

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

KATHERINE SCHNEIDER TAVARES

PROCESSO INFECCIOSO DO VÍRUS HTLV-I

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo ao curso de Bacharelado em Biomedicina sob orientação da Profa. Dra. Maria Creuza do Espírito Santo Barros Ferreira.

Brasília

2018

Processo Infecioso do vírus HTLV-I

Katherine Schneider Tavares¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros Ferreira²

Resumo: O HTLV-1 foi descoberto e descrito por dois grupos de pesquisa em 1980, além de ter sido o primeiro retrovírus humano a ser identificado como o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T adulta (ATLL) e da mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM). O vírus primeiramente infecta células TCD4+ porém possui potencial de infectar outros tipos de células, incluindo, linfócitos TCD8+. Esse trabalho tem como objetivo apresentar e esclarecer os mecanismos de imunopatologia viral do HTLV-1 em humanos e foi feito na forma de revisão bibliográfica da literatura tipo narrativa em que há uma apresentação do tema mais aberta com seleção de artigos de forma arbitrária.

Palavras-chave: HTLV-1. Retrovírus humano. Células T. Epidemiologia. Diagnóstico.

Infectious Process of the HTLV-1 virus

Abstract: The HTLV-1 was discovered and described by two research groups in 1980, furthermore it was the first human retrovirus to be identified as the etiological agent for adult cells lymphoma/leukemia (ATLL) and the HTLV-1 associated myelopathy (HAM). The virus foremost infects CD4+ T cells, however, has the potential to infect other cell types, including CD8+ T cells. This aim of this paper is to show and elucidate the immunopathology mechanisms of the HTLV-1 in humans and was made as a bibliographic review in the format of a narrative literature review, which has a more open selection of articles in a arbitrary form.

Keywords: HTLV-1. Human Retrovirus. T Cells. Epidemiology. Diagnosis.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB.
katherine.tavares1995@gmail.com

²Biomédica, MsC em Patologia Molecular - UnB, PhD em Biologia Molecular - UnB, professora de biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB. maria.barros@ceub.com

1.INTRODUÇÃO

O HTLV-1 foi descoberto e descrito por dois grupos de pesquisa em 1980, além de ter sido o primeiro retrovírus humano a ser identificado como o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T adulta (ATLL) e da mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM) (MALDONADO *et al.*, 2017; MARTIN *et al.*, 2016).

O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus que por milhares de anos vem infectando humanos e para a minoria que contrai o vírus sua infecção é associada à doenças severas (JONES *et al.*, 2013). A infecção do HTLV-1 delimita uma resposta exacerbada por ativação da resposta do tipo 1 (Th1) que, de acordo com a literatura, interfere na evolução de certas doenças infecciosas (SILVA, 2015).

Possui 4 subtipos, enquanto o HTLV-2 possui 2 subtipos. O subtipo 1 do HTLV-1 consta de cepas principalmente africanas, o subtipo 2 é isolado em diferentes partes do globo, o subtipo 3 é composto de cepas encontradas no Japão e o subtipo 4 é encontrado na Austrália e na Malásia que é divergente de outros subtipos na sequência de nucleotídeos (OLIVEIRA, 1996) De acordo com Gessain e Cassar, na América do Sul, o vírus está presente em 13 países, incluindo Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Paraguai, Peru, Suriname, Uruguai e Venezuela, sendo esta uma área considerada endêmica (GESSAIN; CASSAR, 2012). A sua prevalência é muito significativa principalmente entre as populações indígenas (VIANA *et al.*, 2013).

Logo após a descoberta do HTLV- 1 foi descoberto um outro vírus com estrutura genômica e sequência de nucleotídeos muito parecida, hoje conhecido como HTLV-2, e diferente do HTLV-1, o HTLV-2 não foi associado a nenhuma patologia humana (MARTIN J., *et al* 2016). Recentemente, tem mostrado associação com doenças graves como leucemia/linfoma de células T, mielopatia associada a HTLV-1 e outras infecções e doenças inflamatórias (VIANA *et al.*, 2013).

Além do HTLV-1 ter associação com câncer, possui um impacto significativo para o bem-estar e saúde humana, porém seus mecanismos de replicação viral, montagem e sua morfologia ainda não são muito bem entendidos, devido a dificuldades na propagação do vírus em cultura de tecido (MALDONADO *et al.*, 2016).

O HTLV-1 é formado por partículas esféricas de aproximadamente 100 nanômetros em diâmetros, constituídas de um "core" que possui duas fitas de ácidos ribonucléicos (RNA), a enzima transcriptase reversa, proteínas de matriz viral, um capsídeo proteico e um envelope composto de glicoproteínas (SILVA, 2015).

No contexto mundial, estima-se que entre 5 e 10 milhões de pessoas podem estar infectadas com o HTLV-1, com prevalência maior no sul do Japão, partes do oeste Africano, as ilhas do Caribe e América do sul. O Brasil é considerado uma das áreas de maior endemia para esse vírus, sendo primeiramente identificado em 1986 entre imigrantes japoneses em Campo Grande, sendo que na cidade de Salvador, na Bahia, apresenta o maior índice de prevalência. Em áreas endêmicas, a transmissão é principalmente pela amamentação, mas pode ser via relação sexual (TAKATANI *et al.*, 2017).

Diferentemente do HIV, as partículas virais do HTLV-1 estão associadas exclusivamente com linfócitos infectados. A investigação laboratorial se baseia na resposta imunológica, ou seja, produção de anticorpos, podendo ser feito através de Enzima Imunoensaio (ELISA) ou por aglutinação de partículas (SILVA, 2015).

Não há evidências de que o HTLV-1 infecta astrócitos, microgliócitos ou células neurais, é improvável que o dano incorrido por essas populações celulares é mediado pelo reconhecimento direto do antígeno do HTLV-1 apresentado nessas células por células específicas TCD8+ (JONES *et al.*, 2013). A maioria das células que são infectadas pelo HTLV-1 não conseguem propagar a infecção para células suscetíveis. Isso ocorre provavelmente devido à incapacidade de formar sinapse virológica para a transmissão do vírus (ATIF *et al.*, 2014). As células T infectadas raramente produzem algum vírus e a carga viral no plasma é indetectável (GONCALVES, *et al.*, 2008).

A transmissão do HTLV-1 entre humanos é feita primeiramente por contato sexual, transmissão vertical e contato com sangue via compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas, sendo muito similar à transmissão do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), podendo também ocorrer via amamentação, mas se difere, unicamente do HIV, por ser menos infeccioso (VIANA *et al.*, 2013; KOGURE; KATAOKA, 2017).

As células TCD4+ representam o principal reservatório do vírus e infiltrados de células CD4+/CD8+ infectadas com o vírus e o aumento da produção de citocinas inflamatórias, como IFN γ , TNF α , IL1 β , foram descritas (TAKATANI, *et al.*, 2017). O HTLV-1 é um vírus que possui afinidade com células TCD4+, persistindo por toda a vida do paciente, causando imunossupressão subclínica, o que torna possível o início de doenças oportunistas, porém a imunopatogênese do HTLV-1 não é bem conhecida (SANTANA, 2015).

A infecção pelo HTLV-1 têm início quando partículas virais invadem novos linfócitos TCD4+, novas células-alvo, tendo transmissão do vírus de célula a célula a partir de células já infectadas. As formas clínicas que estão associadas com o HTLV-1 são caracterizadas por um aumento na proliferação de linfócitos com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias

(SILVA, 2015). Assim sendo, a carga do DNA proviral se mostra importante fator no desenvolvimento das doenças associadas (ASSONE, *et al.*, 2018).

A infecção pelo HTLV gera mudanças na resposta imune sistêmica, fazendo com que haja desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. O vírus gera alteração na atividade regulatória de células TCD4, afetando a homeostasia entre várias citocinas (IFN-gama, TGF-beta, TNF-alfa e IL-10), ocasionando em um desbalanceamento entre respostas inflamatórias e anti-inflamatórias resultando na perda de tolerância e no desenvolvimento de autoimunidade (BRASIL-COSTA, *et al.*, 2016).

Esse trabalho tem como objetivo apresentar e esclarecer os mecanismos de imunopatologia viral do HTLV-1 em humanos.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi feito na forma de revisão bibliográfica da literatura tipo narrativa em que há uma apresentação do tema mais aberta com seleção de artigos de forma arbitrária (OLIVEIRA; GUIMARÃES, 2007).

Como base teórica serão utilizados artigos científicos e teses acadêmicas sobre mecanismos de replicação, epidemiologia e como ocorre a imunopatologia do HTLV-1. Toda a bibliografia será buscada nas bases de dados: PubMed, Google acadêmico e Science Direct utilizando as palavras-chave HTLV-1; Retrovírus humano; Células T; Epidemiologia; Diagnóstico, tanto nos idiomas português como no inglês, publicados entre os anos de 2007 e 2017. Também serão incluídos trabalhos anteriores por serem importantes para o tema.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Epidemiologia do HTLV-1 no Brasil

Os estudos de prevalência que foram feitos com doadores de sangue, populações indígenas e mulheres grávidas no Brasil sugerem uma estimativa de 2 milhões de portadores do HTLV-1/2 e a distribuição varia de acordo com a etnia, raça e/ ou grupos de população, área geográfica, distribuição sociodemográfica da população estudada e o comportamento de risco do indivíduo. A infecção pelo HTLV-1 não é considerada de notificação compulsória no Brasil, apesar disso, se tem um número estimado de 2,0 a 2,5 milhões de indivíduos infectados pelo HTLV-1, apesar de não sendo ser endêmico em São Paulo, circula em maioria entre indivíduos

com HIV/AIDS e usuários de drogas intravenosas (SOUZA, *et al.*, 2014; PASSOS *et al.*, 2014; CATERINO-DE-ARAÚJO *et al.*, 2018).

Em um estudo feito em 2014 foi concluído que o Brasil, por suas dimensões continentais, é um dos países com o maior número de portadores do HTLV-1 no mundo (MONTEIRO *et al.*, 2014). É estimado que no Brasil cerca de 2,5 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus com uma maior prevalência no Norte e no Nordeste (OLIVEIRA; AVELINO, 2006). Com aumento na prevalência do vírus de acordo com a idade, sendo maior no sexo feminino do que no sexo masculino (SOUZA *et al.*, 2012).

O Brasil é considerado uma das áreas mais endêmicas do HTLV-1 e doenças associadas, e, a cidade de Salvador, capital do estado da Bahia, apresenta a maior prevalência de 1,76% da população total (TAKATANI, *et al.*, 2017). Salvador é uma área dita importante de prevalência se mostrando a de maior incidência (1,36%) quando feito um estudo envolvendo doadores de sangue e outro estudo envolvendo a população em geral com prevalência de 1,76%, chegando a 8,4% em mulheres com idade superior ou acima de 51 anos de idade (MELLO *et al.*, 2014).

Em um estudo feito em 2010 por CHAMPS *et al.*, em 206 pacientes, teve predomínio em pessoas do sexo feminino com uma proporção de 2 para 1 em relação ao sexo masculino, a média de idade para início dos sintomas dos pacientes foi de 44,8 anos, enquanto que no momento de admissão do serviço fora de 53,8 anos, com um tempo médio de 9 anos, também, no mesmo estudo, se observou um baixo índice de escolaridade entre os pacientes (72%) com até 8 anos de estudo.

O estado do Pará tem um dos maiores índices de prevalência do HTLV-1 do Brasil. Em um estudo feito em 2013, 4,7% dos 657 indivíduos avaliados apresentaram sorologia positiva para o HTLV-1 (FALCÃO, *et al.*, 2013).

Em um estudo feito no estado de Minas Gerais em 2010 confirmou que 79,2% de soropositividade (42 soropositivos) (RIBEIRO, *et al.*, 2010).

3.2 Mecanismos de replicação do HTLV-1

O HTLV-1 primeiramente infecta células TCD4+ porém possui potencial de infectar outros tipos de células, incluindo, linfócitos TCD8+, células endoteliais, células mielóides, fibroblastos, assim como, células mamárias, esse potencial é devido a sua habilidade da subunidade de superfície (SU) da glicoproteína do envelope (Env) de interagir com receptores de superfície, incluindo o transportador de glicose (GLUT1), proteoglicano de sulfato de heparina (HSPG) e o receptor neuropilina-1 VEGF-165 (NRP-1). Uma vez que o vírus se

prende à célula, ocorre o processo fusão de membranas por uma série de eventos entre a SU e as proteínas receptoras da célula-alvo (MARTIN, *et al.*, 2016).

As partículas virais recém sintetizadas se afixa ao receptores da célula-alvo e entra na mesma por fusão de membrana. Em seguida, o capsídeo é perdido e o conteúdo viral é liberado para o citoplasma. O RNA viral é convertido em DNA de dupla fita pela ação da transcriptase reversa, que em seguida é transportado para o núcleo onde é incorporado ao genoma do hospedeiro, formando o provírus (forming the provirus) (HOSHINO, 2012).

Somente uma pequena parte das células infectadas conseguem completar o ciclo de replicação, sendo que essas células conseguem infectar outras células T diretamente por meio de sinapse virológica que consiste na transmissão dessas partículas de vírus por contato célula-célula (BANGHAM; OSAME, 2005).

A incorporação do HTLV-1 no genoma das células TCD4+ pode resultar em uma infecção silenciosa, onde, apesar de sequências do vírus estarem presentes na célula hospedeira, os RNAm virais não são detectados (ROMANOS, *et al.*, 2008).

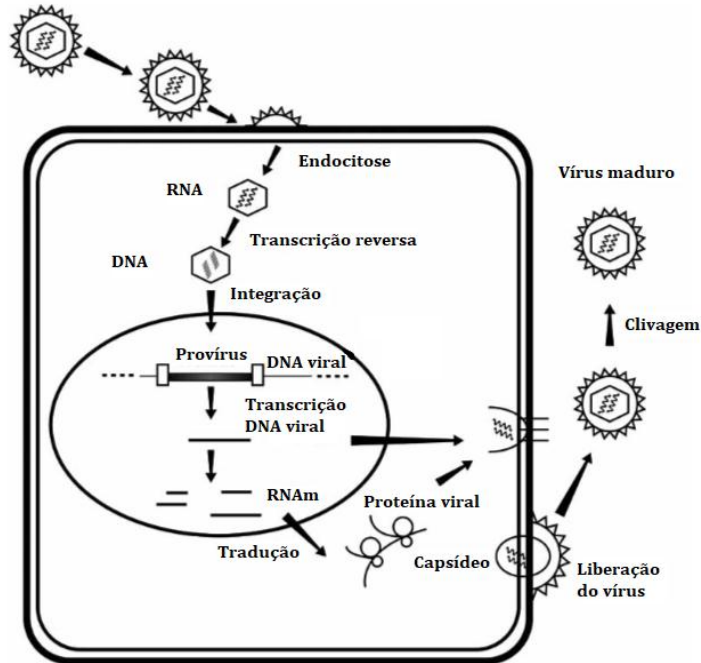
Após um período breve de replicação mediada pela transcriptase reversa, logo em seguida a infecção inicial, a multiplicação do vírus ocorre principalmente dentro do linfócito infectado por meio de clonagem ao invés de por produção de novos vírions (PROIETTI, *et al.*, 2005). A persistência do vírus nas células T, expansão clonal de células positivas para HTLV-1, e o surgimento de células T transformada em malignas estão de acordo com o modelo de múltiplas etapas de câncer humano resultante de uma interação contínua entre os fatores ambientais e os elementos respondidos do hospedeiro, incluindo vários patógenos (SONODA *et al.*, 2011).

A adsorção da partícula viral ocorre a partir da interação da *pg46* (glicoproteína de superfície) com o receptor celular, como mostrado na Figura 1, ocorrendo após a fusão do envelope viral com a membrana celular, intermediada pela *gp21* (glicoproteína transmembrânica). Após a liberação do genoma viral para dentro do citoplasma da célula hospedeira é transcrito o RNA viral em DNA de fita dupla com sentido negativo pela transcriptase reversa. O DNA transcrito vai para o núcleo e se junta ao DNA celular por meio da integrase viral (ROMANOS *et al.*, 2008).

A maioria das partículas sobrenadantes liberadas de células infectadas demonstram um capsídeo incompleto sugerindo um defeito na montagem do vírus. Além do que essas partículas se apresenta instáveis com diminuição da meia-vida de 0,6h. Devido a isso, pode-se se dizer que a montagem viral extracelular não venha a permitir uma produção de um porcentagem

muito significativa de partículas infectantes diferente da montagem de vírus durante a transmissão via célula-célula (DUTARTRE, *et al.*, 2016).

Figura 1: Ciclo de Replicação do HTLV-1.



Fonte: Adaptado de Goncalves et al., (2008).

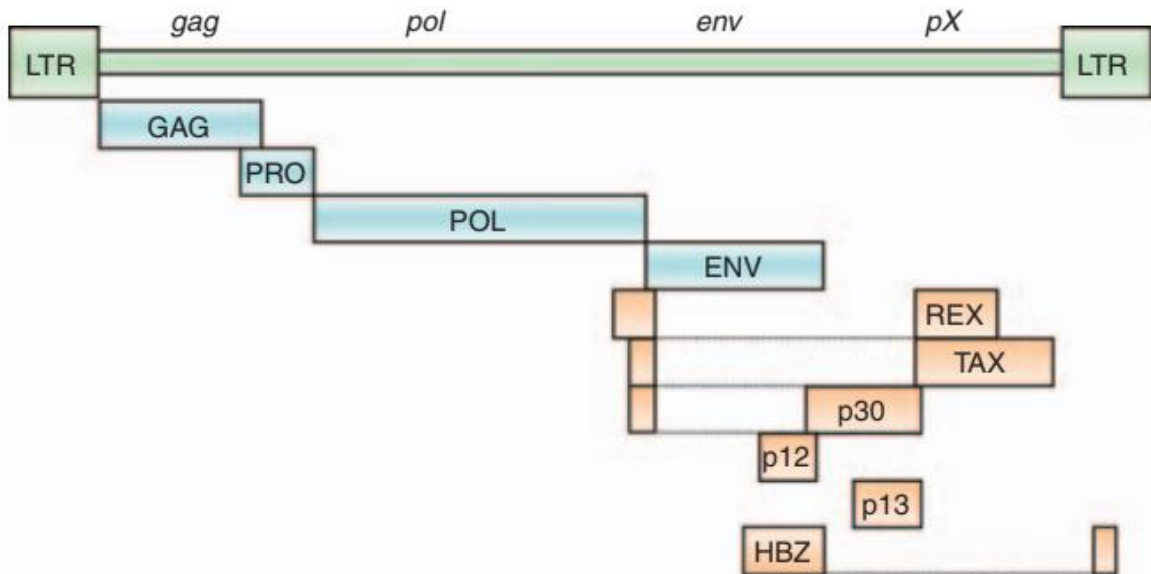
3.3 Estrutura do HTLV-1

A carga viral parece se manter quando o equilíbrio com a resposta imune é estabelecido, principalmente pela proliferação de células infectadas com o HTLV-1. Para manter a infecção, essas células devem se proliferar mais rápido que as células não infectadas, pois estão sujeitas ao ataque de linfócitos T citotóxicos *in vivo* (BANGHAM; OSAME, 2005).

O HTLV-1 possui uma sequência pX extra, em adição a GAG, POL e ENV, que é necessária para a replicação viral, porém, pX não mostra uma sequência homóloga à do DNA da célula hospedeira (YOSHIDA, 2005).

Seu genoma está envolto dentro do núcleo viral com as proteínas do nucleocapsídeo (p15), que está condicionado pelo capsídeo (p24) e pela matrix (p19). Nele também estão codificadas as proteínas estruturais Gag e Env e as enzimas Transcriptase reversa, Ribonuclease H, integrase e protease (HOSHINO, 2012). Em adição as proteínas estruturais Gag, Pol e Env, codificado outras 6 proteínas acessórias, Tax, Rex, p12, p13, p30 e HBZ. A P12 é uma proteína que está associada a membrana e parece desempenhar um papel em aumentar a ativação e sinalização de células T, também foi descrito que essa proteína se liga ao complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe 1 e o leva a degradação (GIAM; SEMMES, 2016).

Figura 2: Representação do genoma viral.



Fonte: Boxus e Willems, (2009).

O gene gag é responsável pela codificação das proteínas do core dos retrovírus, o gene pol codifica as polimerases, o gene env é responsável pela codificação de proteínas de proteínas do envelope viral, a região do genoma viral pX tem os genes reguladores rex e tax, que são responsáveis pela síntese de proteínas fundamentais na replicação viral, proliferação celular, a oncogenicidade e a inibição da apoptose (MELO *et al.*, 2017).

A proteína Tax (p40) aumenta a expressão de vários genes celulares, incluindo vários genes envolvidos na ativação e proliferação de células T. Essa proteína também é um antígeno imunodominante do HTLV-1 que é reconhecido pela resposta citotóxica do TCD8+. (TOULZA *et al.*, 2008) Como ela tem um papel importante na expressão do gene e patogênese do HTLV-1, vários estudos foram direcionados para o mecanismo de transativação da mesma (KASHANCHI; BRADY, 2005). Ativa uma grande quantidade de vias de sinalização, reprograma o ciclo celular, interfere com o controle de ponto de verificação (checkpoint) e inibe o reparo do DNA (BOXUS; WILLEMS, 2009). A proteína Rex age pós transcrição ligando e estabilizando RNA viral além de regular o transporte intracelular de RNAm (MCGIRR; BUEHURING, 2006; GIAM; SEMMES, 2016).

Um transcrito inicial de HTLV-1 é totalmente processado em mRNA de pX que codifica uma proteína p40-Tax e p27-Rex. A Tax trans-ativa a transcrição do genoma viral, portanto a expressão viral é potentemente reforçada. Depois disso, a p27-Rex acumula e suprime o splicing dos transcritos virais, como consequência, os mRNA gag-pol-env e env não-

expressados são expressos e as proteínas estruturais virais são produzidas. A supressão do processamento de RNA viral reduz o nível de mRNA de pX totalmente processado que codifica o transativador Tax e, assim, resulta na regulação negativa da expressão gênica viral (YOSHIDA, 2005).

A fita diplóide sentido positivo de RNA, em adição as regiões gag, pol e env do genoma, tem a codificação das proteínas regulatórias Tax, que ativa a transcrição do provirus e ativa a transcrição de vários genes do hospedeiro, e Rex, que regula o transporte intracelular de mRNA sem splicing e single spliced (BANGHAM, 2003).

A HBZ foi recentemente identificada como um fator que age como um regulador negativo da transativação viral mediada pela Tax, e, similar a Tax, ela interage com subunidades de proteossomas e pode vir a favorecer a entrega de fatores celulares à proteossoma, ainda que na ausência da ubiquitinação (BOXUS; WILLEMS, 2009). Essa proteína mantém a latência viral por regulação as funções de Tax/Rex, assim fazendo com que as células infectadas com essa latência se proliferem, e, portanto, fazendo com que a reserva de células T que abrigam o genoma proviral aumente (GIAM; SEMMES, 2016).

A proteína Rex é um regulador essencial para o splicing e transporte do mRNA do HTLV-1. Durante os estágios iniciais da transcrição do gene viral, níveis de Rex insignificantes estão presentes, resultando exclusivamente na exportação de duplas splicing de mRNA viral (tax, rex, hbx) para o citoplasma. Uma vez que se acumula no núcleo, ela reduz o splicing do mRNA viral e a env e gag-pro-pol são exportados do núcleo para o citoplasma levando a produção de proteínas enzimáticas e estruturais (MARTIN, *et al.*, 2016). A função da proteína Rex que depende de 3 domínios, que atuam na ligação específica da proteína ao gene viral, ela reconhece a estrutura stem-loop dentro do elemento RNA cis-acting (GRÖNE, *et al.*, 1996).

A pesquisa sobre a resposta das células T ao HTLV-1 teve foco somente na resposta de TCD8+ (citotóxico), pois são abundantes e ativados em resposta crônica. A resposta do TCD4+ (helper) é mais difícil de ser estudada porque a proteína Tax ativa tanto a transcrição de INF-gama quanto a proliferação celular, que são base dos dois maiores ensaios de antígeno específico para resposta de TCD4+ (BANGHAM; OSMAME, 2005).

O HTLV-1 afeta a resposta imunológica influenciando na proliferação e na contagem de células T tornando o hospedeiro vulnerável para o desenvolvimento da mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). Pacientes assintomáticos também apresentam um aumento destes fatores, embora leve, sem mudança correspondente no status clínico (ASSONE, *et al.*, 2018).

A resposta das células TCD4+ tem sido difícil de ser estudada por causa da infecção do HTLV-1 nessas células pois induzem uma rápida ativação e proliferação da célula e expressão de muitos genes do hospedeiro incluindo do interferon-gama. Quando uma célula ao ser infectada se torna suscetível à lise mediada pelas células TCD8 antes mesmo da aparição da proteína Env, detectável na superfície (BANGHAM, 2003).

A resposta ao HTLV-1 pela célula Natural Killer (NK) não é muito estudada principalmente pela falta de marcador superficial que a identifique e devido a existência de subconjuntos de linfócitos, intermediários na função e expressão de marcadores de superfície entre células T e as células NK clássicas (BANGHAM; OSAME, 2005).

Pelo fato do vírus ter a capacidade de se disseminar via célula-célula sem precisar formar vírions extracelulares envelopados, sugere que possui uma exposição limitada à pressão de seleção exercida pelo anticorpo (BANGHAM, 2003).

Não se é claro se o título alto de anticorpos contribui significadamente na proteção or na patogênese de doenças associadas do HTLV 1. A proteína Env é expressa na superfície de linfócitos naturalmente infectados, embora em níveis baixos, e, assim, os anticorpos anti-Env poderiam reduzir a eficiência da transmissão célula-célula do HTLV 1 (BANGHAM, 2003).

3.5 Diagnóstico do HTLV-1

O diagnóstico da infecção é feito por exames laboratoriais em nível de triagem, ELISA, aglutinação, que são testes indiretos e procuram a presença de anticorpos anti-HTLV para as diferentes partes do core e envelope viral, precisando ser confirmados, pois podem apresentar reações falso-positivas. Se positivos, por imunofluorescência indireta, Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e Western Blot (MELO *et al.*, 2017; SANTOS; LIMA, 2005) .

A pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 deve fazer parte de toda investigação clínica das mielopatias não traumáticas. Os assintomáticos ou oligossintomáticos compõem o grupo problema devido a dificuldade no diagnóstico devido a baixa taxa viral no sangue. O vírus, por ser linfotrópico, interfere no funcionamento da imunidade celular, na paraparesia espástica tropical os linfócitos são ativados e atravessam a barreira hemato-encefálica, dando início a um processo inflamatório do Sistema Nervoso Central (SNC) resultando em lesão celular. A citometria de fluxo de leucócitos periféricos avalia o estado imunológico do paciente portador do vírus, em diferentes estágios (RIBAS; MELO, 2002).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando tudo que foi apresentado no decorrer deste trabalho, pode-se concluir que o HTLV-1, mesmo estando mundial e nacionalmente disperso, possui maior prevalência no estado da Bahia, além disso, cerca de 2,0 a 2,5 milhões de brasileiros possuem o vírus, sendo que, apenas aproximadamente 97% ser assintomático, o que dificulta na precisão de dados, em consequência do baixo título viral no sangue, sua detecção se torna muito difícil, e os outros 3% da população desenvolvem as doenças associadas.

O HTLV-1 tem atração por células TCD4+, porém consegue infectar outras células, como o TCD8+, por exemplo, e também, conseguem manter a infecção espalhando-a entre as células por sinapse viral. Seu genoma possui várias regiões que codificam diversas proteínas e enzimas que aumentam a expressão de genes do hospedeiro que estão envolvidos na ativação e proliferação celular.

O diagnóstico laboratorial é feito em nível de triagem utilizando o ELISA, aglutinação, e se positivos necessitam de confirmação por Western Blot ou PCR.

5. REFERÊNCIAS

ASSONE, T.; KANASHIRO, T. M.; BALDASSIN, M. P. M.; PAIVA, A.; HAZIOT, M.; SMID, J.; OLIVEIRA, A. P.; FONSECA, L.A.M.; NORRIS, P. J.; CASSEB, J. In vitro basal T-cell proliferation among asymptomatic HTLV-1 patients co-infected with hepatitis C and/or HIV-1. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. Brazil. v.22, n.2, p.106-112, Mar-Abr 2018.

ATIF, M. *et al.*, NF-kB Inhibition Facilitates the Establishment of Cell Lines That Chronically Produce Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Viral Particles. **Journal of Virology**. Baltimore, USA. v.88, n.6, p.000-, Mar, 2014.

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

BANGHAM, C. R. M. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. **Journal of General Virology**. Londres. v.84,n.1, p. 3177-3189, Set, 2003.

BRASIL-COSTA, I.; SILVA, M. J. M.; OLIVEIRA, D. S.; FREITAS, F. B.; COSTA, I. B.; MEIRELES, L. T.; SANTOS, B. R.; OLIVEIRA, A. P. G.; MELO, J. M.; SILVA, F. M.; ARAÚJO, K. B. R.; POLARO, A. A.; MOURA, A.; MACEDO, O.; MONTEIRO, T. A. F.; FILHO, M. G. S.; JÚNIOR, W. T. V.; KAHWAGE, C. B. Avaliação diagnóstica das infecções por vírus Epstein-Barr, parvovírus B19 e vírus linfotrópico de células T humanas em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico em hospital de referência do Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. Ananindeua, Pará, v. 7, n. esp, p. 167-176, Dez, 2016.

BOXUS, M.; WILLEMS, L. Mechanisms of HTLV-I persistence and transformation. **British Journal of Cancer**. Inglaterra. v.101, n.9, p.1497-1501, Set, 2009.

CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; ALVES, F.A.; CAMPOS, K,R; LEMOS, M. F.; MOREIRA, R. C. Making the invisible visible: searching for human T-cell lymphotropic vírus types 1 and 2 (HTLV-1 and htlv-2) in Brazilian patients with viral hepatitis B and C. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v.113, n.2,p.130-134, Feb, 2018.

CHAMPS, A. P. S.; PASSOS, V. M. A.; BARRETO, S. M.; VAZ, L. S.; RIBAS, J. G. R. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba. v.43, n.6 p.668-672, Nov-Dez, 2010.

DUTARTRE, H.; CLAVIÈRE, M.; JOURNO, C.; MAHIEUX, R. Cell-free versus cell-to-cell infection by HIV-1 and HTLV-1: exploring the link among viral source, vrial trafficking and viral replication. **Journal of Virology**. Baltimore, USA. v. 90, n. 17, p.7607-7617, Ago, 2016.

FALCÃO, L. F. M. ,et al. Environmental Impact and Seroepidemiology of HTLV in two Communities in the Eastern Brazilian Amazon. **Journal of Medical Virology**. New York, USA. n.85, p. 1585- 1590, 2013.

GIAM, C. Z.; SEMMES, O. J. HTLV- Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma - A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. **Viruses**, MDPI, Basel, v.8, n.161 <https://doi.org/10.3390/v8060161>

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

GONCALVES, D. U.; PROIETTI, F. A.; BARBOSA-STANCIOLI, E. F.; MARTINS, M., L.; RIBAS, J. G.; MARTINS-FILHO, O. A.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; PERUHYPE-MAGALHÃES, V.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) Inflammatory Network. **Inflammation & allergy drug targets**. United Arab Emirates. v. 7, n. 2, p. 98-107, Jun, 2008.

GRÖNE, M.; KOCH, C.; GRASSMANN, R. The HTLV-1 Rex Protein Induces Nuclear Accumulation of Unspliced Viral RNA by Avoiding Intron Excision and Degradation. **Virology**. New York, USA, v. 218, p. 316-325, Abr, 1996.

HOSHINO, H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. **Frontiers in Microbiology**. Suíça, v.3, Artigo 222, Jun, 2012.

JONES, R.B.; LEAL, F.E.; HASENKRUG, A.M.; SEGURADO, A.C.; NIXON, D.F.; OSTROWKI, M.A.; KALLAS, E.G. Human Endogenous Retrovirus K(HML-2) Gag and Env specific T-cell responses are not detected in HTLV-I-infected subjects using standard peptide screening methods. **Journal of Negative Results in Biomedicine**, BioMed Central, Londres, v. 12, n.3, p. 2-6, jan. 2013.

KASHANCHI, F.; BRADY, J. N. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. **Oncogene**. Inglaterra. n. 24, p.5938-5951 doi:10.1038/sj.onc.1208973

KOGURE, Y.; KATAOKA, K. Genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Science**, Japanese Cancer Association, Tóquio, v. 108, n. 9, p. 1719-1725, jun. 2017.

MALDONADO, J. O.; ANGERT, I.; CAO S.; BERK S.; ZHANG, W.; MUELLER, J. D.; MANSKY, L. M. Perturbation of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Particle Morphology by Differential Gag Co-Packaging. **Viruses**, MDPI, Basel, v. 9, n. 7, p.E191, jul. 2017.

MALDONADO, J. O.; CAO, S.; ZHANG, W.; MANSKY, L. M. Distinct Morphology of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Like Particles. **Viruses**, MPDI, Basel, v. 8, n. 5, p. E132, mai. 2016.

MARTIN, J. L.; MALDONADO, J. O.; MUELLER, J. D.; ZHANG, W.; MANSKY, L. M. Molecular Studies Of HTLV-1 Replication: An Update. **Viruses**, MDPI, Basel, v. 8, n.2 p. E31, jan. 2016.

MCGIRR, K. M.; BUEHURING, G. C. Tax & rex: overlapping genes of the Deltaretrovirus group. **Virus Genes**. Boston, USA. v. 32, p.229-239, 2006.

MELLO, M. A. G.; CONCEIÇÃO, A. F.; SOUSA, S. M. B.; ALCÂNTRA, L. C.; MARIN, L. J.; RAIOL, M. R. da S.; BOA-SORTE, N.; SANTOS, L.P.S.; ALMEIDA, M. C. 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**. Baltimore, USA. V. 11 n 28 Feb, 2014.

MELO, A. L.; SEVERINO, S. S.; CAVALCANTE, S. Diagnóstico e Tratamentos de doenças associadas à infecção por vírus linfotrópico da célula T humana 1 - HTLV1. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**. Porto Velho, Rondônia, v.8, n.1, p.111-123, Jan-Jun, 2017.

MONTEIRO, D. L. M.; TAQUETTE, S. R.; BARMPPAS, D. B. S.; RODRIGUES, N. C. P.; TEIXEIRA, S. A. M.; VILLELA, L. H. C.; BÓIA, M. N.; TRAJANO, A. J. B. Prevalence of HTLV-1/2 in Pregnant Woman Living in the Metropolitan Area of Rio de Janeiro. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, Rio de Janeiro. v.9, n.8, p. e3146, Set, 2014.

OLIVEIRA, M. S. P.; HAMERSCHLAK, N.; CHIATTONE, C.; LOUREIRO, P. HTLV-1 Infection and adult T-cell leukemia in Brazil: An overview. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v.114, n.3, 1177-1185, mai/jun. 1996.

OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Soroprevalência do vírus linfotrópico – T humano tipo 1 entre Gestantes em Goiânia, GO, Brasil. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**. Rio de Janeiro. v. 28, n. 8, p. 467-472, Ago, 2006.

PASSOS, L. N. M.; et al. Absence of HTLV-1/2 infection and dermatological diseases in Manaus, State of Amazonas, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba. v.47, n.4, p.507-509, Jul/Ago, 2014.

PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C.; MURPHY, E. L. L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**. Inglaterra. v. 24, n.39, p. 6025-6068, Sep, 2005.

RIBAS, J. G. R.; MELO, G. C. N. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba. v. 35, n. 4, p. 377-384, Jul-Ago, 2002.

RIBEIRO, M. A.; PROIETTI, F. A.; MARTINS, M. L.; JANUÁRIO, J. N.; LADEIRA, R.V. P.; OLIVEIRA, M. F.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Geographic distribution of human T lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**. Washington, USA, v.27, n.5, p. 330-337, 2010.

ROMANOS, M. T. V.; SANTOS, N. S. O.; FERREIRA, D. C.; MENDES, G. S.; OLIVEIRA, D. P.; MIRANDA, M. M. F. S. **Viroses Oncogênicas**. In: SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2008, p. 449-478.

SANTANA, C. E. O. M., **Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da Hepatite B em portadores de retrovírus humanos(HIV-1 e HTLV-1), no ambulatório do hospital universitário (Salvador, Bahia, Brasil)**. 2015. 31 f. Monografia (Graduação), Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v.41, n.2, p.105-116, Abr, 2005.

SILVA, M. C., **Influência da infecção pelo vírus HTLV-1 (Human T Lymphotropic virus type 1) na evolução da doença pelo vírus C da hepatite em pacientes coinfectados pelo VHC com o vírus HTLV-1**. 2015. 98 f.Tese (Doutorado), Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

SOUZA, V. G.; MARTINS, M. L.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; JANUÁRIO, J. N.; LADEIRA, R. V. P.; SILVA, C. M. S.; PIRES, C.; GOMES, S. C.; MARTINS, C. S.; MOCHEL, E. G. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, State of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v.45, n.2, p.159-162. Mar-Abr, 2012.

SONODA, S.; LI, H. C.; TAJIMA, K. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related Diseases: Ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. **Cancer Science**. Tokyo, Japão, v.102, n.2, p.295- 301, Feb, 2011.

TAKATANI, M.; CRISPIM, M. E.; FRAJI, N.; STEFANI, M. M. A.; KIESSLICH, D. Clinical and laboratory features of HTLV-I asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from the Brazilian Amazon. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 3, n. 59, p. E5, abr. 2017.

TOULZA, F.; HEAPS, ADRAIN; TANAKA, Y.; TAYLOR, G. P.; BANGHAM, C. R. M. High frequency of CD4+FoxP3+ cells in HTLV-1 infection: inverse correlation with HTLV-1 - specific CTL response. **American Society of Hematology**. Washington, USA, v. 111, n. 10, p.5047-5053. Mai, 2008.

VIANA, G. M. C.; NASCIMENTO, M. D.S. B.; OLIVEIRA, R. A. S.; SANTOS, A.C.; GALVÃO, C. S.; SILVA, M. A. C.N. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the State of Maranhão, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 36, n. 1, p.50-53, ago. 2013.

YOSHIDA, M. Discovery of HTLV-1, the first human retrovirus, its unique regulatory mechanisms, and insights into pathogenesis. **Oncogene**. Inglaterra. v24, n39, p5931-5937 Set,2005.