

O PAPEL DAS CITOCINAS TH1 NA PATOGÊNESE DA MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1/PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL: uma revisão narrativa

Ana Carolina Monteiro Marinho Lima¹
Greice Carolina Santos da Silva²
Luciane Amorim Santos³
Luana Leandro Gois^{4,5}

RESUMO

Introdução: Indivíduos infectados pelo vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) possuem risco de desenvolver uma doença crônica inflamatória chamada mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). Entretanto, ainda não está claro quais são os mecanismos de patogênese que implicam no desenvolvimento da doença. Esta revisão tem como hipótese que o excesso da expressão das citocinas produzidas na resposta imune celular Th1 são um fator crucial para o entendimento da HAM/TSP. **Objetivo:** Revisar a literatura sobre o impacto das citocinas Th1 (interferon-gama, interleucina-2 e o fator de necrose tumoral alfa) na patogênese da HAM/TSP em indivíduos infectados pelo HTLV-1. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou *PubMed*, a partir da pesquisa de artigos originais. **Resultados e discussão:** O IFN- γ e o TNF- α são as principais citocinas inflamatórias envolvidas nos danos neurológicos em indivíduos com HAM/TSP. Estas duas citocinas são encontradas em níveis aumentados nestes indivíduos em comparação com os indivíduos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos. Além disso, a citocina IL-2 foi apontada como crucial nos mecanismos de expansão celular, a partir da indução da proliferação e da inibição da apoptose. **Conclusão:** Todas as citocinas do perfil Th1, IFN- γ , TNF- α e IL-2, foram indicados como agentes associados aos danos neurológicos característicos da HAM/TSP.

Palavras-chave: HTLV-1. HAM/TSP. IFN- γ . IL-2. TNF- α .

1. INTRODUÇÃO

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), anacm.lima@ucsal.edu.br

² Graduanda em Biomedicina, UCSAL, greice.silva@ucsal.edu.br

³ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e PhD em Biotecnologia em Saúde e Medicina investigativa, luciane.santos@pro.ucsal.br

⁴ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e PhD em Biotecnologia em Saúde e Medicina investigativa, luana.gois@pro.ucsal.br

⁵ Correspondência para: Luana Leandro Gois, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituáçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875

Estima-se que cerca de 10 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1). O HTLV-1 é um retrovírus envelopado capaz de causar uma infecção assintomática durante vários anos (GESSAIN; CASSAR, 2012). No entanto, cerca de 0,25-4% dos indivíduos infectados desenvolvem uma doença caracterizada pela inflamação crônica do sistema nervoso central (SNC) e desencadeada pela infiltração parenquimatosa de linfócitos T na medula espinhal, chamada de mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (KAPLAN et al., 1990; BANGHAM, 2000).

O vírus infecta eficientemente os linfócitos T, linfócitos B, macrófagos, células Natural-Killer e células dendríticas (EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019). *In vitro*, o HTLV-1 apresenta um tropismo especial por linfócitos T que expressam o antígeno CD4+ em sua superfície, e também infectam os que possuem CD8+ (EUSEBIO-PONCE *et al.*, 2019). Durante a infecção, as proteínas virais do HTLV-1 provocam o desenvolvimento de distúrbios celulares que implicam na eficácia da resposta imune do hospedeiro (MATSUOKA; MESNARD, 202), dentre elas, a proteína TAX se destaca por possuir uma ação transativadora capaz de estimular a ativação e a proliferação das células infectadas, além de inibir a apoptose, promovendo um processo de imortalização celular (ENOSE-AKAHATA; VELLUCCI; JACOBSON, 2017).

A infecção pelo HTLV-1 desencadeia uma ativação imune intensa e constante no organismo, caracterizada pela produção aumentada de citocinas de perfil inflamatório, como interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 beta (IL-1 β), que atuam de maneira autócrina e parácrina, influenciando principalmente na diferenciação celular dos linfócitos T e na homeostase do sistema imune (QUARESMA *et al.*, 2015). Dentre estas, o IFN- γ é o responsável principal na estimulação da produção de linfócitos T *helper* 1 (Th1), que configura uma resposta robusta e protetora contra patógenos intracelulares e, portanto, inibidor da produção de linfócitos Th2, estimulados pela citocina IL-4, que configura uma resposta protetora contra patógenos extracelulares. Nesse contexto, considera-se que os indivíduos infectados pelo HTLV-1 têm uma resposta imune característica do fenótipo Th1 (IFN- γ e TNF- α) e uma diminuição no perfil Th2 (IL-4 e IL-10) (QUARESMA *et al.*, 2015).

Em indivíduos com HAM/TSP, é observado uma produção espontânea aumentada de IFN- γ , TNF- α , IL-6 e IL-1 β , em comparação com os indivíduos assintomáticos (TENDLER et al., 1991). Os níveis aumentados destas citocinas com função pró-inflamatória, especialmente IFN- γ e TNF- α , no fluido cerebrospinal podem promover lesões no SNC, levando ao desenvolvimento de complicações clínicas, como uma fraqueza espástica de evolução gradual nos membros inferiores, bexiga hiperativa, incontinência urinária, dor lombar, impotência sexual e redução da libido, dentre outros (BANGHAM, 2000; TANAJURA et al., 2015).

Ainda não está claro quais são os mecanismos de patogênese viral que levam ao desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV-1. É hipotetizado que a alta carga proviral e a expressão desregulada de citocinas Th1 possa estar diretamente relacionada com o risco de desenvolver a HAM/TSP (YAMAUCHI et al., 2021). Tendo isso em vista, o presente estudo propõe uma revisão da literatura acerca da influência das citocinas Th1, especificamente o IFN- γ , a IL-2 e o TNF- α , na patogênese da HAM/TSP em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Esta revisão narrativa da literatura foi realizada a partir da bibliografia disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed. Os artigos selecionados foram aqueles originais que investigaram a produção ou o papel das citocinas do perfil Th1 na patogênese da HAM/TSP, publicados em português, inglês ou espanhol. Para esta finalidade, foram apurados artigos dos anos 1990 a 2021 e as seguintes palavras-chave foram utilizadas: HTLV-1, HAM/TSP, IFN- γ , TNF- α , IL-2. Dentre os pesquisados, foram excluídos os artigos de revisão de literatura e carta.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 INTERFERON-GAMA

O IFN- γ é uma importante citocina da resposta imune celular, membro da classe de interferon do tipo II, considerado o principal condutor da inflamação. O IFN- γ é produzido principalmente pelos linfócitos Th1 e pelas células T CD8+ (MATSUURA et al., 2015), desta forma, polarizando ainda mais a resposta imune celular em direção

ao fenótipo Th1 e inibindo o crescimento do perfil Th2 (BRADLEY; DALTON; CROFT, 1996). A partir deste perfil, o IFN- γ é capaz de induzir a imunidade citotóxica específica e estimular as células da imunidade inata, promovendo principalmente a ativação da capacidade microbicida de macrófagos (BHAT et al., 2017; LUSTY et al., 2017; DARWICH et al., 2009; NATHAN et al., 1983). Além disso, o IFN- γ possui um papel regulador da expressão das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (GIROUX; SCHMIDT; DESCOTEAUX, 2003;) e de ativação de enzimas antivirais (MEURS et al., 1990). Portanto, em condições ideais, o papel desta citocina é induzir uma resposta pró-inflamatória protetora contra patógenos intracelulares. Tendo isso em vista, o IFN- γ seria fundamental no controle da infecção pelo HTLV-1, no entanto, é descrito na literatura que esta citocina é um dos principais agentes envolvidos no desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV-1, em especial a HAM/TSP (MONTANHEIRO et al., 2009).

O HTLV-1 interage e prejudica a resposta imune do hospedeiro. Isto por que, apesar dos efeitos fisiológicos do IFN- γ serem protetores contra uma infecção viral, nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 a alta liberação desta citocina pode ser potencializadora da patogênese da HAM/TSP. É descrito que os indivíduos com HAM/TSP possuem elevada produção espontânea de IFN- γ em comparação com os portadores assintomáticos do vírus (MONTANHEIRO et al., 2009), indicando esta citocina como a “assinatura” da doença (TATTERMUSCH et al., 2012). Além disso, a avaliação da expressão de IFN- γ é apontada como um possível biomarcador para apontar o risco de evolução para HAM/TSP em assintomáticos (MONTANHEIRO et al., 2009).

A produção crônica de IFN- γ pelas células imunes favorece a migração dos linfócitos T CD4+ do sangue para o SNC (SONAR et al., 2017), sendo que estas células são os principais reservatórios de HTLV-1 (RICHARDSON et al., 1990). Além disso, já foi visto que, exclusivamente na HAM/TSP, linfócitos T CD8+ também possuem alta expressão de IFN- γ , induzidos pela interação com células T CD4+ infectadas pelo vírus (ENOSE-AKAHATA et al., 2008; KUBOTA et al., 2000; HANON et al., 2000). Logo, a infiltração de linfócitos T no SNC provoca o aumento da carga proviral no fluido cerebrospinal destes indivíduos (NAGAI et al., 2001). Estes dois fatores, associados a outros aspectos, são os responsáveis pelos efeitos deletérios

nos tecidos neurais de pacientes com HAM/TSP (MATSUURA et al., 2015), como a desmielinização progressiva da medula espinhal, a neurodegeneração axonal, o processo de atrofiamento do tecido e a gliose (AZODI et al., 2017; AYE et al., 2000; UMEHARA et al., 1993).

É importante considerar, ainda, que os astrócitos possuem um papel relevante na HAM/TSP, promovendo o quadro de inflamação crônica no SNC. Isto porque a elevada secreção de IFN- γ pelas células infectadas induz a expressão de quimiocinas em astrócitos, fazendo com que estas células recrutem mais células infectadas para a região e estimule a resposta inflamatória (ANDO et al., 2013).

2.2 FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por células da resposta imune inata e linfócitos T ativados (VON FLIEDNER et al., 1992). Ao ser expressa, esta citocina se destaca pela capacidade de promover a morte celular a partir da necrose ou da apoptose, e por atuar induzindo a proliferação e a diferenciação celular (BAXTER et al., 1999). Em indivíduos com HAM/TSP, o TNF- α é produzido espontaneamente em elevadas concentrações (STARLING et al., 2013). Estudos anteriores apontaram que os pacientes infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP apresentam maiores níveis de expressão de TNF- α em comparação com portadores assintomáticos do vírus (TENDLER et al., 1991). Por conta disso, assim como o IFN- γ , o TNF- α também vem sendo caracterizado como um biomarcador da “assinatura” da doença HAM/TSP (NECO et al., 2017; STARLING et al., 2015).

Já foi descrito que o comprometimento cognitivo apresentado pelos indivíduos com HAM/TSP está relacionado com a secreção elevada de TNF- α (CHAMPS et al., 2019). A super secreção de TNF- α desencadeia efeitos deletérios no SNC, consolidando a patogênese da HAM/TSP. Sugere-se que a alta concentração de TNF- α em lesões ativas induz a expressão de proteases nos astrócitos, que podem possuir efeitos deletérios na integridade da estrutura da mielina, degradação da barreira hematoencefálica e aumentar a conversão de TNF-precursor inativo à sua forma ativa (GEARING et al., 1994; KARIN et al., 1994; GIJBELS *et al.*, 1993). Além disso, como os astrócitos de indivíduos com HAM/TSP são os alvos celulares da

infecção pelo HTLV-1, a expressão da proteína viral TAX nestas células leva à expressão aumentada de TNF- α , IL-1 α , IL-1 β e IL-6 (BANERJEE et al., 2007). Ao que se refere aos oligodendrócitos, foi visto que o TNF- α sensibiliza-os à apoptose, contribuindo para a patogênese de HAM/TSP (BANERJEE et al., 2007). Ademais, os astrócitos e a microglia dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 expressam, *in situ*, TNF- α , IL-1 β , e IFN- γ , reafirmando a indicação de que as células gliais participam do processo inflamatório (UMEHARA et al., 1994).

2.3 INTERLEUCINA 2

Uma das principais características da infecção pelo HTLV-1 é a expansão clonal, ou seja, a proliferação espontânea de linfócitos T e a persistência destas células por anos nos indivíduos infectados (SUGATA et al., 2016). Isso se deve ao fato dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 possuírem níveis elevados de IL-2, citocina responsável por induzir a proliferação celular e a inibição da apoptose nas células T humanas (IACOBELLI et al., 1999; CRAWLEY *et al.*, 1997).

Acerca da patogênese da HAM/TSP, a proteína viral TAX é sugerida como o motivo do aumento da secreção de IL-2, visto que esta proteína possui um papel de induzir uma variedade de genes celulares hospedeiros, incluindo IL-2 e seu receptor IL-2R (TENDLER et al., 1990). Logo, sugere-se que a ativação da resposta imune celular em HAM/TSP é impulsionado pela sinalização autócrina da citocina IL-2, caracterizado como “loop autócrino IL-2/IL-2R”, implicando na proliferação de células T policlonais (TENDLER et al., 1990) e, conseqüentemente, estimulando a produção de outras citocinas do perfil inflamatório, que impactam diretamente no curso da doença HAM/TSP.

A HAM/TSP é marcada pelo aumento de células T CD8+ de memória e/ou efetoras no organismo hospedeiro, principalmente no fluido cerebrospinal, pois a resposta citotóxica é a responsável predominante pelos danos no SNC (MATSUI et al., 1995; NAGAI et al., 2001; MATSUURA et al., 2015). Tendo isso em vista, é importante considerar que a citocina IL-2, além de induzir a proliferação de linfócitos T CD8+, aumentam a sua atividade citolítica (CHO et al., 2013) e está sendo

produzida por estas células em elevadas concentrações (KUBOTA et al., 1998), o que pode contribuir para a patogênese do HAM/TSP.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste estudo, reafirma-se a hipótese de que a resposta imune celular do perfil Th1 possui um papel crucial na patogênese da HAM/TSP. Ou seja, a partir da avaliação das citocinas IFN- γ , TNF- α e IL-2, evidencia-se que estas moléculas estão fortemente relacionadas com os danos neurais que levam ao desenvolvimento dos sintomas clínicos da doença, como a desmielinização da medula espinhal, a formação de gliose e a indução da resposta citotóxica no SNC. Nesse sentido, futuros estudos acerca do controle da expressão e/ou produção dessas citocinas do perfil Th1 em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP poderiam ser uma opção promissora para o desenvolvimento de um tratamento da doença, que até então não possui nenhuma forma de terapia disponível. Ademais, foi possível indicar as citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e TNF- α como os principais biomarcadores clínicos para avaliação da evolução da HAM/TSP, sendo ressaltado que estas duas moléculas estão altamente expressas em indivíduos com HAM/TSP, logo, o acompanhamento do nível dessas citocinas em portadores assintomáticos seriam um bom indicador do risco do desenvolvimento dos problemas neurológicos. Tudo isso é de fundamental importância para ser estudado pois os sintomas da HAM/TSP impactam profundamente na qualidade de vida do paciente, logo, precisam ser tratados ou evitados o quanto antes.

REFERÊNCIAS

ANDO, Hitoshi *et al.* Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. **Brain**, [S.L.], v. 136, n. 9, p. 2876-2887, 26 jul. 2013. Oxford University Press (OUP).

AYE, Moe Moe *et al.* Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. **Acta Neuropathologica**, [S.L.], v. 100, n. 3, p. 245-252, 3 set. 2000. Springer Science and Business Media LLC.

AZODI, Shila *et al.* Imaging spinal cord atrophy in progressive myelopathies: htlv-i-associated neurological disease (ham/tsp) and multiple sclerosis (ms). **Annals Of Neurology**, [S.L.], v. 82, n. 5, p. 719-728, nov. 2017. Wiley.

BANERJEE, Prabal *et al.* Proinflammatory Cytokine Gene Induction by Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Tax in Primary Human Glial Cells. **Journal Of Virology**, [S.L.], v. 81, n. 4, p. 1690-1700, 15 fev. 2007. American Society for Microbiology.

BANGHAM, Charles R. M.; ARAUJO, Abelardo; YAMANO, Yoshihisa; TAYLOR, Graham P.. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-3, 18 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

BAXTER, Gregory T. *et al.* Tumor Necrosis Factor- α Mediates Both Apoptotic Cell Death and Cell Proliferation in a Human Hematopoietic Cell Line Dependent on Mitotic Activity and Receptor Subtype Expression. **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 274, n. 14, p. 9539-9547, abr. 1999. Elsevier BV.

BHAT, Purnima *et al.* Interferon- γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. **Cell Death & Disease**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 2836-2836, jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

BRADLEY, L. M.; DALTON, D. K.; CROFT, M. A direct role for IFN-gamma in regulation of Th1 cell development. **The Journal of Immunology**, [S.L.], v. 157, p. 1350-1358, n. 4, ago. 1996.

CHAMPS, Ana Paula Silva *et al.* Cognitive impairment in HTLV-1-associated myelopathy, proviral load and inflammatory markers. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 84, p. 121-126, jul. 2019. Elsevier BV.

CHO, Jae-Ho *et al.* Unique Features of Naive CD8+ T Cell Activation by IL-2. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 191, n. 11, p. 5559-5573, 28 out. 2013. The American Association of Immunologists.

CRAWLEY, James B. *et al.* T Cell Proliferation in Response to Interleukins 2 and 7 Requires p38MAP Kinase Activation. **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 272, n. 23, p. 15023-15027, jun. 1997. Elsevier BV.

DARWICH, Laila *et al.* Secretion of interferon- γ by human macrophages demonstrated at the single-cell level after costimulation with interleukin (IL)-12 plus IL-18. **Immunology**, [S.L.], v. 126, n. 3, p. 386-393, mar. 2009. Wiley.

ENOSE-AKAHATA, Yoshimi *et al.* Retrovirally induced CTL degranulation mediated by IL-15 expression and infection of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. **Blood**, [S.L.], v. 112, n. 6, p. 2400-2410, 15 set. 2008. American Society of Hematology.

ENOSE-AKAHATA, Yoshimi *et al.* Role of HTLV-1 Tax and HBZ in the Pathogenesis of HAM/TSP. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 8, p. 1-10, 21 dez. 2017. Frontiers Media SA.

EUSEBIO-PONCE, E. *et al.* HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. **Revista Española de Quimioterapia**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 485-496, 25 out. 2019. Sociedad Espanola de Quimioterapia.

GEARING, A. J. H. *et al.* Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. **Nature**, [S.L.], v. 370, n. 6490, p. 555-557, ago. 1994. Springer Science and Business Media LLC.

GESSAIN, Antoine; CASSAR, Olivier. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 3, p. 1-10, 2012. Frontiers Media SA.

GIJBELS, K. et al. Gelatinase B is present in the cerebrospinal fluid during experimental autoimmune encephalomyelitis and cleaves myelin basic protein. **Journal Of Neuroscience Research**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 432-440, 1 nov. 1993. Wiley.

GIROUX, Mélanie; SCHMIDT, Manuel; DESCOTEAUX, Albert. IFN- γ -Induced MHC Class II Expression: transactivation of class ii transactivator promoter iv by ifn regulatory factor-1 is regulated by protein kinase c- α . **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 171, n. 8, p. 4187-4194, 6 out. 2003. The American Association of Immunologists.

HANON, Emmanuel *et al.* Fratricide among CD8+ T Lymphocytes Naturally Infected with Human T Cell Lymphotropic Virus Type I. **Immunity**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 657-664, nov. 2000. Elsevier BV.

IACOBELLI, M. et al. IL-2-mediated cell cycle progression and inhibition of apoptosis does not require NF-kappa B or activating protein-1 activation in primary human T cell. **The Journal Of Immunology**. v. 162, n. 6, p. 3308–15, mar. 1999.

KAPLAN, JE *et al.* The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 1096-1101, 1990. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

KARIN, N et al. Reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis by a soluble peptide variant of a myelin basic protein epitope: t cell receptor antagonism and reduction of interferon gamma and tumor necrosis factor alpha production.. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 180, n. 6, p. 2227-2237, 1 dez. 1994. Rockefeller University Press.

KUBOTA, R *et al.* Demonstration of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-specific CD8+ lymphocytes directly in peripheral blood of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by intracellular cytokine detection. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], p. 482-488, 1 jul. 1998. The American Association of Immunologists.

KUBOTA, Ryuji *et al.* HTLV-I specific IFN- γ + CD8+ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. **Journal Of Neuroimmunology**, [S.L.], v. 102, n. 2, p. 208-215, jan. 2000. Elsevier BV.

LUSTY, Evan et al. IL-18/IL-15/IL-12 synergy induces elevated and prolonged IFN- γ production by ex vivo expanded NK cells which is not due to enhanced STAT4 activation. **Molecular Immunology**, [S.L.], v. 88, p. 138-147, ago. 2017. Elsevier BV.

MATSUI, Makoto *et al.* Characterization of humoral and cellular immunity in the central nervous system of HAM/TSP. **Journal Of The Neurological Sciences**, [S.L.], v. 130, n. 2, p. 183-189, jun. 1995. Elsevier BV.

MATSUOKA, Masao; MESNARD, Jean-Michel. HTLV-1 bZIP factor: the key viral gene for pathogenesis. **Retrovirology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-10, 8 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

MATSUURA, Eiji *et al.* Visualization of HTLV-1–Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology**, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 2-14, jan. 2015. Oxford University Press (OUP).

MEURS, Eliane *et al.* Molecular cloning and characterization of the human double-stranded RNA-activated protein kinase induced by interferon. **Cell**, [S.L.], v. 62, n. 2, p. 379-390, jul. 1990. Elsevier BV.

MONTANHEIRO, P. A. *et al.* The Elevated Interferon Gamma Production is an Important Immunological Marker in HAM/TSP Pathogenesis. **Scandinavian Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 403-407, out. 2009. Wiley

NAGAI, Masahiro *et al.* Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I tax-specific CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. **Annals Of Neurology**, [S.L.], v. 50, n. 6, p. 807-812, dez. 2001. Wiley.

NATHAN, C F *et al.* Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 158, n. 3, p. 670-689, 1 set. 1983. Rockefeller University Press.

NECO, Heytor Victor Pereira da Costa *et al.* Mediators Go Together: high production of cxcl9, cxcl10, ifn- γ , and tnf- α in htlv-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Aids Research And Human Retroviruses**, [S.L.], v. 33, n. 11, p. 1134-1139, nov. 2017. Mary Ann Liebert Inc.

NOZUMA, Satoshi *et al.* Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and cellular immune response in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Journal Of Neurovirology**, [S.L.], v. 26, n. 5, p. 652-663, 23 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

QUARESMA, Juarez *et al.* HTLV-1, Immune Response and Autoimmunity. **Viruses**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 5, 24 dez. 2015. MDPI AG.

RICHARDSON, J H *et al.* In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. **Journal Of Virology**, [S.L.], v. 64, n. 11, p. 5682-5687, nov. 1990. American Society for Microbiology.

SONAR, Sandip Ashok *et al.* IFN- γ promotes transendothelial migration of CD4 + T cells across the blood–brain barrier. **Immunology & Cell Biology**, [S.L.], v. 95, n. 9, p. 843-853, ago. 2017. Wiley.

STARLING, Ana Lúcia Borges *et al.* Immunological signature of the different clinical stages of the HTLV-1 infection: establishing serum biomarkers for htlv-1-associated disease morbidity. **Biomarkers**, [S.L.], v. 20, n. 6-7, p. 502-512, 3 out. 2015. Informa UK Limited.

STARLING, Ana Lúcia Borges *et al.* Proviral load and the balance of serum cytokines in HTLV-1-asymptomatic infection and in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Acta Tropica**, [S.L.], v. 125, n. 1, p. 75-81, jan. 2013. Elsevier BV.

SUGATA, K. *et al.* HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation. **Cancer Research**, [s.l.], v. 76, n. 17, p.5068-5079, 11 jul. 2016. American Association for Cancer Research (AACR).

TANAJURA, Davi *et al.* Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)–Infected Individuals Without HTLV-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: a longitudinal cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 49-56, 27 mar. 2015. Oxford University Press (OUP).

TATTERMUSCH, Sonja *et al.* Systems Biology Approaches Reveal a Specific Interferon-Inducible Signature in HTLV-1 Associated Myelopathy. **Plos Pathogens**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1002480-1002489, 26 jan. 2012. Public Library of Science (PLoS).

TENDLER, C. L. *et al.* Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy: pathogenic implications and a rationale for immunotherapy.. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 87, n. 13, p. 5218-5222, 1 jul. 1990. Proceedings of the National Academy of Sciences.

TENDLER, Craig L. *et al.* Cytokine induction in HTLV-I associated myelopathy and adult T-cell leukemia: alternate molecular mechanisms underlying retroviral pathogenesis. **Journal Of Cellular Biochemistry**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 302-311, ago. 1991. Wiley.

TENDLER, Craig L. *et al.* Cytokine induction in HTLV-I associated myelopathy and adult T-cell leukemia: alternate molecular mechanisms underlying retroviral pathogenesis. **Journal Of Cellular Biochemistry**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 302-311, ago. 1991. Wiley.

UMEHARA, Fujio *et al.* Cytokine Expression in the Spinal Cord Lesions in HTLV-I-associated Myelopathy. **Journal Of Neuropathology And Experimental Neurology**, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 72-77, jan. 1994. Oxford University Press (OUP).

UMEHARA, Fujio *et al.* Immunocytochemical Analysis of the Cellular Infiltrate in the Spinal Cord Lesions in HTLV-I-Associated Myelopathy. **Journal Of Neuropathology And Experimental Neurology**, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 424-430, jul. 1993. Oxford University Press (OUP).

VON FLIEDNER, V. *et al.* Production of tumor necrosis factor- α by naive or memory T lymphocytes activated via CD28. **Cellular Immunology**, [S.L.], v. 139, n. 1, p. 198-207, jan. 1992. Elsevier BV.

YAMAUCHI, Junji *et al.* An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 218, p. 107669, fev. 2021. Elsevier BV.