

# Vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1): implicações em doenças autoimunes

## Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-1): implications for autoimmune diseases

Patricia Midori Murobushi Ozawa<sup>1</sup>; Dênis Augusto Santana Reis<sup>2</sup>; Mirian Ayumi Kurauti<sup>3</sup>; Tuane Mayara Govêa Simões<sup>4</sup>; Julie Massayo Maeda Oda ; Natália Ketelut Carneiro<sup>6</sup>; Maria Angelica Ehara Watanabe<sup>7</sup>

### Resumo

A autoimunidade é caracterizada pela destruição tecidual, que acarreta danos funcionais, causados por células autorreativas que escapam dos mecanismos de autotolerância. Doenças autoimunes podem ser iniciadas por infecções virais e o estudo da associação entre essas viroses e a autoimunidade tem possibilitado melhor conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos nas doenças autoimunes. O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) é um delta vírus que infecta preferencialmente linfócitos. Partículas semelhantes aos retrovírus foram identificadas em pacientes com doenças autoimunes. Portanto, esta revisão teve por objetivo abordar os principais aspectos envolvendo HTLV-1 com o lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide. Estudos demonstram que retrovírus podem integrar seu material genético no DNA do hospedeiro, alterando o perfil de expressão de genes relacionados a apoptose ou a moléculas do sistema imunológico. Sabe-se que o HTLV-1 pode causar diferentes manifestações clínicas em seus portadores e os mecanismos pelos quais se desencadeiam as doenças autoimunes associadas ao HTLV-1 não estão bem esclarecidos. Além da perpetuação e produção acentuada de citocinas pró-inflamatórias, estudos têm demonstrado que tanto as células Th17 quanto as células T regulatórias (Tregs) estão envolvidas na patogênese de doenças autoimunes. Portanto o reconhecimento de partículas virais do HTLV-1 poderia ser utilizado como marcador de risco no desenvolvimento de doenças autoimunes.

**Palavras - Chave:** HTLV-1. Doenças autoimunes. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Artrite Reumatoide.

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Londrina, Depto Ciências Patológicas, Brasil. Estudante de graduação do terceiro ano do curso de Biomedicina, bolsista de Iniciação Científica do CNPq, estagiária do Laboratório de Genética Molecular e Imunologia. Contato principal para correspondência. E-mail: patyozawa7@hotmail.com.

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Ciências Fisiológicas, Brasil. Estudante de graduação do terceiro ano de Biomedicina, bolsista de Iniciação Científica do CNPq. E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com.

<sup>3</sup> Universidade Estadual de Londrina, Brasil. Estudante de graduação do terceiro ano de Biomedicina, bolsista de Iniciação Científica do CNPq, Departamento de Ciência Fisiológicas. E-mail: mirian.kurauti@hotmail.com.

<sup>4</sup> Universidade Estadual de Londrina, Brasil. Estudante de graduação do terceiro ano de biomedicina, bolsista de Iniciação Científica da UEL, Departamento de Ciências Fisiológicas. E-mail: tuanee\_@hotmail.com.

<sup>5</sup> Universidade Estadual de Londrina, Brasil. Doutoranda do Departamento de Ciências Patológicas, bolsista CAPES, Laboratório de Genética Molecular e Imunologia. E-mail: julie\_massayo@hotmail.com.

<sup>6</sup> Universidade Estadual de Londrina, Brasil. Estudante de graduação do quarto ano de Biomedicina, bolsista de Iniciação Científica do CNPq, Departamento de Ciências Patológicas, Laboratório de Genética Molecular e Imunologia. E-mail: natketelut@hotmail.com.

<sup>7</sup> Universidade Estadual de Londrina, 86051-970, Campus Universitário - Rodovia Celso Garcia Cid (PR 445) Londrina, PR, Brasil. Professora do Departamento de Ciências Patológicas, Laboratório de Genética Molecular e Imunologia. Email: maewatuel@gmail.com.

## Abstract

Autoimmunity is characterized by tissue destruction that implicates functional damages caused by self-reactive cells that escape self-tolerance mechanisms. Autoimmune diseases can be initiated by viral infections and the study of the association between these viruses and autoimmunity has advanced the understanding of the molecular mechanisms involved in autoimmune diseases. The Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-1) is a deltavirus that infects preferentially lymphocytes. Retrovirus particles like has been identified in patients with autoimmune diseases. Therefore this review had by objective approach the main aspects involving HTLV-1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Studies show that retroviruses can integrate their genetic material in host DNA, changing the expression gene profile related with apoptosis and immunologic system molecules. It's known that HTLV-1 can cause different clinical manifestations in their careers and the mechanisms that triggers the HTLV-1 associated autoimmune diseases are not well known. Besides the perpetuation and marked production of pro-inflammatory cytokines, studies have demonstrated that both Th17 cells and T regulatory cells (Tregs) are involved in autoimmune diseases pathogenesis. Therefore the HTLV-1 viral particles recognized could be used as a risk marker in the development of autoimmune diseases.

**Keywords:** HTLV-1. Autoimmune diseases. Systemic lúpus erythematosus. Rheumatoid arthritis.

## Introdução

A infecção pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-1) está diretamente associada com a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL), sendo esta doença inicialmente descrita no Japão, em 1977 (TAKATSUKI; UCHIYAMA; SAGAWA, 1977). Essa patologia é conhecida como uma doença linfoproliferativa muito agressiva que pode apresentar formas clínicas distintas: aguda, crônica, subaguda e linfomatosa (JAFFE et al., 2001). O interesse numa possível associação entre retrovíroses e tumores levou a esforços concentrados para detectar a enzima transcriptase reversa no sangue e tecidos de pacientes onco-hematológicos, o que resultou na identificação do HTLV-1 como o causador de ATL (POIESZ et al., 1980).

O HTLV-1 também foi o primeiro retrovírus associado a doenças humanas como a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 - HAM/TSP (GESSAIN et al., 1985), uveíte (PINHEIRO et al., 1995) e dermatite infectiva (LAGRENADE et al., 1990). A HAM/TSP consiste numa série de desordens neurodegenerativas inflamatórias descrita em 1985 no Caribe por Gessain. A confirmação dos casos de uveíte associada ao HTLV-1 (MOCHIZUKI et al., 1992)

ocorreu devido à detecção da sequência nucleotídica deste retrovírus no vítreo, juntamente com grande número de linfócitos infectados pelo HTLV-1, quando comparado com o sangue periférico (ONO et al., 1998).

Além disso, uma série de evidências tem mostrado a associação do HTLV-1 com uma grande quantidade de doenças autoimunes, como lúpus sistêmico eritematoso, diabetes, esclerose múltipla, artropatias, poliomiosite e síndrome de Sjögren (HARADA et al., 2005; CARVALHO et al., 2006). Entre outros tecidos alvos, nos quais o genoma e/ou proteínas virais tem sido detectados, podemos citar pneumonia bronco-alveolar, tireoidite autoimune e artrite (MOCHIZUKI et al., 1992; PINHEIRO et al., 1995).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões (BORBA et al., 2008). De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está relacionado a predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns

medicamentos. É uma doença rara, incidindo, mais frequentemente, em mulheres jovens, ou seja, na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para um homem (RUS; MAURY; HOCHBERG, 2007). Para o diagnóstico de LES utilizam-se os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* (TAN et al., 1982) e revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997).

A artrite reumatoide é a doença mais comum encontrada em tecido conjuntivo. Nas cidades europeias, é prevalente em 0,31-0,85% da população adulta com predominância em mulheres (BIVER et al., 2009). Surge de um processo autoimune progressivo e sistêmico caracterizado por sinovite erosiva crônica simétrica. Embora sua patologia central desenvolva-se dentro da sinóvia de articulações diartrodiais, muitos órgãos não articulares, tais como pulmão e coração, também podem ser acometidos, particularmente em pacientes com doença articular severa. As doenças cardiovasculares são responsáveis pela maioria das mortes relacionadas a AR (MARADIT-KREMERS et al., 2005), e as complicações pulmonares também são comuns e responsáveis por 10-20% da mortalidade (SUZUKI et al., 1994; MINAUR et al., 2004; SIHVONEN et al., 2004).

Baseando-se no fato que o HTLV-1 pode ser o agente desencadeador de diversas doenças, abordaremos nesta revisão os principais aspectos envolvendo HTLV-1 relacionado a algumas doenças autoimunes como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico.

### **Vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 - HTLV-1**

O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 foi descrito em 1980 como o primeiro retrovírus humano, inicialmente associado à leucemia de células T do adulto e à mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (GESSAIN et al., 1985; OSAME et al., 1986;

GALLO, 2005; TAKATSUKI, 2005).

O HTLV-1 altera funcionalmente células que são importantes para o sistema imunológico. Sabe-se que esse vírus infecta preferencialmente linfócitos T CD4<sup>+</sup>, podendo também infectar linfócitos T CD8<sup>+</sup> e células NK (TAKAMOTO et al., 1997; NAGAI et al., 2001). Além disso, observou-se a possibilidade de ocorrerem infecções em células endoteliais e dendríticas *in vitro* (SOUTHERN; SOUTHERN, 1998; MAKINO et al., 1999; SHIMOKUBO et al., 2002). Após a integração do genoma viral ao material genético do hospedeiro, as proteínas regulatórias alteram as vias de ativação e morte celular facilitando a progressão da doença (SOUZA-MACHADO et al., 2003).

O HTLV-1 é um deltavírus do tipo C da família *retroviridae*, que se caracteriza por possuir partículas esféricas compostas de core central e um envelope externo glicoproteico. O core abriga em seu interior o genoma viral constituído de duas cópias de ácido ribonucleico de fita única, de proteínas da matriz viral e outras proteínas como enzimas transcriptase reversa e a integrase, essenciais ao processo de integração do DNA pró-viral no genoma da célula hospedeira. O genoma do HTLV-1 apresenta três genes estruturais *gag*, *pol* e *env* e dois genes regulatórios *rex* e *tax* (MANNIS; HISADA; GRENADE, 1999). A *tax* é uma proteína multifuncional que pode ativar a transcrição de vários genes celulares relacionados ao crescimento e proliferação celular (SODROSKI et al., 1985; YOSHIDA, 2005). Já a *rex* é uma proteína reguladora da síntese de proteínas estruturais do vírus. Ambas as proteínas possuem papel fundamental na regulação da expressão viral (CANN; CHEN, 1996).

A entrada desse vírus nas células envolve a interação de sua glicoproteína de superfície, gp46 com receptores de superfície da célula hospedeira. Embora o receptor para o HTLV-1 não tenha sido identificado, sabe-se que o transportador de glucose I pode estar envolvido nesse processo, o que poderia explicar como este vírus é capaz de

infectar diferentes tipos celulares (MANEL et al., 2003; MANEL et al., 2004). É conhecido que a resposta imune predominante contra o HTLV-1 é o perfil Th1, o que confere produção predominante de citocinas como interferon gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas, como a proteína induzida por macrófagos/monócitos MIP-1 $\alpha$  e 1 $\beta$  (BIDDISON et al., 1997).

Estudos demonstraram que células de portadores de HTLV-1 sem manifestações neurológicas secretam níveis elevados de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-5 e IL-10 *in vitro* na ausência de estímulo, comparados com células de doadores de sangue soronegativos para o HTLV-1. Pelo fato de o vírus induzir a resposta proliferativa linfocitária exacerbada, tem-se sugerido a possibilidade de que doenças autoimunes sejam mais frequentes nestes indivíduos (FUGO; YOSHIKI, 1999).

As vias de transmissão da infecção pelo HTLV-1 incluem transmissão vertical, parenteral e sexual. Os fatores de risco associados à infecção pelo HTLV-1 incluem hemotransfusão, baixo poder aquisitivo, nível inferior de educação, comportamento sexual de alto risco, início da relação sexual anterior aos 18 anos e apresentar mais de 3 parceiros sexuais durante a vida (MOTA et al., 2006; MOXOTO et al., 2007).

A transmissão por via transfusional se dá por meio da recepção de componentes celulares sanguíneos contaminados (GOTUZZO et al., 2007), e essa forma de contágio não é mais considerada devido à triagem realizada nos bancos de sangue. A transmissão sexual é a forma mais comum e eficaz de transmissão e ocorre geralmente do homem infectado para mulher não infectada (YAMAGUCHI, 1994). Corroborando esse fato, estudos relatam que a taxa de transmissão de homens infectados para mulheres foi considerada de 60,8%, enquanto a taxa de transmissão de mulheres infectadas para homens ocorre raramente (cerca de 0,4%) (GOTUZZO et al., 2007). A principal forma de transmissão vertical se dá pelo aleitamento materno onde a presença

de linfócitos contaminados no leite passam para a criança, e o risco de transmissão aumenta quanto maior o tempo de amamentação. Outras formas de transmissão vertical podem ser por via intrauterina ou perinatal (GOTUZZO et al., 2007).

O HTLV-1 é endêmico em várias regiões do mundo e as áreas de maior endemicidade encontram-se em certas regiões do Japão, América latina, África sub-saariana, Caribe (BAGOSSI et al., 2009), Melanésia e Austrália (HIELA et al., 2009). Estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas no mundo inteiro estejam infectadas pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 1. A maioria dos indivíduos soropositivos são assintomáticos, cerca de 95% (SCADDEN; FREEDMAN; ROBERTSON, 2005), e aqueles que apresentam algum sintoma o fazem após um longo período de latência. Ainda não existe vacina ou terapia eficiente para a doença a qual pode incapacitar as pessoas chegando a ser fatal (CARVALHO et al., 2006).

## Autoimunidade

O sistema imunológico é essencial para a sobrevivência humana, uma vez que reconhece e elimina vírus, bactérias e outros agentes infecciosos. No entanto, às vezes, as respostas imunes podem ser prejudiciais, como ocorre em doenças autoimunes (HIRANO, 2010). A autoimunidade é caracterizada por um estado de responsividade do sistema imune adaptativo a autoantígenos e que ocorre em decorrência de falha dos mecanismos normais de autotolerância (AUTOIMMUNITY, 1998). As doenças autoimunes ocorrem devido à autoimunidade, e são caracterizadas pela presença de células autorreativas que escapam da autotolerância e causam destruição tecidual, que leva a danos funcionais ao organismo (RAI; WAKELAND, 2011). Estudos indicam que essas doenças podem ser iniciadas por infecções virais e o estudo da associação entre viroses e a autoimunidade tem possibilitado um avanço no conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos nas doenças



autoimunes (GIANANI; SARVETNICK, 1996; WATANABE, 1997; LEVIN et al., 2002).

As células B e T autorreativas estão presentes em todos os indivíduos saudáveis (BACH, 2005). A tolerância aos antígenos próprios normalmente é mantida por processos de seleção negativa nos órgãos linfoides primários (timo e medula óssea), também chamada de tolerância central, e eles impedem a maturação de linfócitos com alta especificidade para autoantígenos através de mecanismos como deleção clonal, nas células T, ou por edição do receptor, nas células B (GOODNOW et al., 2005; VON BOEHMER; MELCHERS, 2010). Além dos mecanismos de tolerância central, as células do sistema imune podem ser selecionadas por mecanismos da tolerância periférica, no qual as células que reconhecem antígenos próprios dos tecidos do hospedeiro se tornam incapazes de responder a esses antígenos em novas exposições (anergia), morrem por apoptose ou são suprimidos pelas células T regulatórias (Tregs) (SCHWARTZ, 2003; MATHIS; BENOIST, 2004; SAKAGUCHI, 2005). A perda da autotolerância pode resultar de seleção ou regulação anormal dos linfócitos autorreativos e por anormalidade no modo pelo qual os antígenos próprios são reconhecidas pelo sistema imunológico (VON BOEHMER; MELCHERS, 2010). As células T periféricas autorreativas reconhecem um amplo espectro da maioria dos autoantígenos distribuídos em todos os órgãos e são conhecidos como alvo de muitas doenças autoimunes (BACH, 2005).

Recentemente, passou-se a focar o papel das células T na autoimunidade por duas razões principais. A primeira é que as células T auxiliares são os principais reguladores de todas as respostas imunológicas às proteínas. A segunda é que várias doenças autoimunes estão geneticamente ligadas ao MHC (o complexo HLA no homem), e a função das moléculas do MHC é apresentar antígenos peptídicos às células T. As anormalidades das

células T auxiliares também podem levar à produção de anticorpos autorreativos, uma vez que as células T auxiliares são necessárias para a produção de autoanticorpos com alta afinidade contra os antígenos protéicos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Acredita-se que a falha de tolerância às células T seja um mecanismo importante, podendo resultar em doenças autoimunes nas quais as lesões sejam causadas por reações imunológicas mediadas por células. Tem sido evidenciado que a subpopulação de células T, denominadas células T regulatórias, apresentam envolvimento com tolerância a antígenos *self*. As Tregs foram descritas pela primeira vez por Sakaguchi et al. (1995), como uma célula reguladora da resposta imune e ativação celular. Além da tolerância imunológica, as Tregs estão envolvidas em câncer (WATANABE et al., 2010) e infecção pelo HIV (BERNARDES et al., 2010). São conhecidas duas origens para as Tregs: no timo, onde estas células são produzidas passando por seleção positiva, e na periferia, onde vários fatores induzem a expressão de determinadas moléculas que caracterizam as Tregs (FEUERER et al., 2009).

As doenças autoimunes podem ser classificadas de acordo com os órgãos e tecidos alvo que são lesados pela resposta imune. Existem autoimunidades específicas para cada órgão no corpo envolvendo geralmente respostas aos antígenos expressos somente naquele tecido. Em outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e esclerose múltipla, por exemplo, nenhum tipo particular de célula parece ser o alvo, no entanto as respostas parecem ser direcionadas contra antígenos que estão altamente expressos no hospedeiro. Contudo, essas doenças são antígeno-específicas e o reconhecimento dos antígenos expressos em grande quantidade, às vezes pode resultar em manifestações inesperadas em órgãos seletivos (MARRACK; KAPPLER; KOTZIN, 2001).

## HTLV-1 e Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, de natureza autoimune, que acomete preferencialmente a membrana sinovial, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa (MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010). Essa doença acomete cerca de 1% da população mundial (IWAKURA, 2002).

Estudos sugerem o envolvimento do HTLV-1 como agente desencadeador e perpetuador das doenças inflamatórias crônicas. Eguchi et al. (1996), observaram que, na cidade de Nagasaki, a soro prevalência da infecção viral por HTLV-1 foi observada em 20% de mulheres portadoras de AR comparadas com 4,2% em doadoras de sangue não portadoras desta doença.

Uma das teorias propostas para explicar esse aumento da frequência de AR em indivíduos com HTLV-1 afirma que os linfócitos infectados produziram uma maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , as quais estimulariam a proliferação das células sinoviais (CARVALHO et al., 2006). A detecção de proteínas do HTLV-1 não somente em células mononucleares, mas também em células do estroma sinovial (NISHIOKA; SUMIDA; HASUNUMA, 1996), pode significar uma evidência de que este vírus tem tropismo para a sinóvia (CARVALHO et al., 2006). Além disso, estudos envolvendo camundongo transgênicos carregando a região *env-pX* do HTLV-1, a qual está envolvida na patogenicidade da artropatia inflamatória semelhante à artrite reumatoide, demonstram a quebra de tolerância para autoantígenos presentes nas articulações afetadas, gerando expansão oligoclonal de células T (KOTANI; TAGAWA; IWAKURA, 1999).

Alguns estudos tem demonstrado que as células Th17 estão envolvidas na patogênese de algumas doenças autoimunes, baseado no fato de que a neutralização ou deleção genética da IL-17, uma citocina pró-inflamatória secretada por esses tipos celulares (IVANOV et al., 2006),

inibiu o desenvolvimento de diversos tipos de autoimunidades em modelos animais, inclusive em murinos portadores de artrite reumatoide induzida por colágeno (NAKAE et al., 2003). Ohsugi & Kumasaka (2011) identificaram as subpopulações de células T em animais transgênicos com artropatia portadores do gene *tax*. A criação desse modelo modificado geneticamente para a expressão de *tax* é o melhor mecanismo para se estudar a patogênese *in vivo*, uma vez que ele é responsável por favorecer a replicação viral do HTLV-1. Estes autores encontraram uma diminuição de células T CD4+, aumento de células T CD8+ e não houve alteração nos níveis séricos de IL-17A ou de células Th17 esplênicas. Dessa forma, os resultados sugerem que, ao contrário do que ocorre nos demais modelos para artrite reumatoide, a proporção de subpopulações de células T diferiu completamente na presença do gene *tax*.

Sabe-se que as células Tregs são potentes supressores das respostas de células T e podem ter um papel crítico na prevenção da autoimunidade. Sakaguchi (2000) demonstrou que o Foxp3 é necessário para a diferenciação e função dessas células regulatórias. Estudos têm evidenciado a presença de células Treg CD4+ CD25+ enriquecendo o fluido sinovial em humanos portadores de artrite reumatoide (RUPRECHT et al., 2005; CAO et al., 2006). Cao et al. (2006) verificaram que 90% dos pacientes com artrite reumatoide apresentavam uma alta frequência de Tregs em fluido sinovial comparado com sangue periférico. E essa *up regulation* sugere que essas células supressoras migram para e/ou multiplicam-se no local da inflamação como parte da resposta imune que combate a injúria. Em contraste com esses achados, Yamano et al. (2005) ao estudarem indivíduos com paraparesia espática tropical mielopática (HAM/TSP) associada ao HTLV-1, principais reservatórios para esse vírus, observaram um decréscimo na proporção de células T esplênicas CD4+ CD25+ e também uma redução na expressão do Foxp3 nessas células. Assim, infecções de células T CD4+ CD25+

por retrovírus humano, pode estar associado com a patogênese de doenças neurológicas associadas ao HTLV-1.

### Lúpus eritematoso sistêmico e HTLV1

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sistêmica autoimune caracterizada por danos a múltiplos órgãos, títulos elevados de anticorpos, e várias manifestações clínicas (KOTZIN, 1996). Embora sua etiologia permaneça não esclarecida e seja complexa, há evidências substanciais de que o desenvolvimento desta doença é dependente de fatores ambientais, genéticos e retrovirais. Sabe-se que pacientes com lúpus produzem altos títulos de anticorpos para várias proteínas retrovirais incluindo, *gag*, *env* e *nef* de HIV ou HTLV-1 (ADELMAN; MARCHALONIS, 2002). Takeno et al. (1997) demonstraram a presença de uma célula T de função não específica que induzia a ativação policlonal de células B, em pacientes com LES, as quais poderiam produzir anticorpos autoreativos.

Entretanto, os principais autoanticorpos encontrados são os antinucleares, particularmente os anti-DNA (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Esses foram detectados em quantidades significantes ( $p < 0,05$ ) em indivíduos infectados com HTLV-1 quando comparados com um grupo controle (TALARMIN; NIZOU; KAZANJI, 1997). Além disso, também foram descritas a ocorrência de ativação policlonal de células B mediada pelo fator de necrose de membrana –  $\alpha$ , presente em células T infectadas com HTLV-1 (HIGUCHI et al., 1997), e a presença de anticorpos e material genético do HTLV-1 em pacientes com LES. Ambas demonstraram diferença nas manifestações clínicas relacionado a presença ou não deste vírus, sugerindo assim uma associação entre o LES e o HTLV-1 (AKIMOTO et al., 2007).

Existem evidências que os retrovírus podem contribuir para a autoimunidade por podem integrar seu material genético dentro ou próximo

de genes do hospedeiro, como nos genes do *Fas* ou do complemento. *Fas* (também conhecido como CD95) é um receptor de superfície da família do fator de necrose tumoral envolvido na transmissão do sinal apoptótico em vários tipos celulares. Interage com seu ligante natural (*Fas* ligante) para iniciar a cascata de sinais de morte (ITOH et al., 1991; OEHM et al., 1992). Quando a integração ocorre na região promotora do gene *fas*, há uma hipossensibilidade desse gene que resulta na falha dos mecanismos de apoptose nos linfócitos autorreativos (HERMANN; HAGENHOFER; KALDEN, 1996; BLATT; GLICK, 1999).

Foi relatado por Grant et al. (2000) que a integração na região dos genes do complemento leva a deficiências na via clássica do complemento que tem sido associado com o LES em vários grupos étnicos. O sistema complemento é uma das estratégias de defesa mais antigas (SUNYER; ZARKADIS; LAMBRIS, 1998). Representa um mecanismo da resposta imune inata e cumpre numerosas funções: reconhecimento de células estranhas, comunicação entre imunidade inata e adaptativa, eliminação de complexos imunes (MASTELLOS; LAMBRIS, 2002; MORGAN et al., 2005; LONGHI et al., 2006). Essas tarefas são realizadas por um conjunto complexo de proteínas solúveis altamente reguladas, uma vez que a ativação errada ou a regulação insuficiente da cascata pode tornar suas ações destrutivas contra as células do hospedeiro (RICKLIN; LAMBRIS, 2007).

Evidências experimentais com Epstein-Barr Virus (EBV) sugerem que o aumento da replicação viral em doenças autoimunes pode ativar retrovírus endógenos humanos (HERVs), os quais podem codificar superantígenos e citocinas (BRUDEK et al., 2009; HSIAO et al., 2009; PETERSEN et al., 2009). É conhecido que retrovírus endógenos humanos (HERVs) têm sido integrados ao genoma humano (PERL et al., 1989; BANKI et al., 1992). Os HERVs são um dos 4 elementos retrovirais (retrovírus exógenos, retrovírus endógenos, retrotransposons e retroposons) encontrados no

DNA humano, e 10% desse genoma é codificado por elementos retrovirais (BALTIMORE, 1985). Fatores relacionados a retrovírus endógenos humano podem estar envolvidos na etiopatogenia do LES. É suposta uma similaridade molecular entre sequências relacionadas ao HTLV-1 com pequenas ribonucleoproteínas, as quais elicitaria a produção de anticorpos, o que acarretaria a formação de imunocomplexos, fixação de complemento e deposição patológica nos tecidos (ADELMAN; MARCHALONIS, 2002).

Alguns estudos mostram que a função das células T reguladoras CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> em indivíduos portadores de LES apresenta uma reduzida capacidade de supressão quando comparadas com indivíduos saudáveis (ALVARADO-SANCHEZ et al., 2006; LYSSUK et al., 2007; BONELLI et al., 2008). Diante disso, de acordo com Kuhn, Beissert e Krammer (2009) a deficiência na função de células Tregs parecem ser um dos fatores responsáveis pela desregulação da tolerância periférica do sistema imune e indução da autorreatividade contra antígenos próprios. Não existe na literatura nenhum estudo sobre as células Tregs em indivíduos infectados por HTLV-1 que apresentam LES.

É conhecido que o HTLV-1 pode causar diferentes manifestações clínicas em seus portadores e que muitas vezes os sintomas podem se manifestar clinicamente ou ser detectado após um longo tempo. Várias evidências sustentam a hipótese de que o HTLV-1 está diretamente relacionado com a indução de doenças autoimunes como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico. Os mecanismos pelos quais se desencadeiam as doenças associadas ao HTLV-1 ainda não estão bem esclarecidos. Nesta revisão demonstramos a relevância de retrovírus como o HTLV-1 na etiopatogenia de doenças autoimunes, portanto o reconhecimento de partículas virais do HTLV-1 poderia ser utilizado como marcador de risco no desenvolvimento dessas doenças.

## Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- ADELMAN, M. K.; MARCHALONIS, J. J. Endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus: candidate lupus viruses. *Clinical Immunology*, Orlando, v. 102, n. 2, p. 107-116, 2002.
- AKIMOTO, M.; MATSUSHITA, K.; SURUGA, Y.; AOKI, N.; OZAKI, A.; UOZUMI, K.; TEI, C.; ARIMA, N. Clinical manifestations of human T lymphotropic virus type I-infected patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, Toronto, v. 34, n. 9, p. 1841-1848, 2007.
- ALVARADO-SÁNCHEZ, B.; HERNÁNDEZ-CASTRO, B.; PORTALES-PÉREZ, D.; BARANDA, L.; LAYSECA-ESPINOSA, E.; ABUD-MENDOZA, C.; CUBILLAS-TEJEDA, A. C.; GONZÁLEZ-AMARO, R. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, London, v. 27, n. 2, p. 110-118, 2006.
- AUTOIMMUNITY. In: DELVES, P. J. *Encyclopedia of Immunology*. San Diego: Elsevier, 1998. p. 292.
- BACH, J. F. Infections and autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, London, v. 25, p. 74-80, 2005.
- BAGOSSI, P.; BANDER, P.; BOZOKI, B.; TOZSER, J. Discovery and significance of new human T-lymphotropic viruses: HTLV-3 and HTLV. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, London, v. 7, n. 10, p. 1235-1249, 2009.
- BALTIMORE, D. Retroviruses and retrotransposons: the role of reverse transcription in shaping the eukaryotic genome. *Cell*, Cambridge, v. 40, n. 3, p. 481-482, 1985.
- BANKI, K.; MACEDA, J.; HURLEY, E.; ABLONCZY, E.; MATTSON, D. H.; SZEGEDY, L.; HUNG, C.; PERL, A. Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)-related endogenous sequence, HRES-1, encodes a 28-kDa protein: a possible auto antigen for HTLV-1 gag-reactive autoantibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 89, n. 5, p. 1939-1943, 1992.
- BERNARDES, S. S.; BORGES, I. K.; MILANEZ, P. A.; LIMA, J. E.; CONCHON-COSTA, I.; FELIPE, I.; SARIDAKIS, H. O.; WATANABE, M. A. E. Involvement of regulatory T cells in HIV immunopathogenesis. *Current HIV Research*, Hilversum, v. 8, n. 4, p. 340-346, 2010.



- BIDDISON, W. E.; KUBOTA, R.; KAWANISHI, T.; TAUB, D. D.; CRUIKSHANK, W. W.; CENTER, D. M.; CONNOR, E. W.; UTZ, U.; JACOBSON, S. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)-specific CD8+ CTL clones from patients with HTLV-I-associated neurologic disease secrete proinflammatory cytokines, chemokines and matrix metalloproteinase. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 159, n. 4, p. 2018-2025, 1997.
- BIVER, E.; BEAGUE, V.; VERLOOPB, D.; MOLLET, D.; LAJUGIE, D.; BAUDENS, G.; NEIRINCK, P.; FLIPO, R. M. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Joint Bone Spine*, Paris, v. 76, n. 5, p. 497-500, 2009.
- BLATT, N. B.; GLICK, G. D. Anti-DNA autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 83, n. 2, p. 125-139, 1999.
- BONELLI, M.; SAVITSKAYA, A.; VON DALWIGK, K.; STEINER, C. W.; ALETAHA, D.; SMOLEN, J. S.; SCHEINECKER, C. Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *International Immunology*, Oxford, v. 20, n. 7, p. 861-868, 2008.
- BORBA, E. F.; LATORRE, L. C.; BRENOL, J. C. T.; KAYSER, C.; SILVA, N. A.; ZIMMERMANN, A. F.; PADUA, P. M.; COSTALLAT, L. T. L.; BONFA, E.; SATO, E. I. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.
- BRUDEK, T.; CHRISTENSEN, T.; AAGAARD, L.; PETERSEN, T.; HANSEN, H. J.; MOLLER-LARSEN, A. B cells and monocytes from patients with active multiple sclerosis exhibit increased surface expression of both HERV-H Env and HERV-W Env, accompanied by increased seroreactivity. *Retrovirology*, London, v. 6, p. 104, 2009.
- CANN, A. J.; CHEN, I. S. Y. Human T-cell leukemia virus type I and II. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). *Fields virology*, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 1849-1880.
- CAO, D.; BÖRJESSON, O.; LARSSON, P.; RUDIN, A.; GUNNARSSON, I.; KLARESKOG, L.; MALMSTRÖM, V.; TROLLMO, C. FOXP3 identifies regulatory CD25 bright CD4+ T cells in rheumatic joints. *Scandinavian Journal of Immunology*, Oslo, v. 63, n. 6, p. 444-452, 2006.
- CARVALHO, M. M. N.; NOVAES, A. E.; CARVALHO, E. M.; ARAÚJO, M. I. Doenças reumáticas autoimune em indivíduos infectados pelo HTLV-1. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 334-339, 2006.
- EGUCHI, K.; ORIGUCHI, T.; TAKASHIMA, H.; IWATA, K.; KATAMINE, S.; NAGATAKI, S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, Atlanta, v. 39, n. 3, p. 463-466, 1996.
- FEUERER, M.; HILL, J. A.; MATHIS, M.; BENOIST, C. Foxp3+ regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes. *Nature Immunology*, New York, v. 10, n. 7, p. 689-695, 2009.
- FUGO, K.; YOSHIKI, T. *Retroviruses and autoimmune diseases*. Nippon Rinsho, Osaka, v. 57, n. 2, p. 310-315, 1999.
- GALLO, R. C. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*, London, v. 2, n. 17, 2005.
- GESSAIN, A.; BARIN, F.; VERNANT, J. C.; GOUT, O.; MAURS, L.; CALENDER, A.; DE THÉ, G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, London, v. 2, n. 8452, p. 407-410, 1985.
- GIANANI, R.; SARVETNICK, N. Viruses, cytokines, antigens, and autoimmunity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Washington, v. 93, n. 6, p. 2257-2259, 1996.
- GOODNOW, C. C.; SPRENT, J.; FAZEKAS, S. T.; GROTH, B.; VINUESA, C. G. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature*, London, v. 435, n. 7042, p. 590-597, 2005.
- GOTUZZO, E.; MOODY, J.; VERDONCK, K.; CABADA, M. M.; GONZÁLEZ, E.; VAN DOOREN, S.; VANDAMME, A. M.; TERASHIMA, A.; VERMUND, S. H. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian woman with htlv-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Revista Panamericana de Salud Pública*, Washington, v. 22, n. 4, p. 223-230, 2007.
- GRANT, S. F. A.; KRISTJANSDDOTTIR, H.; STEINSSON, K.; BLONDAL, T.; YURYEV, A.; STEFANSSON, K.; GULCHER, J. R. Long PCR detection of the C4A null allele in B8-C4AQO-C4B1-DR3. *Journal of Immunological Methods*, Amsterdam, v. 244, n. 1/2, p. 41-47, 2000.
- HARADA, M.; KUMEMURA, H.; FUJITA, A.; YANAGIMOTO, C.; HARADA, R.; HASHIMOTO, O.; SAKAMOTO, M.; YOSHIDA, H.; OKAMURA, T.; SATA, M. A human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) carrier complicated with various autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research*, Amsterdam, v. 31, n. 2, p. 116-119, 2005.

- HERMANN, M.; HAGENHOFER, M.; KALDEN, J. R. *Retroviruses and systemic lupus erythematosus. Immunological Reviews*, Copenhagen, v. 152, n. 145-156, 1996.
- HIELA, C.; SHEPPERD, S.; KHUMALO, N. P.; TAYLOR, G. P. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *Aids Reviews*, Barcelona, v. 11, n. 4, p. 205-214, 2009.
- HIGUCHI, M.; NAGASAWA, K.; HORIUCHI, T.; OIKE, M.; ITO, Y.; YASUKAWA, M.; NIHO, Y. Membrane tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) expressed on HTLV-I-infected T cells mediates a costimulatory signal for B cell activation-characterization of membrane TNF-alpha. *Clinical immunology and immunopathology*, New York, v. 82, n. 2, p. 133-140, 1997.
- HIRANO, T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. Proceedings of the Japan Academy - Series B: *Physical & Biological Sciences*, Tokyo, v. 86, n. 7, p. 717-730, 2010.
- HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, Atlanta, v. 40, p. 1725, 1997.
- HSIAO, F. C.; TAI, A. K.; DEGLON, A.; SUTKOWSKI, N.; LONGNECKER, R.; HUBER, B. T. EBV LMP-2A employs a novel mechanism to transactivate the HERV-K18 superantigen through its ITAM. *Virology*, New York, v. 385, n. 1, p. 261-266, 2009.
- ITOH, N.; YONEHARA, S.; ISHII, A.; YONEHARA, M.; MIZUSHIMA, S.; SAMESHIMA, M.; HASE, A.; SETO, Y.; NAGATA, S. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell*, Cambridge, v. 66, n. 2, p. 233-243, 1991.
- IVANOV, I. I.; MCKENZIE, B. S.; ZHOU, L.; TADOKORO, C. E.; LEPELLEY, A.; LAFAILLE, J. J.; CUA, D. J.; LITTMAN, D. R. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, Cambridge, v. 126, n. 6, p. 1121-1133, 2006.
- IWAKURA, Y. Mouse models for rheumatoid arthritis and their use in drug development. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, Tokyo, v. 120, n. 5, p. 303-313, 2002.
- JAFFE, E. S.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; VARDIMAN, J. W. (Ed.). *World health organization classification of tumors, pathology and genetics of tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001. p. 200-203.
- KOTANI, M.; TAGAWA, Y.; IWAKURA, Y. Involvement of autoimmunity against type II collagen in the development of arthritis in mice transgenic for the Human T Cell Leukemia virus type I tax gene. *European Journal of Immunology*, Weinheim, v. 29, n. 1, p. 54-64, 1999.
- KOTZIN, B. L. Systemic lupus erythematosus. *Cell*, Cambridge, v. 85, n. 3, p. 303-306, 1996.
- KUHN, A.; BEISSERT, S.; KRAMMER, P. H. CD4+CD25+ regulatory T cells in human lupus erythematosus. *Archives of Dermatological Research*, Berlin, v. 301, n. 1, p. 71-81, 2009.
- LAGRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V.; CRANSTON, B.; BLATTNER, W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*, London, v. 336, n. 8727, p. 1345-1347, 1990.
- LEVIN, M. C.; LEE, S. M.; KALUME, F.; MORCOS, Y.; DOHAN JUNIOR, F.C.; HASTY, K. A.; CALLAWAY, J. C.; ZUNT, J.; DESIDERIO, D.; STUART, J. M. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nature Medicine*, New York, v. 8, n. 5, p. 509-513, 2002.
- LONGHI, M. P.; HARRIS, C. L.; MORGAN, B. P.; GALLIMORE, A. Holding T cells in check—a new role for complement regulators? *Trends in Immunology*, Oxford, v. 27, n. 2, p. 102-108, 2006.
- LYSSUK, E. Y.; TORGASHINA, A. V.; SOLOVIEV, S. K.; NASSONOV, E. L.; BYKOVSKAIA, S. N. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, New York, v. 601, p. 113-119, 2007.
- MAKINO, M.; SHIMOKUBO, S.; WAKMATSU, S. I.; IZUMO, S.; BABA, M. The role of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) - infected dendritic cells in the development of HTLV-1- associated myelopathy/tropicalspastic paraparesis. *Journal of Virology, Baltimore*, v. 73, n. 6, p. 4575-4581, 1999.
- MANEL, N.; KIM, F. J.; KINET, S.; TAYLOR, N.; SITBON, M.; BATTINI, J. L. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell*, Cambridge, v. 115, n. 4, p. 449-459, 2003.
- MANEL, N.; TAYLOR, N.; KINET, S.; KIM, F. J.; SWAINSON, L.; LAVANYA, M.; BATTINI, J. L.; SITBON, M. HTLV envelopes and their receptor GLUT1, the ubiquitous glucose transporter: a new vision on HTLV infection? *Frontiers in Bioscience*, Tampa, v. 9, p. 3218-3241, 2004.

- MANN, A.; HISADA, M.; GRENADE, L. L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*, London, v. 353, n. 9168, p. 1951-1958, 1999.
- MARADIT-KREMERS, H.; NICOLA, P. J.; CROWSON, C. S.; BALLMAN, K. V.; GABRIEL, S. E. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*, Atlanta, v. 52, p. 722-732, 2005.
- MARRACK, P.; KAPPLER, J.; KOTZIN, B. L. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature Medicine*, New York, v. 7, n. 8, p. 899-905, 2001.
- MASTELLOS, D.; LAMBRIS, J. D. Complement: more than a 'guard' against invading pathogens? *Trends in Immunology*, Oxford, v. 23, n. 10, p. 485-491, 2002.
- MATHIS, D.; BENOIST, C. Back to central tolerance. *Immunity*, Cambridge, v. 20, n. 5, p. 509-516, 2004.
- MINAUR, N. J.; JACOBY, R. K.; COSH, J. A.; TAYLOR, G.; RASKER, J. J. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *The Journal of Rheumatology*, Toronto, v. 69, p. 3-8, 2004.
- MOCHIZUKI, M.; WATANABE, T.; YAMAGUCHI, K.; YOSHIMURA, K.; NAKASHIMA, S.; SHIRAO, M.; ARAKI, S.; TAKATSUKI, K.; MORI, S.; MIYATA, N. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *American Journal of Ophthalmology*, Chicago, v. 114, n. 2, p. 12312-12319, 1992.
- MORGAN, B. P.; MARCHBANK, K. J.; LONGHI, M. P.; HARRIS, C. L.; GALLIMORE, A. M. Complement: central to innate immunity and bridging to adaptive responses. *Immunology Letters*, Amsterdam, v. 97, n. 2, p. 171-179, 2005.
- MOTA, A.; NUNES, C.; MELO, A.; ROMEO, M.; BOASORTE, N.; DOURADO, I.; ALCÂNTARA, L. C.; GALVÃO-CASTRO, B. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil – associated risk factors and trend towards declining prevalence. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 2, p. 120-126, 2006.
- MOTA, L. M. H.; LAURINDO, I. M. M.; SANTOS NETO, L. L. Artrite reumatoide inicial: conceitos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 227-229, 2010.
- MOXOTO, I.; BOA-SORTE, N.; NUNES, C.; MOTA, A.; DUMAS, A.; DOURADO, I.; GALVÃO-CASTRO, B. Perfil sociodemográfico epidemiológico e comportamental de mulheres infectadas pelo HTLV-I em Salvador-Bahia, uma área endêmica para o HTLV. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Rio de Janeiro, v. 40, p. 37-41, 2007.
- NAGAI, M.; BRENNAN, M. B.; SAKAI, J. A.; MORA, C. A.; JACOBSON, S. CD8+ T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood*, New York, v. 98, n. 6, p. 1858-1861, 2001.
- NAKAE, S.; NAMBU, A.; SUDO, K.; IWAKURA, Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 171, n. 11, p. 6173-6177, 2003.
- NISHIOKA, K.; SUMIDA, T.; HASUNUMA, T. Human T lymphotropic virus type I in arthropathy and autoimmune disorders. *Arthritis & Rheumatism*, Atlanta, v. 39, n. 8, p. 1410-1418, 1996.
- OEHM, A.; BEHRMANN, I.; FALK, W.; PAWLITA, M.; MAIER, G.; KLAS, C.; LI-WEBER, M.; RICHARDS, S.; DHEIN, J.; TRAUTH, B. C.; PONSTING, H.; KRAMMER, P. H. Purification and molecular cloning of the APO-1 cell surface antigen, a member of the tumor necrosis factor/nerve growth factor receptor superfamily sequence identity with the Fas antigen. *The Journal of Biological Chemistry*, Baltimore, v. 267, n. 15, p. 10709-10715, 1992.
- OHSUGI, T.; KUMASAKA, T. Low CD4/CD8 T-Cell Ratio Associated with Inflammatory Arthropathy in Human T-Cell Leukemia Virus Type I Tax Transgenic Mice. *PLoS One*, San Francisco, v. 6, n. 4, p. e18518, 2011.
- ONO, A.; IKEDA, E.; MOCHIZUKI, M.; MATSUOKA, M.; YAMAGUCHI, K.; SAWADA, T.; YAMANE, S.; TOKUDOME, S.; WATANABE, T. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Graves' disease and disease activities. *Japanese Journal of Cancer Research*, Tokyo, v. 89, n. 6, p. 608-614, 1998.
- OSAME, M.; USUKU, K.; IZUMO, S.; IJICHI, N.; AMITANI, H.; IGATA, A.; MATSUMOTO, M.; TARA, M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*, London, v. 1, n. 8488, p. 1031-1032, 1986.
- PERL, A.; ROSENBLATT, J. D.; CHEN, I. S. Y.; DIVINCENZO, J. P.; BEVER, R.; POIESZ, B. J.; ABRAHAM, G. N. Detection and cloning of new HTLV-related endogenous sequences in man. *Nucleic Acids Research*, London, v. 17, n. 17, p. 6841-6854, 1989.



- PETERSEN, T.; MOLLER-LARSEN, A.; THIEL, S.; BRUDEK, T.; HANSEN, T. K.; CHRISTENSEN, T. Effects of interferon-beta therapy on innate and adaptive immune responses to the human endogenous retroviruses HERV-H and HERV-W, cytokine production, and the lectin complement activation pathway in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, Amsterdam, v. 215, p. 108-116, 2009.
- PINHEIRO, S. R.; LANA-PEIXOTO, M. A.; PROIETTI, A. B.; OREFICE, F.; LIMA-MARTINS, M. V.; PROIETTI, F. A. HTLV-I associated uveitis, myelopathy, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 777-781, 1995.
- POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F.; BUNN, P. A.; MINNA, J. D.; GALO, R. C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 77, n. 12, p. 7415-7419, 1980.
- RAI, E.; WAKELAND, E. K. Genetic predisposition to autoimmunity: what have we learned? *Seminars in Immunology*, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 67-83, 2011.
- RICKLIN, D.; LAMBRIS, J. D. Complement-targeted therapeutics. *Nature Biotechnology*, New York, v. 25, n. 11, p. 1265-1275, 2007.
- RUPRECHT, C. R.; GATTORNO, M.; FERLITO, F.; GREGORIO, A.; MARTINI, A.; LANZAVECCHIA, A.; SALLUSTO, F. Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia. *The Journal of Experimental Medicine*, New York, v. 201, n. 11, p. 1793-1803, 2005.
- RUS, V.; MAURY, E. E.; HOCHBERG, M. C. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. IN: WALLACE, D. J.; HAHN, B. H. (Ed.). *Dubois lupus erythematosus*. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p. 34-44.
- SAKAGUCHI, S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nature Immunology*, New York, v. 6, n. 4, p. 345-352, 2005.
- SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell*, Cambridge, v. 101, n. 5, p. 455-458, 2000.
- SAKAGUCHI, S.; SAKAGUCHI, N.; ASANO, M.; ITOH, M.; TODA, M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 155, n. 3, p. 1151-1164, 1995.
- SCADDEN, D. T.; FREEDMAN, A. R.; ROBERTSON, P. Human T-lymphotropic virus type I: disease association, diagnosis, and treatment. In: ROSE, B. D. (Ed.). *UptoDate*, version 13.1. Massachusetts, 2005. CD-ROM.
- SCHWARTZ, R. H. T cell anergy. *Annual Review of Immunology*, California, v. 21, p. 305-334, 2003.
- SHIMOKUBO, S.; WAKAMATSU, S.; MAEDA, Y.; BABA, M.; MAKINO, M. Fusion of mature dendritic cells and human T-lymphotropic virus type I infected T cells: its efficiency as an antigen-presenting cell. *Virology*, New York, v. 301, n. 1, p. 13-20, 2002.
- SIHVONEN, S.; KORPELA, M.; LAIPPALA, P.; MUSTONEN, J.; PASTERNAK, A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scandinavian journal of rheumatology*, Stockholm, v. 33, p. 221-227, 2004.
- SODROSKI, J.; ROSEN, C.; GOH, W. C.; HASELTINE, W. A transcriptional activator protein encoded by the x-lor region of the human T-cell leukemia virus. *Science*, Washington, v. 228, n. 4706, p. 1430-1434, 1985.
- SOUTHERN, S. O.; SOUTHERN, P. J. Persistent HTLV-1 infection of breast luminal epithelial cells: role in HTLV-1 transmission? *Virology*, New York, v. 241, n. 2, p. 200-214, 1998.
- SOUZA-MACHADO, A.; CRUZ, A. A.; GALVÃO, T. S.; CARVALHO, E. M. Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2. *Revista brasileira de alergia e imunopatologia*, Bela Vista, v. 26, n. 4, p. 159-167, 2003.
- SUNYER, J. O.; ZARKADIS, I. K.; LAMBRIS, J. D. Complement diversity: a mechanism for generating immune diversity? *Immunology Today*, Amsterdam, v. 19, n. 11, p. 519-523, 1998.
- SUZUKI, A.; OHOSONE, Y.; OBANA, M.; MITA, S.; MATSUOKA, Y.; IRIMAJIRI, S.; FUKUDA, J. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, Toronto, v. 21, p. 33-36, 1994.
- TAKAMOTO, T.; MAKINO, M.; AZUMA, M.; KANZAKI, T.; BABA, M.; SONODA, S. HTLV-I-infected T cells activate autologous CD4+ T cells susceptible to HTLV-I infection in a costimulatory molecule-dependent fashion. *European Journal of Immunology*, Weinheim, v. 27, n. 6, p. 1427-1432, 1997.
- TAKATSUKI, K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology*, London, v. 2, p. 16, 2005.



TAKATSUKI, K.; UCHIYAMA, T.; SAGAWA, K. Adult T-cell leukemia in Japan. In: SENO, S.; TAKAKU, F.; IRINO, S. (Ed.). *Topics in hematology*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977. p. 73-77.

TAKENO, M.; NAGAFUCHI, H.; KANEKO, S.; WAKISAKA, S.; ONEDA, K.; TAKEBA, Y.; YAMASHITA, N.; SUZUKI, N.; KANEOKA, H.; SAKANE, T. Autoreactive T cell clones from patients with systemic lupus erythematosus support polyclonal autoantibody production. *Journal of immunology*, Baltimore, v. 158, p. 3529-3538, 1997.

TALARMIN, A.; NIZOU, J. Y.; KAZANJI, M. Antinuclear autoantibodies in human T-cell leukemia/lymphoma virus type I carriers in French Guiana. *Archives of virology*, New York, v. 142, p. 1713-1718, 1997.

TAN, E. M.; COHEN, A. S.; FRIES, J. F.; MASI, A. T.; MCSHANE, D. J.; ROTHFIELD, N. F.; SCHALLER, J. G.; TALAL, N.; WINCHESTER, R. J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, Atlanta, v. 25, p. 1271-1277, 1982.

VON BOEHMER, H.; MELCHERS, F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nature Immunology*, New York, v. 11, n. 1, p. 14-20, 2010.

WATANABE, M. A. E.; ODA, J. M. M.; AMARANTE, M. K.; VOLTARELLI, J. C. Regulatory T cells and breast cancer: implications for immunopathogenesis. *Cancer and Metastasis Review*, Boston, v. 29, n. 4, p. 569-579, 2010.

WATANABE, T. HTLV-1 associated diseases. *International Journal of Hematology*, Amsterdam, v. 66, n. 3, p. 257-278, 1997.

YAMAGUCHI, K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet*, London, v. 343, n. 8891, p. 213-216, 1994.

YAMANO, Y.; TAKENOUCI, N.; LI, H. C.; TOMARU, U.; YAO, K.; GRANT, C. W.; MARIC, D. A.; JACOBSON, S. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 115, n. 5, p. 1361-1368, 2005.

YOSHIDA, M. Discovery of HTLV-1, the first human retrovirus, its unique regulatory mechanisms, and insights into pathogenesis. *Oncogene*, Basingstoke, v. 24, n. 39, p. 5931-5937, 2005.

*Recebido em 02 de setembro de 2011*

*Aceito em 11 de novembro de 2011*

