

## **HTLV-1: fatores genéticos e epigenéticos associados ao desenvolvimento de leucemia/linfoma de células t do adulto**

**HTLV-1: genetic and epigenetic factors associated with the development of adult t-cell leukemia/lymphoma**

**HTLV-1: factores genéticos y epigenéticos asociados con el desarrollo de leucemia/linfoma de células T en adultos**

Recebido: 29/04/2022 | Revisado: 11/05/2022 | Aceito: 18/05/2022 | Publicado: 23/05/2022

**Gessica Hellen Silva dos Anjos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9021-9035>

Centro Universitário UniFBV, Brasil

E-mail: [Gessicahellen.silvadosanjos7@gmail.com](mailto:Gessicahellen.silvadosanjos7@gmail.com)

**Klaudia Emanuela Ramos Tenório**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4242-4111>

Centro Universitário UniFBV, Brasil

E-mail: [Klaudia.tenorio@professores.unifbv.edu.br](mailto:Klaudia.tenorio@professores.unifbv.edu.br)

### **Resumo**

Objetivo: Identificar possíveis fatores genéticos e epigenéticos associados ao desenvolvimento da leucemia/linfoma de células T do adulto. Metodologia: Trata-se de trabalho baseado na revisão integrativa da literatura. A busca por artigos foi realizada mediante o uso dos descritores indexados no DeCS (Descritores em Ciências de saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos. Resultados e Discussão: O processo de carcinogênese que culmina na progressão a ATLL possui várias fases em um longo período de tempo. O início do processo neoplásico está relacionado à expressão da oncoproteína viral Tax, que induz a replicação e início do processo de expansão clonal. A oncoproteína HBZ e o RNA HBZ são continuamente transcritos nas células neoplásicas e influenciam no processo de proliferação celular e persistência viral. Além de fatores genéticos que geralmente são mediadas pelas proteínas Tax e HBZ também é necessário alterações epigenéticas, como a acetilação de histonas e metilação do DNA. Conclusão: conclui-se então que fatores genéticos como o Tax, HBZ, FYN, PLCG1, CD247, DLG1, VAV1, ERC1, PRKCQ, CARD11, RELA, IKBKB, TET1, TET2, MLL2, MLL3 DNMT1 e IRF4. E vias epigenéticas que atuam na metilação do DNA e na acetilação de histonas estão envolvidos no processo de carcinogênese mediado pelo HTLV-1.

**Palavras-chave:** HTLV-1; Oncoproteínas; Epigenética.

### **Abstract**

Objective: Identify possible genetic and epigenetic factors associated with the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. Methodology: This is a work based on the integrative review of the literature. The search for articles was performed using the descriptors indexed in the DeCS (Descriptors in Health Sciences) and MeSH (Medical Subject Headings), articles published in the last 5 years were included. Results and Discussion: The carcinogenesis process that culminates in the progression of ATLL has several phases over a long period of time. The beginning of the neoplastic process is related to the expression of viral oncoprotein Tax, which induces replication and initiation of the clonal expansion process. HBZ oncoprotein and HBZ RNA are continuously transcribed into neoplastic cells and influence the process of cell proliferation and viral persistence. In addition to genetic factors that are generally mediated by Tax and HBZ proteins, epigenetic changes are also required, such as histone acetylation and DNA methylation. Conclusion: it is then concluded that genetic factors such as Tax, HBZ, FYN, PLCG1, CD247, DLG1, VAV1, ERC1, PRKCQ, CARD11, RELA, IKBKB, TET1, TET2, MLL2, MLL3 DNMT1 e IRF4. And epigenetic pathways that act on DNA methylation and histone acetylation are involved in the HTLV-1-mediated carcinogenesis process.

**Keywords:** HTLV-1; Oncoproteins; Epigenetics.

### **Resumen**

Objetivo: Identificar posibles factores genéticos y epigenéticos asociados con el desarrollo de leucemia/linfoma de células T en adultos. Metodología: Se trata de un trabajo basado en la revisión integradora de la literatura. La búsqueda de artículos se realizó utilizando los descriptores indexados en el DeCS (Descritores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings), se incluyeron artículos publicados en los últimos 5 años. Resultados y Discusión: El

proceso de carcinogénesis que culmina en la progresión de ATLL tiene varias fases durante un largo período de tiempo. El inicio del proceso neoplásico está relacionado con la expresión de la oncoproteína viral Tax, que induce la replicación e inicio del proceso de expansión clonal. La oncoproteína HBZ y el ARN HBZ se transcriben continuamente en células neoplásicas e influyen en el proceso de proliferación celular y persistencia viral. Además de los factores genéticos que generalmente están mediados por las proteínas Tax y HBZ, también se requieren cambios epigenéticos, como la acetilación de histonas y la metilación del ADN. Conclusión: luego se concluye que factores genéticos como el Tax, HBZ, FYN, PLCG1, CD247, DLG1, VAV1, ERC1, PRKCQ, CARD11, RELA, IKBKB, TET1, TET2, MLL2, MLL3 DNMT1 e IRF4. Y las vías epigenéticas que actúan sobre la metilación del ADN y la acetilación de histonas están involucradas en el proceso de carcinogénesis mediada por HTLV-1.

**Palabras clave:** HTLV-1; Oncoproteínas; Epigenética.

## 1. Introdução

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) é um retrovírus do gênero deltaretrovirus com transmissão semelhante ao HIV e foi o primeiro retrovírus humano associado a malignidade. Esse vírus possui caráter zoonótico, compreendendo quatro subtipos de vírus (1,2,3,4). O HTLV-1 foi descoberto pela primeira vez em um paciente com linfoma de células T, já o HTLV-2 em uma amostra proveniente de leucemia de células pilosas, enquanto o HTLV-3 e HTLV-4 foram identificados em caçadores na África (Martinez et al., 2019; Alessio et al., 2018).

O HTLV-1 infecta cerca de 10 a 20 milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo endêmico em regiões como África subsaariana, América do Sul, sudoeste do Japão, Caribe e regiões do Oriente Médio. Nessas áreas a soroprevalência pode chegar a valores de 20-40%, levando em conta variantes socioeconômicas como: idade, situação econômica e gênero. A infecção pelo HTLV-1 no Brasil é considerada uma das mais endêmicas do mundo, com aproximadamente 800.000 casos, o vírus está presente em todas as regiões do país, com índices de prevalência que tendem a aumentar da região Sul para as regiões Norte e Nordeste (Martinez et al., 2019; Mendes et al., 2020; Morais et al., 2017).

O HTLV-1 possui caráter oncogênico, é o subtipo mais patogênico para a saúde humana. Está associado a patologias inflamatórias como a mielopatia/paraparesia espástica tropical, Síndrome de Sjögren, miopatia, uveíte, artropatia e alveolite. A infecção também está associada a infecções secundárias como estromboliose, tuberculose e sarna e a uma neoplasia de caráter agressivo, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) (Alvarez et al., 2016; Malpica et al., 2018).

Dentre essas infecções destaca-se por sua importância clínica para a saúde humana, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), com porcentagem de progressão para essa patologia de 2 a 4%. A ATLL é uma neoplasia de mau prognóstico causada pela infecção de células T CD4+ pelo HTLV-1 após um longo período de latência, podendo causar diversas manifestações clínicas como hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, lesões pulmonares e cutâneas, hipercalcemia e infiltração em órgãos, apresentando também sintomas como tosse, febre, expectoração, icterícia, diarreia, ascite, infecções oportunistas e derrames pleurais (Futsch et al., 2017).

A ATLL é clinicamente classificada em cinco tipos: latente, aguda, crônica, linfomatosa e cutâneo tumoral primário (CTP). O tipo agudo e linfomatoso apresentam os piores prognósticos de qualquer tipo dos linfomas não-Hodgkin, apresentando sobrevida global de 14% (Oliveira et al., 2016; Mehta-Shah et al., 2017).

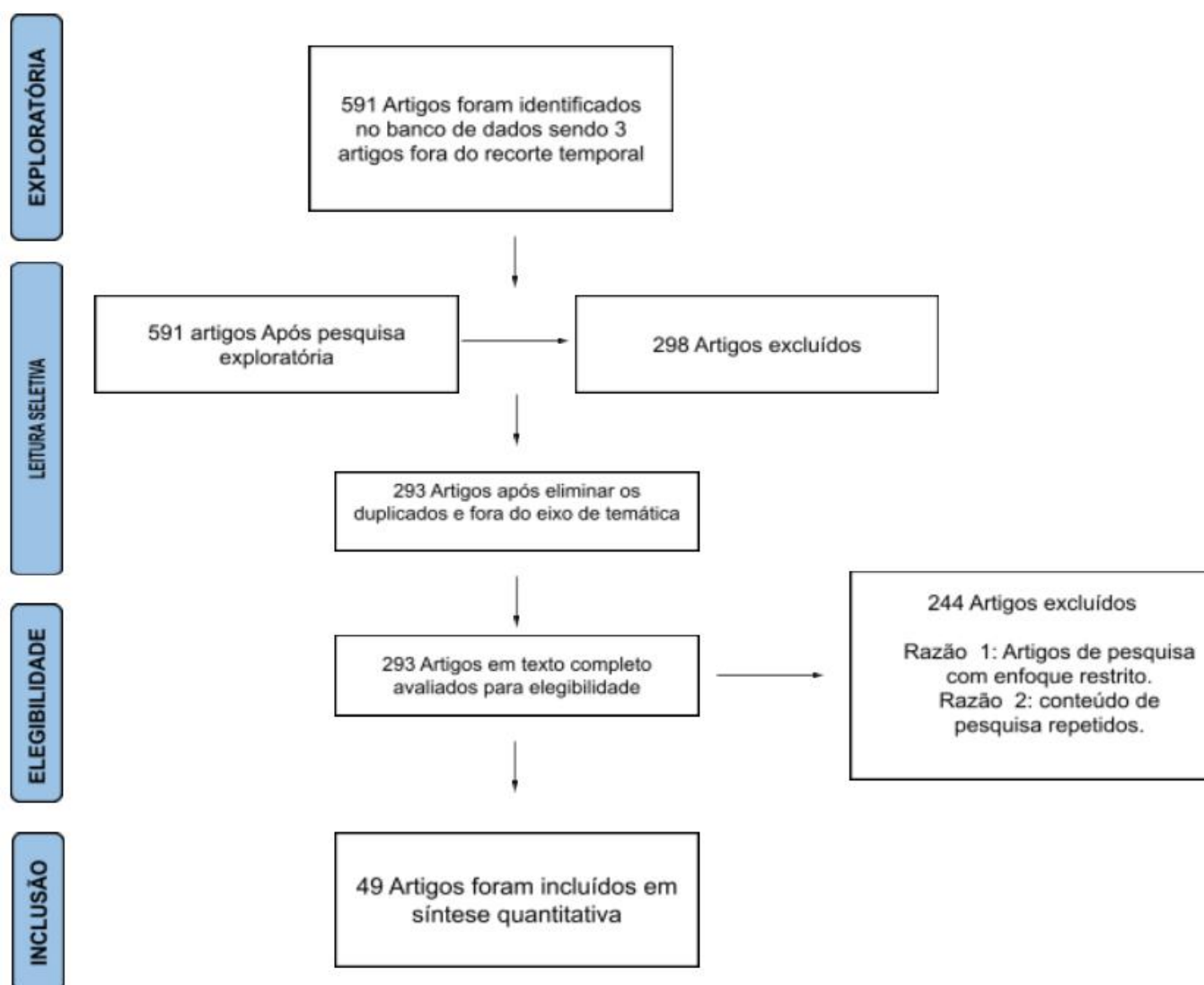
A neoplasia se desenvolve após um longo período de latência que pode chegar a sete décadas, o que sugere grandes indícios de que são necessários vários fatores para a transformação de células T infectadas em células tumorais. Sua carcinogênese envolve fatores genéticos e epigenéticos estando entre eles oncoproteínas virais como o Tax e HBZ, que estão diretamente envolvidos na linfoproliferação de células transformadas na neoplasia, alterações em vias de sinalização como a CCR4 (receptor de quimiocina CC tipo 4) e ganho de função da via de sinalização TCR (receptor de células T)/NF-κB (fator nuclear kappa B) bem como anormalidades na metilação de genes, como os envolvidos na imunovigilância (Phillips & Harewood, 2018; Tanaka & Matsuoka, 2018).

A infecção pelo HTLV-1 possui uma alta taxa de prevalência, causando cerca de 800 mil casos no Brasil, no entanto, a infecção pelo vírus não está incluída na lista de notificação compulsória, sendo negligenciada. O vírus é responsável pela ATLL possui caráter de replicação lenta, acarretando um longo período de latência, culminado em uma grande quantidade de casos assintomáticos e não diagnosticados. A elucidação de fatores relacionados à carcinogênese torna-se então de irrefutável importância. Diante disso, o presente estudo possui como objetivo identificar possíveis fatores genéticos e epigenéticos associados ao desenvolvimento da leucemia/linfoma de células T do adulto.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de abordagem qualitativa, que segundo Sousa et al. (2017) sintetiza conceitos, resultados pertencentes a publicações significativas, com o intuito aprofundar e fundamentar de forma prática um tema específico embasado em evidências. A busca por artigos foi realizada mediante o uso dos descritores indexados no DeCS (Descritores em Ciências de saúde) e MeSH (Medical Subject Headings): Human T-lymphotropic virus 1; Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell; HTLV-I tax Genes; bZIP Protein e DNA Methylation. A figura 1 traz o fluxograma referente à metodologia.

**Figura 1** - Fluxograma referente à metodologia.



Fonte: Autores.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em inglês, nos últimos seis anos, que possuíam como enfoque fatores genéticos, epigenéticos, epidemiológicos e clínicos acerca da leucemia/linfoma de células T do adulto, indexados na base de dados NCBI (National Center for Biotechnology Information). Foram excluídos artigos fora do corte temporal e duplicados.

A primeira etapa da busca de artigos foi a exploratória, nela foram encontrados 591 artigos, sendo três fora do recorte temporal. A segunda etapa foi a leitura seletiva dos artigos onde foram excluídos artigos duplicados e fora do eixo de temática, foram excluídos 298 artigos. A terceira e última etapa foi a de elegibilidade e inclusão, onde foram lidos na íntegra 293 artigos e incluídos no trabalho 49 artigos.

### 3. Resultados e Discussão

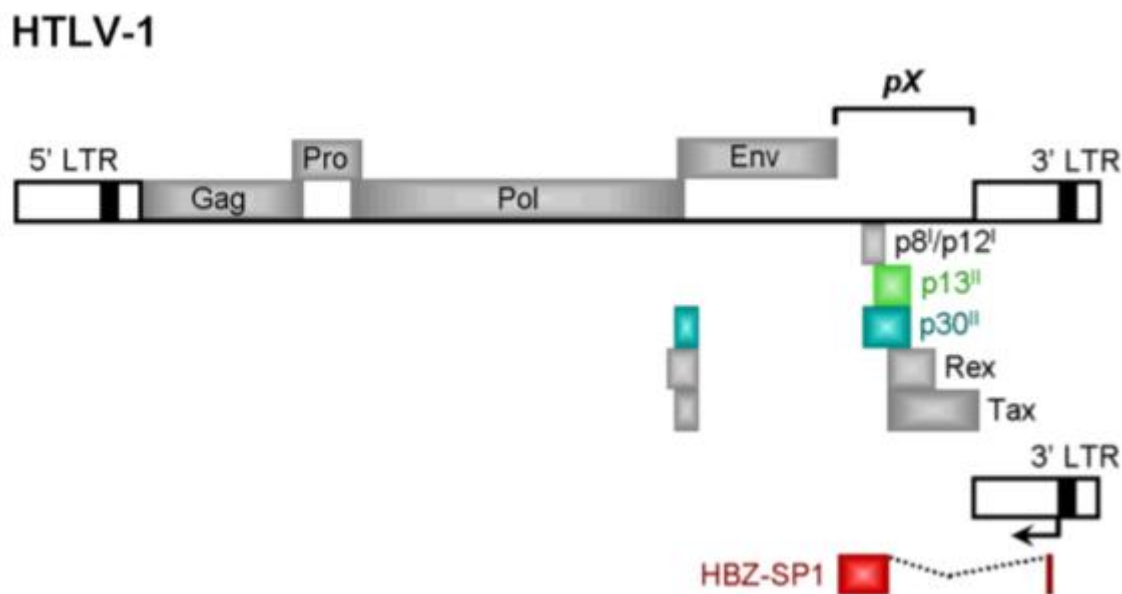
#### 3.1 HTLV-1

O vírus linfotrópico de células T (HTLV) pertence à família do vírus linfotrópico de células T que infecta primatas (PTLV), subfamília Orthoretrovirinae estando alocado no gênero Deltaretrovirus. Após transmissão entre macacos e humanos a cerca de 40.000 anos atrás o vírus da leucemia símia (STLV) foi gradativamente sendo incorporado ao genoma humano evoluindo para o vírus linfotrópico de células T humana (HTLV). O HTLV possui quatro subtipos (1,2,3,4), o primeiro HTLV (HTLV-1) foi descoberto em 1980 por grupos de estudos independentes na América e Ásia, foi o primeiro retrovírus humano identificado. O HTLV-2 foi descrito em 1982 e possui quatro subtipos (A/B/C/D), é epidêmico entre usuários de drogas. Os HTLV-3 e HTLV-4 foram incluídos a família no ano de 2005, o potencial patogênico dos tipos 3 e 4 não é determinado, em contrapartida o HTLV-1 é um retrovírus oncogênico capaz de causar graves patologias aos seus hospedeiros, enquanto o HTLV-2 está associado a neuropatias raras (Zhang et al., 2017; Kanzaki, 2017).

O HTLV-1 é subdividido em 7 tipos (1a-1g) que são classificados de acordo com análises filogenéticas das repetições terminais virais (LTRs), os subtipos 1b, 1d, 1e, 1f e 1g são classificados como africanos, o subtipo 1c é melanésio/australiano enquanto o subtipo 1a é cosmopolita. O subtipo 1a é amplamente distribuído mundialmente, sendo ainda subdividido em 5 tipos (A-E), o subtipo 1aA é transcontinental, o 1aB é endêmico no Japão enquanto o 1aC é encontrado na África Ocidental, o 1aD é no território norte-africano e o 1aE é no território afro-peruano (Saito, 2019).

O genoma viral é constituído de 8,5 quilobases (kb) de comprimento, RNA de fita simples, onde cada vírion contém duas cópias do genoma viral, repetições terminais (LTR) de comprimento de 600 pares de bases (pb) em suas duas terminações (Figura 2). Codifica várias proteínas com funções estruturais, regulatórias e acessórias. Os genes estruturais (Gag, Pol e Env) se situam na porção 5' do genoma viral enquanto as proteínas regulatórias (Tax-1, Rex-1) e acessórias (p8, p12, p13, p30) são produzidas na região PX localizada na porção 3' do genoma em estruturas de leitura aberta (ORFs). A proteína HBZ localiza-se na LTR 3', é codificada a partir da leitura da ORF da cadeia negativa, sendo então um gene antisense. É uma proteína crítica para a sobrevivência e linfoproliferação de células infectadas, inibindo a apoptose e estimulando o crescimento celular (Bangham & Matsuoka, 2017; Harrod, 2019; Lyngdoh et al., 2019; Ratner, 2019; Zhao, 2016).

**Figura 2 - Genoma do HTLV-1.**



Fonte: Harrod (2019).

O vírus possui tropismo pelos linfócitos T CD4+ podendo também ser detectado em menor grau em outros tipos de células imunes como os linfócitos T CD8+, células dendríticas e monócitos. O HTLV-1 difere da maioria dos vírus em seu modo de replicação e propagação viral, posto que a maioria dos vírus liberam partículas virais em fluidos celulares enquanto o vírus linfotrópico de células T depende da motilidade de células infectadas que formam microtúbulos se ligando a outras células. Estabelecendo uma ligação celular íntima com domínios protéicos chamados de sinapses virais, é por meio das sinapses virais que vírions da célula infectada entram em contato com a célula alvo. Outra forma de replicação importante é a linfoproliferação de células T infectadas, principalmente com a expansão clonal de células T CD4+, sendo a principal responsável pela persistência viral (Bangham, 2017; Futsch et al., 2017; Martinez et al., 2019).

O HTLV-1 é clinicamente mais expressivo para a saúde humana, possui associação a patologias como a linfoproliferação de células T infectadas, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e a mielopatia paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1, assim como doenças inflamatórias, dermatites infecciosas e uveíte, apenas 5% dos indivíduos infectados desenvolvem patologias associadas (Ratner, 2019).

### 3.2 Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL)

A leucemia/linfoma de células T do adulto é uma neoplasia de caráter agressivo, caracterizada pela infecção de células maduras pelo vírus HTLV-1, possui tropismo pelas células T (CD4 e CD25). A infecção pelo vírus HTLV-1 permanece assintomática por décadas, a neoplasia ocorre geralmente por volta da sexta ou sétima décadas. A ATLL é uma doença incurável por meio de terapias convencionais apresentando tempo de sobrevida variando de 6,2 meses em casos mais graves da patologia a 55 meses em casos de ATLL latente, tendo como único método curativo conhecido o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (Malpica et al., 2018; Rodriguez-Zuniga et al., 2017).

A ATLL acomete indivíduos infectados com carga proviral (genoma viral integrado à célula infectada) > 4%, as células infectadas integram o genoma viral ao genoma do hospedeiro, onde cada clone infectado pelo vírus possui no genoma um único local de integração viral, cada hospedeiro pode possuir milhares de clones circulantes. Esses clones possuem atividade replicativa mais acelerada que células não infectadas, essa replicação acelerada contribui para o acontecimento de erros que culminam na

instabilidade genética dessas células, oncoproteínas como a Tax e HBZ desempenham importante papel linfoproliferativo (Rowan et al., 2020).

A patologia é classificada em cinco tipos (latente, agudo, linfomatoso, crônico e cutâneo tumoral primário (CTP) de acordo com as características clínicas apresentadas e prognóstico. Os tipos agudo, linfomatoso e CTP são agressivos e apresentam pior prognóstico, enquanto os tipos latente e crônico apresentam melhores prognósticos, os tipos menos graves podem evoluir para as formas agressivas em 25% dos indivíduos (Rodríguez-Zuniga et al., 2017; Oliveira et al., 2016).

A forma aguda pode acontecer em 60% dos casos de ATLL sendo o tipo mais agressivo, apresenta lesões de pele, linfadenopatia, organomegalia, envolvimento de órgãos como o TGI (Trato Gastrointestinal), SNC (Sistema Nervoso Central), acometimento dos pulmões por infecções oportunistas e infiltração tumoral, podendo ocorrer derrames pleurais, lesões ósseas líticas podem estar presente em 80% dos casos, com elevado nível de LDH (lactato desidrogenase) sérico, hipercalcemia, elevada linfocitose com presença de células atípicas no esfregaço sanguíneo chamadas de "flower cells". O tipo linfomatoso também agressivo, é caracterizada por linfadenopatia, podendo apresentar linfócitos atípicos, aumento de LDH e cálcio sérico, acometendo órgãos como TGI, ossos e SNC sendo responsável por cerca de 20% dos casos de ATLL (Rodríguez-Zuniga et al., 2017; Oliveira et al., 2016).

Na ATLL latente não ocorre o envolvimento visceral, apresentando 5% de linfócitos atípicos no sangue periférico, geralmente há lesões cutâneas e envolvimento pulmonar. O tipo crônico é caracterizado por acentuada leucocitose com organomegalia, linfadenopatia, não há elevação de LDH sérico nem acometimento visceral. O tipo CTP geralmente possui prognóstico ruim, tendendo a ser agressivo, apresenta lesões cutâneas variáveis, é frequentemente incluída na ATLL latente principalmente quando não apresenta leucemia e alterações nos linfonodos, é possível distinguir o tipo PCT das demais lesões cutâneas causadas pelo HTLV-1, pois apresentam um rápido crescimento com alta taxa linfoproliferativa e presença de células atípicas (Cook et al., 2019; Mehta-Shah et al., 2017).

### **3.3 Fatores associados à carcinogênese da ATLL**

O processo de carcinogênese que culmina na progressão a ATLL possui várias fases em um longo período de tempo. A infecção das células imunológicas especialmente as células T pelo HTLV-1 é seguido pela integração viral do genoma do retrovírus com o genoma do hospedeiro, a depender do local de integração do genoma viral e do caráter do provírus o clone possui maior ou menor capacidade leucogênica. O início do processo neoplásico está relacionado a expressão da oncoproteína viral Tax, que induz a replicação e início do processo de expansão clonal, logo após a expressão de Tax é regulada negativamente nessas células, estudos mostram que essa proteína carcinogênica não está expressa em cerca de 50% dos casos de ATLL. Em contrapartida a oncoproteína HBZ e o RNA HBZ são continuamente transcritos nas células neoplásicas e influenciam no processo de proliferação celular e persistência viral. Além de fatores genéticos que geralmente são mediadas pelas proteínas Tax e HBZ também é necessário alterações epigenéticas (Bangham & Matsuoka, 2017; Akbarin et al., 2017). O quadro 1 traz os principais fatores genéticos e epigenéticos associados à carcinogênese da ATLL, segundo a pesquisa realizada.

**Quadro 1 -** Fatores genéticos e epigenéticos associados à carcinogênese da ATLL.

Autor /Ano	Título	Fator genético/ Epigenético
Akbarin et al., (2017)	. Evaluation of the role of TAX, HBZ, and HTLV-1 proviral load on the survival of ATLL patients	Tax e HBZ
Bangham & Matsuoka (2017)	Human T-cell leukaemia virus type 1: parasitism and pathogenesis	Tax e HBZ
Cheng et al., (2019)	Activation of Notch1 signaling by HTLV-1 Tax promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells	Tax
Gazon et al., (2016)	Impaired expression of DICER and some microRNAs in HBZ expressing cells from acute adult T-cell leukemia patients	Tax e HBZ
Giam & Semmes (2016)	HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ	Tax e HBZ
Ichikawa et al., (2019)	The regulation of NDRG2 expression during ATLL development after HTLV-1 infection.	trimetilação H3 lisina 27, hipermetilação de fatores de transcrição
Kannagi et al., (2019)	Impact of host immunity on HTLV-1 pathogenesis: potential of Tax-targeted immunotherapy against ATL	Tax
Kataoka et al., (2015)	Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma	CDKN2A, ATXN1, FYN, PLCG1, CD247, DLG1, VAV1, ERC1, PRKCQ, CARD11, IKBKB, RELA, IRF4, NRXN3, hipermetilação
Kataoka et al., (2018)	Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma	HBZ
Mahgoub et al., (2018)	Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells	Tax
Matsuoka & Mesnard (2020)	HTLV-1 bZIP factor: the key viral gene for pathogenesis	HBZ
Mohanty & Harhaj (2020)	Mechanisms of Oncogenesis by HTLV-1 Tax	Tax e HBZ
Naito et al., (2019)	EOS, an Ikaros family zinc finger transcription factor, interacts with the HTLV-1 oncoprotein Tax and is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-infected individuals, irrespective of clinical statuses	Tax
Ratner (2019)	Molecular biology of human T cell leukemia virus	Tax, HBZ, PLCG1, PRKCB, CARD11, VAV1, IRF4, FYN, CCR4, CCR7, CSNK2A1, GATA3, CSNK2B, CSNK1A1
Rushing et al., (2019)	HTLV-1 basic leucine zipper factor protects cells from oxidative stress by upregulating expression of Heme Oxygenase I	HBZ
Shudofsky & Giam (2019)	Cells of adult T-cell leukemia evade HTLV-1 Tax/NF-κB hyperactivation-induced senescence.	Tax
Sugata et al., (2016)	HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation	HBZ
Takiuchi et al., (2017)	HTLV-1 bZIP factor suppresses TDPI expression through inhibition of NRF-1 in adult T-cell leukemia.	HBZ
Tarokhian et al., (2018)	HTLV-1-host interactions on the development of adult T cell leukemia/lymphoma: virus and host gene expressions	Tax e HBZ
Uchida et al., (2021)	RLTPR Q575E: A novel recurrent gain-of-function mutation in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma	CCR4, CSNK1A1, CSNK2B, IRF4, RLTPR

<b>Watanabe (2017)</b>	Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells	TET1, TET2, MLL3, DNMT1, Metilação do DNA, acetilação de histonas
<b>Yamagishi et al., (2018)</b>	HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma	Acetilação de histonas e metilação do DNA
<b>Yamagishi et al., (2019)</b>	Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas	Acetilação de histonas
<b>Yasunaga et al., (2020)</b>	Strategies of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 for Persistent Infection: Implications for Leukemogenesis of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma	Tax
<b>Yeh et al., (2016)</b>	Oncogenic mutations in the FBXW7 gene of adult T-cell leukemia patients	FBXW7
<b>Zhang et al., (2017)</b>	Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis	Tax e HBZ

Fonte: Autores.

### 3.3.1 Fatores genéticos

As mutações são modificações no genoma do indivíduo e podem ser classificadas em cromossômicas e gênicas. As mutações cromossômicas podem alterar o número de cromossomos dos indivíduos sendo chamadas de mutações numéricas (haploidia, poliploidia e aneuploidia) e estruturais (deleção, translocação, duplicação e inversão). Já as mutações gênicas podem ser inserção, substituição e deleção (Harlt & Clarck, 2010).

Considerando as mutações pontuais do tipo substituição elas podem ser classificadas em mutações sinônimas, não sinônimas e sem sentido. Nas mutações sinônimas ocorre a substituição de uma base, contudo, não há modificação do aminoácido. Já nas mutações não sinônimas leva a uma mudança do aminoácido original e por consequente na proteína final. As mutações pontuais sem sentido são aquelas que causam a parada da síntese proteica pois a mutação leva a formação de um códon de parada. Essas mutações podem causar a não expressão gênica, a diminuição da expressão de genes supressores tumorais ou genes que causam efeitos deletérios na carcinogênese viral (Harlt & Clarck, 2010).

Os principais fatores genéticos associados à carcinogênese na ATLL mediada pelo HTLV-1 são as oncoproteínas virais Tax e HBZ. Essas proteínas são em grande parte responsáveis pela transformação e proliferação das células infectadas. Tax é uma oncoproteína de caráter transativador, atua tanto na transcrição viral como na transcrição de vias leucogênicas e várias outras moléculas. Essa proteína é importante na via de imortalização dos linfócitos infectados atuando principalmente ativando a via de sinalização NF- $\kappa$ B (Fator Nuclear kappa B), estudos relataram que o mutante Tax que apresenta defeitos não possuiria a capacidade de ativar a via NF- $\kappa$ B e com isso não haveria a imortalização celular. A estrutura ORF de sentido antisense que codifica o fator zíper de leucina básica (HBZ) foi identificado em 2002, essa proteína é responsável por desempenhar funções de importância no processo de transformação celular, proliferação, apoptose e evasão imunológica (Gazon et al., 2020; Yasunaga et al., 2020; Zhang et al., 2017). O quadro dois descreve as funções das oncoproteínas Tax e HBZ na carcinogênese da ATLL.



**Quadro 2 - Funções das oncoproteínas Tax e HBZ na carcinogênese da ATLL.**

Autor /Ano	Título	Oncoproteína	Função
Cheng et al., (2019)	Activation of Notch1 signaling by HTLV-1 Tax promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells	Tax	Indução da linfoproliferação.
Gazon et al., (2016)	Impaired expression of DICER and some microRNAs in HBZ expressing cells from acute adult T-cell leukemia patients	Tax e HBZ	transformação e proliferação celular, ativação e inibição de várias vias de sinalização como AP1 (proteína ativadora 1), CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP), AKT (proteína quinase B) e NF-κB.
Kataoka et al., (2018)	Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma	HBZ	Proliferação celular.
Matsuoka & Mesnard (2020)	HTLV-1 bZIP factor: the key viral gene for pathogenesis	HBZ	Transformação e proliferação celular, imunossupressão, manutenção da latência viral, RNA HBZ ( inibição da apoptose e linfoproliferação e evasão do sistema imunológico).
Mohanty & Harhaj (2020)	Mechanisms of Oncogenesis by HTLV-1 Tax	Tax	Inibição da apoptose, desregulação do ciclo celular, inibição da p53, inibição da atividade de proteínas ligadas ao reparo do DNA.
Naito et al., (2019)	EOS, an Ikaros family zinc finger transcription factor, interacts with the HTLV-1 oncoprotein Tax and is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-infected individuals, irrespective of clinical statuses	Tax	Desregulação da atividade do fator de transcrição Ikaros (proteína Ikaros de ligação ao DNA).
Rushing et al., (2019)	HTLV-1 basic leucine zipper factor protects cells from oxidative stress by upregulating expression of Heme Oxygenase I	HBZ	Inibição da apoptose, inativação da via de sinalização NF-κ, evasão celular do sistema imunológico e ativação de funções de sobrevivência.
Sugata et al., (2016)	HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation	HBZ	Proliferação e infiltração celular.
Takiuchi et al., (2017)	HTLV-1 bZIP factor suppresses TDPI expression through inhibition of NRF-1 in adult T-cell leukemia.	HBZ	Instabilidade genética.
Tarokhian et al., (2018)	HTLV-1-host interactions on the development of adult T cell leukemia/lymphoma: virus and host gene expressions	HBZ	Inibição da apoptose.
Yasunaga et al., (2020)	Strategies of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 for Persistent Infection: Implications for Leukemogenesis of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma	Tax	super ativação da via NF-κB por meio do sequestro de ubiquitinas E3 (LUBAC e RNF8) o que leva a ativação da via de sinalização NF-κB, o que leva a imortalização celular mas também causa a senescência celular e danos a integridade do material genético.
Zhang et al., (2017)	Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis	HBZ	Proliferação celular e instabilidade cromossômica.

Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

A proteína Tax apresenta grande importância para o processo de imortalização celular, visto que ativa a via de sinalização NF-κB, no entanto, a superexpressão dessa via leva a efeitos deletérios para as células neoplásicas, pois causa senescência celular e danos a integridade do material genético, tendo em vista isso essa proteína não é expressa em cerca de 50% dos casos de ATLL, pois ela é inativada por meio de mecanismos de deleção do 5'LTR ou hipermetilação, fato associado ao papel imunogênico da proteína (Yasunaga et al., 2020). No entanto a indução da senescência celular também é um mecanismo

utilizado pelo retrovírus para a propagação da infecção, em razão de que células senescentes secretam fatores que atraem células do sistema imunológico estando entre essas células os macrófagos que podem ser utilizados pelo vírus como meio de propagação para chegar aos linfócitos T, visto que é necessário o contato célula-célula para a efetiva propagação viral. Para balancear esses efeitos a célula então ativa mecanismos que antagonizam a senescência induzida pela Tax como a expressão de HBZ e alterações genéticas como mutações de IRF4 (fator regulador de interferon 4) que possuem a capacidade de atenuar a senescência induzida (Gazon et al., 2020; Giam & Semmes, 2016; Shudofsky & Giam, 2019).

Tax é o principal alvo de células do sistema imunológico, principalmente por células CTLs (linfócitos T citotóxicos). Células CD8+ que possuem antígenos Tax específicos atuam como fatores antitumorais, para se sobreporem a essa resposta imunológica adaptativa o vírus possui mecanismos de propagação e evasão do sistema imunológico estado entre elas a expressão de Tax de maneira transitória. Estudos formulam que a Tax é induzida por hipóxia e estresse, fato embasado pela constatação de Tax em níveis elevados na medula óssea que é caracterizada fisiologicamente por ter baixos níveis de oxigênio (Mahgoub et al., 2018; Kannagi et al., 2019).

A proteína Tax possui a capacidade de desregular o gene *Irf4* (codifica a proteína 1 do dedo de zinco da família Ikaros), que está relacionado ao aparecimento de leucemias em camundongos e humanos Naito et al., (2019). Além disso, a Tax ativa mecanismos que inibem a apoptose porquanto a célula precisa evadir de mecanismos deletérios para haver o acúmulo de mutações genéticas e alterações epigenéticas para que ocorra a transformação neoplásica, para isso a Tax desregula o equilíbrio de proteínas anti e pró-apoptóticas e interfere na sinalização entre proteínas caspases e seus receptores inibindo a apoptose (Mohanty & Harhaj, 2020).

Já foi citado que a Tax também desregula o ciclo celular e os mecanismos de reparo ao DNA, a oncoproteína interage com genes que codificam proteínas do complexo ciclina/CDK com a hiperfosforilação da proteína supressora tumoral Rb (retinoblastoma) que interage com CDK4 fazendo a célula progredir para a fase G1 do ciclo celular, além de induzir a transcrição de genes associados a fase S do ciclo celular por meio da ativação do fator de transcrição E2F, a proteína ainda interage com os inibidores da CDK4 (p19, p18, p16, p15, p16) para acarretar a entrada da célula na fase S do ciclo replicativo (Mohanty & Harhaj, 2020).

Outrossim, a proteína interage regulando negativamente a proteína supressora tumoral p53 alterando a via de sinalização dessa proteína e acelerando a progressão da célula pelo ciclo celular. Com relação ao reparo do DNA a oncoproteína inibe a atividades da proteína ATM (proteína-quinase da serina/treonina) por meio da redução de MDC1 (mediador do ponto de verificação de dano ao DNA 1) levando ao acúmulo de mutações genéticas atenuadas pela inativação de outras vias de reparo como a BER (reparo por excisão de base) e MMR (reparo de incompatibilidade) (Mohanty & Harhaj, 2020).

Cheng et al., (2019) retratou o envolvimento da Tax na linfoproliferação das células leucogênicas, relacionada a ativação da via de sinalização Notch1 (homólogo de Notch 1) por meio da interação com a proteína NICD (Domínio intracelular do Notch1) e a proteína RBP-jk (proteína de ligação ao sinal de recombinação para a região J de imunoglobulina kappa) que culmina na intensificação da transcrição de genes alvo de Notch1, essa via está relacionada a inibição de vias apoptóticas e a diferenciação das células T.

De acordo com Zhang et al., (2017) a oncoproteína HBZ possui as funções de linfoproliferação celular por meio de vários mecanismos estando entre eles a formação de heterodímeros como entre os fatores de transcrição C/EBP  $\alpha$  (proteínas de ligação ao intensificador de CCAAT) e ATF3 (Fator de transcrição dependente de AMP), o HBZ consegue interagir com esses fatores de transcrição e sobreporem a sua função negativa de regulação da proliferação celular. o HBZ possui ainda a capacidade de interagir com a via Wnt5a (proteína ligante WNT) não canônica aumentando sua expressão, estimulando assim a migração e proliferação de células da ATLL.

Essa função também é relatada no estudo de Matsuoka & Mesnard (2020), o HBZ interage com o fator de transcrição JunD (proto-oncogene que pertence a família AP-1) e a região viral 3' LTR, em situações normais o fator de transcrição JunD possui função de supressão do crescimento celular, no entanto associado ao HBZ ele promove a transformação de células infectadas pelo HTLV-1 e sua proliferação. Outro mecanismo para a proliferação celular mediante HBZ é a regulação positiva da expressão de BATF3 (Fator de transcrição tipo ATF com zíper de leucina básico 3) e a indução de mutações em IRF4, que denotam um mau prognóstico, pois essas mutações estimulam a expansão clonal e a resistência a tratamentos (Kataoka et al., 2018).

Sugata et al., (2016) também trouxe um mecanismo de infiltração e proliferação celular, este dependente do receptor CCR4 (receptor de quimiocina CC tipo 4). Este receptor é expresso em linfócito T (Th2, Treg e skin-homing T cells), e nas células neoplásicas da ATLL. O HBZ é responsável pela indução da expressão de CCR4 nas células neoplásicas por meio da maior expressão do fator de transcrição GATA3 (fator de transcrição específico de células T). A maior expressão do CCR4 é um importante fator de proliferação e infiltração celular das células da ATLL, pois esse receptor está ligado à migração das células T da pele para os tecidos periféricos.

Takiuchi et al., (2017) e Zhang et al., (2017) apontam a função do HBZ na indução da instabilidade cromossômica. A proteína suprime a expressão da TDP1 (tiosil-DNA fosfodiesterase 1), proteína relacionada com o reparo ao DNA por meio do aprisionamento da topoisomerase I, alquilação de bases e nucleosídeos, estando relacionado então à transformação celular na ATLL. Há ainda a comunicação com elementos de reparação da instabilidade genômica nas células neoplásicas como a supressão da expressão do gene OBFC2A (proteína de ligação de ácido nucleico 1) por meio indução da quebra da fita dupla dependente de microRNAs como os miR21 e miR17 que efetivamente suprimem o gene OBFC2A.

Rushing et al., (2019) apontou o HBZ como envolvido na ativação de funções de sobrevivência e linfoproliferação de células infectadas como a inibição da apoptose, inativação da via de sinalização NF-κB que induz a senescência celular, e a evasão celular do sistema imunológico. Estando ainda ligado a ativação do gene HMOX1 (heme oxigenase 1) pela formação de heterodímero de HBZ e proteínas Maf (proto-oncogene c-Maf) em resposta ao estresse oxidativo produzidos pelas proteínas tax e p13, essas proteínas elevam os níveis de espécie de oxigênio e nitrogênio reativas.

O HBZ está relacionado à inibição da apoptose por meio da interação com a via de sinalização AKT, essa via atua mediante fosforilação e inibição de mediadores que estimulam a apoptose como a caspase-9 e o promotor da ação apoptótica Bcl-2, contribuindo assim para a latência e malignidade mediante imortalização celular (Tarokhian et al., 2018).

Por fim, Matsuoka & Mesnard, (2020) ainda indicou que o HBZ possui uma importante função, manter a latência viral em células infectadas ao interagir com o domínio KIX do cofator CBP/p300 impedindo que a região Tax interaja com esse cofator e assim não tenha acesso ao promotor viral regulando negativamente sua expressão nas células infectadas. Além de induzir a expressão de Foxp3 (proteína reguladora da célula T regulatórias), esse fator de transcrição está relacionado à imunossupressão através da transcrição de moléculas como IL-10 (interleucina 10), IL-35 (interleucina 35), CTLA-4 (proteína T-linfócito-associada citotóxico 4) e GITR (proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide). Havendo ainda a participação da evasão do sistema imunológico por meio do RNA HBZ. O RNA HBZ difere da proteína HBZ por uma mutação onde o primeiro ATG é substituído por TTG. Assim como a proteína HBZ o RNA HBZ possui função de inibição da apoptose e linfoproliferação. O RNA transcrito do domínio bZIP não é detectado pelo sistema imunológico sendo assim utilizado pela célula infectada para a evasão do sistema imunológico.

Com a análise das amostras de 456 pacientes Kataoka et al, (2015) puderam identificar a presença de 6.404 mutações em seus genomas, sendo 308 mutações de inserção-deleção e 6.096 variações de um único nucleotídeo. Analisando a cariotipagem das 456 amostras o estudo trouxe um achado total de 26 inserções e 50 deleções recorrentes, colocando em foco o gene CDKN2A que apresentou grandes amplificações e o gene ATXN1 apresentando deleções homozigóticas. Genes ligados a

funções da via de sinalização TCR-NF- $\kappa$ B (FYN, PLCG1, CD247, DLG1, VAV1, ERC1, PRKCQ, CARD11, RELA e IKBKB) também sofreram recorrentes mutações.

No estudo realizado por Watanabe, (2017) no qual foram analisadas amostras de 31 pacientes com ATLL foi relatado a presença de mutações nos genes TET1, TET2, MLL2, MLL3 e DNMT1, sendo a mutação no gene TET2 a mais incidente estando presente em 32% dos casos. Também foram citadas mutações no gene FBXW7 (codifica as proteínas F-box) que integra o complexo Skp1 (Proteína 1 associada à fase S da quinase) e possui a função de regular a degradação de Notch, a alteração nesse gene leva a uma grave instabilidade cromossômica relatando uma frequência de 25% em um estudo que analisou 32 amostras (Yeh et al., 2016).

Uchida et al., (2021) relatou em seu estudo que analisou 47 pacientes com perfil agressivo de ATLL, mutações na via JAK/STAT, mutação em CCR4, mutações genéticas nos genes: CSNK1A1 (caseína quinase 1 alfa 1), CSNK2B (caseína quinase 2 beta) e IRF4. Trazendo ainda uma nova mutação em RLTPR (RGD, repetição rica em leucina, tropomodulina e proteína contendo prolina) com frequência de 8,2%, essa mutação foi relacionada a ativação seletiva da via NF- $\kappa$ B.

### 3.3.2 Fatores epigenéticos

A epigenética consiste em alterações nos padrões da expressão gênica que não são mediados por mutações na sequência de DNA, como é o caso vias da metilação do DNA (mudança química na molécula do DNA, ocorrendo predominantemente nos nucleotídeos citosina e guanina, onde o carbono 5 da citosina se liga a um grupo metil mediado por metiltransferases) e a acetilação de histonas (alteração química onde um radical acetil é adicionado nas moléculas de lisina nas histonas, mediada pelas enzimas histona acetil-transferases) (Zhang et al., 2020).

Vias epigenéticas alteradas contribuem para panoramas neoplásicos, tais alterações que condensam de forma excessiva a cromatina contribuem para expressão defasada de supressores tumorais, em contraste quando alterações epigenéticas contribuem para o maior acesso ao DNA facilitam a ativação de oncogenes. É a partir do estado de condensação da cromatina que é regulado a expressão gênica, entre as alterações epigenéticas presentes na ATLL estão a acetilação de histonas e metilação do DNA (Yamagishi et al., 2018).

As oncoproteínas Tax e HBZ interagem com frequência com vias de regulação epigenéticas nas células infectadas. Na ATLL a ilha CpG (áreas com elevada presença de sítios CpG, apresenta 50% de seus nucleotídeos compostos de citosina e guanina) sofre elevada metilação acarretando no silenciamento de genes alvos, como o IDH2 (isocitrato desidrogenase 2) e o DNMT3A (DNA-metiltransferase 3A). Mutações epigenéticas induzidas por essas oncoproteínas permanecem mesmo após a diminuição de sua expressão. Células que expressam Tax geralmente apresentam marcas de trimetilação H3 lisina 27, culminado no silenciamento de genes por meio da condensação da cromatina. Há ainda a regulação negativa por meio da hipermetilação de fatores de transcrição e proteínas como o KLF4 (proteína da família Kruppel), hPMS1 (homólogo 1 da proteína PMS1), CDKN2A e NDRG2 (N-myc regulada a jusante-gene 2) (Mohanty & Harhaj, 2020; Ratner, 2019 e Ichikawa et al., 2019).

Segundo o estudo feito por Watanabe (2017), que analisou 68 casos de ATLL, foi relatado a hipermetilação do gene CDKN2 que é responsável por codificar proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular. Nesta neoplasia há também alteração na metilação nos genes SHP1 (Proteína Tirosina Fosfatase) e DAPK (proteína quinase 1), CDKN1A (inibidor de quinase dependente de ciclina 1A). Foi apresentado ainda alteração na metilação de genes relacionados a apoptose como o EGR3 (resposta de crescimento inicial 3) e o KLF4 40% das amostras apresentaram um fenótipo de hipermetilação em amostras estudadas de pacientes com ATLL no estudo conduzido por Kataoka et al (2015). Esse achado foi associado a tipos mais graves da neoplasia citando a hipermetilação de genes ligados ao MHC-I (complexo principal de histocompatibilidade de classe I), onde foram silenciados em aproximadamente 90% das amostras o que auxilia no processo de fuga do sistema imunológico.

O HTLV-1 possui a capacidade de alterar a estrutura da cromatina da célula hospedeira, a região do genoma viral PX interage com o importante regulador chave que regula a função e estrutura da cromatina o CTCF (fator de ligação CCCTC), conseguindo assim alterar a estrutura da cromatina e a expressão de genes (Yamagishi et al., 2018). Anormalidades da acetilação de histonas estão presentes em processos de importância na leucogênese da ATLL, como o envolvimento de alterações na proteína HDACis (inibidores da histona desacetilase) relacionado a vias de apoptose e inibição da via de sinalização NF-κB, ocorre também a inibição da transcrição por meio das proteínas PcG (proteínas do grupo polycomb) através da modificação de histonas que ocorrem por dois complexos protéicos derivados da PcG (PRC1 e PRC2) (Watanabe, 2017).

O complexo PRC2 inclui as proteínas EZH1 (histona-lisina N-metiltransferase 1) e EZH2 (histona-lisina N-metiltransferase 2) que metilam a histona 3 (H3K27- metilação da lisina 27 na histona 3). A PRC1 (Regulador de proteína de citocinese 1) participa da estabilização da cromatina através da interação com a H3K4me3 (H3K27 trimetilado) que culmina na ubiquitinação da H2AK119 (histona H2A contendo a lisina 119 ubiquitinilada), que estabiliza a cromatina. A regulação da histona H3 em especial pela trimetilação da lisina 27 H3 resultando na H3K27me3 é um importante processo envolvido no silenciamento de genes por meio da condensação da cromatina (Watanabe, 2017; Yamagishi et al., 2019).

#### 4. Conclusão

O presente estudo pode identificar vários fatores relacionados à carcinogênese da ATLL, sendo eles genéticos, como Tax, HBZ, FYN, PLCG1, CD247, DLG1, VAV1, ERC1, PRKCQ, CARD11, RELA, IKBKB, TET1, TET2, MLL2, MLL3 DNMT1 e IRF4. E vias epigenéticas que atuam na metilação do DNA e na acetilação de histonas. Pode-se então afirmar que para a ocorrência da carcinogênese muitas vezes é necessário a interação de fatores genéticos e epigenéticos para a transformação, persistência, transmissão, evasão do sistema imunológico e manutenção do pool de células neoplásicas.

Com os resultados obtidos foi possível identificar que apesar de todos os dados adquiridos de forma satisfatória para a realização dessa pesquisa, ainda há necessidade do desenvolvimento de mais estudos, principalmente com enfoque em um painel de pesquisa com fatores genéticos e epigenéticos analisados em conjunto, e a identificação de como esses fatores se relacionam entre si. Destacando-se ainda a necessidade de exames de triagem para o diagnóstico da infecção pelo HTLV-1, visto que é um vírus que infecta mais de 10 milhões de pessoas ao redor do mundo, podendo acarretar a ATLL em 3% a 5% dos portadores virais, ficando por vezes assintomáticos por décadas.

#### Referências

- Akbarin, M. M., Shirdel, A., Bari, A., Mohaddes, S. T., Rafatpanah, H., Karimani, E. G., Etmnani, K., Golabpour, A., & Torshizi, R. (2017). Evaluation of the role of TAX, HBZ, and HTLV-1 proviral load on the survival of ATLL patients. *Blood research*, 52(2), 106–111. <https://doi.org/10.5045/br.2017.52.2.106>
- Alessio, L., Minichini, C., Starace, M., Occhiello, L., Caroprese, M., Di Caprio, G., Sagnelli, C., Gualdieri, L., Pisaturo, M., Onorato, L., Scotto, G., Macera, M., De Pascalis, S., Sagnelli, E., & Coppola, N. (2018). Low prevalence of HTLV1/2 infection in a population of immigrants living in southern Italy. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(6), e0006601. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006601>
- Alvarez, C., Gotuzzo, E., Vandamme, A. M., & Verdonck, K. (2016). Family Aggregation of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Diseases: A Systematic Review. *Frontiers in microbiology*, 7, 1674. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01674>
- Bangham C. (2018). Human T Cell Leukemia Virus Type 1: Persistence and Pathogenesis. *Annual review of immunology*, 36, 43–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053222>
- Bangham, C., & Matsuoka, M. (2017). Human T-cell leukaemia virus type 1: parasitism and pathogenesis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1732), 20160272. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0272>
- Cheng, W., Zheng, T., Wang, Y., Cai, K., Wu, W., Zhao, T., & Xu, R. (2019). Activation of Notch1 signaling by HTLV-1 Tax promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 512(3), 598–603. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.094>
- Cook, L. B., Fuji, S., Hermine, O., Bazarbachi, A., Ramos, J. C., Ratner, L., Horwitz, S., Fields, P., Tanase, A., Bumbea, H., Cwynarski, K., Taylor, G., Waldmann, T. A., Bittencourt, A., Marçais, A., Suarez, F., Sibon, D., Phillips, A., Lunning, M., Farid, R., ... Watanabe, T. (2019). Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(8), 677–687. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00501>

- Futsch, N., Mahieux, R., & Dutartre, H. (2017). HTLV-1, the Other Pathogenic Yet Neglected Human Retrovirus: From Transmission to Therapeutic Treatment. *Viruses*, *10*(1), 1. <https://doi.org/10.3390/v10010001>
- Gazon, H., Belrose, G., Terol, M., Meniane, J. C., Mesnard, J. M., Césaire, R., & Peloponese, J. M., Jr (2016). Impaired expression of DICER and some microRNAs in HBZ expressing cells from acute adult T-cell leukemia patients. *Oncotarget*, *7*(21), 30258–30275. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7162>
- Giam, C. Z., & Semmes, O. J. (2016). HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*, *8*(6), 161. <https://doi.org/10.3390/v8060161>
- Harrod R. (2019). Silencers of HTLV-1 and HTLV-2: the pX-encoded latency-maintenance factors. *Retrovirology*, *16*(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0487-9>
- Hartl, D. L., & Clark, A. G. (2010). *Princípios de Genética de Populações-4*. Artmed Editora.
- Ichikawa, T., Nakahata, S., Fujii, M., Iha, H., Shimoda, K., & Morishita, K. (2019). The regulation of NDRG2 expression during ATLL development after HTLV-1 infection. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, *1865*(10), 2633–2646. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.07.001>
- Kannagi, M., Hasegawa, A., Nagano, Y., Kimpara, S., & Suehiro, Y. (2019). Impact of host immunity on HTLV-1 pathogenesis: potential of Tax-targeted immunotherapy against ATL. *Retrovirology*, *16*(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0484-z>
- Kanzaki L. (2018). HTLV-1: A real pathogen or a runaway guest of a diseased cell?. *Journal of biosciences*, *43*(4), 785–795.
- Kataoka, K., Nagata, Y., Kitanaka, A., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Yasunaga, J., Totoki, Y., Chiba, K., Sato-Otsubo, A., Nagae, G., Ishii, R., Muto, S., Kotani, S., Watatani, Y., Takeda, J., Sanada, M., Tanaka, H., Suzuki, H., Sato, Y., Shiozawa, Y., ... Ogawa, S. (2015). Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nature genetics*, *47*(11), 1304–1315. <https://doi.org/10.1038/ng.3415>
- Kataoka, K., Iwanaga, M., Yasunaga, J. I., Nagata, Y., Kitanaka, A., Kameda, T., Yoshimitsu, M., Shiraishi, Y., Sato-Otsubo, A., Sanada, M., Chiba, K., Tanaka, H., Ochi, Y., Aoki, K., Suzuki, H., Shiozawa, Y., Yoshizato, T., Sato, Y., Yoshida, K., Nosaka, K., ... Ogawa, S. (2018). Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, *131*(2), 215–225. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761874>
- Lyngdoh, D. L., Shukla, H., Sonkar, A., Anupam, R., & Tripathi, T. (2019). Portrait of the Intrinsically Disordered Side of the HTLV-1 Proteome. *ACS omega*, *4*(6), 10003–10018. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01017>
- Mahgoub, M., Yasunaga, J. I., Iwami, S., Nakaoka, S., Koizumi, Y., Shimura, K., & Matsuoka, M. (2018). Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(6), E1269–E1278. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715724115>
- Malpica, L., Pimentel, A., Reis, I. M., Gotuzzo, E., Lekakis, L., Komanduri, K., Harrington, T., Barber, G. N., & Ramos, J. C. (2018). Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood advances*, *2*(6), 607–620. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011106>
- Martinez, M. P., Al-Saleem, J., & Green, P. L. (2019). Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*, *16*(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0483-0>
- Matsuoka, M., & Mesnard, J. M. (2020). HTLV-1 bZIP factor: the key viral gene for pathogenesis. *Retrovirology*, *17*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12977-020-0511-0>
- Mehta-Shah, N., Ratner, L., & Horwitz, S. M. (2017). Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Journal of oncology practice*, *13*(8), 487–492. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.021907>
- Mendes, F. C., M., de Ribamar Oliveira Lima, J., de Oliveira de Melo, B., de Maria Fernandes da Silva Pinto, C., Maia, H. S., Ferro, T., Monteiro, S. G., Stancioli, E., & Bomfim, M. (2020). Molecular detection of human T cell lymphotropic virus type 1 in pregnant women from Maranhão state, Brazil. *Brazilian journal of microbiology* : [publication of the Brazilian Society for Microbiology], *51*(2), 637–645. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00233-0>
- Mohanty, S., & Harhaj, E. W. (2020). Mechanisms of Oncogenesis by HTLV-1 Tax. *Pathogens* (Basel, Switzerland), *9*(7), 543. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070543>
- Morais, M., Gato, C. M., Maciel, L. A., Lalwani, P., Costa, C. A., & Lalwani, J. (2017). Prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, *59*, e80. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201759080>
- Naito, T., Ushirogawa, H., Fukushima, T., Tanaka, Y., & Saito, M. (2019). EOS, an Ikaros family zinc finger transcription factor, interacts with the HTLV-1 oncoprotein Tax and is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-infected individuals, irrespective of clinical statuses. *Virology journal*, *16*(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1270-1>
- Oliveira, P. D., Farre, L., & Bittencourt, A. L. (2016). Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), *62*(7), 691–700. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.07.691>
- Phillips, A. A., & Harewood, J. (2018). Adult T Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): State of the Art. *Current hematologic malignancy reports*, *13*(4), 300–307. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0458-6>
- Ratner L. (2020). Molecular biology of human T cell leukemia virus. *Seminars in diagnostic pathology*, *37*(2), 104–109. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.003>

- Rodríguez-Zúñiga, M. J., Cortez-Franco, F., & Qujiano-Gomero, E. (2017). Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *International journal of dermatology*, *56*(5), 503–509. <https://doi.org/10.1111/ijd.13567>
- Rowan, A. G., Dillon, R., Witkover, A., Melamed, A., Demontis, M. A., Gillet, N. A., Mun, L. J., Bangham, C., Cook, L. B., Fields, P. A., & Taylor, G. P. (2020). Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis. *Blood*, *135*(23), 2023–2032. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002665>
- Rushing, A. W., Rushing, B., Hoang, K., Sanders, S. V., Péloponèse, J. M., Jr, Polakowski, N., & Lemasson, I. (2019). HTLV-1 basic leucine zipper factor protects cells from oxidative stress by upregulating expression of Heme Oxygenase I. *PLoS pathogens*, *15*(6), e1007922. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007922>
- Saito M. (2019). Association Between HTLV-1 Genotypes and Risk of HAM/TSP. *Frontiers in microbiology*, *10*, 1101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01101>
- Shudofsky, A., & Giam, C. Z. (2019). Cells of adult T-cell leukemia evade HTLV-1 Tax/NF- $\kappa$ B hyperactivation-induced senescence. *Blood advances*, *3*(4), 564–569. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018029322>
- Sousa, L. M. M. S., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S., & Antunes, A. V. (2017). Metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem.
- Sugata, K., Yasunaga, J., Kinosada, H., Mitobe, Y., Furuta, R., Mahgoub, M., Onishi, C., Nakashima, K., Ohshima, K., & Matsuoka, M. (2016). HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation. *Cancer research*, *76*(17), 5068–5079. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0361>
- Takiuchi, Y., Kobayashi, M., Tada, K., Iwai, F., Sakurada, M., Hirabayashi, S., Nagata, K., Shirakawa, K., Shindo, K., Yasunaga, J. I., Murakawa, Y., Rajapakse, V., Pommier, Y., Matsuoka, M., & Takaori-Kondo, A. (2017). HTLV-1 bZIP factor suppresses TDP1 expression through inhibition of NRF-1 in adult T-cell leukemia. *Scientific reports*, *7*(1), 12849. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12924-0>
- Tanaka, A., & Matsuoka, M. (2018). HTLV-1 Alters T Cells for Viral Persistence and Transmission. *Frontiers in microbiology*, *9*, 461. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00461>
- Tarokhian, H., Rahimi, H., Mosavat, A., Shirdel, A., Rafatpanah, H., Akbarin, M. M., Bari, A., Ramezani, S., & Rezaee, S. A. (2018). HTLV-1-host interactions on the development of adult T cell leukemia/lymphoma: virus and host gene expressions. *BMC cancer*, *18*(1), 1287. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5209-5>
- Uchida, Y., Yoshimitsu, M., Hachiman, M., Kusano, S., Arima, N., Shima, K., Hayashida, M., Kamada, Y., Nakamura, D., Arai, A., Tanaka, Y., Hara, H., & Ishitsuka, K. (2021). RLTPR Q575E: A novel recurrent gain-of-function mutation in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *European journal of haematology*, *106*(2), 221–229. <https://doi.org/10.1111/ejh.13540>
- Watanabe T. (2017). Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood*, *129*(9), 1071–1081. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-692574>
- Yamagishi, M., Fujikawa, D., Watanabe, T., & Uchamaru, K. (2018). HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Frontiers in microbiology*, *9*, 1686. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01686>
- Yamagishi, M., Hori, M., Fujikawa, D., Ohsugi, T., Honma, D., Adachi, N., Katano, H., Hishima, T., Kobayashi, S., Nakano, K., Nakashima, M., Iwanaga, M., Utsunomiya, A., Tanaka, Y., Okada, S., Tsukasaki, K., Tobinai, K., Araki, K., Watanabe, T., & Uchamaru, K. (2019). Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. *Cell reports*, *29*(8), 2321–2337.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.083>
- Yasunaga J. I. (2020). Strategies of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 for Persistent Infection: Implications for Leukemogenesis of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Frontiers in microbiology*, *11*, 979. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00979>
- Yeh, C. H., Bellon, M., Pancewicz-Wojtkiewicz, J., & Nicot, C. (2016). Oncogenic mutations in the FBXW7 gene of adult T-cell leukemia patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(24), 6731–6736. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601537113>
- Zhang, L. L., Wei, J. Y., Wang, L., Huang, S. L., & Chen, J. L. (2017). Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis. *Acta pharmacologica Sinica*, *38*(8), 1093–1103. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.17>
- Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020). Epigenetics in Health and Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, *1253*, 3–55. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1)
- Zhao T. (2016). The Role of HBZ in HTLV-1-Induced Oncogenesis. *Viruses*, *8*(2), 34. <https://doi.org/10.3390/v8020034>