



## Avanços e perspectivas dos biomarcadores na detecção e monitoramento do HTLV: uma revisão integrativa

Advances and perspectives of biomarkers in HTLV detection and monitoring:  
an integrative review

Avances y perspectivas de los biomarcadores en la detección y seguimiento del HTLV:  
una revisión integradora

Rebeca Fontenele Pinheiro<sup>1</sup>, Túlio Vulcão Colares<sup>1</sup>, Ádria Paes de Souza Costa<sup>1</sup>, Kássia Helena Silva Leitão<sup>1</sup>, Jonatan Carlos Cardoso da Silva<sup>1</sup>, Ana Glória Soares de Souza Paiva<sup>1</sup>, João Batista Chaves Silva<sup>1</sup>, Daniel dos Santos Caldas<sup>1</sup>, Danna Karen Corrêa dos Santos<sup>1</sup>, Caroline Ferreira Fernandes<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever os potenciais biomarcadores de HTLV-1 para o diagnóstico de doenças associadas, como ATL e HAM-TSP. **Métodos:** A busca foi conduzida no PubMed Central com artigos em inglês de junho de 2017 a junho de 2023, com os descritores "HTLV-1", "Biomarkers" e "Neuroinflammatory Diseases". Após triagem de títulos e resumos, foram selecionados artigos experimentais em inglês que abordassem o HTLV-1 e biomarcadores de diagnóstico laboratorial. Foram excluídos relatos de casos, revisões, comentários, cartas ao editor e artigos fora do escopo. Os artigos elegíveis foram lidos na íntegra. **Resultados:** Inicialmente foram encontrados 133 artigos, mas apenas 23 atenderam aos critérios de inclusão. Os principais achados incluíram biomarcadores promissores para o diagnóstico de ATL e HAM-TSP, como CXCL10, neopterin, CHIT1, ANXA1 e polimorfismos genéticos do receptor de neurotrofina p75. **Considerações finais:** Esta pesquisa identificou biomarcadores promissores na infecção pelo HTLV-1 e HAM/TSP, como CXCL10, neopterin, CHIT1, ANXA1 e polimorfismos genéticos do receptor de neurotrofina p75. No entanto, estudos adicionais com amostras maiores são necessários para validar sua utilidade clínica no diagnóstico e tratamento dessas condições.

**Palavras-chave:** HTLV-1, Biomarcadores, Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto, Mielopatia Associada ao HTLV-I.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe potential HTLV-1 biomarkers for the diagnosis of associated diseases such as ATL and HAM-TSP. **Methods:** The search was conducted in PubMed Central with articles in English from June 2017 to June 2023, with the descriptors "HTLV-1", "Biomarkers" and "Neuroinflammatory Diseases". After screening titles and abstracts, experimental articles in English that addressed HTLV-1 and laboratory diagnostic biomarkers were selected. Case reports, reviews, commentaries, letters to the editor and out-of-scope articles were excluded. Eligible articles were read in full. **Results:** Initially 133 articles were found, but only 23 met the inclusion criteria. The main findings included promising biomarkers for the diagnosis of ATL and HAM-TSP, such as CXCL10, neopterin, CHIT1, ANXA1 and genetic polymorphisms of the p75

<sup>1</sup> Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.

neurotrophin receptor. **Final considerations:** This research identified promising biomarkers in HTLV-1 infection and HAM/TSP, such as CXCL10, neopterin, CHIT1, ANXA1 and p75 neurotrophin receptor genetic polymorphisms. However, further studies with larger samples are needed to validate their clinical usefulness in the diagnosis and treatment of these conditions.

**Keywords:** HTLV-1, Biomarkers, Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma, HTLV-I Associated Myelopathy.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir potenciales biomarcadores de HTLV-1 para el diagnóstico de enfermedades asociadas como ATL y HAM-TSP. **Métodos:** La búsqueda se realizó en PubMed Central con artículos en inglés desde junio de 2017 hasta junio de 2023, con los descriptores "HTLV-1", "Biomarkers" y "Neuroinflammatory Diseases". Tras cribar títulos y resúmenes, se seleccionaron artículos experimentales en inglés que abordaran el HTLV-1 y los biomarcadores diagnósticos de laboratorio. Se excluyeron los informes de casos, las revisiones, los comentarios, las cartas al editor y los artículos fuera del ámbito. Los artículos elegibles fueron leídos en su totalidad. **Resultados:** Inicialmente se encontraron 133 artículos, pero sólo 23 cumplían los criterios de inclusión. Los principales hallazgos incluyeron biomarcadores prometedores para el diagnóstico de ATL y HAM-TSP, como CXCL10, neopterin, CHIT1, ANXA1 y polimorfismos genéticos del receptor de neurotrofina p75. **Consideraciones finales:** Esta investigación identificó biomarcadores prometedores en la infección por HTLV-1 y HAM/TSP, tales como CXCL10, neopterin, CHIT1, ANXA1 y polimorfismos genéticos del receptor de neurotrofina p75. Sin embargo, se necesitan más estudios con muestras más grandes para validar su utilidad clínica en el diagnóstico y tratamiento de estas afecciones.

**Palabras clave:** HTLV-1, Biomarcadores, Leucemia-linfoma de células T del adulto, Mielopatía asociada a HTLV-I.

## INTRODUÇÃO

Relatado inicialmente por Poiesz BJ, et al. (1980), o vírus da leucemia/linfoma de células T humanas (HTLV) é um retrovírus humano, pertencente à família *Retroviridae* associado a diversas doenças, como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e a mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM-TSP) (SCHIERHOUT G, et al., 2020).

A transmissão do vírus ocorre através do contato sexual desprotegido, transfusões sanguíneas, compartilhamento de agulhas contaminadas e de modo vertical, isto é, de mãe para o filho durante a amamentação (FLISTER GVS, et al., 2023).

Na literatura, existem duas variantes principais: HTLV-1 e HTLV-2, sendo o HTLV-1 predominante em regiões endêmicas, como o Sudoeste do Japão, partes da África Central, América do Sul, América Central, região do Caribe e outras localidades do Oriente Médio. Quanto ao HTLV-2, este é mais recorrente em comunidades indígenas nas Américas e em populações de usuários de drogas intravenosas (SOUZA e GAGLIANI, 2021).

Apesar da sua ampla distribuição, um dos maiores desafios é o diagnóstico, que dificilmente é feito antes do aparecimento da doença (MOHANTY S e HARHAJ EW, 2022; PEREIRA WA e MESQUITA EM, 2015).

Devido ao seu período de latência, a maioria das pessoas infectadas pelo HTLV-1 permanece assintomática durante toda a vida, contudo uma minoria desenvolve complicações graves, como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e a mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) (DE ASSIS IM, et al., 2021). Quanto a ATL, trata-se de um câncer de células T malignas que afeta órgãos como o sangue, a pele, os linfonodos e o sistema nervoso central (ROSADAS C, et al., 2021).

Por sua vez, cerca de 1 a 2 % dos infectados por HTLV-1 possuem a chance de desenvolver a HAM/TSP que é uma doença neurológica crônica caracterizada pela inflamação na medula espinhal, o que resulta em sintomas como fraqueza nas pernas, problemas de equilíbrio e comprometimento motor (ENOSE-AKAHATA Y e JACOBSON S, 2019).

Assim, diante dos desafios clínicos e epidemiológicos, a identificação e o monitoramento a partir de biomarcadores têm se mostrado crucial para a compreensão e manejo dessas doenças associadas ao HTLV (IBAÑEZ VR, et al., 2023).

Os biomarcadores são características mensuráveis, como variáveis genéticas, imunológicas ou bioquímicas, que refletem a presença, progressão ou resposta a um estado patológico específico (SCHRIEFER A e CARVALHO EM, 2008).

No contexto do HTLV, biomarcadores desempenham um papel essencial na detecção precoce da infecção, estratificação de risco, avaliação da resposta ao tratamento e prognóstico dos pacientes (SANTOS TM, 2021). Além disso, eles também podem auxiliar na compreensão dos mecanismos subjacentes à patogênese do HTLV e na identificação de possíveis alvos terapêuticos (SANTOS GPM, 2022).

Nas últimas décadas, diversos biomarcadores têm sido investigados, abrangendo diferentes aspectos da infecção viral por HTLV (CAMPOS KR, 2020). Estes biomarcadores incluem componentes virais, anticorpos específicos, quantificação da carga viral, associação com respostas imunológicas, como citocinas inflamatórias e ativadores de células T (SANTOS JLA, 2021).

Além disso, estudos têm explorado biomarcadores genéticos e epigenéticos, como polimorfismos e metilação do DNA, que podem fornecer informações adicionais sobre a suscetibilidade individual à infecção e ao desenvolvimento de doenças associadas (TOVAR LLANOS V, et al., 2021).

Nesse contexto, esta revisão integrativa tem como objetivo explorar os avanços mais recentes dos biomarcadores de HTLV-1, descrevendo sua utilidade clínica, bem como discutir as perspectivas futuras no desenvolvimento e aplicação destas ferramentas para a promoção de estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento destas infecções virais complexas e debilitantes.

## MÉTODOS

Esta revisão visa descrever os potenciais biomarcadores de HTLV-1 para o diagnóstico das doenças associadas (ATL e HAM-TSP). Para tal, inicialmente foi elaborada a seguinte questão norteadora: “Quais potenciais biomarcadores para o diagnóstico da infecção por HTLV-1 são evidenciados na literatura?”

Dessa forma, pesquisou-se na base de dados U. S. National Library of Medicine (PubMed®) artigos de acesso aberto, em inglês, publicados entre o período de junho de 2017 a junho de 2023 sobre os temas: biomarcadores e HTLV-1. As palavras-chave para o levantamento bibliográfico foram escolhidas com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), são elas: “HTLV-1”, “Biomarkers” e “Neuroinflammatory Diseases” combinadas utilizando o operador booleano “AND”.

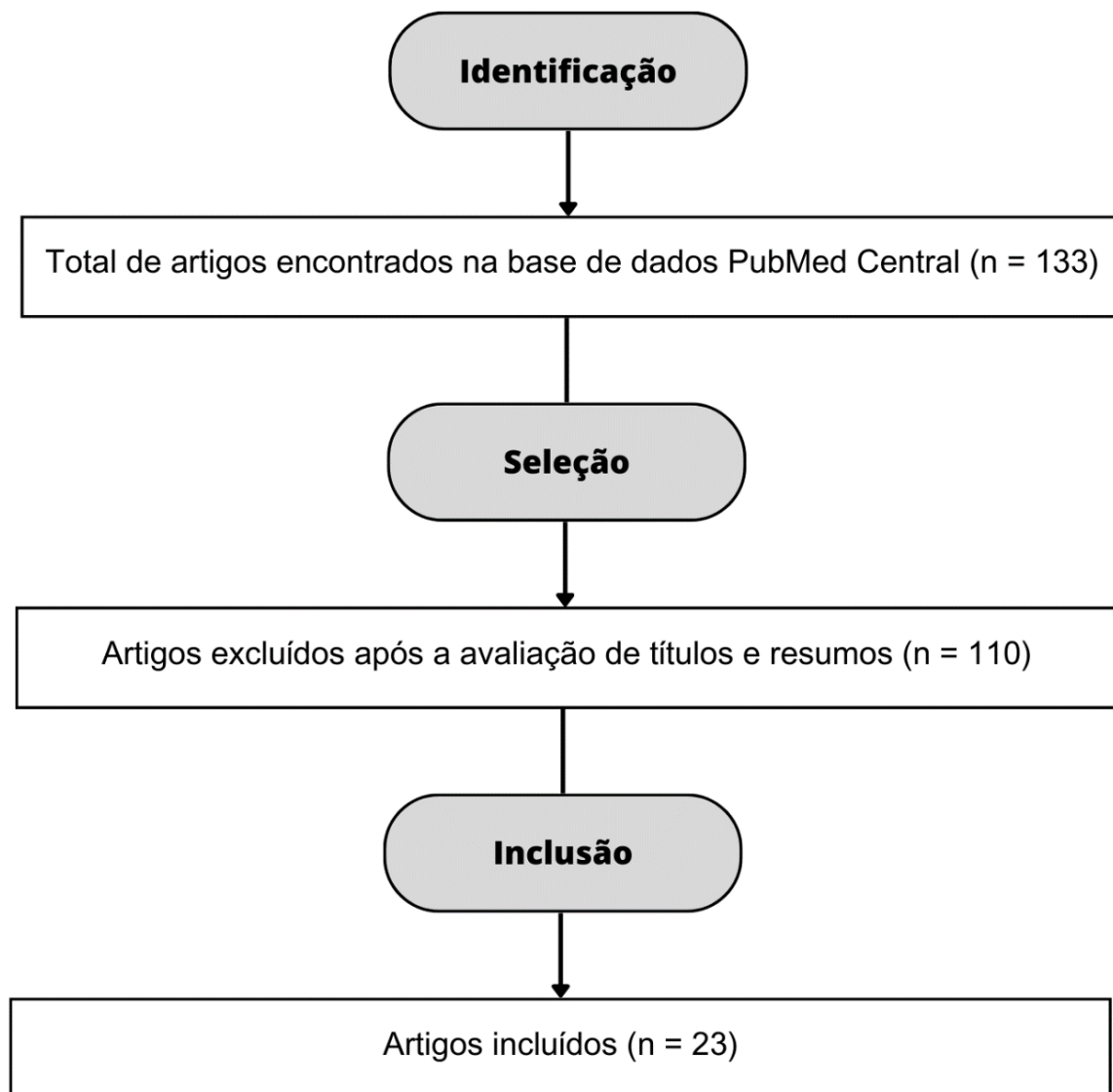
Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos identificados por meio do uso dos descritores. Após isso, os estudos foram eleitos para a leitura do texto completo segundo os critérios de inclusão: artigos experimentais, completos e de acesso aberto que abordam sobre o HTLV-1 e uso de biomarcadores para o diagnóstico laboratorial, publicados no período de junho de 2017 até junho de 2023 na língua inglesa.

Como critérios de exclusão, considerou-se: relatos de casos, outras revisões, comentários, notas, capítulos de livros, cartas ao editor, artigos fora da temática proposta ou fora do período estipulado. Por fim, ocorreu a leitura integral dos trabalhos considerados elegíveis para compor a revisão integrativa.

## RESULTADOS

Os trabalhos foram submetidos a uma seleção, conforme ilustrado na **Figura 1**. Inicialmente, após a busca na plataforma, identificou-se 133 artigos dos quais, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 21 artigos para compor esta revisão integrativa. As informações referentes aos dados, principais achados, nomes dos autores, ano de publicação e considerações finais de cada estudo estão devidamente descritos no **Quadro 1**.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados.



**Nota:** O número de artigos em cada etapa está indicado entre parênteses.

**Fonte:** Pinheiro RF, et al., 2024.

**Quadro 1 - Caracterização dos artigos selecionados na revisão bibliográfica.**

Nº	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Considerações finais
1	FREITAS NL, et al. (2022)	Avaliar amostras de líquido e soro de pacientes assintomáticos portadores de HTLV-1 e de pacientes com HAM/TSP para identificar alterações associadas ao desenvolvimento de patologias do SNC e sua relação na patogênese da HAM/TSP.	Foram avaliadas amostras de líquido cefalorraquidiano (CSF) e soro de pacientes com HAM/TSP (n = 20), portadores assintomáticos de HTLV-1 (AC) (n = 13) e indivíduos soronegativos para HTLV-1 (n = 9). Pacientes com HAM/TSP apresentaram níveis elevados de fractalcina e $\beta$ -NGF no soro e níveis mais altos de IL-18 no LCR. Pacientes com HTLV-1 (AC) apresentaram níveis séricos de BDNF aumentados. Ambos demonstraram níveis mais baixos de TGF- $\beta$ 1 no LCR em comparação com indivíduos não infectados.	VILIP-1, sRAGE, sTREM-1, sTREM-2, BDNF, $\beta$ -NGF, VEGF, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18, TGF- $\beta$ 1 e fractalquina/CX3CL1 não foram associados ao HTLV -1 PVL ou a velocidade de progressão HAM/TSP, o que limita seu uso como biomarcadores para HAM/TSP.
2	SOUZA FDS, et al. (2021)	Avaliar biomarcadores de neurodegeneração e neuroinflamação envolvidos no prognóstico de HAM/TSP.	As concentrações das cadeias de neurofilamento leve (NfL) e neurofilamento pesada fosforilada (pNfH), da proteína Tau total, da proteína priônica (PrPc), das quimiocinas inflamatórias e da neopterin foram mensuradas em amostras emparelhadas de líquido cefalorraquidiano (LCR) e soro de pacientes com HAM/TSP (n = 21), indivíduos portadores assintomáticos do HTLV-1 (AC) (n = 13) e indivíduos soronegativos para o HTLV-1 com doença neurológica não inflamatória não degenerativa (n = 9), os quais foram utilizados como grupo controle. Os níveis de Tau, NfL e pNfH no LCR foram semelhantes entre os grupos; contudo, tanto a PrPc quanto a neopterin estavam elevadas em pacientes com HAM/TSP. Na maioria dos indivíduos do grupo controle, observou-se uma relação LCR/neopterin sérica inferior a 1,0.	Pode-se perceber que a lenta progressão da HAM/TSP anula a utilidade dos biomarcadores de lesão neuronal (Tau, NfL e pNfH) para o prognóstico da doença. Assim, marcadores de inflamação fornecem evidências mais fortes para a progressão de HAM/TSP, particularmente a relação LCR/neopterin sérica, o que pode contribuir para superar as diferenças entre os ensaios laboratoriais.
3	SANTANA BB, et al. (2021)	Investigar as associações entre a expressão do gene ANXA1 e níveis de proteína com o desenvolvimento de HAM/TSP.	A expressão do gene ANXA1 foi aumentada no grupo de portadores assintomáticos (AS) em comparação com os grupos HAM/TSP e controle, mas não houve diferenças significativas. A expressão do gene FPR1 foi maior em pacientes com HTLV-1 do que no grupo controle. Os níveis plasmáticos de AnxA1 foram maiores no grupo AS do que no grupo HAM/TSP e a carga proviral de HTLV-1 (PVL) foi maior em pacientes com HAM/TSP do que em indivíduos AS.	A AnxA1 pode estar desregulada em pacientes com HAM/TSP. A detecção sorológica de AnxA1 em associação com carga proviral pode fornecer um biomarcador para o prognóstico da doença neurodegenerativa associada ao HTLV-1.
4	GOMES YCP, et al. (2022)	Identificar biomarcadores prognósticos para HAM/TSP que possam fornecer suporte para o diagnóstico do paciente.	A análise proteômica do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi realizada com amostras de portadores assintomáticos do HTLV-1 (AC) (n = 13) e pacientes com HAM/TSP (n = 21). Biomarcadores candidatos foram validados por ELISA em amostras pareadas de LCR e soro, e amostras de indivíduos soronegativos para HTLV-1 (n = 9) foram usadas como controle. A análise do LCR identificou 602 proteínas. A análise de expressão diferencial mostrou que a molécula de adesão celular vascular solúvel 1 (sVCAM-1), a quitotriosidase 1 (CHIT1) e a catepsina C (CTSC) foram reguladas positivamente em HAM/TSP. Em contraste, nenhum dos biomarcadores foi alterado no soro.	Os achados demonstraram que os níveis de CHIT1 no LCR representam um biomarcador promissor para o prognóstico de HAM/TSP, principalmente para diferenciar pacientes com progressão rápida e pior prognóstico, uma vez que CHIT1 desempenha um papel nas respostas pró-inflamatórias observadas em outras doenças neurodegenerativas.

Nº	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Considerações finais
5	SCHOR D, et al. (2018)	Determinar, em um estudo caso-controle, se os SNPs de citocinas pró e anti-inflamatórias em pacientes com HAM/TSP e portadores assintomáticos (AC) estavam relacionados ao desfecho da doença.	Foi observada falta de associação entre os polimorfismos das citocinas e o desfecho da doença. Os genótipos TNFA-308GG, IL6-174GG/GC, IL10-592AA e -819CC e fenótipos de alta produção de TGFβ1 foram correlacionados com maior PVL em pacientes com HAM/TSP versus portadores assintomáticos (AC).	Não foi observada associação entre polimorfismos de citocinas e risco de desenvolvimento de HAM/TSP em indivíduos brasileiros infectados pelo HTLV-1, independentemente das diferenças no PVL entre HAM/TSP versus portadores assintomáticos em polimorfismos específicos de citocinas.
6	ASSONE T, et al. (2022)	Investigar citocinas pró e anti-inflamatórias e GlycA como possíveis biomarcadores de inflamação, imunopatogênese e resposta terapêutica em HAM/TSP.	O estudo revelou correlações entre diferentes citocinas e biomarcadores em pacientes com PLHTLV-1. A IL-6 e IL-10 aumentaram com a idade, enquanto a IL-6 e GlycA mostraram uma assinatura de "inflammaging" em pacientes assintomáticos que foi ausente em HAM/TSP. Mulheres apresentaram maiores níveis de GlycA, mas não houve diferença de gênero nas citocinas. IFN-γ e IL-17A aumentaram em pacientes com HAM/TSP não tratados. Uma análise multivariável identificou IL-17A e carga proviral como determinantes do estado clínico, com 64,1% de precisão na previsão de HAM/TSP. Uma abordagem de aprendizado de máquina obteve 90,7% de precisão na classificação de pacientes com HAM/TSP. Níveis pré-tratamento de GlycA e TNF previram a piora clínica, independentemente da carga proviral. IFN-γ pós-tratamento foi baixo em respondedores, enquanto IL-17A diminuiu uniformemente após a pulsoterapia com corticosteroides.	O aumento sistêmico de IFN-γ e IL-17A está associada ao estado de doença não tratada em pacientes com HAM/TSP, em comparação com PLHTLV-1 assintomático pareado por idade e sexo. Foi evidenciado que GlycA, IL-6, TNF e IFN-γ plasmáticos são biomarcadores candidatos promissores para imunomonitoramento da inflamação em PLHTLV-1 e da progressão da doença e resposta terapêutica com corticosteroides em pacientes com HAM/TSP, respectivamente.
7	QUEIROZ MAF, et al. (2022)	Avaliar a associação dos polimorfismos <i>NGF</i> -198C/T (rs11102930), <i>NGF Ala35Val</i> (rs6330) e <i>p75<sup>NTR</sup> Ser205Leu</i> (rs2072446) com a infecção pelo HTLV-1, a presença de doenças associadas à infecção, a carga proviral e os níveis plasmáticos das citocinas TNF-α, IFN-γ e IL-10.	Foi observado que os polimorfismos <i>NGF</i> -198C/T e <i>NGF Ala35Val</i> não apresentaram associação ao HTLV-1. Por outro lado, foi evidenciado a maior frequência do genótipo Ser/Leu do polimorfismo <i>p75<sup>NTR</sup> Ser205Leu</i> no grupo controle, e o genótipo Ser/Leu e o alelo Leu foram mais frequentes entre os assintomáticos, a presença de genótipos polimórficos não foi encontrada no grupo HAM. Os sintomáticos apresentaram maior carga proviral e níveis mais elevados de TNF-α e IL-10. Portadores assintomáticos do genótipo Ser/Leu apresentaram menores níveis de carga proviral e maiores níveis de TNF-α.	Os polimorfismos <i>NGF</i> -198C/T e <i>NGF Ala35Val</i> não foram associados à infecção pelo HTLV-1. Além disso, o polimorfismo <i>p75<sup>NTR</sup> Ser205Leu</i> pode estar associado à menor suscetibilidade à infecção pelo HTLV-1, menor risco de desenvolvimento de sintomas, incluindo HAM, e melhor controle da infecção.
8	LEAL FE, et al. (2018)	Analisar transcriptomas <i>ex vivo</i> de células T CD4+, células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e sangue	Um pequeno grupo de fatores de restrição (FRs) (CDKN1A/ISG15 e PAF1) correlacionou-se positivamente com biomarcadores da doença HTLV-1 (PVL, níveis de mRNA de Tax e HBZ, bem como estado clínico. Descobriu-se que o maior agrupamento de FRs se correlacionava negativamente	Os resultados fornecem evidências mecanísticas <i>ex vivo</i> para o efeito imunoviológico observado do tratamento <i>in vivo</i> com IFN-β em HAM/TSP, reconciliam um

Nº	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Considerações finais
		total em controles saudáveis, indivíduos infectados pelo HTLV-1 e pacientes com HAM/TSP.	com os biomarcadores do HTLV-1. A linfoproliferação <i>ex vivo</i> é significativamente regulada negativamente pelo IFN- $\beta$ , mas não pelo IFN- $\alpha$ em HAM/TSP. A análise de todo o genoma identifica a regulação positiva seletiva de FRs por IFN- $\beta$ , mas não por IFN- $\alpha$ , em HAM/TSP. A análise de todo o genoma identifica um subconjunto TRIM5 $\alpha$ /TRIM22/BST2 fortemente co-regulado na infecção por HTLV-1, independente da assinatura da doença HAM/TSP. Os FR correlacionam-se de forma oposta aos níveis de RNA retroviral <i>in vivo</i> na infecção não tratada por HTLV-1 versus HIV-1.	aparente paradoxo do IFN na pesquisa do HTLV-1 e identificam biomarcadores/alvos para uma abordagem de medicina de precisão.
9	NAITO T, et al. (2018)	Investigar o papel dos subgrupos do HTLV-1 na patogênese viral, por meio, da diferença funcional nos reguladores transcricionais virais específicos do subgrupo Tax e HBZ.	O número de genes regulados por HBZ foi 2 a 3 vezes maior do que o induzido por Tax. Na análise da expressão gênica, foi perceptível que os genes foram mais fortemente regulados pelo Tax-A do que pelo Tax-B e alguns genes foram preferencialmente induzidos por HBZ-A, outros por HBZ-B e alguns por ambos os subtipos HBZ. Tax e HBZ induziram a expressão de diferentes classes de RNAs não codificantes (ncRNAs). A quimiocina CXCL10, que foi proposta como um biomarcador prognóstico para HAM/TSP, foi mais eficientemente induzida pelo subgrupo-A Tax (Tax-A) do que pelo subgrupo-B Tax (Tax-B), <i>in vitro</i> , bem como em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) não manipulados (ex vivo) obtidos de pacientes com HAM/TSP.	Diferentes subgrupos de HTLV-1 são caracterizados por diferentes padrões de expressão gênica do hospedeiro e a expressão diferencial de genes associados à patogênese por Tax ou HBZ específica de subgrupo pode estar associada ao aparecimento de HAM/TSP.
10	ECHEVARRIA-LIMA J, et al (2018)	Avaliar se o perfil proteico de monócitos sanguíneos é alterado em pacientes infectados pelo HTLV-1 e suas implicações para a Doença HAM/TSP.	Foram identificadas 534 proteínas, dentre as quais 376 foram quantificadas por Expressão <sup>E</sup> . A pesquisa revelou um painel de mudanças na expressão de proteínas ligadas à infecção pelo HTLV-1. Monócitos de indivíduos infectados expressaram níveis aumentados de HSP70-1A/B e 2, HSP90 ( $\beta$ ; $\alpha$ 5) e HSP70 (4; 6), enquanto HSP90 $\beta$ 3 apresentou níveis reduzidos em comparação aos de doadores não infectados. A expressão de histonas foi diminuída em monócitos de indivíduos infectados. Além disso, a expressão de proteínas do citoesqueleto estava aumentada em monócitos de pacientes infectados, principalmente naqueles de HAM/TSP. Os ensaios funcionais demonstraram que monócitos de pacientes com HAM/TSP apresentam maior capacidade de adesão e transmigração através do endotélio do que aqueles de indivíduos AC e não infectados.	O perfil proteico dos monócitos fora distinto entre indivíduos infectados com HTLV-1 e não infectados, sugerindo alterações relevantes no estabelecimento de HAM/TSP.
11	BENENCIO P, et al. (2020)	Identificar os alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) classe I relacionados à proteção ou suscetibilidade à doença e analisar sua possível associação com a carga	Foi identificado que os alelos HLA-A*02 (36,89%), HLA-B*35 (25,00%) e HLA-C*07 (33,78%) foram os mais frequentes na população estudada. Em relação ao HLA-A, os alelos A*23, A*24, A*32 e A*68 foram observados em pacientes com ATLL, mas não em HAM/TSP, enquanto o contrário foi encontrado para A*11 e A*29. O alelo A*01 foi encontrado apenas entre os NII; A*25 e A*26, entre AC; A*11, entre pacientes HAM/TSP; e A*23 e A*32 entre pacientes ATLL. Para HLA-B, o alelo B*35 foi significativamente	Este é o primeiro relatório que relaciona o HLA-B*35 e uma suscetibilidade aumentada para HAM/TSP. Quanto ao HLA-C*07, ele já foi associado à suscetibilidade a HAM/TSP em outros países, mas na pesquisa foi associado a ATLL.

Nº	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Considerações finais
		proviral em indivíduos infectados pelo HTLV-1.	mais frequente entre os pacientes com HAM/TSP em comparação com portadores assintomáticos. Para HLA-C, não havia alelos exclusivos de ATLL ou HAM. Não foi identificado nenhum alelo específico associado a alta ou baixa PVL.	
12	ROCAMON DE B, et al. (2021)	Analisar as respostas celulares inatas no estado estacionário e após a estimulação das células sanguíneas usando um agonista da via de sinalização do receptor toll-like (TLR) em amostras de sangue de voluntários infectados pelo HTLV-1 incluindo portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP.	Foi identificado uma resposta menor de IFN $\alpha$ +DCs e monócitos em HAM/TSP em comparação com portadores assintomáticos, como consequência potencial de tratamentos com corticosteróides. Em contraste, uma maior frequência de monócitos produtores de MIP-1 $\alpha$ e pDC produzindo IL-12 foi detectada em amostras de sangue HAM/TSP, juntamente com maior responsividade ao IFN $\gamma$ das células NK, sugerindo uma maior sensibilidade à resposta inflamatória em pacientes HAM/TSP em comparação com portadores assintomáticos.	Esta resposta inflamatória sustentada pode estar relacionada a origem do estado neuroinflamatório em pacientes com HAM/TSP. Portanto, o mecanismo subjacente a essas desregulações poderia esclarecer as origens da doença HAM/TSP.
13	QUEIROZ GAN, et al. (2019)	Investigar o perfil fenotípico das células NK, bem como, sua capacidade funcional na infecção pelo HTLV-1, especialmente em indivíduos com HAM/TSP.	A frequência de células NKp30 + NK diminuiu significativamente em pacientes com HAM/TSP em comparação aos controles não infectados (CTR). Em células NK não estimuladas ocorreu a maior produção de marcadores citolíticos (perforina, granzima B) e funcionais (CD107a e IFN- $\gamma$ ) em pacientes HAM/TSP e AS em comparação aos controles. A frequência de células CD107a + NK foi maior nos grupos AS e CTR após estimulação por células-alvo K562, mas não foram observadas alterações significativas na frequência dessas células no grupo HAM/TSP independentemente da estimulação. O bloqueio do receptor NKp30 demonstrou diminuir a atividade citotóxica (CD107a) e a expressão de IFN- $\gamma$ apenas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos.	As células NK não estimuladas de indivíduos com diagnóstico de HAM/TSP apresentam expressão diminuída do receptor NKp30 e níveis mais elevados de marcadores citolíticos em comparação com indivíduos assintomáticos e controles não infectados.
14	ROSADAS C, et al. (2021)	Avaliar a utilidade do LCR e do neurofilamento de luz plasmática (Nf-L) como um biomarcador para a mielopatia (HAM) associada ao HTLV-1.	Nf-L foi detectado em todas as amostras de LCR (n= 73) e positivamente correlacionado com marcadores de inflamação, incluindo CXCL10, neopterinina, contagem de células e níveis de proteína no LCR. Em pacientes com HAM, os marcadores de inflamação (CXCL10 e neopterinina) e dano neuronal (Nf-L) aumentaram de acordo com o grau de comprometimento da marcha, sendo mais altos em pacientes dependentes de cadeira de rodas. As concentrações de CXCL10, neopterinina e Nf-L permaneceram elevadas nas amostras de acompanhamento médio de 5,2 anos.	O Nf-L tem potencial para ser usado como biomarcador útil em pacientes com HAM. O dano neuronal parece ser mais intenso no início da doença, mas persiste a longo prazo e são maiores naqueles que se tornaram dependentes de cadeira de rodas.
15	GHOBADI MZ, et al (2021)	Entender os fatores da patogênese envolvidos na progressão da ATLL ou HAM/TSP após a infecção pelo HTLV-1.	Foram identificados os genes específicos KIRREL2, RAB36 e KANK1, como possíveis biomarcadores para HAM/TSP. Para ATLL, foram identificados 15 genes que podem ser propostos como potenciais biomarcadores para ATLL, entre eles estão o LTB4R2, HCN4, FZD9,	Foram propostos marcadores, como os mais importantes no desenvolvimento de ATLL (KIRREL2, RAB36 e KANK1) ou HAM/TSP (LTB4R2, HCN4, FZD9). Sendo estes



Nº	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Considerações finais
			GRIK5, CREB3L4, TACR2, FRMD1, LHB, FGF3, TEAD3, GRIN2D, GNRH2, PRLH, GPR156 e CRHR2.	representativos no prognóstico e alvos terapêuticos.
16	SATO T, et al. (2018)	Explorar padrões representativos de progressão da mielopatia associada ao vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) /paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).	Através de uma análise de modelagem estatística utilizando dados do sistema nacional de registro de pacientes HAM/TSP ("HAM-net"), foram identificados três padrões representativos de progressão da doença. Ao dividir 312 pacientes registrados no "HAM-net" em três grupos com base na taxa de progressão (progressores rápidos, lentos e muito lentos), foi demonstrado que a rápida progressão na fase inicial da doença é um fator significativo de mau prognóstico a longo prazo. Os níveis de neopterina e quimiocina 10 do motivo CXC (CXCL10) no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram identificados como os marcadores mais valiosos para discriminar entre os diferentes subgrupos.	A mielopatia associada ao vírus HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) possui diferentes padrões de progressão. A rápida evolução inicial da doença foi associada a um pior prognóstico a longo prazo. Os biomarcadores neopterina e CXCL10 no líquido cefalorraquidiano mostraram-se eficazes para distinguir entre pacientes com progressão rápida, lenta e muito lenta. Com base nisso, os pesquisadores sugeriram um novo critério de classificação, visando melhorar o tratamento personalizado da HAM/TSP.
17	TAMAKI K, et al. (2019)	Avaliar se a quimiocina 10 do motivo CXC no líquido cefalorraquidiano (LCR) (CXCL10) pode ser um marcador de resposta terapêutica e preditivo para a paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), uma doença progressiva associada ao HTLV-1.	O estudo revelou que os níveis de vários marcadores no LCR, incluindo CXCL10, diminuíram significativamente após o tratamento com esteroides. A melhora na função motora foi observada em 69,2% dos pacientes após a terapia, e estes foram considerados respondedores. Pacientes que mantiveram a terapia com baixas doses de prednisolona após a pulsoterapia de metilprednisolona apresentaram melhora sustentada nos níveis de função motora e CXCL10 no LCR por até 2 anos. Por outro lado, pacientes que interromperam o tratamento apresentaram um retorno aos níveis anteriores ao tratamento.	Os níveis de CXCL10 no LCR podem ser um marcador útil para avaliar a resposta terapêutica e prever a eficácia do tratamento para HAM/TSP. A redução dos níveis de CXCL10 no LCR foi associada a um prognóstico funcional positivo. Portanto, o CXCL10 no LCR poderia ser considerado um potencial marcador substituto para avaliar e acompanhar o tratamento de pacientes com HAM/TSP.
18	CAPORALI JFM, et al. (2018)	Determinar a concordância e confiabilidade do exame do potencial evocado miogênico vestibular desencadeado pela estimulação vestibular galvânica (VEMP galvânico). Um candidato a biomarcador para prever e monitorar o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) mielopatia associada (MAH).	Dos 96 participantes que completaram o estudo, 45 eram indivíduos controle, 27 eram portadores assintomáticos do HTLV-1 (CA) e 24 eram pacientes com HAM. A média de idade nos grupos controle, CA e HAM foi de 55, 58 e 58 anos, respectivamente, sem diferenças estatísticas significativas ( $p = 0,552$ ). A proporção de indivíduos do sexo masculino nos grupos controle, CA e HAM foi de 40%, 41% e 29%, respectivamente, também sem diferenças estatísticas significativas ( $p = 0,624$ ). No grupo HAM, houve uma tendência a valores mais elevados no SL (latência do início do potencial evocado vestibular miogênico) ( $p = 0,089$ ), e esse parâmetro foi mais frequentemente atrasado ou ausente ( $p = 0,067$ ). O ML (latência do pico do potencial evocado vestibular miogênico) foi significativamente mais tardio e frequentemente ausente no grupo HAM em comparação com os grupos CA e controle ( $p < 0,001$ ).	O Galvanic-VEMP provou ter boa precisão, e os presentes resultados também mostram boa repetibilidade, reprodutibilidade e confiabilidade. Por enquanto, ainda não há definição se uma alteração no VEMP galvânico em portadores assintomáticos do HTLV-1 é um biomarcador de HAM.

Nº	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Considerações finais
19	SAFFARI M, et al. (2022)	Avaliar fatores virais e do hospedeiro relacionados à mielopatia associada ao vírus HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).	A pesquisa identificou que a carga proviral do HTLV-1 era significativamente maior em pacientes com HAM/TSP em comparação com portadores assintomáticos. A expressão do gene viral Tax foi consideravelmente maior em pacientes com HAM/TSP do que em portadores assintomáticos. Quanto às moléculas de transcrição do hospedeiro, a expressão de IRF1 foi maior em pacientes com HAM/TSP em comparação com portadores assintomáticos e controles saudáveis. Além disso, a expressão de CCNA-2 foi estatisticamente menor em pacientes com HAM/TSP e portadores assintomáticos do que em controles saudáveis.	A carga proviral do HTLV-1 e a expressão do gene Tax, juntamente com a molécula de transcrição IRF-1 do hospedeiro, podem ser considerados biomarcadores importantes no desenvolvimento da HAM/TSP. Além disso, o fator de transcrição IRF-1 foi destacado como um alvo potencial no tratamento da HAM/TSP. Esses achados sugerem a importância das interações entre o vírus e o hospedeiro na patogênese da doença e apontam para possíveis direções terapêuticas.
20	NECO HVPC, et al. (2017)	Comparar os níveis de citocinas, quimiocinas e óxido nítrico (NO) entre pacientes assintomáticos infectados pelo vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) e pacientes com mielopatia/paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), além de fatores relacionados à imunopatogênese da HAM/TSP que poderiam servir como biomarcadores prognósticos.	No grupo de pacientes com HAM/TSP, os níveis de quimiocinas CXCL9 e CXCL10 foram significativamente maiores em comparação com os pacientes assintomáticos. Além disso, os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) estavam aumentados em pacientes com HAM/TSP. Tanto o CXCL9 quanto o CXCL10 mostraram correlação com outras quimiocinas (CCL2 e CCL5) em ambos os grupos, indicando uma possível interação entre essas moléculas. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de óxido nítrico (NO), interleucina 4 (IL-4), IL-6 e IL-10 entre os grupos clínicos.	Os resultados sugerem que fatores como CXCL9, CXCL10, TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ podem ser considerados candidatos promissores para biomarcadores prognósticos na HAM/TSP. Esses biomarcadores podem ter implicações importantes na identificação e acompanhamento da progressão da doença, e estudos futuros podem fornecer maior compreensão sobre o papel dessas moléculas na imunopatogênese da HAM/TSP.
21	SAEIDI M, et al. (2023)	Investigar a relação dos níveis séricos da molécula XCL1 com a Esclerose Múltipla (EM) e a Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM).	Os níveis séricos de XCL1 foram significativamente mais altos em pacientes com HAM do que em portadores assintomáticos (ACs) e controles saudáveis (HCs) ( $p < 0,001$ e $p < 0,0001$ , respectivamente). Além disso, os pacientes com EM também apresentaram níveis mais elevados de XCL1 em comparação com os controles saudáveis ( $p < 0,0001$ ). A concentração de XCL1 nos níveis séricos também apresentou diferença significativa entre o grupo de ACs e o grupo de HCs ( $p < 0,0001$ ).	Os resultados sugerem que a expressão aumentada de XCL1 pode estar associada à migração de células T autorreativas para o sistema nervoso central, desempenhando um papel crítico no desenvolvimento e patogênese de doenças neurológicas inflamatórias, como HAM e EM.

Nº	Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Considerações finais
22	TAKENOUCHI N, et al. (2020)	Investigar os níveis de expressão da molécula de adesão TSLC1 em pacientes com mielopatia associada ao vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) /paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e explorar sua relação com a atividade da doença.	Entre as células T CD4+, não foi observada variação nos níveis de expressão de antígeno 1 associado à função linfocitária e molécula acessória 1 de DNAX específicos para infecção por HTLV-1. No entanto, a expressão da molécula TSLC1 foi significativamente maior em pacientes com HAM/TSP em comparação com portadores assintomáticos e indivíduos não infectados. Além disso, os pacientes com sintomas de deterioração apresentaram tendência a ter níveis mais elevados de TSLC1. Por outro lado, nas células T CD8+, a expressão de TSLC1 foi menor em pacientes com HAM/TSP do que em portadores assintomáticos, especialmente, em pacientes com piora dos sintomas. Não foram encontradas correlações significativas entre TSLC1 e os fatores de transcrição Tax ou HBZ em nenhum grupo de células T.	Sugere-se que a expressão de TSLC1 em células T positivas para CD4 pode ser considerada um biomarcador potencialmente útil para avaliar a atividade da doença HAM/TSP. A associação entre níveis de TSLC1 e piora dos sintomas indica a possibilidade de que essa molécula possa desempenhar um papel na progressão da doença e ser relevante para sua avaliação clínica.
23	ROSA DV, et al. (2018)	Avaliar diferentes grupos clínicos que podem apresentar variações em seus perfis imunológicos de acordo com a presença ou ausência de sintomas neurológicos. Foram analisados 19 marcadores e, posteriormente, foram comparados com os níveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma de indivíduos infectados pelo HTLV-1, com e sem doença neurológica.	O estudo incluiu um total de 48 indivíduos, dos quais 17 (35,41%) eram do sexo masculino e 31 (64,58%) do sexo feminino. Do grupo total, 23 indivíduos pertenciam ao grupo 1 (proporção de 1:2; masculino:feminino) e 25 indivíduos ao grupo 2 (proporção de 1:4; masculino:feminino). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 em relação ao número de anos de educação (variação de 4 a 16 anos) e à idade. As cargas provirais foram medidas tanto no plasma quanto no líquido cefalorraquidiano (LCR). A comparação entre os grupos 1 e 2 em relação à carga proviral no plasma não mostrou diferença estatisticamente significativa. No entanto, os níveis de carga proviral no LCR foram significativamente mais altos no grupo 2 do que no grupo 1. A análise das concentrações de citocinas revelou diferenças entre os grupos 1 e 2. As concentrações plasmáticas da citocina ITAC foram significativamente mais altas no grupo 2 em comparação com o grupo 1. Não foram observadas diferenças significativas nas outras citocinas analisadas entre os dois grupos. Em relação à análise do LCR, houve diferenças significativas nas concentrações das citocinas ITAC, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-8 e TNF- $\alpha$ entre os grupos 1 e 2, com valores mais elevados no grupo 2. Quanto às outras citocinas medidas, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.	Em infecções de longo prazo, foi demonstrado um aumento na expressão do ligante CXCR3/ITAC, tanto no LCR quanto no plasma. A função moduladora do IFN- $\gamma$ parece exercer um papel na patogênese do HTLV e talvez na imunopatogênese de doenças inflamatórias desmielinizantes. O número de participantes no grupo 2, variando de EDSS1 a EDSS10, não permitiu comparar os níveis de citocinas com a escala de incapacidade. Estudos futuros, sem restrições quanto ao tamanho da amostra, são necessários para esclarecer melhor essa comparação.

Fonte: Pinheiro RF, et al., 2024.

## DISCUSSÃO

Um aspecto pertinente a ser analisado na fisiopatologia do HTLV-1 é a evolução paralela com outras doenças, uma delas, denominada paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), se caracteriza pela expressão de um oncogene denominado tax que tem se mostrado como um alvo relevante a ser estudado, uma vez que tem sido identificado a hiper expressão do gene tax em portadores da doença. Esse quadro é capaz de induzir a autoreplicação de células T infectadas pelo vírus do HTLV-1 levando ao desenvolvimento do vírus linfotrópico em todo seu ciclo e, por vezes, sendo associado ao processo de imortalização da célula. Além disso, nas células infectadas pelo HTLV-1, é relatada a expressão da proteína HBZ, também responsável pela imortalização celular, sendo denominada uma interação entre HBZ e o produto genético no HAM/TSP (Saffari M, et al., 2022).

Em outra perspectiva, o quadro imunopatogênico causado pelo HAM/TSP é capaz de gerar uma série de alterações, principalmente, no perfil de resposta Th1 o que afeta diretamente uma grande quantidade de componentes celulares, dentre eles, destacam-se indutores de estresse oxidativo, tais como os receptores séricos de IL-2. Ainda assim, também foram reportadas alterações em IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, além de quimiocinas do tipo CXCL9 e 10 em níveis elevados em amostras de líquido. Diante deste panorama, a avaliação de imunomoduladores pode ser uma estratégia viável para o acompanhamento da evolução da doença (NECO HVPC, et al., 2017).

O XCL1 e XCR1 são ligantes receptores de quimiocina que possuem um importante papel de recrutamento celular para gerar uma resposta local quando ligados, esse quadro é encontrado em infecções por HTLV, especialmente em estudos de caso-controle, que tem demonstrado elevação significativa destes receptores quando analisados em PCR em tempo real. Isso também é verificado por níveis elevados das quimiocinas CXCL 10, 11 e 12, os quais se apresentam como possíveis biomarcadores para acompanhamento da evolução da infecção por HTLV. Porém, essa análise requer cuidados, pois outras patologias, como a esclerose múltipla, uma doença autoimune, também é capaz de elevar de forma significativa os níveis desses receptores e quimiocinas (SAEIDI M, et al., 2023).

O monitoramento laboratorial de citocinas se apresenta como uma alternativa possível para biomarcadores associados ao HTLV-1, uma vez que é significativo a alteração no perfil de resposta Th1, especialmente associadas a células do tipo CD4+, CCR4+, CD25+, CXCR3+, mas também algumas quimiocinas estão associadas com outros grupos, uma delas, denominada de CXCR3/ITAP, demonstrou seu papel predominante no HTLV, principalmente, quando analisado paralelamente a dosagem de IFN- $\gamma$ , o que torna possível o monitoramento da patologia, mas devido ao tamanho amostral das pesquisas já realizadas, são necessários estudos de maior tamanho para que os achados sejam representativos para a população investigada (ROSA DV, et al., 2018).

Por outro lado, Leal FE, et al. (2018) ressaltam a importância de conhecer quais fatores interferem na alteração de biomarcadores importantes tais como: carga proviral e proteínas tax e HBZ. Nesse estudo, o RNAm de tax e os FRs TRIM5 $\alpha$ , TRIM22, BST2 e RNASEL correlacionaram-se negativamente, sugerindo que esses FRs atuam na defesa contra infecção ou neuroinflamação por HTLV-1. Além disso, no grupo de indivíduos com HAM/TSP, observou-se um efeito antiproliferativo induzido por interferon  $\beta$  e não por  $\alpha$ . Essas descobertas fornecem novas perspectivas para tratamento com interferon  $\beta$  e identificação de biomarcadores.

Nessa perspectiva, o trabalho de Naito T, et al. (2018) também demonstrou a importância das proteínas tax e HBZ como biomarcadores, uma vez que a expressão diferencial para subgrupos (A e B) de HTLV-1 é capaz de influenciar o desenvolvimento de sintomas para HAM/TSP. Nesse contexto, a quimiocina CXCL10, sugerida como um biomarcador promissor para o prognóstico de HAM/TSP, foi mais induzida por tax subgrupo A (tax-A).

Além disso, o TSLC1 é um gene supressor de tumor geralmente associado ao câncer de pulmão, porém, é demonstrado sua participação na regulação de diversos tipos de cânceres. Na patogenia do HTLV-1, é observada um aumento significativo de seus níveis séricos em pacientes que evoluíram de forma clinicamente negativa, o que pode torná-lo um potencial biomarcador que é capaz de ser dosado e não sofrer interferências

significativas na interação com a proteína tax. No entanto, o fato de mostrar sua expressão extremamente variável quando submetido a ensaios clínicos, torna necessário o desenvolvimento de novos métodos de validação (TAKENOUCI N, et al., 2020).

Nesse sentido, o estudo de Ghobadi MZ, et al. (2021) representa um avanço na detecção e monitoramento do HTLV-1 por meio da identificação de biomarcadores genéticos. Sendo realizado em portadores assintomáticos, naqueles com ATL (Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto) e HAM/TSP (Paraparesia Espástica Tropical Associada ao HTLV-1) utilizando o algoritmo *DiffCoEx*. Foram analisados 15 genes co-regulados, e esses genes destacam vias de sinalização importantes, como a interação ligante-receptor neuroativo, cAMP e vias de sinalização cálcio e hipotálamo.

A validação desses biomarcadores em dados externos torna possível a realização de análises detalhadas das vias de sinalização que estão desreguladas e específicas para o HTLV-1. Como resultado, esse estudo revela os mecanismos moleculares subjacentes às manifestações da patologia, abrindo caminho para a aplicação da medicina de precisão em pacientes. Isso poderia levar ao desenvolvimento de tratamentos personalizados para aqueles afetados pelo HTLV-1 (GHOBADI MZ, et al., 2021).

Sato T, et al. (2018) aborda a classificação da HAM/TSP e propõe uma atualização dos critérios de diagnóstico. O estudo faz referência a estudos prévios sobre HAM/TSP, enfatizando a inflamação crônica causada por um ciclo de feedback positivo através de astrócitos. As análises de biomarcadores revelaram diferenças significativas nos níveis de neopterin e CXCL10 no LCR entre diferentes grupos de progressão da doença, o que contribui para estabelecer valores de corte para diagnóstico por meio de análise ROC (*Receiver operating characteristic*), fornecendo, assim, avanços importantes na compreensão diagnóstica da HAM/TSP.

Partindo do mesmo viés, Tamaki K, et al. (2019) exploram a utilização de marcadores substitutos para HAM/TSP. O foco principal recai sobre os marcadores do LCR, nomeadamente as concentrações de CXCL10 e neopterin, como potenciais indicadores para monitorar a doença e prever a resposta ao tratamento em pacientes com HAM/TSP. A pesquisa sugere que a concentração de CXCL10 no LCR poderia ser um marcador útil para orientar o tratamento e avaliar o prognóstico a longo prazo. A classificação dos pacientes com base na atividade da doença ainda é discutida, bem como a limitação do tratamento com esteroides em pacientes com níveis baixos ou normais desses marcadores no LCR.

No que tange a análise de LCR, Rosadas C, et al. (2021) avaliaram a utilidade do LCR e da luz do neurofilamento plasmático (Nf-L) como biomarcador para HAM/TSP. O Nf-L foi detectado em todas as amostras de LCR pertencentes a pacientes soropositivos para HTLV-1 e 2, apresentando relação inversa a duração da doença neuro inflamatória, já o Nf-L se correlacionou positivamente com marcadores de inflamação e dano neuronal (CXCL10 e neopterin). Isso sugere que os marcadores CXCL10 e neopterin apresentam-se elevados em pacientes dependentes de cadeira de rodas. Além disso, o Nf-L presente no plasma correlacionou-se com a concentração de Nf-L, neopterin e CXCL10 no LCR.

Na mesma perspectiva, no que diz respeito ao uso da CXCL10 e neopterin como marcadores, Souza FDS, et al. (2021), demonstrou que os níveis de neopterin e CXCL10 no LCR podem prever fortemente a velocidade de progressão de HAM TSP e que podem refletir melhor a atividade da doença do que biomarcadores de morte neuronal, os quais não foram úteis para definir o prognóstico da HAM/TSP, provavelmente por conta do curso crônico e lento da doença, o que inutilizou suas quantificações.

O estudo feito por Freitas NL, et al. (2020), ao analisar amostras de LCR e soro de portadores assintomáticos de HTLV-1 e pacientes com HAM/TSP, verificaram que as moléculas VILIP-1, sRAGE, sTREM-1, sTREM-2, BDNF,  $\beta$ -NGF, VEGF, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18, TGF- $\beta$ 1 e fractalkine/CX3CL1 não foram associados ao HTLV-1 ou a progressão de HAM/TSP, por seus níveis séricos não apresentarem diferenças significativas entre os pacientes analisados, indicando que a infecção pelo vírus não influencia em suas alterações. Em contraste, os autores verificaram, ainda, que a redução da concentração de TGF- $\beta$ 1, no LCR, na infecção pelo HTLV-1 e o aumento da IL-18 no LCR de pacientes com HAM/TSP sugerem que respostas de supressão desequilibradas e mecanismos mediados por inflamação no SNC podem contribuir para o

desenvolvimento de HAM/TSP. Dessa forma, os dados desse estudo apontam novas direções na investigação de doenças neurológicas associadas à infecção pelo HTLV-1.

O estudo de Echevarria-Lima J, et al. (2018) demonstrou, por meio de análise proteômica, que a infecção por HTLV-1 promove alterações no perfil proteico dos monócitos durante o desenvolvimento da HAM/TSP. Nesse sentido, a expressão de chaperonas é feita de modo que há um aumento de HSP70-1A/B e 2, HSP90 ( $\beta$ ;  $\alpha$ 5) e HSP70 (4; 6), em pessoas infectadas, e uma diminuição de HSP90 $\beta$ 3 em comparação com indivíduos não infectados.

Ademais, houve uma diminuição de histonas de modo que os subtipos H1.4, H1t, H1.5, H2B, H2A, H3.3 C não foram detectáveis em pacientes com HAM/TSP. Além disso, houve uma superexpressão de proteínas do citoesqueleto sugerindo aumento da capacidade de migração. O estudo demonstra que a análise proteômica pode ser mais explorada na busca por biomarcadores com foco para neuroinflamação.

Por sua vez, o estudo de Queiroz MAF, et al. (2022) investigou a associação de polimorfismo dos genes para o fator de crescimento nervoso (NGF) e o receptor de neurotrofina p75, correlacionando com os níveis plasmáticos de citocinas em indivíduos infectados por HTLV-1. Nesse contexto, o NGF e receptor de neurotrofina p75 atuam na manutenção dos neurônios e na ativação da resposta imune, de maneira que alterações genéticas tais como polimorfismo podem influenciar na resposta imune e, conseqüentemente, impactar a manifestação de sintomas de doenças associadas à infecção por HTLV-1, fornecendo, assim, informações valiosas para a busca de potenciais biomarcadores para o HTLV-1.

Nesse sentido, o estudo ainda observou que o genótipo variante Ser/Leu para o receptor de neurotrofina p75 estava associado estatisticamente com a infecção por HTLV-1, de modo que foi mais frequente em indivíduos assintomáticos em relação ao grupo com HAM/TSP. O genótipo Ser/Leu apresentou-se como um fator de proteção contra o risco de desenvolvimento dos sintomas, uma vez que a resposta imune não é intensa e, assim, não há um quadro inflamatório mais acentuado que permita o estabelecimento de uma neurodegeneração (QUEIROZ MAF, et al., 2022).

Por conseguinte, a pesquisa de Benencio P, et al. (2020) demonstrou a associação da variante do gene do antígeno leucocitário humano (HLA) com a susceptibilidade aumentada a HAM/TSP. Isto sugere que a HLA possui um reconhecimento mais amplo de epítopos da proteína tax, induzindo a uma resposta inflamatória mais forte por meio da ação de linfócitos T CD8+. Desse modo, esse alelo pode ser utilizado como um marcador para alertar a necessidade de avaliar o prognóstico dos pacientes assintomáticos.

O estudo realizado por Schor D, et al. (2018) buscou avaliar se Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de citocinas pró e anti-inflamatórias em pacientes com HAM/TSP e assintomáticos (AC) estavam relacionados ao desfecho da doença, ao final do trabalho, os resultados não possibilitaram afirmar se as SNPs analisadas estariam relacionadas com a progressão da doença, sugerindo um papel irrelevante na infecção pelo HTLV-1, independentemente da origem genética da população. Porém, assim como enfatizado pelos próprios autores, é imprescindível que mais estudos em diferentes populações sejam realizados para confirmar esta hipótese e esclarecer o papel real de SNPs funcionais na infecção pelo HTLV-1.

A pesquisa de Rocamonde B, et al. (2021) analisou a participação da imunidade inata no desenvolvimento da HAM/TSP, demonstrando a ocorrência de alterações na capacidade de resposta das células inatas durante o estabelecimento da neurodegeneração. Observou-se, ainda, que no grupo composto por indivíduos com HAM/TSP, houve uma diminuição na resposta por IFN $\alpha$  e monócitos.

Uma das explicações para estes achados é, provavelmente, consequência do tratamento com corticosteroides. Entretanto, notou-se uma maior frequência de monócitos produzindo a citocina MIP-1 $\alpha$  e células dendríticas produzindo IL-12, além de haver maior responsividade das células NK produzindo IFN $\gamma$ .

No que tange à participação das células NK, Queiroz GAN, et al. (2019) observaram que a investigação do perfil fenotípico e dos marcadores funcionais das células NK em pacientes com HAM/TSP e em indivíduos assintomáticos com HTLV-1 revelam que a frequência de células NK + NKp30+ estavam significativamente diminuídas em pacientes com HAM/TSP em comparação com os controles, e as células NK não estimuladas

desses pacientes exibiam maior produção de marcadores citolíticos e funcionais. Tais descobertas oferecem *insights* cruciais sobre o papel das células NK na infecção pelo HTLV-1 e suas implicações na progressão da doença, abrindo caminho para potenciais terapias e intervenções direcionadas aos pacientes com HAM/TSP.

Santana BB, et al. (2021), ao investigar as associações dos perfis de expressão gênica e dos níveis de proteína da ANXA1 com o desenvolvimento de HAM/TSP, concluiu que a ANXA1 parece ser um novo biomarcador em potencial que, além da PVL, poderia contribuir para o acompanhamento de indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Além disso, os resultados do trabalho parecem sugerir um papel anti-inflamatório da ANXA1 na infecção por HTLV-1, o que, se confirmado, pode ser um neuroprotetor, uma vez que os pacientes com níveis mais altos dessa proteína poderiam controlar melhor o desenvolvimento de HAM/TSP.

O trabalho pioneiro feito por Gomes YCP, et al. (2022) associou a expressão da proteína chitotriosidase 1 (CHIT1) ao desenvolvimento de HAM/TSP. Após avaliar o perfil de proteína do LCR em um estudo de corte de pacientes com HTLV-1 AC e HAM/TSP com taxas distintas de progressão, demonstrou que os níveis de CHIT1 no LCR representam um biomarcador promissor para o prognóstico de HAM/TSP por estarem associados à velocidade de progressão da doença, tendo utilização ao discriminar pacientes com progressão rápida e pior prognóstico.

Além disso, como o CHIT1 desempenha um papel nas respostas pró-inflamatórias, observadas em outros distúrbios neurodegenerativos, o estudo aponta a necessidade de investigar se a expressão do CHIT1 por macrófagos infiltrados no SNC e/ou células micróglia residentes influencia o feedback regulatório positivo da neuroinflamação e reflete no aumento da neurodegeneração na HAM/TSP.

Outrossim, Caporali JFM, et al. (2018) avaliou a concordância e a confiabilidade do potencial miogênico evocado vestibular galvânico (VEMP-galvânico) como biomarcador em pacientes com hidropisia associada à doença de Ménière (HAM).

Com a participação de 96 indivíduos, o estudo utilizou um equipamento específico para estimulação e registro, e os resultados revelaram uma boa concordância e confiabilidade do VEMP-galvânico em pacientes com HAM. A repetibilidade do teste foi confirmada estatisticamente, indicando que este é um método confiável para avaliar pacientes com HAM, influenciando positivamente também o diagnóstico e a compreensão da doença de Ménière.

Na pesquisa feita por Assone T, et al. (2022), realizou-se um recrutamento de 110 pessoas que vivem com HTLV-1 e foi descoberto que a idade desses indivíduos pode interferir diretamente nos níveis sistêmicos de citocinas pró-inflamatórias, e o sexo biológico pode interferir no marcador inflamatório crônico GlycA (acetilação de glicoproteína) independente da carga proviral. Haja vista que a idade e o sexo são os principais determinantes da patogênese da HAM/TSP já que o início da doença geralmente ocorre após várias décadas e as mulheres são mais afetadas, dessa forma, a partir dos achados clínicos, pode-se inferir que citocinas sistêmicas e GlycA plasmática representam biomarcadores promissores no imunomonitoramento dos níveis de inflamação e da progressão da doença.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira concisa, vários biomarcadores mostraram-se promissores para a pesquisa sobre a infecção pelo HTLV-1 e sua relação com a paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). Destacam-se a CXCL10 e neopterin no líquido, que demonstraram forte capacidade de prever a progressão da HAM/TSP e a atividade da doença, bem como a CHIT1, que se associou à velocidade de progressão da doença e pode ser valiosa para estratificar pacientes. Além disso, a ANXA1, relacionada a um papel anti-inflamatório na infecção pelo HTLV-1, e os polimorfismos genéticos do receptor de neurotrofina p75 também apresentam potencial como biomarcadores. No entanto, é crucial ressaltar que a pesquisa nessa área continua a evoluir, e estudos com amostras maiores são necessários para confirmar a utilidade clínica destes biomarcadores, oferecendo perspectivas mais claras para o diagnóstico precoce e o manejo eficaz da infecção pelo HTLV-1 e HAM/TSP.

## REFERÊNCIAS

1. ASSONE T, et al. Systemic cytokines and GlycA discriminate disease status and predict corticosteroid response in HTLV-1-associated neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*, 2022; 19(1): 293.
2. BENENCIO P, et al. HLA-B\*35 as a new marker for susceptibility to human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in patients living in Argentina. *Retrovirology*, 2020; 17(1): 29.
3. CAMPOS KR. Estratégias de melhoria, expansão do diagnóstico e monitoramento das infecções por HTLV-1 e HTLV-2 nas coinfeções por HIV, HBV e HCV. Tese (Doutorado em Ciências) – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2020.
4. CAPORALI JFM, et al. Intrarater and interrater agreement and reliability of vestibular evoked myogenic potential triggered by galvanic vestibular stimulation (galvanic-VEMP) for HTLV-1 associated myelopathy testing. *PLoS one*, 2018; 13(9): e0204449.
5. DE ASSIS IM, et al. Análise dos níveis de carga proviral em portadores de HTLV-1 com diferentes condições de comprometimento neurológico. *Research, Society and Development*, 2021; 12(3): e22310313264-e22310313264.
6. DE SOUZA MC e GAGLIANI LH. HTLV-vírus linfotrópico humano: aspectos clínicos, epidemiológico, diagnóstico e controle da doença. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, 2021; 17(49): 132-155.
7. ENOSE-AKAHATA Y e JACOBSON S. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology*, 2019; 16: 1-14.
8. FLISTER GVS, et al. Prevalência de casos de HTLV entre doadores de sangue no Brasil: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023; 6(3): 11999-12010.
9. FREITAS NL, et al. Lessons from the Cerebrospinal Fluid Analysis of HTLV-1-Infected Individuals: Biomarkers of Inflammation for HAM/TSP Development. *Viruses*, 2022; 14(10): 2146.
10. GHOBADI MZ, et al. Decoding pathogenesis factors involved in the progression of ATLL or HAM/TSP after infection by HTLV-1 through a systems virology study. *Virology journal*, 2021; 18(1): 175.
11. GOMES YCP, et al. Chitotriosidase 1 in the cerebrospinal fluid as a putative biomarker for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) progression. *Frontiers in immunology*, 2022; 13: 949516.
12. IBAÑEZ VR, et al. Basic zipper protein (HBZ): biomarcador diagnóstico y de seguimiento de leucemia/linfoma T del adulto. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2023; 39(1).
13. LEAL FE, et al. Comprehensive Antiretroviral Restriction Factor Profiling Reveals the Evolutionary Imprint of the ex Vivo and in Vivo IFN- $\beta$  Response in HTLV-1-Associated Neuroinflammation. *Frontiers in microbiology*, 2018; 9: 985.
14. LIMA JE, et al. Protein Profile of Blood Monocytes is Altered in HTLV-1 Infected Patients: Implications for HAM/TSP Disease. *Scientific reports*, 2018; 8(1): 14354.
15. MOHANTY S e HARHAJ EW. Mechanisms of oncogenesis by HTLV-1 Tax. *Pathogens*, 2020; 9(7): 543.
16. NAITO T, et al. Distinct gene expression signatures induced by viral transactivators of different HTLV-1 subgroups that confer a different risk of HAM/TSP. *Retrovirology*, 2018; 15(1): 72.
17. NECO HVPC, et al. Mediators Go Together: High Production of CXCL9, CXCL10, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *AIDS research and human retroviruses*, 2017; 33(11): 1134-1139.
18. PEREIRA WA e MESQUITA EM. Vírus linfotrópico de células t humana (HTLV): doenças associadas e dificuldades no diagnóstico e tratamento. *Rev. Ciênc. Saúde*, 2015; 17(1): 40-46.
19. POIESZ BJ, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1980; 77: 7415-7419.
20. QUEIROZ GAN, et al. Functional capacity of natural killer cells in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients. *BMC infectious diseases*, 2019; 19(1): 433.
21. QUEIROZ MAF, et al. Association of the p75NTR Ser205Leu Polymorphism with Asymptomatic HTLV-1 Infection. *Viruses*, 2022; 14(6): 1175.
22. ROCAMONDE B, et al. Immunoprofiling of fresh HAM/TSP blood samples shows altered innate cell responsiveness. *PLoS neglected tropical diseases*, 2021; 15(11): e0009940.
23. ROSA DV, et al. Plasma and cerebrospinal fluid levels of cytokines as disease markers of neurologic manifestation in long-term HTLV-1 infected individuals. *Biomarkers in medicine*, 2018; 12(5): 447-454.
24. ROSADAS C, et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2021; 30(1): e2020605.



25. ROSADAS, C. et al. Neurofilament light in CSF and plasma is a marker of neuronal damage in HTLV-1–associated myelopathy and correlates with neuroinflammation. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2021, 8(6): e1090.
26. SAEIDI M, et al. XCL1, a serum biomarker in neurological diseases; HTLV-1-associated myelopathy and multiple sclerosis. *Microbial pathogenesis*, 2023; 174: 105962.
27. SAFFARI M, et al. Coevolution of HTLV-1-HBZ, Tax, and proviral load with host IRF-1 and CCNA-2 in HAM/TSP patients. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 2022; 103: 105337.
28. SANTANA BB, et al. Low Annexin A1 level in HTLV-1 infected patients is a potential biomarker for the clinical progression and diagnosis of HAM/TSP. *BMC infectious diseases*, 2021; 21(1): 219.
29. SANTOS GPM. Estudo de possíveis biomarcadores inflamatórios no plasma de indivíduos vivendo com HTLV-1. Trabalho de conclusão de curso - (Graduação) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Microbiologia, Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia, Rio de Janeiro, 2022.
30. SANTOS JLA. Infecção pelo HTLV-1 e progressão para HAM/TSP: contribuição de marcadores moleculares humanos e virais. Tese (Doutorado em Bioquímica e Biologia Molecular) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde – ICS, Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular, Salvador, 2021.
31. SANTOS TM. Identificação de biomarcadores transcricionais associados às principais manifestações clínicas da infecção pelo HTLV-1. Tese – (Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular), Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular, Salvador, 2020.
32. SATO T, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Frontiers in microbiology*, 2018; 9: 1651.
33. SCHIERHOUT G, et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020; 20(1): 133-143.
34. SCHOR D, et al. Lack of association between single-nucleotide polymorphisms of pro- and anti-inflammatory cytokines and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis development in patients from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC infectious diseases*, 2018; 18(1): 593.
35. SCHRIEFER A e CARVALHO EM. Biomarcadores em medicina. *Gazeta Médica da Bahia*, 2008; 78(1): 47-51.
36. SOUZA FDS, et al. Following the Clues: Usefulness of Biomarkers of Neuroinflammation and Neurodegeneration in the Investigation of HTLV-1-Associated Myelopathy Progression. *Frontiers in immunology*, 2021; 12: 737941.
37. TAKENOUCI N, et al. Expression of TSLC1 in patients with HAM/TSP. *Journal of neurovirology*, 2023; 26(3): 404-414.
38. TAMAKI K, et al. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Frontiers in microbiology*, 2019; 10: 2110.
39. TOVAR LLANOS V, et al. Mielopatía asociada con infección por HTLV-1: paraparesia espástica tropical. *Acta Neurológica Colombiana*, 2021; 37(1): 40-46.