell leukemia by a mechanism other than blockade of IL-2/IL-2Ralpha interaction. **Cancer Research**, v. 60, p. 6977-6984. 2000.

PHILPOTT, S. M.; BUEHRING, G. C. Defective DNA repair in cells with human T-cell leukemia/bovine leukemia viruses: role of tax gene. **Journal of The National Cancer Institute**, v. 91, p. 933-942. 1999.

PICHLER, K.; SCHNEIDER, G.; GRASSMANN, R. MicroRNA miR-146a and further oncogenesis-related cellular microRNAs are dysregulated in HTLV-1-transformed T lymphocytes. **Retrovirology**, v. 5, n. 100, p. 1-12. 2008.

PIQUE, C.; JONES, K. S. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 378, p. 1-14. 2012.

PISE-MASISON, C. A.; JEONG, S. J.; BRADY, J. N. Human T cell leukemia virus type 1: the role of Tax in leukemogenesis. **Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis**, v. 53, n. 4, p. 283-296. 2005.

POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F.; BUNN, P. A.; MINNA, J. D.; GALLO, R. C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Medical Sciences**, v. 77, n. 12, p. 7415-7419. 1980.

POIESZ, B. J.; DUBE, S.; CHOI, D.; ESTEBAN, E.; FERRER, J.; LEON-PONTE, M.; PEREZ, G. E.; GLASER, J.; DEVARE, S. G.; VALLARI, A. S.; SCHOCHETMAN, G. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-I/II infection. **Transfusion**, v. 40, n. 8, p. 924-930. 2000.

POMBO DE OLIVEIRA, M. S.; MATUTES, E.; FAMADAS, L. C.; SCHULZ, T. F.; CALABRO, M. L.; NUCCI, M.; ANDRADA-SERPA, M. J.; TEDDER, R. S.; WEISS, R. A.; CATOVSKY, D. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. **Lancet**, v. 336, p. 987-990. 1990.

PRIOR, K.; MARRIOTT, S. J. Pleiotropic Functions of HTLV-1 Tax Contribute to Cellular Transformation. **Intech**, cap. 4, p. 67-87. 2013.

PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; CATALAN-SOARES, B. C.; MURPHY, E. L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, n. 24, p. 6058-6068. 2005.

PROOYEN, N. V.; GOLD, H.; ANDRESEN, V.; SCHWARTZ, O.; JONES, K.; RUSCETTI, F.; LOCKETT, S.; GUDLA, P.; VENZON, D.; FRANCHINI, G. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. **PNAS**, v. 107, n. 48, p. 20738-20743. 2010.

PUMFERY, A.; DE LA FUENTE, C.; KASHANCHI, F. HTLV-1 Tax: centrosome amplification and câncer. **Retrovirology**, v. 3, n. 50, p. 1-6. 2006.

QAYYUM, S.; CHOI, J. K. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 138, p. 282-286. 2014.

RAMADAN, E.; WARD, M.; GUO, X.; DURKIN, S. S.; SAWYER, A.; VILELA, M.; OSGOOD, C.; POTHEN, A.; SEMMES, O. J. Physical and in silico approaches identify DNA-PK in a Tax DNA-damage response interactome. **Retrovirology**, v. 5, n. 92, p. 1-13. 2008.

RATNER, L. Human T cell lymphotropic virus-associated leukemia/lymphoma. **Current Opinion in Oncology**, v. 17, n. 5, p. 469-473. 2005.

RATNER, L.; HARRINGTON, W.; FENG, X.; GRANT, C.; JACOBSON, S.; NOY, A.; SPARANO, J.; LEE, J.; AMBINDER, R.; CAMPBELL, N.; LAIRMORE, M. Human T Cell Leukemia Virus Reactivation with Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. **Plos one**, v. 4, n. 2, p. 1-7. 2009.

RICHARDSON, J. H.; EDWARDS, A. J.; CRUICKSHANK, J. K.; RUDGE, P.; DALGLEISH, A. G. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. **Journal of Virology**, v. 64, p. 5682-5687. 1990.

RODRÍGUEZ, S. M.; FLORINS, A.; GILLET, N.; BROGNIEZ, A.; SÁNCHEZ-ALCARAZ, M. T.; BOXUS, M.; BOULANGER, F.; GUTIÉRREZ, G.; TRONO, K.; ALVAREZ, I.; VAGNONI, L.; WILLEMS, L. Preventive and Therapeutic Strategies for Bovine Leukemia Virus: Lessons for HTLV. **Viruses**, v. 3, p. 1210-1248. 2011.

ROMANELLI, L. C. F.; CARAMELLI, P.; PROIETTI, A. B. F. C. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): quando suspeitar da infecção? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 340-347. 2010.

ROUCOUX, D. F.; WANG, B.; SMITH, D.; NASS, C. C.; SMITH, J.; HUTCHING, S. T.; NEWMAN, B.; LEE, T. H.; CHAFETS, D. M.; MURPHY, E. L. A Prospective Study of Sexual Transmission of Human T Lymphotropic Virus (HTLV)–I and HTLV-II. **The Journal of Infectious Diseases**, n. 191, p. 1490-1497. 2005.

RUBEN, S.; POTEAT, H.; TAN, T. H.; KAWAKAMI, K.; ROEDER, R.; HASELTINE, W.; ROSEN, C. A. Cellular Transcription Factors and Regulation of IL-2 Receptor Gene Expression by HTLV-I tax Gene Product. **Science**, v. 241, p. 89-91. 1988.

RUSTIN, P. Mitochondria, from cell death to proliferation. **Nature genetics**, v. 30, p. 352-353. 2002.

SAITO, M. Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Journal of Neurovirology**, v. 20, n. 2, p. 164-174. 2013.

SAITO, M.; BANGHAM, C. R. M. Immunopathogenesis of Human T-Cell Leukemia Virus Type-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Recent Perspectives. **Leukemia Research and Treatment**, p. 1-12, 2012.

SAMPEY, G. C.; VAN DUYN, R.; CURRER, R.; DAS, R.; NARAYANAN, A.; KASHANCHI, F. Complex role of microRNAs in HTLV-1 infections. **Frontiers in Genetics**, v. 3, n. 295, p. 1-16. 2012.

SANCAR, A.; LINDSEY-BOLTZ, L. A.; UNSAL-KAÇMAZ, K.; LINN, S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. **Annual Review of Biochemistry**, v. 73, p. 39-85. 2004.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 2, p. 105-16. 2005.

SASAKI, D.; DOI, Y.; HASEGAWA, H.; YANAGIHARA, K.; TSUKASAKI, K.; IWANAGA, M.; YAMADA, Y.; WATANABE, T.; KAMIHIRA, S. High Human T Cell Leukemia Virus Type-1(HTLV-1) Provirus Load in Patients with HTLV-1 Carriers Complicated with HTLV-1-unrelated disorders. **Virology Journal**, v. 7, n. 81. 2010.

SATOU, Y.; YASUNAGA, J.; YOSHIDA, M.; MATSUOKA, M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, p. 720-725. 2006.

SATOU, Y.; YASUNAGA, J.; ZHAO, T.; YOSHIDA, M.; MIYAZATO, P.; TAKAI, K.; SHIMIZU, K.; OHSHIMA, K.; GREEN, P. L.; OHKURA, N.; YAMAGUCHI, T.; ONO, M.; SAKAGUCHI, S.; MATSUOKA, M. HTLV-1 bZIP factor induces T-Cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. **PLOS Pathogens**, v. 7, n. 2, p. 1-14. 2011.

SATOU, Y.; UTSUNOMIYA, A.; TANABE, J.; NAKAGAWA, M.; NOSAKA, K.; MATSUOKA, M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. **Retrovirology**, v. 9, n. 46, p. 1-12. 2012.

SATOU, Y.; MATSUOKA, M. Virological and immunological mechanisms in the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1. **Reviews in Medical Virology**, n. 23, p. 269-280. 2013.

SATOU, Y.; MATSUOKA, M. Molecular and Cellular Mechanism of Leukemogenesis of ATL: Emergent Evidence of a Significant Role for HBZ in HTLV-1 Induced Pathogenesis. **Leukemia Research and Treatment**, v. 2012, p. 1-8. 2011.

SEGURADO, A. A.; BIASUTTI, C.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; DAMAS, C. D.; JORGE, M. L.; MARCHIORI, P. E. Identification of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) subtypes using restricted fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 3, p. 329-333. 2002.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). **Brasilian Journal of Haematology**, v. 79, n. 3, p. 428-437. 1991.

SILIC-BENUSSI, M.; CAVALLARI, I.; VAJENTE, N.; VIDALI, S.; CHIECO-BIANCHI, L.; LISA, F.; SAGGIORO, D.; D'AGOSTINO, D. M.; CIMINALE, V. Redox regulation of T-cell turnover by the p13 protein of human T-cell leukemia virus type 1: distinct effects in primary versus transformed cells. **Blood**, v. 116, n.1, p. 54-62. 2010.

SMITH, M. R.; GREENE, W. C. Characterization of a novel nuclear localization signal in the HTLV-I tax transactivator protein. **Virology**, v. 187, n. 1, p. 316-320. 1992.

SOJKA, D. K.; HUANG, Y. H.; FOWELL, D. J. Mechanisms of regulatory T cell suppression: a diverse arsenal for a moving target. **Immunology**, v. 124, n. 1, p. 13-22. 2008.

SOUZA, A.; TANAJURA, D.; TOLEDO-CORNELL, C.; SANTOS, S.; CARVALHO, E. M. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 5, p. 545-552. 2012.

SUN, S. K.; YAMAOKA, S. Activation of NF- κ B by HTLV-I and implications for cell transformation. **Oncogene**, v. 24, p. 5952-5964. 2005.

TAAMS, L. S.; PALMER, D. B.; AKBAR, A. N.; ROBINSON, D. S.; BROWN, Z.; HAWRYLOWICZ, C. M. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation. **Immunology**, v. 118, n. 1, p. 1-9. 2006.

TABAKIN-FIX, Y.; AZRAN, I.; SCHAVINKY-KHRAPUNSKY, Y.; LEVY, O.; ABOUD, M. Functional inactivation of p53 by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein: mechanisms and clinical implications. **Carcinogenesis**, v. 27, n. 4, p. 673-681. 2006.

TAKAMORI, A.; HASEGAWA, A.; UTSUNOMIYA, A.; MAEDA, Y.; YAMANO, Y.; MASUDA, M.; SHIMIZU, Y.; TAMAI, Y.; SASADA, A.; ZENG, N.; CHOI, I.; UIKE, N.; OKAMURA, J.; WATANABE, T.; MASUDA, T.; KANNAGI, M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8⁺ T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. **Retrovirology**, v. 8, n. 100, p. 1-15. 2011.

TAKENOUCI, N.; YAMANO, Y.; USUKU, K.; OSAME, M.; IZUMO, S. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Journal of NeuroVirology**, v. 9, n. 1, p. 29-35. 2003.

TATTERMUSCH, S.; BANGHAM, C. R. M. HTLV-1 infection: what determines the risk of inflammatory disease? **Trends in Microbiology**, v. 20, n. 10, p. 494-500. 2012.

TAYLOR, J. M.; NICOT, C. HTLV-I and Apoptosis: Role in Cellular Transformation and Recent Advances in Therapeutic Approaches. **Apoptosis**, v. 13, n. 6, p. 733-747. 2008.

TEZUKA, K.; XUN, R.; TEI, M.; UENO, T.; TANAKA, M.; TAKENOUCI, N.; FUJISAWA, J. An animal model of adult T-cell leukemia: humanized mice with HTLV-1-specific immunity. **Blood**, v. 123, n. 3, p. 346-355. 2014.

THORSTENSSON, R.; ALBERT, J.; ANDERSSON, S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. **Transfusion**, v. 42, n. 6, p. 780-791. 2002.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Virus, Viroides e Prions*. In *Microbiologia*. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 391.

TSUKASAKI, K.; UTSUNOMIYA, A.; FUKUDA, H.; SHIBATA, T.; FUKUSHIMA, T.; TAKATSUKA, Y.; IKEDA, S.; MASUDA, M.; NAGOSHI, H.; UEDA, R.; TAMURA, K.; SANO, M.; MOMITA, S.; YAMAGUCHI, K.; KAWANO, F.; HANADA, S.; TOBINAI, K.; SHIMOYAMA, M.; HOTTA, T.; TOMONAGA, M. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 34, p. 5458-5464. 2007.

UCHIYAMA, T.; YODOI, J.; SAGAWA, K.; TAKATSUKI, K.; UCHINO, H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood**, v. 50, n. 3, p. 481-492. 1977.

VERDONCK, K.; GONZÁLEZ, E.; VAN DOOREN, S.; VANDAMME, A. M.; VANHAM, G.; GOTUZZO, E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. **Lancet Infect Dis**, n. 7, p. 266-281. 2007.

WATTEL, E.; CAVROIS, M.; GESSAIN, A.; WAIN-HOBSON, S. Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV-I. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. v. 13, n. 1, p. 92-99. 1996.

WOLFE, N. D.; HENEINE, W.; CARR, J. K.; GARCIA, A. D.; SHANMUGAM, V.; TAMOUFE, U.; TORIMIRO, J. N.; PROSSER, A. T.; LEBRETON, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; MCCUTCHAN, F. E.; BIRX, D. L.; FOLKS, T. M.; BURKE, D. S.; SWITZER, W. M. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 22, p. 7994-7999. 2005.

XIAO, G.; FU, J. NF- κ B and cancer: a paradigm of Yin-Yang. **American Journal of Cancer**, v. 1, n. 2, p. 192-221. 2011.

YAMADA, Y.; TOMONAGA, M.; FUKUDA, H.; HANADA, S.; UTSUNOMIYA, A.; TARA, M.; SANO, M.; IKEDA, S.; TAKATSUKI, K.; KOZURU, M.; ARAKI, K.; KAWANO, F.; NIIMI, M.; TOBINAI, K.; HOTTA, T.; SHIMOYAMA, M. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15 for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. **British Journal of Haematology**, v. 113, p. 375-382. 2001.

YAMAGISHI, M.; WATANABE, T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 334, p. 1-16. 2012.

YAMAGUCHI, K.; KIYOKAWA, T.; FUTAMI, G.; ISHII, T.; TAKATSUKI, K. Pathogenesis of adult T-cell leukemia from clinical pathologic features. **Human Retrovirology**, p. 163-71, 1990.

YAMANO, Y.; SATO, T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 389, p. 1-10. 2012.

YANAGIHARA, R.; SAITOU, N.; NERURKAR, V. R.; SONG, K. J.; BASTIAN, I.; FRANCHINI, G.; GAJDUSEK, D. C. Molecular phylogeny and dissemination of human T-cell lymphotropic virus type I viewed within the context of primate evolution and human migration. **Cell Molecular Biology**, n. 41, sup. 1, p. 145-161. 1995.

YANG, L.; KOTOMURA, N.; HO, Y. K.; ZHI, H.; BIXLER, S.; SCHELL, M. J.; GIAM, C. Z. Complex cell cycle abnormalities caused by human T-lymphotropic virus type 1. **Journal of Virology**, v. 85, p. 3001-3009. 2011.

YASUNAGA, J.; JEANG, K. T. Viral transformation and aneuploidy. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 50, p. 733-740. 2009.

YASUNAGA, J.; MATSUOKA, M. Leukaemogenic mechanism of human T-cell leukaemia virus type I. **Reviews in Medical Virology**, v. 17, p. 301-311. 2007.

YASUNAGA, J.; MATSUOKA, M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. **International Journal of Hematology**, n. 94, p. 435-442. 2011.

YE, J.; SILVERMAN, L.; LAIRMORE, M. D.; GREEN, P. L. HTLV-1 Rex is required for viral spread and persistence in vivo but is dispensable for cellular immortalization in vitro. **Blood**, v. 102, n. 12, p. 3963-3969. 2003.

YEUNG, M. L.; YASUNAGA, J.; BENNASSER, Y.; DUSETTI, N.; HARRIS, D.; AHMAD, N.; MATSUOKA, M.; JEANG, K. T. Roles for microRNAs, miR-93 and miR-130b, and tumor protein 53-induced nuclear protein 1 tumor suppressor in cell growth dysregulation by human T-cell lymphotropic virus 1. **Cancer Research**, v. 68, p. 8976-8985. 2008.

YOSHIDA, M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. **Annual Review of Immunology**, v. 19, 475-496. 2001.

YOSHIE, O.; FUJISAWA, R.; NAKAYAMA, T.; HARASAWA, H.; TAGO, H.; IZAWA, D.; HIESHIMA, K.; TATSUMI, Y.; MATSUSHIMA, K.; HASEGAWA, H.; KANAMARU, A.; KAMIHIRA, S.; YAMADA, Y. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. **Blood**, v. 99, n. 5, p. 1505-1511. 2002.

YOSHIMITSU, M.; KOZAKO, T.; ARIMA, N. Prevention of Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection and Adult T-Cell Leukemia. **Intechopen**, cap. 6, p. 105-118. 2013.

ZANE, L.; YASUNAGA, J.; MITAGAMI, Y.; YEDAVALLI, V.; TANG, S. W.; CHEN, C. Y.; RATNER, L.; LU, X.; JEANG, K. T. Wip1 and p53 contribute to HTLV-1 Tax-induced tumorigenesis. **Retrovirology**, v. 9, n. 114, p. 1-12. 2012.

ZHAO, T.; SATOU, Y.; SUGATA, K.; MIYAZATO, P.; GREEN, P. L.; IMAMURA, T.; MATSUOKA, M. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator. **Blood**, v. 118, n. 7, p. 1865-1876. 2011.

ZHAO, T.; MATSUOKA, M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. 247, p. 1-6. 2012.