

PATOGÊNESE DA LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATL)

PATHOGENESIS OF ADULT T CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA (ATL)

Lourdes Farré

Laboratório de Patologia Experimental (LAPEX) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ; Salvador, BA, Brasil

A leucemia/linfoma das células T do adulto (ATL) constitui uma forma agressiva e geralmente fatal de neoplasia de célula T CD4+ que não responde a quimioterapia. O fator etiológico da ATL é o vírus linfotrópico para células T humanas tipo I (HTLV-I). Esta neoplasia se manifesta em aproximadamente 5% dos portadores do vírus, um longo período após a infecção. Classifica-se em formas aguda, crônica, linfomatosa e *smoldering*. Recentemente, foi sugerida uma outra forma clínica, a tumoral primária de pele, com características diferentes. A ATL não tem aspecto histológico característico, podendo apresentar padrões superponíveis ao linfoma periférico T não especificado, à micose fungóide ou ao linfoma anaplásico de grandes células. O mecanismo através do qual o HTLV-I causa a ATL ainda não está bem esclarecido e sugere-se que é multi-fatorial. O vírus induz a proliferação das células infectadas através de produtos de genes virais. As proteínas virais também facilitam a sobrevivência da célula hospedeira, atuam nos mecanismos de controle do dano genético e ajudam as células infectadas a escapar da ação do sistema imune. A integração do provírus do HTLV-I próximo ou em genes relacionados com a proliferação celular pode também contribuir na transformação neoplásica da célula infectada. Fatores relacionados com o background genético do portador também parecem estar envolvidos no desenvolvimento da ATL.

Palavras chave: HTLV-I, leucemia/linfoma das células T, leucemia e vírus, linfoma e vírus.

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is an aggressive and lethal CD4+ T-cell malignancy with resistance to chemotherapy. The etiologic agent of this disease is the human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). ATL develops in about 5% asymptomatic carriers after a long latent period. This disease is classified into four clinical types: acute, chronic, lymphoma, and smoldering. Another clinical form of ATL, the primary cutaneous tumoral, with diverse characteristics, has been recently suggested. ATL has no typical histological pattern, and may present patterns that could superimpose nonspecific peripheral T-cell lymphoma, mycosis fungoides or anaplastic large cell lymphoma. The mechanism by which HTLV-I causes adult T-cell leukemia has not been fully elucidated. Progression in ATL has been thought to be multifactorial. There is a direct effect of viral gene products on the proliferation of infected cells. Viral proteins also facilitate host cell survival, defeat cellular checkpoints that censor genetic damage and help infected cells escape host immune surveillance. The integration of HTLV-I into or near growth-related genes can also contribute in neoplastic transformation of infected cell. Moreover, host genetic background influences ATL development.

Key words: HTLV-I, Adult T cell leukemia/lymphoma, leukemia and virus, lymphoma and virus.

O vírus linfotrópico para células T humanas tipo I (HTLV-I) é o fator etiológico da leucemia/linfoma das células T de adulto (ATL). Esta neoplasia se manifesta em uma pequena porcentagem dos portadores. A maior parte dos pacientes são infectados durante a amamentação, mas a doença geralmente ocorre da quinta a sexta década da vida. Isto sugere que a transformação neoplásica da célula infectada na ATL é multi-fatorial e parece seguir um processo de múltiplas fases. Já foram mostrados vários aspectos das disfunções celulares induzidas pelo HTLV-I, porém os mecanismos exatos através dos quais se desenvolve a ATL ainda precisam ser esclarecidos.

Recebido em 13/06/2009

Aceito em 27/09/2009

Endereço para correspondência: Maria Lourdes Farre Vallve, Laboratório de Patologia Experimental, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Waldemar Falcão 121, 40296710 Salvador, Bahia. Tel: 557131762228. E-mail: Lfarre@bahia.fiocruz.br.

Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado da Bahia (FAPESB).

Gazeta Médica da Bahia

2009;79:1(Jan-Dez):18-24

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Aspectos Clinicopatológicos

A ATL foi reconhecida como entidade clínica patológica em 1977⁽⁵⁷⁾ e foi associada à infecção pelo HTLV-I a inícios dos anos oitenta⁽²⁶⁾. Constitui forma grave de leucemia/linfoma de célula T, que ocorre geralmente na vida adulta, em aproximadamente 6.6% dos homens e 2.1% das mulheres portadores do vírus⁽¹⁾. Raramente, a ATL tem sido observada em crianças e adolescentes^(6,18). Não responde a quimioterapia e é, geralmente, fatal. Na Bahia, onde o 33% dos linfomas de células T maduras é associado a este vírus⁽⁴⁾, a mediana de tempo de sobrevivência (MTS) para a ATL foi avaliada em 12 meses⁽⁷⁾.

As diferentes manifestações observadas na ATL levaram à classificação desta neoplasia em quatro formas clínicas⁽⁵⁴⁾: aguda, crônica, linfomatosa e indolente (*smoldering*). Recentemente foi proposta a inclusão de uma nova forma clínica, a tumoral primária da pele⁽⁷⁾. As formas aguda, linfomatosa e tumoral primária de pele são as mais agressivas e apresentam pior prognóstico. A forma aguda manifesta-se com leucemia aguda, numerosos linfócitos atípicos no sangue, hipercalcemia, lesões cutâneas e hepatosplenomegalia. Nesta

forma há evolução rápida para o óbito. Na forma linfomatosa observa-se linfadenomegalia, sem linfocitose e com = 1% de linfócitos atípicos no sangue periférico, sendo necessária a comprovação histológica de infiltração neoplásica nos linfonodos, associada ou não a envolvimento extranodal. A forma tumoral primária de pele apresenta tumores na pele e ausência de linfocitose, hipercalemia, envolvimento linfonodal e de outros órgãos internos, com níveis de LDH pouco elevados. A percentagem de linfócitos atípicos, no sangue periférico mantêm-se abaixo de 5%. As formas indolente e crônica apresentam sobrevida mais prolongada. A forma indolente caracteriza-se pela presença de 5% ou mais de linfócitos T anormais no sangue periférico; ausência de linfocitose ($< 4 \times 10^9$ /litro) e de hipercalemia; desidrogenase láctica (LDH) aumentada até 1,5 vezes o valor normal; os únicos órgãos envolvidos podem ser pele e ou dos pulmões. Na forma crônica, observa-se linfocitose absoluta com mais de 4×10^9 /litro; LDH até duas vezes o valor normal; não ocorre hipercalemia, derrames cavitários; órgãos internos podem estar envolvidos a exceção de SNC, ossos e trato gastrointestinal. No sangue periférico, podem ser vistos 5% ou mais de linfócitos atípicos. Qualquer um dos tipos de ATL pode evoluir para a forma aguda, a mais agressiva.

Envolvimento cutâneo pode ocorrer em todas as formas clínicas de ATL, com frequência variando de 43 a 72%⁽⁶⁵⁾. A ATL manifesta-se, na pele sob forma de eritrodermia (Figura 1A), placas, pápulas, nódulos, tumores (Figura 1B) e ou máculas, sendo a eritrodermia, as placas infiltradas e as pápulas, as mais frequentes. As lesões são sempre múltiplas e generalizadas em 50% dos casos⁽⁸⁾.

A histopatologia da ATL é muito variada e pode ter aspectos superponíveis a outros linfomas T não associados ao HTLV-I⁽⁵⁾. Os aspectos morfológicos observados, por ordem de frequência são: linfoma T periférico não especificado, micose fungóide e linfoma anaplásico de células grandes^(7,14,59).

O imunofenótipo da ATL é, geralmente, CD3+/CD4+/CD5+/CD7-/CD8-/CD20-/CD25+/CD45RO+/CD79a-⁽³⁵⁾. No entanto podem ocorrer casos CD4+ CD8+, CD4- CD8+ e CD4- CD8-^(7,12,32). Nos casos com morfologia de linfoma anaplásico de células grandes, as células malignas são CD30+⁽⁷⁾. Aproximadamente, 50% das células ATL circulantes expressam a molécula FOXP3 (*forkhead/winged helix transcription factor*)^(33,50). Este dado chamou a atenção por ser o fenotipo CD4+CD25+FoxP3+ associado a um tipo de células reguladoras (Tregs), capazes de alterar a proliferação e função de outras células T e propiciar imunodeficiência em doenças infecciosas⁽²⁷⁾. Recentes pesquisas visam esclarecer se o HTLV-I poderia infectar preferencialmente células T CD4+CD25+FoxP3+ e se as células ATL atuam como Tregs, contribuindo à acentuada imunodesregulação observada na ATL.

Na ATL, os linfócitos atípicos podem apresentar morfologia característica com núcleo multi-lobulado e com cromatina condensada e homogênia, conhecidos como células em flor

(Figura 2). Estas células são vistas com maior frequência na forma clínica aguda, podendo ser encontrada também na crônica.

Patogênese Viral

O HTLV-I, primeiro vírus a ser associado a uma doença maligna humana, tem capacidade de infectar diversos tipos celulares incluindo linfócitos B, fibroblastos, células dendríticas, monócitos⁽³⁸⁾. No entanto, possui tropismo especial pelas células T CD4+.

É um retrovírus complexo pertencente ao gênero *Deltaretrovirus* e à subfamília *Orthoretrovirinae*. Está constituído por um envelope e um capsídeo, que contém no seu interior duas cópias de RNA de fita simples associadas a uma molécula de tRNA e as enzimas virais⁽⁹⁾. O genoma do HTLV-I, com 9,03Kb, possui os genes *gag*, *pol*, e *env* e a região pX e, nos extremos, duas seqüências denominadas seqüências terminais repetitivas (*long terminal repeats* - LTRs). Tais seqüências contêm os promotores virais e outros elementos regulatórios. A região pX, localizada na extremidade 3', contém os genes que codificam para as proteínas virais tax, rex, HBZ (HTLV-I bZIP factor), p12, p13, p30 e p21⁽³⁹⁾.

O HTLV-I integra o seu material genético no genoma da célula infectada para poder expressar os genes virais. Como o seu material genético é RNA, este se transcreve em DNA de fita dupla pela enzima transcriptase reversa viral no citoplasma da célula infectada e posteriormente se transporta para o núcleo onde, após reorganização, se integra no DNA genômico da célula hospedeira pela ação da integrase viral. O DNA viral, uma vez integrado, conhece-se como DNA proviral.

A capacidade infectiva das partículas víricas extracelulares do HTLV-I é baixa e a infecção *de novo* pouco efetiva. A propagação do vírus no indivíduo portador acontece de célula infectada para célula não infectada através de sinapses virológicas⁽²⁾, onde o RNA viral e outros componentes virais se transferem em forma de complexos para a célula não infectada sem a produção e liberação de partículas víricas⁽²⁸⁾.

No entanto, o mecanismo principal que o vírus usa para aumentar a carga viral é a indução da proliferação clonal dos linfócitos T CD4+ infectados⁽³⁸⁾.

A maior parte dos pacientes são infectados durante a amamentação, mas a doença geralmente ocorre da quinta a sexta década da vida. Isto sugere que a transformação neoplásica da célula infectada na ATL é multifatorial e parece seguir um processo de múltiplas fases⁽³⁸⁾ (Figura 3). Sugere-se na literatura que durante a proliferação continuada e estimulada pelo vírus⁽¹⁷⁾, alterações genéticas e epigenéticas podem acontecer em genes da célula hospedeira importantes na regulação da apoptose e do ciclo celular. A acumulação destas alterações durante um longo período de tempo pode levar à transformação neoplásica da célula, à proliferação exacerbada deste único clone que adquiriu maior capacidade proliferativa e que se estabelece como clone majoritário (expansão monoclonal), levando ao desenvolvimento da ATL⁽⁴⁶⁾. Assim, as células tumorais na ATL originam-se a partir

Figura 1. Envolvimento cutâneo na ATL. Pacientes com ATL primária de pele. (A) Eritrodermia com acentuada descamação em paciente com forma indolente (smoldering). (B) Forma tumoral primária da pele. Fotografias cedidas pela Dra. Achiléa Lisboa Bittencourt.

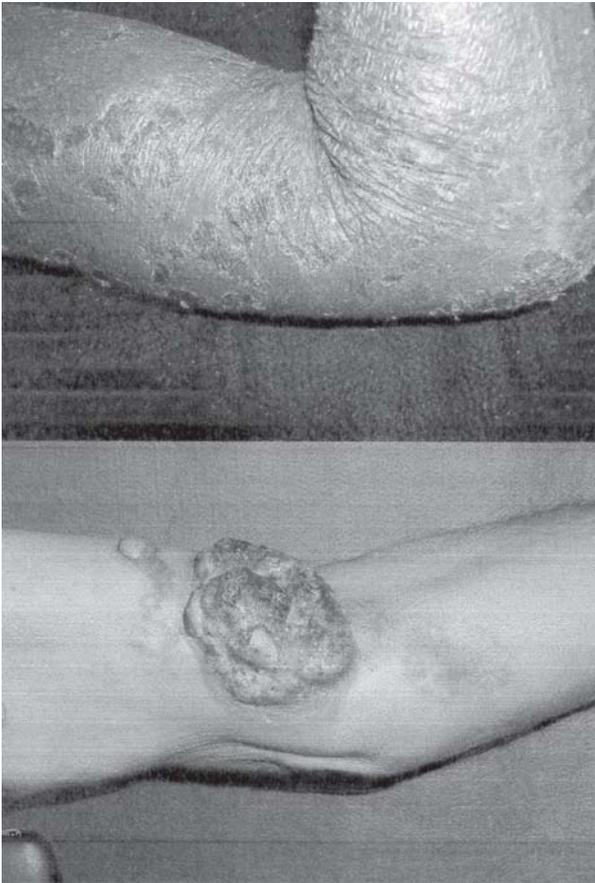
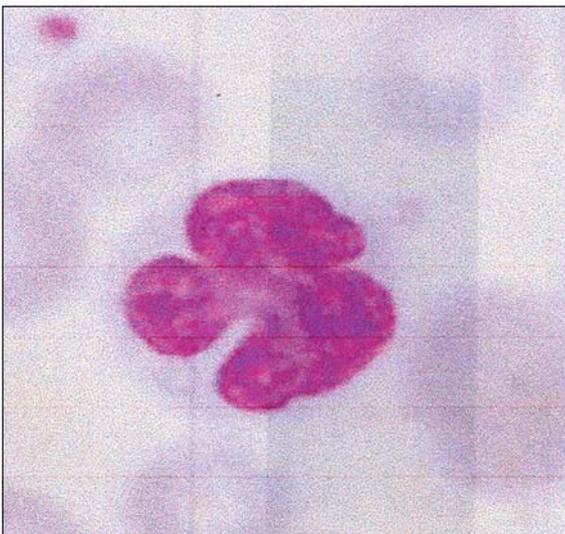


Figura 2. Célula em Flor. Linfócito atípico característico da ATL observado no sangue periférico principalmente em pacientes com formas aguda e crônica. Fotografia cedidas pela Dra. Achiléa Lisboa Bittencourt.



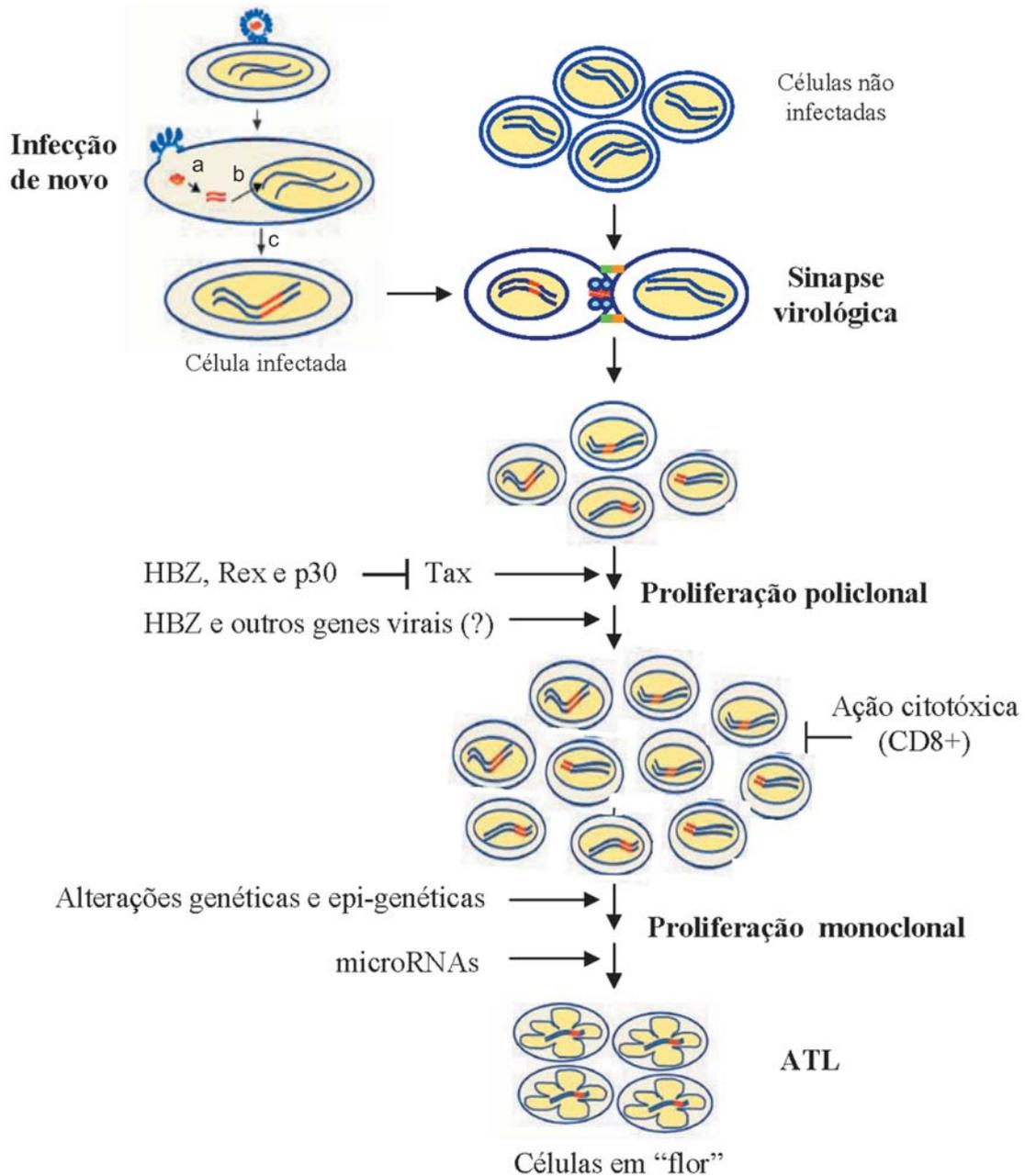
de uma única célula constituindo uma população monoclonal. Todas elas contem o DNA proviral integrado no mesmo local no genoma da célula hospedeira (integração viral monoclonal).

Genes da Região pX

O vírus induz a proliferação das células infectadas através de produtos de genes localizados na região pX. Dentre estes, o gene *tax*, é considerado na literatura como tendo papel central no desenvolvimento da ATL. A proteína Tax é capaz de induzir a proliferação celular e interfere nas vias moleculares da célula infectada atuando na sobrevivência, induzindo danos genéticos e interferindo no seu metabolismo^(16 39). A proteína Tax: 1. Interfere nas vias do factor nuclear -kB (NF-kB) e da serina/treonina cinasa Akt^(29 48 49); 2. Exerce atividade mitogênica, especialmente na transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular^(23 51), onde regula os níveis de ciclina D, das cinases dependentes de ciclinas (CDKs) e dos inibidores de CDKs (CKIs); 3. Promove instabilidade genética através da união direta com a molécula DNA-PK reprimindo o reparo da dupla cadeia de DNA^(10 34); 4. Influencia os promotores que transcrevem miRNAs⁽⁶⁸⁾.

Ainda que Tax tenha uma variada ação pró-oncogênica⁽²²⁾, a sua expressão se detecta somente em um 40% dos pacientes com ATL, o que pode ser explicado pelo fato de que Tax também é o principal antígeno imunodominante para as células T CD8+ específicas para o HTLV-I⁽³⁰⁾. A expressão desta proteína na célula infectada favorece a detecção desta célula pelo sistema imune, o que acaba sendo uma desvantagem para a sobrevivência da célula tumoral. Deste modo, Tax parece desempenhar um papel importante nas fases mais iniciais do desenvolvimento da transformação neoplásica da célula infectada^(20 60). Porém, posteriormente, a sua expressão parece ser uma desvantagem para a sobrevivência das células tumorais na ATL⁽⁶²⁾. A perda da expressão de *tax* pode acontecer por alterações genéticas no provírus (mutações, deleções ou inserções no gene da *TAX* e/ou deleção do promotor localizado no 5'LTR) e epigenéticas (metilação do 5'LTR) ou por mecanismos nos quais participam outros genes virais^(36 58 61). Recentemente, foi descrito o gene viral *HTLV-I bZIP factor* (*HBZ*) e lhe foi atribuído um importante papel nas fases mais tardias do desenvolvimento da ATL⁽⁴⁰⁾. O gene *HBZ* transcreve-se em sentido negativo e é o único da região pX qual promotor encontra-se na região 3'LTR do provírus⁽⁴⁰⁾. Funciona sob duas diferentes formas moleculares: como mRNA e como proteína. O mRNA promove a proliferação das células infectadas, enquanto a proteína suprime a transativação mediada por Tax através do 5'LTR⁽⁵²⁾. O gene *HBZ* produz dois transcritos, sendo que um deles é fruto de *splicing* alternativo (*HBZ-SI* ou *sHBZ*). *HBZ-SI* é detectado mais freqüentemente nas células ATL e tem um papel mais importante na proliferação celular⁽⁷⁰⁾. As proteínas derivadas destes transcritos localizam-se no núcleo e, a diferencia de Tax, não são alvos das células T CD8+ específicas para o HTLV-I⁽⁵⁶⁾. A proteína *HBZ* também é capaz de regular as vias de transcrição da célula infectada interagindo com Jun-D e c-Jun, regulando positivamente a expressão do gene

Figura 3. Mecanismo patogênico proposto da ATL. Após a fusão do envelope do vírus (infecção de novo) ou da sinapse virológica, o RNA viral transcreve-se em DNA no citoplasma da célula infectada. O DNA viral dirige-se ao núcleo, onde se integra ao DNA humano. Há expressão de genes virais como *tax* e *HBZ*, que estimulam a proliferação dos linfócitos infectados e inibem a apoptose. A expressão do gene *tax* é inibida. As células T CD8+ específicas anti-Tax atuam no *clearance* das células infectadas. Em m 5% dos portadores do HTLV-I, a estimulação contínua e prolongada induz ao acúmulo de alterações genéticas e/ou epi-genéticas em uma célula infectada, que se transforma neoplasticamente e adquire maior capacidade proliferativa, estabelecendo-se como um clone maioritário, levando à ATL.



hTERT o que poderia explicar a elevada atividade telomerase observada nas células ATL⁽⁴⁰⁾.

A expressão de HBZ foi observada 95-100% dos pacientes de ATL com formas aguda e crônica^(52 64) e geralmente na ausência de expressão de *tax*, o que reforça a idéia de que este gene se expressa em uma fase mais tardia, quando *tax* é inibido para que as células tumorais possam escapar do sistema imune.

Outros genes acessórios localizados na região pX como *p12*, *p30*, *rex*, *p13* também contribuem no desenvolvimento da ATL. A proteína p12 participa na elevação dos níveis de cálcio citoplasmático levando à ativação do fator nuclear dos linfócitos T ativados (NFAT), o que influencia na proliferação e diferenciação dos linfócitos. Também suprime a expressão das moléculas do complexo de histocompatibilidade de classe I facilitando o escape das células infectadas do sistema imune⁽³¹⁾. Rex participa na regulação do transporte intracelular dos mRNAs do HTLV-I. A proteína p30 retém as proteínas Tax e Rex no núcleo, pode regular também a expressão de *tax*⁽⁴²⁾ e participa na sinalização do dano ao DNA⁽¹³⁾. A proteína p13, que se localiza na mitocôndria, favorece o metabolismo aeróbico e modera a apoptose pela elevação de espécies reativas de oxigênio mitocondriais⁽⁵⁵⁾.

Acúmulo de Alterações Genéticas

Estudos oriundos do Japão mostraram presença de alterações genéticas em genes supressores de tumores, principalmente, nas formas mais agressivas de ATL. Mutações no gene *TP53* foram descritas na frequência de 30-36%,⁽³⁸⁾. Em um estudo que incluiu 114 pacientes, deleções nos genes *p15INK4B* e/ou *p16INK4A* foram observadas em 24.6% dos casos e correlacionaram-se com os menores tempos de sobrevida⁽²⁵⁾. Alterações em outros genes como o *p27KIP1* ou *RB1/p105* e *RB2/p130* parecem ser raras observando-se em frequência inferior a 5%⁽⁴¹⁾.

Alterações epigenéticas como hipermetilações, que provocam o silenciamento dos genes metilados, também foram detectados na ATL. Além do gene *p16INK4A*⁽⁴⁵⁾, foi detectada hipermetilação nos genes *MELIS*⁽⁶⁹⁾ e *EGR3* and *KLF4*⁽⁶⁷⁾. As células tumorais nesta neoplasia apresentam instabilidade genética e tem anormalidades cromossômicas como aneuploidia⁽³⁴⁾. A proteína Tax parece estar implicada neste processo, pois altera a replicação dos centríolos, provocando segregação multipolar^(11 43).

Integração do DNA Proviral no Genoma da Célula Infectada

A integração do DNA proviral do HTLV-I no genoma da célula hospedeira presume-se ser randômica⁽⁵³⁾, o que significa que pode ocorrer em qualquer lugar do genoma da célula infectada. Sugere-se, na literatura, que o local onde o provírus integra-se pode também contribuir na transformação neoplásica da célula infectada pela interferência ou interrupção de seqüências humanas importantes para a homeostase celular. A inserção do genoma de um retrovírus pode influenciar a transcrição de genes distantes de até 300 kb. Existem poucos trabalhos na literatura que visem estudar a contribuição de integração do DNA proviral na oncogênese da ATL. Hanai et al.

(2004) mostraram interrupção de seqüências codificantes em 52% dos pacientes de ATL estudados, muitas das quais relacionadas com câncer⁽²⁴⁾. Ozawa e colaboradores (2004) detectaram integração do provírus em unidades transcricionais em 59,5% dos pacientes de ATL⁽⁴⁷⁾. Doi et al. (2005) observaram que em portadores assintomáticos a integração tende a ocorrer em seqüências alfoídes repetitivas enquanto que nos pacientes de ATL acontece em locais próximos aos sítios de início de transcrição⁽¹⁵⁾. Em um estudo realizado com pacientes de ATL na Bahia, observou-se que em 17,6% dos pacientes analisados o DNA proviral interrompeu regiões codificantes (dados não publicados).

Contribuição do Background Genético do Indivíduo Portador no Desenvolvimento da ATL

Ainda não se conhece porque a ATL ocorre somente em uma percentagem pequena dos portadores do HTLV-I. Sugere-se que fatores genéticos do indivíduo também constituem fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia. Neste sentido, já foram reportados casos de ATL em vários irmãos de uma mesma família (predisposição familiar)⁽⁴⁴⁾. A associação genética melhor estudada na ATL refere-se aos diferentes haplotipos para os genes do HLA (human leukocyte antigen). Um trabalho oriundo do Japão mostrou que os pacientes com ATL têm frequência elevada de HLA-A*26, Cw*08, B*4002, B*4006 e B*4801 quando comparados com pacientes com HAM/TSP, portadores assintomáticos e controles sadios não infectados⁽⁶⁶⁾. Recentemente, observou-se associação entre alelos HLA-B e o desenvolvimento da ATL, associação não observada para a HAM/TSP⁽²¹⁾.

Polimorfismos foram também associados com a progressão para ATL. Tsukasaki et al., mostraram maior frequência do alelo TNF-857T, associado com uma maior atividade transcricional do promotor do gene do TNF, nos pacientes de ATL quando comparados com portadores sadios⁽⁶³⁾. Em um estudo realizado na Bahia, foi mostrada associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo -670 no promotor do gene do receptor de morte celular fas e o desenvolvimento, evolução clínica e sobrevida na ATL⁽¹⁹⁾.

Resposta Imune e Desenvolvimento da ATL

A ATL manifesta-se, geralmente, 50 a 60 anos após a infecção pelo HTLV-I. Sugere-se na literatura que uma resposta imune efetiva no portador do HTLV-I tem um papel crucial no controle das células infectadas e no retardo ou impedimento desta doença. As células T CD8+ específicas para o HTLV-I foram apontadas na literatura como as principais responsáveis pelo *clearance* das células infectadas e pelo controle da carga viral⁽³⁾. Neste sentido, foi mostrado que a frequência de indivíduos com linfócitos T CD8+ específicos para Tax foi menor na ATL que entre os portadores assintomáticos, assim como a expressão de perforina e granzima B nestes linfócitos⁽³⁷⁾. Estes dados sugerem que a diminuição da frequência e função dos clones de linfócitos CD8+ anti-HTLV-I específicos para Tax podem ser um fator de risco no desenvolvimento da ATL.

Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisas – CONEP, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, Parecer 117/2007 em 23/02/2007.

Referências

1. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, Koba T, Takahashi T, Saito H, Doi H, Shirahama S. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int. J. Cancer* 85, 319–324, 2000.
2. Bangham CR. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-I): persistence and immune control. *Int J Hematol* 78:297-303, 2003.
3. Bangham CR. CTL quality and the control of human retroviral infections. *Eur J Immunol* 39:1700-1712, 2009.
4. Barbosa HS, Bittencourt AL, Pereira Filho C, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 21:65-71, 1999.
5. Bittencourt AL, Barbosa HS, Brites C, et al. Clinicopathological aspects of HTLV-positive and negative cutaneous T-cell lymphoma: a comparative study. *Eur J Dermatol*. 7:283-289, 1997.
6. Bittencourt AL, Primo J, de Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)* 82:411-420, 2006.
7. Bittencourt AL, Vieira MG, Brites CR, Farré L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/ lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 128: 875-882, 2007.
8. Bittencourt, AL Barbosa, H.S. Vieira, MG, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinicopathological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol* 48: 598-604, 2009.
9. Cann AJ, Chen ISY. Human T-cell leukemia virus types I and II. *Fields virology Philadelphia*: Raven Publishers, 1849p, 1996.
10. Chandhasin C, Ducu RI, Berkovich E, Kastan MB, Marriott SJ. Human T-cell leukemia virus type 1 tax attenuates the ATM-mediated cellular DNA damage response. *J Virol*. 82:6952-6961,2008.
11. Ching, Y. P., Chan, S. F., Jeang, K. T. & Jin, D. Y. The retroviral oncoprotein Tax targets the coiled-coil centrosomal protein TAX1BP2 to induce centrosome overduplication. *Nat. Cell Biol* 8: 717–724, 2006.
12. Ciminale V, Hatziyanni M, Felber BK, et al. Unusual CD4+CD8+ phenotype in a Greek patient diagnosed with adult T-cell leukemia positive for human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). *Leukemia Res* 24:353-358, 2000.
13. Datta A, Silverman L, Phipps AJ, Hiraragi H, Ratner L, Lairmore MD. Human T-lymphotropic virus type-I p30 alters cell cycle G2 regulation of T lymphocytes to enhance cell survival. *Retrovirology* 4:49, 2007.
14. D’Incan M, Antoniotti O, Gasmí M, et al. HTLV-I associated lymphoma presenting as mycosis fungoides in an HTLV-I nonendemic area: a viromolecular study. *Br J Dermatol* 132:983-988, 1995.
15. Doi K, Wu X, Taniguchi Y, Yasunaga J, Satou Y, Okayama A, Nosaka K, Matsuoka M. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type I provirus integration sites in leukemic versus carrier states. *Blood* 106:1048-1053, 2005.
16. Edwards DC, Marriott SJ. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax relieves repression of proliferating cell nuclear antigen gene expression. *J Virol* 82:11714-11722, 2008.
17. Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, Mueller N, Takatsuki K, Matsuoka M: Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res* 57:4862-4867, 1997.
18. Farre L, de Oliveira M de F, Primo J, Vandamme AM, Van Weyenbergh J, Bittencourt AL. Early sequential development of infective dermatitis, human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, and adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 440
19. Farre L, Bittencourt AL, Silva-Santos G, Almeida A, Silva AC, Decanine D, Soares GM, Alcantara LC Jr, Van Dooren S, Galvão-Castro B, Vandamme AM, Van Weyenbergh J. Fas 670 promoter polymorphism is associated to susceptibility, clinical presentation, and survival in adult T cell leukemia. *J Leukoc Biol* 83:220-222,2008.
20. 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* 97, 987–993, 2001.
21. Goedert JJ, Li HC, Gao XJ, Chatterjee N, Sonoda S, Biggar RJ, Cranston B, Kim N, Carrington M, Morgan O, Hanchard B, Hisada M. Risk of human T-lymphotropic virus type I-associated diseases in Jamaica with common HLA types. *Int J Cancer* 121:1092-1097, 2007.
22. Grassmann, R., Aboud, M. & Jeang, K. T. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-I Tax. *Oncogene* 24:5976–5985, 2005.
23. Haller K, Wu Y, Derow E, Schmitt I, Jeang KT, Grassmann R. Physical interaction of human T-cell leukemia virus type I Tax with cyclin-dependent kinase 4 stimulates the phosphorylation of retinoblastoma protein. *Mol Cell Biol* 22:3327-3338, 2002.
24. Hanai S, Nitta T, Shoda M, Tanaka M, Iso N, Mizoguchi I, Yashiki S, Sonoda S, Hasegawa Y, Nagasawa T, Miwa M. Integration of human T-cell leukemia virus type 1 in genes of leukemia cells of patients with adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 95:306-10, 2004.
25. Hatta Y, Hiramata T, Miller CW, Yamada Y, Tomonaga M, Koefler HP: Homozygous deletions of the p15 (MTS2) and p16 (CDKN2/MTS1) genes in adult T-cell leukemia. *Blood* 85:2699-2704, 1995.
26. Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, Shirakawa S, Miyoshi I: Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78:6476-6480, 1981.
27. Hisada M, Stuver SO, Okayama A, Li HC, Sawada T, Hanchard B, Mueller NE. Persistent paradox of natural history of human T lymphotropic virus type I: parallel analyses of Japanese and Jamaican carriers. *J Infect Dis* 190:1605-1609, 2004.
28. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 299: 1713-6, 2003.
29. Iha H, Kibler KV, Yedavalli VR, Peloponese JM, Haller K, Miyazato A, Kasai T, Jeang KT. Segregation of NF-kappaB activation through NEMO/IKKgamma by Tax and TNFalpha: implications for stimulus-specific interruption of oncogenic signaling. *Oncogene* 22:8912-23, 2003.
30. Jeffery KJ, Siddiqui AA, Bunce M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AD, Izumo S, Usuku K, Welsh KI, Osame M, Bangham CR. The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. *J Immunol* 165:7278-7284, 2000.
31. Johnson JM, Nicot C, Fullen J, Ciminale V, Casareto L, Mulloy JC, Jacobson S, Franchini G. 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* 75:6086-6094, 2001.
32. Kamihira S, Sohda H, Atogami S, et al. Phenotypic diversity and prognosis of adult T-cell leukemia. *Leukemia Res* 16:435-441, 1992.
33. Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Kawano R, Suzumiya J, Utsunomiya A, Harada M, Kikuchi M. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 126:81-84, 2004.
34. Kasai, T., Iwanaga, Y., Iha, H. & Jeang, K. T. Prevalent loss of mitotic spindle checkpoint in adult T-cell leukemia confers resistance to microtubule inhibitors. *J. Biol. Chem* 277, 5187–5193, 2002.
35. Kikuchi M, Jaffe ES, Ralfkiaer E. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press:200-203, 2001.

36. Koiwa T, Hamano-Usami A, Ishida T, Okayama A, Yamaguchi K, Kamihira S, Watanabe T. 5'-long terminal repeat-selective CpG methylation of latent human T-cell leukemia virus type 1 provirus in vitro and in vivo. *J Virol* 76:9389-9397, 2002.
37. Kozako T, Arima N, Toji S, Masamoto I, Akimoto M, Hamada H, Che XF, Fujiwara H, Matsushita K, Tokunaga M, Haraguchi K, Uozumi K, Suzuki S, Takezaki T, Sonoda S. Reduced frequency, diversity, and function of human T cell leukemia virus type 1-specific CD8+ T cell in adult T cell leukemia patients. *J Immunol* 177:5718-5726, 2006.
38. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology* 2:27-40, 2005.
39. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-I) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*;7:270-280, 2007.
40. Mesnard JM, Barbeau B, Devaux C. HBZ, a new important player in the mystery of adult T-cell leukemia. *Blood* 108:3979-3982, 2008.
41. Morosétti R, Kawamata N, Gombart AF, Miller CW, Hata Y, Hiram T, Said JW, Tomonaga M, Koeffler HP. Alterations of the p27KIP1 gene in non-Hodgkin's lymphomas and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 86:1924-1930, 1995.
42. Nicot C, Dunder M, Johnson JM, Fullen JR, Alonzo N, Fukumoto R, Princler GL, Derse D, Misteli T, Franchini G: HTLV-I-encoded p30(II) is a post-transcriptional negative regulator of viral replication. *Nat Med* 10:197-201, 2004.
43. Nitta T, Kanai M, Sugihara E, Tanaka M, Sun B, Nagasawa T, Sonoda S, Saya H, Miwa M. Centrosome amplification in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1 Tax-induced human T cells. *Cancer Sci* 97:836-841, 2006.
44. Nomura K, Utsunomiya A, Furushou H, Tara M, Hazeki M, Tokunaga M, Uozumi K, Hanada S, Yashiki S, Tajima K, Sonoda S. A family predisposition to adult T-cell leukemia. *J Clin Exp Hematop* 46:67-71, 2006.
45. Nosaka K, Maeda M, Tamiya S, Sakai T, Mitsuya H, Matsuoka M. Increasing methylation of the CDKN2A gene is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 60:1043-1048, 2000.
46. Okayama A, Stuver S, Matsuoka M, Ishizaki J, Tanaka G, Kubuki Y, Mueller N, Hsieh CC, Tachibana N, Tsubouchi H: Role of HTLV-I proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma in asymptomatic carriers. *Int J Cancer*, 110:621-625, 2004.
47. Ozawa T, Itoyama T, Sadamori N, Yamada Y, Hata T, Tomonaga M, Isobe M. Rapid isolation of viral integration site reveals frequent integration of HTLV-1 into expressed loci. *J Hum Genet* 49:154-165, 2004.
48. Peloponese JM, Yeung ML, Jeang KT. Modulation of nuclear factor-kappaB by human T cell leukemia virus type 1 Tax protein: implications for oncogenesis and inflammation. *Immunol Res* 34:1-12, 2006.
49. Peloponese, J. M. Jr. & Jeang, K. T. Role for Akt/protein kinase B and activator protein-1 in cellular proliferation induced by the human T-cell leukemia virus type 1 tax oncoprotein. *J. Biol. Chem* 281, 8927-8938, 2006.
50. Roncador G, Brown PJ, Maestre L, Hue S, Martínez-Torrecuadrada JL, Ling KL, Pratap S, Toms C, Fox BC, Cerundolo V, Powrie F, Banham AH. Analysis of FOXP3 protein expression in human CD4+CD25+ regulatory T cells at the single-cell level. *Eur J Immunol* 35: 1681-1691, 2005.
51. Santiago F, Clark E, Chong S, Molina C, Mozafari F, Mahieux R, Fujii M, Azimi N, Kashanchi F. Transcriptional up-regulation of the cyclin D2 gene and acquisition of new cyclin-dependent kinase partners in human T-cell leukemia virus type 1-infected cells. *J Virol*. 73:9917-27, 1999.
52. 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*. 103:720-725, 2006.
53. Seiki M, Eddy R, Shows TB, Yoshida M. Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T-cell leukaemia cells. *Nature* 309:640-642, 1984.
54. Shimoyama M et al. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Hematol* 79:428-437, 1991.
55. Silic-Benussi M, Cannizzaro E, Venerando A, Cavallari I, Petronilli V, La Rocca N, Marin O, Chieco-Bianchi L, Di Lisa F, D'Agostino DM, Bernardi P, Ciminale V. Modulation of mitochondrial K(+) permeability and reactive oxygen species production by the p13 protein of human T-cell leukemia virus type 1. *Biochim Biophys Acta*. 1787:947-954, 2009.
56. Suemori K, Fujiwara H, Ochi T, Ogawa T, Matsuoka M, Matsumoto T, Mesnard JM, Yasukawa M. HBZ is an immunogenic protein, but not a target antigen for human T-cell leukemia virus type 1-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Gen Virol* 90:1806-1811, 2009.
57. Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J: Adult T cell leukemia in Japan. In: Topic in Hematology, the 16th International congress of Hematology. Edited by: Seno S, Takaku F and Irino S. Amsterdam;:73-77, 1977.
58. Takeda S, Maeda M, Morikawa S, Taniguchi Y, Yasunaga J, Nosaka K, Tanaka Y, Matsuoka M. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 109:559-67, 2004.
59. Takimoto Y, Tanaka H, Tanabe O, et al. A patient with anaplastic large-cell lymphoma (Ki-1 lymphoma) showing clonal integration of HTLV-I proviral DNA. *Leucemia* 8:507-509, 1994.
60. Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K, Watanabe T, Kamihira S, Yamaguchi K, Takatsuki K. Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood* 88:3065-3073, 1996.
61. Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J, Maeda M, Mueller N, Okayama A, Matsuoka M. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. *Retrovirology* 2:64, 2005.
62. Taylor GP, Matsuoka M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene* 39:6047-6057, 2005.
63. Tsukasaki K, Miller CW, Kubota T, Takeuchi S, Fujimoto T, Ikeda S, Tomonaga M, Koeffler HP. Tumor necrosis factor alpha polymorphism associated with increased susceptibility to development of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Cancer Res*. 61:3770-3774, 2001
64. Usui T, Yanagihara K, Tsukasaki K, Murata K, Hasegawa H, Yamada Y, Kamihira S. Characteristic expression of HTLV-I basic zipper factor (HBZ) transcripts in HTLV-I provirus-positive cells. *Retrovirology* 5:34, 2008.
65. Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, et al. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol*. 2005;152:76-81.
66. Yashiki S, Fujiyoshi T, Arima N, Osame M, Yoshinaga M, Nagata Y, Tara M, Nomura K, Utsunomiya A, Hanada S, Tajima K, Sonoda S. HLA-A*26, HLA-B*4002, HLA-B*4006, and HLA-B*4801 alleles predispose to adult T cell leukemia: the limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD8(+) cytotoxic T lymphocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses* 17:1047-1061, 2001.
67. Yasunaga J, Taniguchi Y, Nosaka K, Yoshida M, Satou Y, Sakai T, Mitsuya H, Matsuoka M. Identification of aberrantly methylated genes in association with adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 64:6002-6009, 2004.
68. Yeung ML, Yasunaga J, Bannasser Y, Dusetti N, Harris D, Ahmad N, Matsuoka M, Jeang KT. Roles for microRNAs, miR-93 and miR-130b, and tumor protein 53-induced nuclear protein 1 tumor suppressor in cell growth dysregulation by human T-cell lymphotropic virus 1. *Cancer Res* 68:8976-8985, 2008.
69. Yoshida M, Nosaka K, Yasunaga J, Nishikata I, Morishita K, Matsuoka M. Aberrant expression of the MELIS gene identified in association with hypomethylation in adult T-cell leukemia cells. *Blood* 103:2753-2760, 2004.
70. Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J, Fujisawa J, Matsuoka M. Transcriptional control of spliced and unspliced human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor (HBZ) gene. *J Virol* 82:9359-68, 2008.