

Leucemia de células T do adulto

Adult T-cell leukemia

Heike Brand¹

João Guilherme B. Alves²

Francisco Pedrosa³

Norma Lucena-Silva⁴

A leucemia de células T no adulto (ATL) é causada pelo vírus linfotrópico de células T (HTLV-1). Contudo, apenas 2%-5% dos indivíduos infectados desenvolvem a ATL e somente 40-60 anos após a infecção. Um fator de risco para adquirir a doença é a via da transmissão do vírus pela amamentação e durante o parto, sugerindo que a criança já é portadora do vírus. Desde a descoberta do vírus, em 1980, vários artigos científicos foram publicados descrevendo as manifestações clínicas, biologia do vírus e alterações intracelulares induzidas pelo vírus. Esta revisão visa explorar alguns aspectos da relação entre HTLV-1 e a leucemia de células T do Adulto. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Palavras-chave: Leucemia; HTLV-1; ATL.

Introdução

As leucemias são neoplasias hematológicas malignas e heterogêneas, que têm a sua origem em células da medula óssea. Os primeiros casos foram relatados no século XIX com a observação de alteração da medula óssea em pacientes que foram a óbito.¹ A hematopoese consiste no processo de maturação em cascata da linhagem hematopoética, iniciada pelas células pluripotentes que residem na medula óssea¹ (Figura 1). A leucemia decorre de um erro genético que compromete esse processo de maturação. Dependendo do tipo da linhagem comprometida, a leucemia é classificada como mielóide ou linfóide. A forma linfóide ou linfoblástica pode ser dividida segundo as células afetadas em: de células B ou de células T.

Em geral, as leucemias se distinguem em agudas e crônicas. As formas agudas são caracterizadas pelo acúmulo das células-troncos (blastos) e a perda da capacidade de diferenciação em células maduras. Modelos mais complexos

foram desenvolvidos para classificar as leucemias, com o objetivo de estratificá-las quanto ao risco e melhor adequar o protocolo de tratamento. Os modelos variam quanto aos métodos diagnósticos e se dividem em classificação FAB (Grupo cooperativo Franco-Americano-Britânico, 1976, critérios morfológicos-citoquímicos), MIC (1986, critérios morfológicos, imunológicos e citogenéticos), EGIL (Grupo Europeu de Estudos, 1995, critérios imunofenotípicos) e WHO (World Health Organization, 2001, critérios citogenéticos/moleculares, história de terapia prévia ou aspectos mielodisplásicos).²⁻⁵

O diagnóstico laboratorial da leucemia inclui hemograma e mielograma para a contagem, análise morfológica e testes citoquímicos das células hematopoéticas. O aumento de blastos na medula óssea em 20% para a WHO ou 30% para o grupo FAB confirma o diagnóstico de leucemia. A citometria de fluxo é outra importante técnica ao diagnóstico, pois permite a análise dos marcadores celulares (*Cluster of differentiation, CD*) das células alteradas, desta forma

¹Biomédica. Aluna do Curso de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil do IMIP – Recife-PE.

²Diretor de Ensino do IMIP – Recife-PE.

³Médico oncologista. Diretor Clínico do Serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP – Recife-PE.

⁴Pesquisadora CPqAM/Fiocruz e Serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP – Recife-PE.

Serviço de Oncologia Pediátrica / Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) – Recife-PE.

Correspondência: Norma Lucena-Silva
Serviço de Oncologia Pediátrica/IMIP
Rua dos Coelhos, n.300, 5º andar – Boa Vista
50070-550 – Recife-PE – Brasil
Tel.: (55 81) 2122-4764
E-mail: norma.lucena@hotmail.com
Doi:

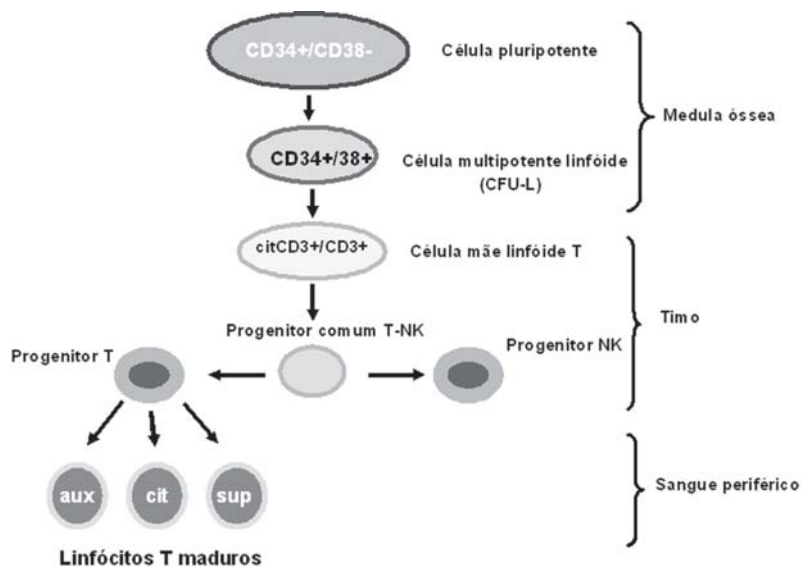


Figura 1. Hematopoese. Etapas da maturação dos linfócitos

definindo o estágio de maturação do clone leucêmico.⁶ A alteração genética associada a gênese da leucemia também pode ser determinada através de métodos moleculares.⁷

Pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) apresentam queixas e manifestações clínicas inespecíficas decorrentes da falha da hematopoese como fadiga, febre, anemia, sangramentos associados a alterações na contagem dos leucócitos, dor óssea e outros devido ao possível envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) foi descoberta no Japão em 1977; ela representa mais uma entidade dentre as leucemias linfóides e não deve ser confundida com a leucemia linfóide aguda da linhagem T (LLA-T) que ocorre no adulto e na criança. Quanto às características clínicas, a ATL se divide em aguda, crônica, *smoldering* e tipo linfoma. Manifestações clínicas típicas são lesões de pele, adenomegalias, hipercalcemia, elevação de lactato desidrogenase (DHL) e alteração no número de leucócitos em sangue periférico, com presença de linfócitos atípicos. Além disso, na forma aguda também se encontram no esfregaço de sangue periférico, linfócitos com uma morfologia característica, as chamadas *flower cells*. A forma aguda e a do tipo linfoma são mais agressivas, e o prognóstico é reservado. O tempo de sobrevivência médio, relacionado a essas formas, é de um ano. Ao lado da quimioterapia combinada e transplantes de células-troncos hematopoéticas, novas formas de tratamento incluindo drogas alvo de estruturas moleculares e anticorpos monoclonais têm surgido.^{8,9}

HTLV-1

De acordo com a WHO, o HTLV-1 é reconhecido como agente etiológico da ATL. Ele é um retrovírus delta, que

faz parte da família *Retroviridae* do gênero HTLV-BLV.³ Ele foi o primeiro retrovírus associado ao câncer no ser humano e descoberto em 1980.⁴ Além da ATL, o vírus também é responsável por outras doenças, como a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), uma doença neurodegenerativa; a uveíte, uma doença oftalmológica; a dermatite infecciosa (IDH) e a artropatia inflamatória crônica associada ao HTLV-1 (HAAP).⁵⁻⁷ Outros tipos de HTLV já foram descobertos. O HTLV-2, apesar de não estar relacionado ao desenvolvimento de leucemia, foi isolado primeiro num paciente com a leucemia de células pilosas.¹⁰ Recentemente, os HTLV-3 e HTLV-4 foram isolados em indivíduos na África.¹¹

Cenário mundial da infecção pelo HTLV-1

Mundialmente 10-20 milhões pessoas estão infectadas com HTLV-1. Áreas endêmicas com mais de 1% da população infectada são: Japão, África sub-saariana, América do Sul e as ilhas do Caribe.¹² De acordo com dados mais recentes obtidos em estudos com doadores de sangue, o Brasil tem o maior número absoluto de pessoas infectadas pelo HTLV-1 no mundo, com uma estimativa de 2,5 milhões de brasileiros infectados.¹³

Um estudo feito nas capitais dos 27 estados do Brasil mostrou a maior prevalência na região Norte e Nordeste (Tabela 1). As soroprevalências dos estados do Maranhão (10,0/1000), Bahia (9,4/1000), Pará (9,1/1000) e Pernambuco (7,5/1000) foram muito superiores àquelas encontradas nos estados de Santa Catarina (0,4/1000) e Rio Grande do Sul (1,7/1000) no sul do País.¹⁴

Mecanismo de infecção pelo HTLV-1

O vírus é transmitido sexualmente ou via endovenosa, através de sangue contaminado e verticalmente pela amamentação ou durante o parto.^{6,15} Mas, apenas 2%-5% dos portadores do HTLV-1 desenvolvem uma das doenças relacionadas ao vírus e, geralmente, só 40 a 60 anos pós-infecção, sendo, portanto, a maioria dos indivíduos infectados portadores assintomáticos.²

O diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 é feito através do teste de ELISA para detecção de anticorpos no soro produzidos contra proteínas estruturais do vírus.¹⁶ Contudo, o estudo de prevalência, realizado em Salvador/Brasil, com 1.385 indivíduos, não conseguiu detectar anticorpos em menores de 13 anos de idade, o que sugere a prevalência da infecção estar subestimada.¹⁷ Testes confirmatórios são o *western blot*, que detecta proteínas virais, e a reação em cadeia da polimerase (PCR), que identifica o genoma viral nas células mononucleares do sangue periférico.¹⁶

Tabela 1. Soroprevalências determinadas nos capitais dos estados do Brasil. (Ref. Catalan-Soares B et al. Cad Saúde Pública 2005)

Estados do Brasil	Soroprevalências (por 1000 pessoas)
NORTE	
Acre	5.2
Amapá	7.1
Amazonas	5.3
Pará	9.1
Roraima	3.2
Rondônia	1.0
Tocantins	4.1
NORDESTE	
Alagoas	5.6
Bahia	9.4
Ceará	5.8
Maranhão	10.0
Paraíba	3.6
Pernambuco	7.5
Piauí	2.1
Rio Grande do Norte	2.6
Sergipe	3.0
CENTRO-OESTE	
Goiás	6.6
Mato Grosso	2.9
Mato Grosso do Sul	2.1
Distrito Federal	3.4
SUDESTE	
Espírito Santo	1.6
Minas Gerais	6.6
Rio de Janeiro	4.7
São Paulo	3.2
SUL	
Paraná	2.4
Rio Grande do Sul	1.7
Santa Catarina	0.4

Após a entrada na célula, o RNA viral é transcrito reversamente em DNA viral, ou provírus, podendo desta forma se integrar no genoma da célula do hospedeiro. A integração de HTLV-1 no genoma ocorre de forma aleatória e é específica para cada célula infectada.³

A disseminação do vírus se dá predominantemente pelo contato entre célula infectada com célula não infectada, onde na região de contato entre as duas células há a formação de um centro organizado de microtúbulos (MTOC) que é estabilizado por moléculas celulares, como as ICAM (*intercellular adhesion molecule 1*) e LFA1 (*lymphocyte function-associated antigen*) e a proteína viral TAX. A sinapse formada no MTOC permite a passagem do RNA viral para a célula ainda não infectada.¹⁸ Uma outra forma para a disseminação do vírus inclui a proliferação da célula infectada. Assim, o provírus integrado no genoma do hospedeiro é entregue à célula filha durante o processo de divisão celular (Mitose).² Em contraste com outros retrovírus, como o HIV, a disseminação do HTLV-1 através da partícula viral extracelular não se mostrou eficiente, todavia, essa possibilidade foi documentada em testes *in vitro*.¹⁹

Durante muito tempo, pensou-se que o vírus tinha um tropismo para células linfóide T (CD4+), onde as proteínas virais produzidas iriam induzir alterações intracelulares que levariam à imortalização, transformação e proliferação da célula alterada.²⁰ Entretanto, outras células também mostraram suscetibilidade ao vírus, como os linfócitos T supressores,¹⁸ linfócitos T citotóxico, os monócitos do sangue periférico, macrófagos, as células dendríticas, células NK, os linfócitos B, astrócitos presentes no sistema nervoso central, células gliais, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais.²¹ Em modelo animal, as células progenitoras CD34+ também são suscetíveis à infecção pelo HTLV-1.²²

Em humanos, a suscetibilidade das células CD34+ ao vírus tem mostrado resultados controversos. Um estudo utilizando a metodologia de hibridização *in situ* mostrou que em pacientes com HAM/TSP até 95% das células da medula óssea estavam infectadas com provírus, apesar da expressão de RNA mensageiro (mRNA) viral não ter sido detectada.²¹ Outro estudo em pacientes com ATL usando a PCR para detecção do genoma viral mostrou a presença de HTLV-1 em células mononucleares isoladas da medula óssea, contudo, células CD34+ purificadas através da citometria de fluxo mostraram-se não infectadas.²²

Características genéticas do HTLV-1

O genoma do HTLV-1 é constituído de duas fitas simples de RNA de nove mil pares de bases (9kb) divididos nas regiões: LTR, gag, pol, env e pX. Em ambos as extremidades (5' e 3') se localizam os longos terminais de repetição (LTR), que têm sequências idênticas e servem como promotores para o vírus e a regulação da transcrição dos RNA's virais. As sequências gag, pol e env representam genes que codificam as proteínas estruturais e a região pX codifica as proteínas reguladoras do vírus.²³ A ausência de um local de integração específica do HTLV-1 no genoma do hospedeiro e a falta de um oncogene no genoma viral sugeriram que um produto viral deveria conduzir a imortalização das células infectadas. Várias proteínas virais estão codificadas na região pX, cuja atividade de imortalização em células primárias CD4+ tem sido atribuída.²⁴

Quando o provírus é integrado ao genoma e a célula T é ativada, um conjunto de fatores de transcrição celular e cofatores intracelulares se ligam ao LTR e iniciam um nível basal de transcrição de mRNAs virais. Este é um processo complexo e a etapa de iniciação ainda não está completamente entendida.²¹ O acúmulo celular da proteína viral TAX estabiliza e fortalece a ligação de fatores celulares ao LTR, aumentando a transcrição dos genes virais.³

A primeira fita de RNA transcrita representa a sequência completa do provírus ou RNA primário que é submetido a um processamento alternativo para remoção dos íntrons e combinação dos éxons. O provírus possui três éxons e os transcritos produzidos podem ser distinguidos como não

Tabela 2. Proteínas acessórias do HTLV-1

Proteínas acessórias	Função	Ref
TAX (p40)	Imortalização das células infectadas	62
	Transativação de LTR	63
	Indução de vias de sinalização por NF- κ B, CREB, SRF e AP-1	64, 3
	Inativação de supressores de tumores	65, 66
	Instabilidade cromossomal	67
	Indução da resposta imune pelas CTLs	68
REX (p27)	Exportação nuclear de mRNAs primários ou mRNAs processados simples	69
p21 ^{Rex}	Ação antagonista contra REX	70
p30	Prevenção do transporte de mRNA TAX e REX para o citoplasma	71
	Modulação da transcrição viral pela interação com CBP e p300	72
p13	Efeitos na mitocôndria e na proliferação celular	73, 74
p12	Aumento do cálcio no citoplasma e presença no retículo endoplasmático e aparelho de Golgi	75
	Ação supressora da expressão de MHC I	76
HBZ	Supressão da transativação mediado pelo TAX	77, 78

processados, com processamento simples ou processamento duplo, dependendo dos éxons incluídos.²⁵ Assim, o vírus consegue criar uma variedade de fitas de mRNA com um genoma viral relativamente pequeno. Após a transcrição dos genes virais, os mRNAs são traduzidos em proteínas no citoplasma, usando a maquinaria da célula do hospedeiro (Tabela 2). A proteína REX_{p27} de 27kDa regula a expressão dos proteínas virais e é responsável pelo transporte dos mRNA's virais ainda não processados do núcleo para o citoplasma.³

A TAX é uma fosfoproteína de 40kDa encontrada preferencialmente no núcleo da maioria das células e é resultado de um processamento duplo do mRNA primário viral, entre éxon 1, 2 e 3. Esta proteína tem um papel pleiotrópico e é a mais estudada entre as proteínas virais. As suas principais funções são: o reconhecimento pelo sistema imunológico, a modificação da transcrição dos mRNAs virais, a imortalização, transformação e oncogênese das células infectadas pelo HTLV-1. Esse processo ocorre nos vários níveis que envolvem a modulação na transcrição de genes celulares, repressão de apoptose, progressão do ciclo celular, inativação de genes de supressores de tumores, amplificação de centrosomos e dano de DNA estrutural.^{3,21,26-28}

A modulação na transcrição exercida por TAX geralmente leva a um aumento na transcrição de genes celulares incluindo os fatores de crescimento, citocinas, receptores de fatores de crescimento, moléculas de adesão celular, transmissores de sinais citoplasmáticos e fatores de transcrição nuclear.² A única repressão da transcrição induzida pela TAX é a da enzima responsável pelo reparo de DNA, a DNA

polimerase beta.³ A proteína não se liga diretamente ao promotor, mas interage fisicamente pelos seus domínios com fatores de transcrição, entre eles, NF κ B (Nuclear Factor-kappa B), SRF (Serum Response Factor), Sp1/CBP, AP-1 e CREB (cAMP Response Element Binding Protein), desta forma, alterando as respectivas vias de sinalização e comprometendo vários processos celulares.^{3,21,29}

Também foi relatado um transcrito produzido pela ação do promotor 3' LTR na fita negativa do provírus codificando a proteína HTLV-1-bZip (HBZ).³⁰ A transcrição de HBZ pode ser feita a partir de dois sítios de iniciação e por isto resulta em dois transcritos de mRNA diferentes.³¹ Quantificações de mRNAs virais em vários tipos de células infectadas mostraram variabilidade na expressão entre os tipos das células. Entretanto, os níveis de expressão dos mRNAs entre si foram iguais em cada célula.³² O interesse pela proteína HBZ surgiu mais recentemente a partir de experimentos com camundongos transgênicos de TAX. Esses camundongos desenvolveram uma série de tumores, contudo, nenhuma relação entre TAX e o desenvolvimento de leucemia foi relatada, sugerindo a participação de uma outra proteína viral no desenvolvimento da ATL.³³ A possibilidade de HBZ estar envolvida neste processo deve-se à sua função bimodal.³⁴ A expressão de mRNA HBZ é de 20-50 vezes menor do que o mRNA Tax. Todavia, ao contrário do mRNA de Tax, o mRNA de HBZ sempre é expresso em células primárias de ATL e atua aumentando a proliferação das células T.³³ Por outro lado, a proteína HBZ interage com fatores de transcrição inibindo a interação entre eles e a TAX ou as sequências em promotores, ou seja, apresenta uma função supressora.³⁵

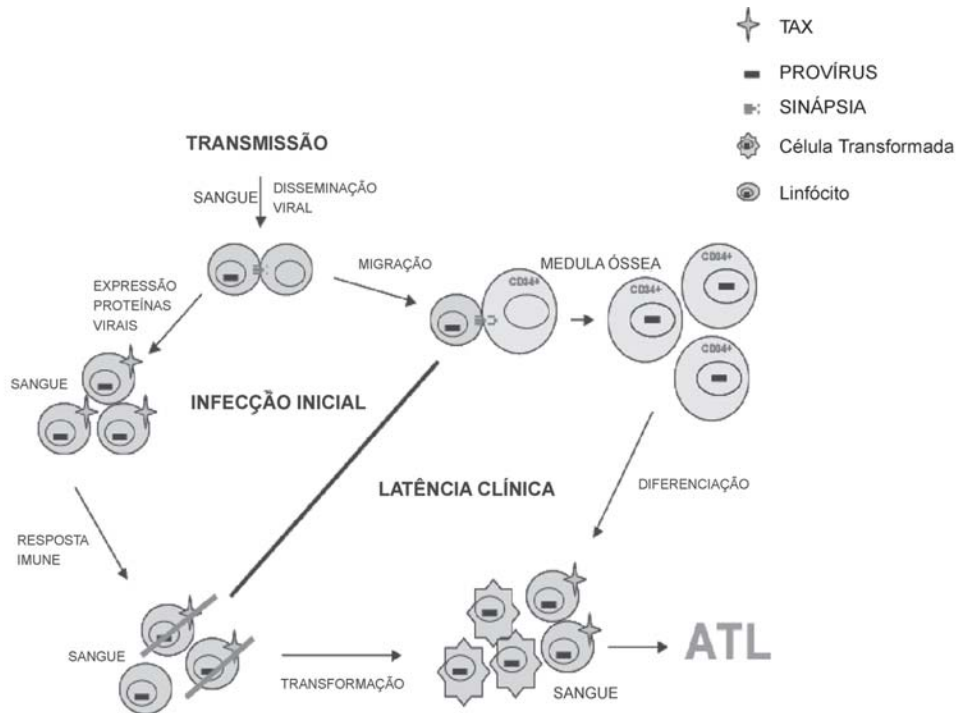


Figura 2. Mecanismo de patogênese da leucemia de células T do adulto. Detalhes da latência viral estão descritos no texto

Resposta imune à infecção pelo HTLV-1

O principal mediador da defesa celular são os linfócitos T. A população de linfócitos T se divide em células T auxiliares (CD4+), em células citotóxicas ou CTL (CD8+) e em células T supressoras (CD8+). Os linfócitos T auxiliares e citotóxicos circulam entre os órgãos linfoides ou não linfoides e o sangue periférico, procurando complexos de histocompatibilidade maior (MHC) na superfície das células. Esses linfócitos interagem através dos seus receptores de células T (TCR) com os MHCs das células apresentadoras de antígenos no processo de formulação da resposta imune específica, enquanto os linfócitos T supressores modulam a resposta imunológica negativamente.³⁶ Na infecção pelo HTLV-1, os CTLs destroem as células CD4+ infectadas controlando a carga proviral, sendo, portanto, um dos principais reguladores da infecção.² Todavia, foi mostrado que, durante a infecção natural com HTLV-1, os CTLs também podem ser infectados; em consequência, esses CTLs se programam para a autodestruição e, assim, limitam a defesa antiviral.²¹

Mecanismo de patogênese da ATL

As células envolvidas na ATL encontradas no sangue periférico são predominantemente CD4+ e 90%-99% dessas células apresentam-se infectadas pelo HTLV-1.²⁰ O desenvolvimento da doença requer a imortalização dessas células, que é inicialmente dependente da expressão de interleucina 2 (IL-2), mas especificamente da expressão constitutiva da cadeia α do receptor de IL-2 (IL-2R), que forma junto com as

cadeias β e γ , um receptor funcionalmente ativo. Outras alterações genéticas ou epigenéticas e, provavelmente, uma alteração na defesa imunológica do hospedeiro ocorrem levando à transformação dessas células.³⁷ Nesse processo, a célula desenvolve a possibilidade de proliferação independente da ação de IL-2, mesmo na presença de uma expressão aumentada da cadeia α de IL-2R.^{3,38}

O processo inicial da transformação, a razão da latência clínica prolongada e o motivo pelo qual apenas 2%-5% das pessoas infectadas com HTLV-1 desenvolvem a ATL são fatos ainda não esclarecidos. Contudo, algumas evidências têm sugerido como fatores de riscos para o desenvolvimento de ATL, o sexo,²¹ a hereditariedade,² aumento do número de linfócitos atípicos associado à carga proviral,^{39,40} baixo nível de anticorpos anti-TAX no soro⁴⁰ e a transmissão de HTLV-1 vertical.²

As mulheres geralmente apresentam uma maior prevalência de infecção pelo HTLV-1 por serem mais vulneráveis à transmissão do vírus por via sexual. Todavia, os homens têm uma probabilidade 40% maior em adoecer com ATL.²¹ Um maior número de casos de ATL foi descrito em famílias sugerindo uma predisposição genética para desenvolver esse tipo de leucemia.² Além do fato de pacientes que apresentaram dermatite infecciosa relacionada ao HTLV-1 na infância geralmente manifestar ATL.⁴¹

A formação de tumores devido a mutações causadas pela inserção do retrovírus no genoma é bem documentada em animais.⁴² O local da integração do provírus do HTLV-1

no genoma do hospedeiro varia entre os pacientes com ATL, mas mostrou uma integração preferencial em regiões ricas em nucleotídeos AT,⁴³ e 53% das integrações ocorrem em regiões de genes.⁴⁴ Adicionalmente, mostrou-se uma correlação entre o número de cópias integradas por célula e a patogênese da doença. Pacientes com inserções múltiplas do vírus no genoma de uma única célula mostram manifestações clínicas mais graves, com infiltração das células leucêmicas em órgãos não usuais, como a retina.⁴⁵ Em um estudo feito em células mononucleares de sangue periférico de 68 pacientes com ATL foi observado que em 50,6% dos casos houve apenas a integração de uma única cópia do provírus; 20,6% dos casos apresentaram inserções múltiplas e 29,4% mostraram a presença de vírus defeituosos na região gag-pol.⁴⁶

Em células isoladas de paciente com ATL, em contraste com aquelas isoladas de pacientes portadores de HAM/TSP, foi observado a ausência ou expressão baixa da proteína viral TAX. Transcritos foram detectados apenas em aproximadamente 40% de células de pacientes com ATL. A proteína TAX causa alterações intracelulares, mas também induz a resposta imunológica. Dessas observações, resultou a idéia de que a maioria das células infectadas seria destruída rapidamente pelas CTLs. Assim, apenas a célula infectada que desenvolveu um mecanismo de baixar o nível da expressão das proteínas virais não seria reconhecida pelo sistema imune e destruída (Figura 2). Esta hipótese explica, como as células infectadas na ATL conseguem se expandir, mesmo com o sistema imunológico não comprometido.² Vários mecanismos de escape do sistema imunológico foram propostos. Deleções nas sequências gag e pol do provírus⁴⁷ e mutações nas sequências de tax no local de ligação com o antígeno leucocitário humano (HLA-A)⁴⁸ foram relatadas. A perda da região LTR no genoma viral, que é necessário para a expressão dos mRNAs virais, também foi descrita em 39% dos casos com ATL.⁴⁹ A ocorrência de modificações epigenéticas, que interferem no processo da transcrição de genes, foi proposta a partir da identificação de mais de 50 regiões hipermetiladas no genoma celular terem sido encontradas em células de ATL.⁵⁰

O maior fator de risco em adquirir a ATL em comparação com outras doenças causadas por HTLV-1, é a via da transmissão do vírus. Enquanto a infecção intravenosa ou por via sexual mostrou uma maior ocorrência em HAM/TSP, a amamentação foi relacionada a ATL.⁵¹ A frequência observada de transmissão do vírus pela amamentação foi de 5,1% a 38,5%, de acordo com o tempo de amamentação de ≤ 3 meses ou ≥ 12 meses respectivamente.⁵² A hipótese é que a via da primeira infecção dê ao vírus acesso a um conjunto de células específicas influenciando de forma diferente o curso da doença. A maioria das células dendríticas e macrófagos se encontram em membranas mucosas. Assim, pensou-se que essas seriam as células alvos do vírus durante a infecção inicial pela amamentação.²¹ As células dendríticas são células

apresentadoras de antígenos que eficientemente capturam antígenos na periferia, deslocando-se aos órgãos linfoides secundários onde estimulam células nativas T e B ou células de memória.²¹ Ratos infectados oralmente com HTLV-1 mostraram uma resposta imunológica baixa em comparação com aqueles infectados através das vias de transmissão intraperitoneal ou intravenosa, todavia, a carga proviral era alta.⁵³ Isto foi atribuído às células dendríticas e macrófagos que permanecem na fase pós-mitótica no ciclo vital e, como consequência, promovem uma expressão baixa de proteínas virais, que são necessárias para o reconhecimento pelas CTLs.²¹

A latência clínica é prolongada nas ATL e HAM/TSP e caracterizada como o estado que envolve uma resposta imunológica efetiva e a intervenção na expansão do vírus. A evasão da resposta imunológica pelos mecanismos que envolvem a perda da expressão das proteínas virais já foi mencionada.

A infecção experimental de macacos via intravenosa mostrou o provírus em células da medula óssea e do sangue periférico, sugerindo que os linfócitos T infectados migram e infectam as células-troncos hematopoéticas (CD34+) na medula óssea²¹ (Figura 2). Pela incapacidade das células precursoras hematopoéticas, que albergam o vírus, expressarem antígenos virais devido à ausência de fatores de transcrição específicos, necessários para a iniciação no promotor viral e, por conseguinte, de serem reconhecidas pelo sistema imune, a medula óssea tem sido considerada um reservatório para o vírus, sendo esse um dos mecanismos propostos de evasão da resposta imune em portadores assintomáticos durante latência clínica. Contudo, se a infecção pelo HTLV-1 altera o padrão da diferenciação para uma linhagem específica, em consequência à ativação ou repressão de genes diferentes, não foi esclarecido.^{21,22}

A invasão da medula pelo vírus facilitaria a disseminação periférica com células infectadas. Para ressaltar a importância da idéia de um reservatório do vírus durante a latência clínica, mostrou-se que a eliminação da população infectada na medula óssea tem influência no desenvolvimento da infecção pelo HTLV-1. Um jovem com anemia congênita e infecção pelo HTLV-1, em decorrência das várias transfusões de sangue, mostrou eliminação viral completa após o tratamento com quimioterapia e transplante alogênico. A carga proviral tanto em sangue periférico quanto na medula óssea desapareceu em 320 dias após o transplante e ficou ausente até pelo menos 60 meses.⁵⁴

Conclusão e Perspectivas

AATL representa mais uma entidade entre as leucemias linfoides e não deveria ser confundida com a LLA-T no adulto. Na criança foram relatados casos esporádicos, com sintomas parecidos de ATL,⁶ mas, em geral, a doença está limitada a adultos devido ao longo período de latência que exige.

Na Europa, a soroprevalência de HTLV-1 foi seis vezes maior em gestantes do que em doadores de sangue, sugerindo que as soroprevalências estabelecidas através de doadores de sangue exclusivamente, como no Brasil, sejam subestimadas.⁵⁵ Embora a via de transmissão pela amamentação e a possibilidade da criança nascer portadora do vírus sejam reconhecidas, a associação de leucemia em pacientes pediátricos com a infecção pelo HTLV-1 é pouco investigada. Na literatura científica, os estudos em criança limitam-se a descrição de manifestações clínicas, associadas à determinação de anticorpos ou ao diagnóstico molecular em células mononucleares de sangue periférico^{6,56-61}. Contudo, nosso grupo encontrou recentemente a presença de HTLV-1 em medula óssea de crianças com leucemia (dados não publicados). Talvez o estudo desses casos possa trazer novas evidências e esclarecer sobre a regulação viral de genes humanos durante o período de latência e no desenvolvimento de leucemia.

Abstract

The human T-lymphotropic virus (HTLV-1) is known to be the etiologic agent of adult T-cell leukemia (ATL). Only 2-5% of infected individuals develop ATL and even then only 40-60 years after infection. One risk factor to develop ATL is the transmission of the virus by breastfeeding and during delivery, suggesting that infants of infected mothers are already carriers of the virus. Since the discovery of the virus in 1980 many scientific papers have been published describing the clinical manifestations, biology of the virus and the intracellular alterations induced by the virus. This review aims to explore some aspects of the relationship between HTLV-1 and ATL. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Key words: Leukemia; HTLV-1; ATL.

Referências Bibliográficas

- Takatsuki K. Adult T-cell leukemia. Intern Med. 1995; 34 (10): 947-52.
- Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. Cancer Control. 2007;14(2):133-40.
- Yao J, Wigdahl B. Human T cell lymphotropic virus type I genomic expression and impact on intracellular signaling pathways during neurodegenerative disease and leukemia. Front Biosci. 2000; 5:D138-68.
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1980; 77(12):7415-9.
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. Lancet. 1985; 2 (8452):407-10.
- Bittencort A.L, Primo J, Oliveira MFP. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in childhood and adolescence. J Pediatr 2006; 82(6):411-20
- Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. Lancet. 1989;1(8635):441.
- Takizawa J, Aoki S, Kurasaki T, Higashimura M, Honma K, Kitajima T. Successful treatment of adult T-cell leukemia with unrelated cord blood transplantation. Am J Hematol. 2007;82(12):1113-5.
- Borducchi DMM, Kerbany J, Oliveira JSR. Linfoma/Leucemia de célula T do adulto. Rev Ass Med Brasil 1999;45(1):63-70
- Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science. 1982;218(4572):571-3.
- Mahieux R, Gessain A. New human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4. Med Trop (Mars). 2005;65(6):525-8.
- Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene. 2005;24(39):6058-68.
- Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de célula T (HTLV1/2) no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 2002;35:499-508
- Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA; Interdisciplinary HTLV Research Group. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. Cad Saude Publica. 2005;21(3):926-31.
- Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S, et al. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. 2004;70(2):158-63.
- Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. Transfusion. 2002;42(6):780-91.
- Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;34(5):527-31.
- Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. Nat Rev Cancer. 2007;7(4):270-80.
- Seto A, Isono T, Ogawa K. Infection of inbred rabbits with cell-free HTLV-I. Leuk Res. 1991;15(2-3):105-10.
- Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, Rudge P, Dalgleish AG. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. J Virol. 1990;64(11):5682-7.
- Grant C, Barmak K, Alefantis T, Yao J, Jacobson S, Wigdahl B. Human T cell leukemia virus type I and neurologic disease: events in bone marrow, peripheral blood, and central nervous system during normal immune surveillance and neuroinflammation. J Cell Physiol. 2002;190(2):133-59.
- Nagafuji K, Harada M, Teshima T, Eto T, Takamatsu Y, Okamura T, et al. Hematopoietic progenitor cells from patients with adult T-cell leukemia-lymphoma are not infected with human T-cell leukemia virus type I. Blood. 1993;82(9):2823-8.
- Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983;80(12):3618-22.
- Grassmann R, Dengler C, Müller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, McGuire K, Dokhelar MC, et al. Transformation to continuous growth of primary human T lymphocytes by human T-cell leukemia virus type I X-region genes transduced by a Herpesvirus saimiri vector. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(9):3351-5.

25. Ciminale V, Pavlakis GN, Derse D, Cunningham CP, Felber BK. Complex splicing in the human T-cell leukemia virus (HTLV) family of retroviruses: novel mRNAs and proteins produced by HTLV type I. *J Virol*. 1992;66(3):1737-45.
26. Tabakin-Fix Y, Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Levy O, Aboud M. Functional inactivation of p53 by human T-cell leukemia virus type I Tax protein: mechanisms and clinical implications. *Carcinogenesis*. 2006;27(4):673-81.
27. Nitta T, Kanai M, Sugihara E, Tanaka M, Sun B, Nagasawa T, et al. Centrosome amplification in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type I Tax-induced human T cells. *Cancer Sci*. 2006;97(9):836-41.
28. Jin DY, Spencer F, Jeang KT. Human T cell leukemia virus type I oncoprotein Tax targets the human mitotic checkpoint protein MAD1. *Cell*. 1998;93(1):81-91.
29. Dejardin E. The alternative NF-kappaB pathway from biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(9):1161-79.
30. Cavanagh MH, Landry S, Audet B, Arpin-André C, Hivin P, Paré ME, et al. HTLV-I antisense transcripts initiating in the 3'LTR are alternatively spliced and polyadenylated. *Retrovirology*. 2006; 3:15.
31. Murata K, Hayashibara T, Sugahara K, Uemura A, Yamaguchi T, Harasawa H, et al. A novel alternative splicing isoform of human T-cell leukemia virus type I bZIP factor (HBZ-SI) targets distinct subnuclear localization. *J Virol*. 2006;80(5):2495-505.
32. Li M, Green PL. Detection and quantitation of HTLV-1 and HTLV-2 mRNA species by real-time RT-PCR. *J Virol Methods*. 2007; 142(1-2):159-68.
33. Mesnard JM, Barbeau B, Devaux C. HBZ, a new important player in the mystery of adult T-cell leukemia. *Blood*. 2006;108 (13): 3979-82.
34. Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103 (3):720-5.
35. Lemasson I, Lewis MR, Polakowski N, Hivin P, Cavanagh MH, Thébault S, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) bZIP protein interacts with the cellular transcription factor CREB to inhibit HTLV-1 transcription. *J Virol*. 2007;81(4): 1543-53.
36. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
37. Giam CZ, Jeang KT. HTLV-1 Tax and adult T-cell leukemia. *Front Biosci*. 2007;12:1496-507.
38. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood*. 1995;86(10): 3619-39.
39. Hisada M, Okayama A, Shioiri S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller NE. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Blood*. 1998;92(10):3557-61.
40. Hisada M, Okayama A, Tachibana N, Stuver SO, Spiegelman DL, Tsubouchi H, et al. Predictors of level of circulating abnormal lymphocytes among human T-lymphotropic virus type I carriers in Japan. *Int J Cancer*. 1998;77(2):188-92.
41. Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, Fletcher V, Williams E, Cranston B, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet*. 1991;338(8782-8783):1593-4.
42. Hayward WS, Neel BG, Astrin SM. Activation of a cellular onc gene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukosis. *Nature*. 1981;290(5806):475-80.
43. Leclercq I, Mortreux F, Cavois M, Leroy A, Gessain A, Wain-Hobson S, et al. Host sequences flanking the human T-cell leukemia virus type I provirus in vivo. *J Virol*. 2000;74(5):2305-12.
44. Hanai S, Nitta T, Shoda M, Tanaka M, Iso N, Mizoguchi I, et al. Integration of human T-cell leukemia virus type I in genes of leukemia cells of patients with adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 2004;95(4):306-10.
45. Shimamoto Y. Clinical indications of multiple integrations of human T-cell lymphotropic virus type I proviral DNA in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1997;27(1-2): 43-51.
46. Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, Hata T, Murata K, Maeda T, et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood*. 1997;89(3):948-56.
47. Shuh M, Hill SA, Derse D. Defective and wild-type human T-cell leukemia virus type I proviruses: characterization of gene products and trans-interactions between proviruses. *Virology*. 1999;262(2): 442-51.
48. Furukawa Y, Kubota R, Tara M, Izumo S, Osame M. Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia. *Blood*. 2001;97(4):987-93.
49. Takeda S, Maeda M, Morikawa S, Taniguchi Y, Yasunaga J, Nosaka K. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer*. 2004;109(4):559-67.
50. Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J, Maeda M, Mueller N, Okayama A, et al. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. *Retrovirology*. 2005;2:64.
51. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration*. *Virology*. 2003;308(1):1-12.
52. Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S, et al. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(2):158-63.
53. Hasegawa A, Ohashi T, Hanabuchi S, Kato H, Takemura F, Masuda T, et al. Expansion of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) reservoir in orally infected rats: inverse correlation with HTLV-1-specific cellular immune response. *J Virol*. 2003;77 (5):2956-63.
54. Kawa K, Nishiuchi R, Okamura T, Igarashi H. Eradication of human T-lymphotropic virus type I by allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1998;352(9133):1034-5.
55. Taylor GP, Bodéus M, Courtois F, Pauli G, Del Mistro A, Machuca A, et al. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(1):104-9.
56. Pombo-de-Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, et al. Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leuk Res*. 2002;26(2):155-61.
57. Lin BT, Musset M, Székely AM, Alexandre J, Fraitag S, Bodemer C, et al. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(12):1282-6.
58. Broniscer A, Ribeiro RC, Srinivas RV, Behm FG, Head DR, Raimondi SC, et al. An adolescent with HTLV-I-associated adult T cell leukemia treated with interferon-alfa and zidovudine. *Leukemia*. 1996;10(7):1244-8.
59. Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1993;9(4-5):407-12.

60. Fort JA, Graham-Pole J, Mottshaw G. Adult-type T-cell lymphoma in an adolescent with human T-lymphotropic virus type 1 seropositivity. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17(3):236-8.
61. Vilmer E, le Deist F, Fischer A, Griscelli C, Nezelof C, de Prost Y, *et al.* Smouldering T lymphoma related to HTLV-I in a Sicilian child. *Lancet.* 1985;2(8467):1301.
62. Akagi T, Ono H, Shimotohno K. Characterization of T cells immortalized by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1. *Blood.* 1995;86(11):4243-9.
63. Sodroski JG, Rosen CA, Haseltine WA. Trans-acting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T lymphotropic viruses in infected cells. *Science.* 1984;225(4660):381-5.
64. Jeang KT. Functional activities of the human T-cell leukemia virus type I Tax oncoprotein: cellular signaling through NF-kappa B. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12(2-3):207-17.
65. Reid RL, Lindholm PF, Mireskandari A, Dittmer J, Brady JN. Stabilization of wild-type p53 in human T-lymphocytes transformed by HTLV-I. *Oncogene.* 1993;8(11):3029-36.
66. Hangaishi A, Ogawa S, Imamura N, Miyawaki S, Miura Y, Uike N, *et al.* Inactivation of multiple tumor-suppressor genes involved in negative regulation of the cell cycle, MTS1/p16INK4A/CDKN2, MTS2/p15INK4B, p53, and Rb genes in primary lymphoid malignancies. *Blood.* 1996;87(12):4949-58.
67. Jin DY, Spencer F, Jeang KT. Human T cell leukemia virus type 1 oncoprotein Tax targets the human mitotic checkpoint protein MAD1. *Cell.* 1998;93(1):81-91.
68. Kannagi M, Ohashi T, Harashima N, Hanabuchi S, Hasegawa A. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends Microbiol.* 2004;12(7):346-52.
69. Hidaka M, Inoue J, Yoshida M, Seiki M. Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. *EMBO J.* 1988;7(2):519-23.
70. Furukawa K, Furukawa K, Shiku H. Alternatively spliced mRNA of the pX region of human T lymphotropic virus type I proviral genome. *FEBS Lett.* 1991;295(1-3):141-5.
71. Nicot C, Dunder M, Johnson JM, Fullen JR, Alonzo N, Fukumoto R, *et al.* HTLV-1-encoded p30II is a post-transcriptional negative regulator of viral replication. *Nat Med.* 2004;10(2):197-201.
72. Zhang W, Nisbet JW, Bartoe JT, Ding W, Lairmore MD. Human T-lymphotropic virus type 1 p30(II) functions as a transcription factor and differentially modulates CREB-responsive promoters. *J Virol.* 2000;74(23):11270-7.
73. Ciminale V, Zotti L, D'Agostino DM, Ferro T, Casareto L, Franchini G, *et al.* Mitochondrial targeting of the p13II protein coded by the x-II ORF of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Oncogene.* 1999;18(31):4505-14.
74. Nicot C, Harrod RL, Ciminale V, Franchini G. Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 nonstructural genes and their functions. *Oncogene.* 2005;24(39):6026-34.
75. Ding W, Albrecht B, Luo R, Zhang W, Stanley JR, Newbound GC, *et al.* Endoplasmic reticulum and cis-Golgi localization of human T-lymphotropic virus type 1 p12(I): association with calreticulin and calnexin. *J Virol.* 2001;75(16):7672-82.
76. Johnson JM, Nicot C, Fullen J, Ciminale V, Casareto L, Mulloy JC, *et al.* Free major histocompatibility complex class I heavy chain is preferentially targeted for degradation by human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 p12(I) protein. *J Virol.* 2001;75(13):6086-94.
77. Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol.* 2002;76(24):12813-22.
78. Basbous J, Arpin C, Gaudray G, Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The HBZ factor of human T-cell leukemia virus type I dimerizes with transcription factors JunB and c-Jun and modulates their transcriptional activity. *J Biol Chem.* 2003; 278(44):43620-7.

Suporte Financeiro: Apoio financeiro da Fundação Oswaldo Cruz. Heike Brand foi bolsista (Mestrado) do IMP e do CNPq.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Recebido: 09/09/2008

Aceito após modificações: 08/04/2009