

ESTUDO DO HTLV-1 COMO CAUSA DO SUBTIPO AGUDO DA LEUCEMIA DE CÉLULAS T NO ADULTO: MECANISMOS CARCINOGENÉTICOS

Alberto Leônidas Freire da Silva¹, Allisson Arthur Oliveira da Paixão², Gustavo Brito de Oliveira Lima², Rafaela do Carmo Gusmão², Adriana da Silva Miranda³

¹ Discente, Nutrição, Centro Universitário de Excelência, Vitória da Conquista (BA), Brasil;

² Discente, Biomedicina, Centro Universitário de Excelência, Vitória da Conquista (BA), Brasil.

³ Professora orientadora, Mestrado Profissional e Psicologia da Saúde, Docente, Centro Universitário de Excelência, Vitória da Conquista (BA), Brasil.

RESUMO

Esta revisão integrativa objetivou analisar as evidências científicas sobre biomarcadores associados ao HTLV-1 e à Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA), com foco em alterações moleculares, genéticas e imunológicas que possam contribuir para o diagnóstico precoce e avaliação prognóstica de pacientes com LLTA. Realizou-se busca integrativa resultando em 10 trabalhos publicados entre 2016-2025, incluindo artigos científicos, relatos de caso, dissertações e teses, com 70% das publicações concentradas entre 2021-2025, demonstrando a atualidade do tema. As evidências indicam que o HTLV-1 manipula a expressão de microRNAs celulares, especialmente da família let-7, para estabelecer latência e promover transformação maligna. Identificou-se o papel de polimorfismos genéticos, como o do IFN- λ 4 (rs8099917), que demonstrou efeito protetor contra progressão para HAM/TSP (OR=0,31, IC=0,105-0,961). Oligorribonucleotídeos sintéticos anti-miRNAs e antagonistas resistentes às nucleases apresentaram potencial terapêutico significativo para normalização da expressão de supressores tumorais em pacientes com LLTA. A revisão evidencia o potencial de abordagens multimodais combinando intervenções baseadas em microRNAs com terapias personalizadas fundamentadas no perfil genético do paciente. Apesar dos avanços, as limitações incluem o número reduzido de participantes nos estudos controlados e efeitos colaterais significativos. O perfil genético distinto de populações, como a maranhense, demanda protocolos de rastreio e abordagens clínicas personalizadas, reforçando a necessidade de integração entre a genômica e a terapêutica molecular para o manejo eficaz de pacientes infectados pelo HTLV-1.

PALAVRAS-CHAVE: HTLV-1; microRNAs; Imunoterapia; Transplante Alogênico; Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto; Paraparesia Espástica Tropical.

STUDY OF HTLV-1 AS A CAUSE OF THE ACUTE SUBTYPE OF ADULT T-CELL LEUKEMIA: CARCINOGENIC MECHANISMS

ABSTRACT

This systematic review aimed to analyze scientific evidence on biomarkers associated with HTLV-1 and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL), focusing on molecular, genetic, and immunological alterations that may contribute to early diagnosis and prognostic assessment of patients with ATLL. A systematic search was conducted, resulting in 10 works published between 2016-2025, including scientific articles, case reports, dissertations, and theses, with 70% of publications concentrated between 2021-2025, demonstrating the relevance of the topic. Evidence indicates that HTLV-1 manipulates the expression of cellular microRNAs, especially the let-7 family, to establish latency and promote malignant transformation. The role of genetic polymorphisms was identified, such as IFN- λ 4 (rs8099917), which demonstrated a protective effect against HAM/TSP progression (OR=0.31, CI=0.105-0.961). Synthetic anti-microRNA oligoribonucleotides and nuclease-resistant antagomirs showed significant therapeutic potential for normalizing the expression of tumor suppressors in patients with ATLL. The review highlights the potential of multimodal approaches combining microRNA-based interventions with personalized therapies based on the patient's genetic profile. Despite advances, limitations include the small number of participants in controlled studies and significant side effects. The distinct genetic profile of populations such as those from Maranhão demands customized screening protocols and clinical approaches, reinforcing the need for integration between genomics and molecular therapeutics for effective management of HTLV-1 infected patients.

Keywords: HTLV-1; microRNAs; Immunotherapy; Allogeneic Transplantation; Adult T-cell Leukemia/Lymphoma; Tropical Spastic Paraparesis.

1 INTRODUÇÃO

A homeostase é o estado de equilíbrio interno dos organismos vivos, garantido por uma série de eventos celulares e moleculares. Nesse contexto, o sistema de controle do ciclo celular é um dos mecanismos autorregulatórios que mantém a harmonia do meio, a taxa de proliferação e diferenciação é precisamente regulada por

genes específicos a fim de manter a população celular a níveis homeostáticos (Bogliolo, 2013).

A malignidade celular emerge quando há ruptura desse equilíbrio, caracterizando-se pela proliferação descontrolada e autônoma, invasão de tecidos adjacentes, comportamento agressivo, bloqueio da apoptose, angiogênese, aumento da motilidade celular e capacidade de gerar metástases - aspectos que definem uma neoplasia. Em contraste, processos hiperproliferativos benignos exibem semelhanças ao tecido normal, apresentam crescimento controlado sem invasão tecidual ou metástases, e raramente evoluem com complicações fatais (Dias *et al.*, 2018).

As leucemias representam neoplasias do tecido hematopoiético caracterizadas pela proliferação anormal de células sanguíneas que se disseminam inicialmente na medula óssea e, posteriormente, no sangue periférico. Estas apresentam subtipos distintos, com variações em aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos, sendo sua categorização essencial para o entendimento e manejo adequado da doença (Failace *et al.*, 2015; Bonavigo *et al.*, 2018).

O Linfoma/Leucemia de Células T do Adulto (LLTA) é classificado em subtipos específicos: quando se estabelece no sistema linfático, manifesta-se como linfoma (subtipo linfomatoso); quando acomete a medula óssea, apresenta-se nas formas leucêmicas (subtipos agudo, crônico ou latente). O subtipo agudo caracteriza-se como uma neoplasia particularmente grave e agressiva, com rápida progressão e prognóstico desfavorável, principalmente pela refratariedade às terapias convencionais. Esta forma apresenta alterações hematológicas expressivas, incluindo leucocitose com presença de linfócitos anômalos altamente polimórficos conhecidos como "flower cells". Para avaliação da extensão e agressividade clínica da doença, são fundamentais exames bioquímicos que mensuram parâmetros como lactato desidrogenase (LDH), albumina e cálcio séricos (Santos *et al.*, 2024; Silva, 2022; Valente, 2024).

O processo de oncogênese está associado a alterações estruturais no DNA que provocam impactos permanentes na informação genética. Estas mutações podem afetar genes associados à regulação do ciclo celular, comprometendo a normalidade dos processos de proliferação e diferenciação celular. Ocorre um acúmulo de alterações genéticas que favorecem a ativação de oncogenes e/ou inativação de genes supressores de tumor ou genes de estabilidade, comprometendo a capacidade de detectar e corrigir danos no material genético (Nelson *et al.*, 2014; Fumiã, 2015; Bonavigo *et al.*, 2018).

Os agentes oncogênicos que induzem estas alterações genéticas compreendem diversos fatores que podem ser classificados como físicos (radiação ionizante e trauma tecidual contínuo), químicos (substâncias carcinogênicas) ou biológicos (predisposição hereditária e microrganismos) (Dias *et al.*, 2018). Entre os agentes biológicos oncogênicos, o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) destaca-se como o agente etiológico da LLTA. Este retrovírus apresenta tropismo pelos linfócitos T CD4+ e possui duas fitas de RNA simples envoltas por um capsídeo icosaédrico e pelo envelope derivado da membrana da última célula infectada. Dentre os quatro subtipos virais conhecidos, o HTLV-1 possui a maior distribuição global, com estimativa de 15 a 20 milhões de indivíduos infectados e, devido ao seu potencial carcinogênico, constitui a variante de maior relevância clínica (Santos *et al.*, 2015).

Diante deste contexto, a presente pesquisa busca explorar, na literatura, os mecanismos moleculares específicos pelos quais o vírus HTLV-1 induz a transformação maligna em células T, e como a identificação de biomarcadores associados a este processo pode contribuir para o diagnóstico precoce, estratificação de risco e desenvolvimento de terapias direcionadas para a Leucemia de Células T do Adulto?

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL), estudo caracterizado pela análise de materiais científicos com o objetivo de adquirir informações baseadas em evidências sobre determinado tema e de atualizar o conhecimento à medida em que a ciência avança (Cavalcante *et al.* 2020).

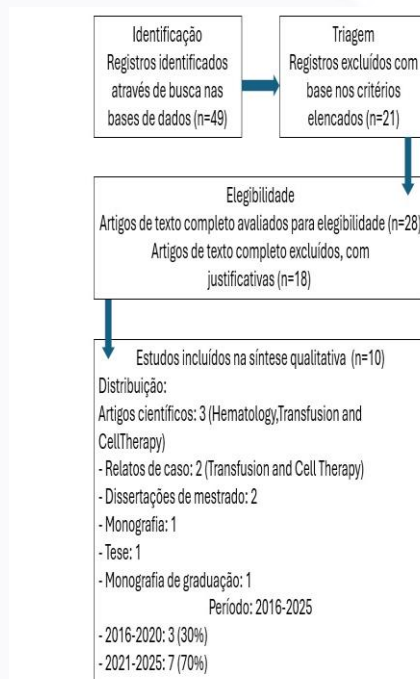
Para realização da coleta de dados, a busca ocorreu no período de junho a novembro de 2025 através de livros disponibilizados na biblioteca virtual ofertada pela instituição de ensino e na ferramenta do Google Acadêmico, por meio da combinação de termos indexados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Os descritores foram cruzados dentro de cada base de dados utilizando o operador booleano AND: "HTLV" and "Carcinogênese" and "Leucemia" and "Células T" and "Adulto". Considerando a relevância do estudo da fisiopatologia e dos parâmetros laboratoriais do LLTA e da infecção pelo HTLV-1, foi utilizado a estratégia PICo, no qual P: população; I: fenômeno; C: Resultados. Para esta pesquisa foi atribuído P: pacientes infectados pelo HTLV-1; I: Ação oncogênica do vírus; O: Desenvolvimento do subtipo agudo do LLTA com alterações bioquímicas e dismorfismo celular.

Para a realização da RIL utilizou-se a seguinte questão norteadora: Quais mecanismos estão envolvidos no desenvolvimento neoplásico do subtipo agudo do LLTA e quais são os principais parâmetros laboratoriais para diagnóstico e prognósticos? A seleção dos artigos que orientaram a pesquisa foi baseada nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Inicialmente, selecionou-se título para verificar a adequação do objeto de pesquisa, publicações entre 2015 e 2025, sua disponibilidade online e o texto completo em inglês ou português. Foram excluídos os textos repetitivos incompletos que não respondiam às questões norteadoras. Quanto aos critérios de inclusão foram considerados: a) artigos originais, artigos reflexivos, livros, revisões de literatura, relatos de experiência disponíveis na íntegra, manuais de saúde, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso; b) idioma português ou inglês; c) disponíveis gratuitamente nas bases de dados. E como critérios de exclusão: cartilhas, resumos simples, artigos publicados em anais de eventos, cartas, editoriais, artigos duplicados, e fora da série temporal preestabelecida para a revisão.

Foram identificados inicialmente 52 artigos potencialmente relevantes. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia, 10 estudos.

Figura 1 – Diagrama de prisma



Fonte: Elaborado pelos autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados para compor o corpus do presente estudo 10 trabalhos (**Quadro 1**). Os artigos selecionados contemplaram o período de publicação de 2016 a 2025, o que demonstra a atualidade do tema pesquisado, com maior concentração das publicações nos últimos anos de 2021-2025, ou seja, 70% do material analisado. Quanto à tipologia das publicações, observou-se uma diversidade no material selecionado: 3 artigos científicos publicados na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2 relatos de caso também publicados no periódico *Transfusion and Cell Therapy*, 2 dissertações de mestrado, 1 monografia, 1 tese e 1 monografia de graduação.

As publicações abordam diferentes aspectos relacionados ao tema central, que incluíram: análise de expressão de marcadores celulares específicos (CD7), papel da proteína viral HBZ na oncogênese, relatos de manifestações clínicas da leucemia/linfoma de células T associada ao HTLV-1, polimorfismos genéticos tanto virais (gene TAX) quanto do hospedeiro (IFN-lambda 4, KIR e HLA-C), além de estudos sobre biomarcadores prognósticos e microRNAs como marcadores oncogênicos. A análise preliminar dos títulos e características dos artigos selecionados evidencia uma abordagem multifacetada do tema, que contempla desde aspectos moleculares da oncogênese mediada pelo HTLV-1 até aplicações clínicas e potenciais biomarcadores

diagnósticos, que proporciona uma visão abrangente dos mecanismos envolvidos na patogênese da Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto.

Quadro 1 – Artigos selecionados para a revisão integrativa da literatura.

Título do trabalho	Autores	Revista	Principais Resultados
Análise do padrão de expressão do marcador para o receptor de células t β 1 e CD7 por citometria de fluxo em população celular de linfócitos T CD4+ de portadores assintomáticos do vírus linfotrópico de células-T humano do tipo 1	Barros <i>et al.</i> (2025)	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Os resultados demonstraram uma clara diminuição na expressão de CD7 quando comparado entre os três grupos. A relação da expressão de TRBC1+/TRBC1- nas células T CD4+ no grupo 3 foi de (0,64).
Avaliação da proteína HBZ no desenvolvimento da leucemia/linfoma de células T do adulto: uma revisão sistemática	Rocha & Barreto (2018)	Saúde.com	Os dados sugerem que essa proteína HBZ pode ser um bom alvo terapêutico no controle da LLTA.
Linfoma/leucemia de células T do adulto associado ao HTLV: relato de caso	Navrrina <i>et al.</i> (2021)	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Caso de Linfoma não- Hodgkin com marcadores imunohistoquímicos CD3+; CD4+; CD2+; CD25-; TCRBF1+ e Ki67 40%, compatível de linfoma/leucemia de células T do adulto associado ao HTLV, cursando com hipercalcemia de malignidade.
Leucemia/linfoma de células T do adulto em mãe e filha infectadas pelo HTLV	Ferraz <i>et al.</i> (2023)	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Caso 1- LPM, feminina, 25 anos, apresentou em julho de 2021 aumento de linfonodo em região axilar esquerda, seguido do aparecimento de novas adenomegalias em regiões cervical, axilar e inguinal, associado a sintomas B. Caso 2: FBP, 45 anos, feminina, mãe da paciente LPM (caso 1), sabidamente portadora de infecção por HTLV-1 desde o diagnóstico da filha. Iniciou quadro de linfonodomegalias difusas e grande lesão expansiva em região retroperitoneal, de 20 x 9,8 x 9,6 cm, que causou suboclusão intestinal em fevereiro de 2023.
Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLLI) -	Mattos <i>et al.</i> (2023)	Hematology, Transfusion	O caso relatado mostra a semelhança da doença com outras neoplasias linfoproliferativas, dado isso, ressalta-se a importância do

relacionada a infecção por HTLV-1: relato de caso		and Cell Therapy	diagnóstico e tratamento precoce, mesmo com baixas taxas de sobrevida. A relação com HTLV-1 evidencia a importância da prevenção na transmissão do vírus, e também da investigação sorológica, uma vez que no Brasil, é subdiagnosticado, piorando os desfechos dos casos.
Mecanismos de oncogênese do human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) na leucemia/linfoma de células T do adulto	Souza (2015)	Monografia de especialização	Apesar da maioria dos indivíduos portadores do HTLV-1 permanecer assintomática por toda a vida, verifica-se que aqueles que manifestam a doença neoplásica, apresentam uma alta taxa de letalidade, com um tempo de sobrevida médio de poucos anos.
Identificação de biomarcadores transcricionais associados às principais manifestações clínicas da infecção pelo HTLV-1	Santos (2021)	Dissertação de mestrado	-Nenhum micro-RNA foi considerado diferencialmente expresso, com os parâmetros adotados, no grupo de indivíduos com HAM/TSP ou ASS. No entanto, dois micro-RNAs de alta confiabilidade foram considerados altamente desregulados no grupo de indivíduos com ATLL, o hsa-mir-21, que parece estar diretamente envolvido no desenvolvimento da doença e o hsa-mir-6840, que ainda apresenta funções desconhecidas, sendo adequados para serem utilizados como biomarcadores para ATLL.
Polimorfismo do gene TAX e seus elementos responsivos no genoma proviral do vírus t-linfotrópico humano do tipo 1 (HTLV-1): análise em portadores assintomáticos e sintomáticos do Estado do Maranhão	Arraes (2025)	Dissertação de mestrado	Os achados deste estudo reforçam a importância da condução de pesquisas sobre o HTLV-1 no estado do Maranhão, uma região endêmica para essa infecção negligenciada. Ao evidenciar a presença de polimorfismos e casos sintomáticos, dados inéditos aqui apresentados, o trabalho expõe a necessidade urgente de ampliar as investigações científicas e desenvolver políticas públicas voltadas à detecção, monitoramento e cuidado dessa população.
Associação dos polimorfismos de IFN-lambda 4, KIR e HLA-C em pacientes vivendo com HTLV-1	Santos (2016)	Tese de doutorado	Esse modelo estudado explica 8% dos fatores de progressão e de proteção para HAM/TSP. Aponta também para o entendimento da patogênese da mielopatia como uma forma de oferecer marcadores de valor prognóstico importantes

			para o manejo clínico, além de contribuir para o achado de novas intervenções terapêuticas no futuro.
A utilização dos microRNAs como marcadores oncogênicos	Brito (2022)	Monografia	Os resultados obtidos demonstram que tanto suas baixas como altas taxas de expressão de microRNA podem ser usadas como marcadores para alterações e possíveis processos de oncogênese. Sua ação supressora pode ser modulada para auxiliar na inibição de certas mutações que por conseguinte irão desacelerar o processo de formação da neoplasia.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.1 Alterações na expressão de CD7 e relação TRBC1+/TRBC1- na infecção por HTLV-1

A análise da expressão de CD7 corrobora a literatura ao demonstrar uma diminuição progressiva deste marcador em estágios avançados da infecção por HTLV-1 e em pacientes com ATLL. Os resultados evidenciaram uma clara redução na expressão de CD7 na comparação entre os três grupos analisados. Foi verificado que a relação da expressão TRBC1+/TRBC1- nas células T CD4+ no grupo 3 foi de 0,64, valor consistente com estudos anteriores que demonstraram uma relação média de 0,75 em indivíduos saudáveis (Barros *et al.* 2025). A diminuição progressiva da expressão de CD7 já foi observada nos estágios avançados da infecção por HTLV-1 e em pacientes com LLTA encontra respaldo no estudo de Baba *et al.* (2008) que demonstrou alterações significativas no perfil transcricional de células T CD4+ em pacientes com HAM/TSP. De acordo com este estudo, a desregulação na transcrição gênica leva à expressão aumentada de genes relacionados à ativação, proliferação e apoptose nas células T infectadas, incluindo a modulação de marcadores de superfície celular como o CD7. Esta modulação negativa pode estar relacionada à evasão imunológica e à clonalidade anormal das células infectadas, facilitando sua persistência e expansão. Adicionalmente, enquanto os achados do presente trabalho focaram nas alterações da relação TRBC1+/TRBC1-, Tattermusch e colaboradores identificaram 542 genes diferencialmente expressos entre pacientes e controles, revelando uma desregulação abrangente de módulos funcionais que podem contribuir para a

progressão da doença, incluindo os relacionados à apresentação de antígenos, adesão celular e transdução de sinal - mecanismos que potencialmente afetam a expressão de marcadores de superfície como o CD7.

3.2 Papel das proteínas virais Tax e HBZ na patogênese da ATLL

A patogênese da ATLL é multifatorial, dependendo criticamente da expressão gênica viral e da condição imunológica do hospedeiro. As proteínas virais Tax e HBZ desempenham papéis complementares neste processo: enquanto Tax induz proliferação contínua das células infectadas, HBZ inibe a expressão viral, dificultando o reconhecimento imunológico. Pesquisas recentes têm esclarecido o papel crucial da oncoproteína Tax no desenvolvimento da ATLL através de múltiplos mecanismos: ativação de vias de sobrevivência celular, inibição de checkpoints do ciclo celular, comprometimento dos sistemas de reparo do DNA e indução da expressão de microRNAs com potencial oncogênico nas células hospedeiras (Santos, 2020; Rocha, 2018; Silva, 2015).

A complexa interação entre as proteínas virais Tax e HBZ na patogênese da ATLL é corroborada pelo estudo de Kogure *et al.* (2023), que identifica uma nova dimensão desta relação através da regulação da expressão de THEMIS (Thymocyte-Expressed Molecule Involved in Selection). Este trabalho revela que, além das vias clássicas de oncogênese, o HTLV-1 subverte o desenvolvimento e a diferenciação das células T por meio de alterações significativas no eixo TCR-THEMIS, uma proteína adaptadora crucial para a sinalização e seleção tímica de células T CD4+. Os autores demonstraram que a expressão de THEMIS está significativamente reduzida em células infectadas pelo HTLV-1 e em amostras de pacientes com ATLL, estabelecendo uma correlação inversa entre os níveis de THEMIS e a carga proviral. Esta supressão é mediada por Tax através da inibição da atividade transcricional do promotor de THEMIS, enquanto HBZ exerce um efeito menos pronunciado. Funcionalmente, a diminuição de THEMIS resulta em respostas aberrantes à estimulação do TCR e comprometimento da diferenciação de células T, potencialmente contribuindo para a transformação maligna através de mecanismos distintos daqueles previamente descritos, como a desregulação de microRNAs oncogênicos e a manipulação de vias de sobrevivência celular.

3.3 Relato de caso clínico de LLTA associada ao HTLV-1

O trabalho desenvolvido por Navrrina *et al.* (2021) relata um caso clínico de linfoma/leucemia de células T do adulto (LLTA) associado ao HTLV-1 em paciente masculino de 39 anos, usuário de tabaco e drogas ilícitas, que apresentou perda ponderal significativa, febre vespertina persistente e linfonodomegalias generalizadas. Os achados laboratoriais revelaram níveis elevados de cálcio iônico (6,1) e lactato desidrogenase (622), além de sorologia positiva para HTLV. Os exames de imagem evidenciaram linfonodomegalias disseminadas, incluindo cadeias cervicais, mediastinais, abdominais e inguinais. O diagnóstico foi confirmado por biópsia inguinal que demonstrou proliferação linfóide atípica compatível com linfoma não-Hodgkin de células T, apresentando marcadores imunohistoquímicos característicos (CD3+, CD4+, CD2+, TCRBF1+) e índice proliferativo Ki67 de 40%. O estadiamento completo, incluindo PET-CT, caracterizou doença em estágio avançado (IVb) com presença de massa bulky cervical bilateral e infiltração óssea. O paciente foi submetido a protocolo quimioterápico CHOEP por 6 ciclos, obtendo remissão, sendo posteriormente encaminhado para transplante de medula óssea. Este caso ilustra a apresentação clínica agressiva da LLTA, ressaltando a importância do diagnóstico precoce do HTLV-1 e do manejo terapêutico adequado desta neoplasia de prognóstico desfavorável. O caso relatado exemplifica a apresentação clássica e agressiva da Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA) associada ao HTLV-1, caracterizada por manifestações sistêmicas como linfonodomegalias disseminadas, hipercalcemia e elevação de lactato desidrogenase. A apresentação em estágio avançado (IVB) é consistente com a literatura, que reporta diagnóstico tardio em 60-80% dos casos, frequentemente devido à ausência de rastreamento sistemático para HTLV-1 em populações de risco (Matutes, 2007). O perfil imunofenotípico identificado (CD3+, CD4+, CD2+, TCRBF1+) alinha-se com os marcadores característicos descritos por Malpica *et al.* (2018), embora a negatividade para CD25 difira do padrão mais comumente encontrado, no qual 75-90% dos casos expressam este marcador associado à ativação de células T e à resposta a IL-2. A hipercalcemia de malignidade, presente neste paciente, representa um dos marcadores prognósticos desfavoráveis mais consistentes da LLTA, ocorrendo em aproximadamente 70% dos casos da forma aguda e estando associada à produção aumentada de proteínas relacionadas ao paratormônio (PTHrP) e à superexpressão de RANKL pelas células tumorais (Bangham *et al.*, 2019). O tratamento instituído com o protocolo CHOEP seguido de consolidação com transplante de medula óssea em primeira remissão está em consonância com as recomendações atuais para pacientes jovens com doença agressiva, estratégia que, segundo Cook *et al.* (2019), pode

proporcionar sobrevida livre de progressão em 5 anos de até 33%, comparada a apenas 10-15% com quimioterapia convencional isolada.

3.4 Transmissão vertical do HTLV-1 e relato de casos familiares

Outro aspecto analisado neste estudo de revisão foi a associação entre a raridade da ATLL entre portadores do HTLV-1 – apenas 4-5% desenvolvem a doença, e destes, somente 20-25% - e a evolução para a forma linfomatosa, apresentado no relato de dois casos excepcionais da mesma patologia na forma linfomatosa em mãe e filha. O trabalho de Ferraz *et al.* (2023), evidencia também as vias de infecção vertical e lactação. A transmissão vertical do HTLV-1, segundo os autores, ocorre principalmente por meio da amamentação, constituindo a via mais importante de disseminação do vírus em áreas endêmicas. Durante a lactação, células infectadas presentes no leite materno (principalmente linfócitos) são transferidas ao lactente, com taxas de transmissão que variam de 15% a 25% em mães soropositivas que amamentam. A transmissão transplacentária é menos frequente (ocorrendo em aproximadamente 5% dos casos), embora também seja possível durante o parto através do contato com sangue materno infectado. Estudos demonstram que a interrupção da amamentação em mães infectadas reduz significativamente a transmissão vertical, constituindo a principal estratégia preventiva. Por este motivo, o rastreamento sorológico pré-natal e a contra-indicação da amamentação para mães HTLV-1 positivas são medidas essenciais em programas de saúde pública, especialmente em regiões com alta prevalência da infecção (Oliveira *et al.*, 2001). Este cenário reforça a importância do acompanhamento sistemático dos pacientes infectados, que poderia ter evitado o diagnóstico tardio e o desfecho fatal.

3.5 Marcadores bioquímicos associados a mal prognóstico

O perfil epidemiológico da paciente diagnosticada com ATLL na forma aguda corresponde ao padrão descrito na literatura, com predomínio no sexo feminino e ocorrência na sexta década de vida. A classificação seguiu os critérios de Shimoyama, com confirmação diagnóstica por teste positivo para HTLV-1, imunofenotipagem de sangue periférico e presença de linfócitos T anômalos (células em flor). A manifestação neurológica de paresia em membros inferiores, além de associada à infecção por HTLV-1, tipicamente apresenta-se de forma assimétrica e com liberação piramidal. Foram identificados indicadores de prognóstico desfavorável, como elevação da

desidrogenase lática e do cálcio sérico, sendo importante o diagnóstico diferencial com outras doenças linfoproliferativas crônicas (Mattos *et al.*, 2023).

3.6 Genes hub específicos nas diferentes manifestações clínicas da infecção por HTLV-1 e terapias-alvo

Foram identificados genes hub específicos para os diferentes status clínicos: em ATLL, destacaram-se CUL3 e genes da família KLHL (via de ubiquitinação) e SOCS3 (via JAK-STAT); em HAM/TSP, genes da via do spliceossomo; e em portadores assintomáticos, genes relacionados ao ciclo celular (CDC20, CCNB1, CDK1 e genes da família CKS), que interagem com GDEs formando redes de interação. Estes genes hub representam potenciais alvos terapêuticos pela sua relevância na estruturação da rede de genes desregulados (Santos, 2020).

O estudo de Wang e Iha (2023) estabeleceu uma conexão entre os perfis de expressão gênica de linfócitos de sangue periférico de pacientes com Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL) e a suscetibilidade à ferroptose, identificando 46 genes diferencialmente expressos (DEGs) relacionados à ferroptose e 26 DEGs relacionados à autofagia em células de ATLL através da análise bioinformática do conjunto de dados GSE33615. Esta pesquisa corrobora e expande significativamente os achados anteriores sobre genes hub específicos para diferentes manifestações clínicas associadas ao HTLV-1 relatados por Santos (2020), pois revela que genes como CUL3, membros da família KLHL e SOCS3 não apenas funcionam como componentes estruturais em redes de interação gênica, mas também modulam diretamente a suscetibilidade das células leucêmicas à morte celular dependente de ferro. A análise de Wang e Iha demonstra como genes da via JAK-STAT e ubiquitinação em ATLL, da via do spliceossomo em HAM/TSP, e relacionados ao ciclo celular em portadores assintomáticos, além de organizarem redes de interação com genes diferencialmente expressos, também participam de processos metabólicos que podem ser explorados terapeuticamente, particularmente no contexto da ferroptose. O estudo vai além da caracterização genômica ao identificar compostos com potencial para induzir ferroptose seletivamente em células ATLL (incluindo inibidores de HDAC, EGFR e HSP90), oferecendo uma abordagem translacional que vincula as assinaturas moleculares específicas das manifestações clínicas do HTLV-1 a estratégias terapêuticas direcionadas, potencialmente capazes de superar os mecanismos de resistência frequentemente observados nesta neoplasia agressiva, representando assim um avanço significativo tanto no entendimento da patogênese da ATLL quanto

no desenvolvimento de novas opções de tratamento baseadas em vulnerabilidades metabólicas específicas.

Substâncias com potencial para modular a expressão de microRNAs estão sendo investigadas como possíveis abordagens terapêuticas, como é descrito no trabalho de Brito (2022), com resultados promissores em modelos experimentais, como a supressão da expressão de miRNAs em ratos através da infusão venosa de antagomirs – oligonucleotídeos conjugados com colesterol contendo sequências complementares a miRNAs específicos (Brito, 2022). De fato, os microRNAs, especialmente a família let-7, são elementos-chave na patogênese do HTLV-1, atuando como reguladores da expressão gênica viral e da resposta imune do hospedeiro. A família de microRNAs let-7, produzida pelo organismo humano, regula a expressão de diferentes formas do oncogene RAS e atua como supressor tumoral, sendo capaz de inibir a proliferação celular quando expressa em níveis adequados. Esta característica sugere possibilidades terapêuticas baseadas na modulação de miRNAs para tratamento do câncer, visando restabelecer suas concentrações normais. Uma estratégia promissora envolve a complementação com oligorribonucleotídeos sintéticos anti-miRNAs que, ao ligarem-se aos RNAm-alvo, reduzem sua disponibilidade, exercendo atividade antitumoral (Monteiro, 2013).

Um outro estudo analisado, de Wang et al. (2015), também aborda sobre como o HTLV manipula a expressão de microRNAs celulares para estabelecer latência, evadir o sistema imunológico e promover a transformação maligna através da desregulação de genes supressores tumorais e vias de controle do ciclo celular. A família let-7, ao regular o oncogene RAS e atuar como supressor tumoral, representa um mecanismo molecular frequentemente comprometido durante a infecção por HTLV-1, sugerindo que intervenções terapêuticas baseadas em oligorribonucleotídeos sintéticos anti-miRNAs e antagomirs poderiam restaurar o equilíbrio molecular alterado pela infecção viral. Estas estratégias, particularmente utilizando antagomirs resistentes às nucleases celulares, oferecem uma abordagem promissora para o tratamento da LLTA, potencialmente interrompendo sua progressão através da normalização da expressão de supressores tumorais regulados por microRNAs (Wang et al. 2025).

O trabalho de Padilha e Holanda (2021) sobre possíveis alvos para terapias direcionadas anti-HTLV complementa e contextualiza os achados de Wang et al. (2015, 2025) sobre a manipulação da expressão de microRNAs pelo HTLV-1. Por meio de uma revisão bibliográfica abrangente (1995-2020), este estudo identificou três abordagens promissoras: microRNAs, imunoterapia e transplante alogênico. Especificamente em

relação aos microRNAs, a revisão corrobora os achados de Wang sobre o papel da família let-7 na regulação do oncogene RAS e sua função como supressor tumoral. As estratégias terapêuticas baseadas em oligorribonucleotídeos sintéticos anti-miRNAs e antagomirs resistentes às nucleases celulares, mencionadas por Wang, representam uma das vertentes investigadas por Padilha, que demonstrou potencial para restaurar o equilíbrio molecular alterado pela infecção viral. Entretanto, como apontado em sua discussão, estas abordagens ainda enfrentam limitações importantes, incluindo o número reduzido de participantes em estudos controlados e a presença de efeitos colaterais significativos. Apesar dessas limitações, a conclusão de Padilha reforça o potencial destas três estratégias terapêuticas como alvos promissores para futuros tratamentos contra o HTLV-1, complementando as observações de Wang sobre a possibilidade de interromper a progressão da LLTA através da normalização da expressão de supressores tumorais regulados por microRNAs.

Além disso, a caracterização de polimorfismos em sequências de HTLV-1 provenientes de portadores maranhenses descrito por Arraes (2025) constitui um avanço significativo nos estudos regionais sobre o vírus. Os resultados da pesquisa realizada neste trabalho indicam que tanto os TREs quanto o gene tax apresentam polimorfismos que podem influenciar a transcrição viral e as funções da proteína Tax, potencialmente afetando a progressão da infecção. Adicionalmente, a identificação de dois portadores com sintomas de HAM evidencia a necessidade de maior atenção à sintomatologia frequentemente negligenciada na abordagem clínica desses pacientes.

Outros achados, como de Magaret *et al.* (2016), sobre associações entre variantes genéticas HLA/KIR e a severidade da infecção por HSV-2 oferecem importantes paralelos para a compreensão dos polimorfismos do HTLV-1 em portadores maranhenses. O estudo demonstrou que alelos específicos de HLA (como HLA-A01, HLA-C12) e interações epistáticas entre KIR e HLA influenciam significativamente os desfechos clínicos da infecção por HSV-2, com a heterozigosidade de HLA conferindo proteção contra manifestações graves.

De forma análoga, os polimorfismos identificados nos TREs e no gene tax do HTLV-1 provavelmente modulam a patogênese viral através de mecanismos semelhantes. Isto sugere que, além dos polimorfismos virais, variações no background genético dos hospedeiros devem ser consideradas ao estudar a progressão para HAM/TSP ou LLTA, particularmente em populações com perfil genético distinto como a maranhense, onde a caracterização destes fatores pode fundamentar protocolos de rastreio e abordagem clínica personalizados. A análise estatística multivariada

demonstrou associação de risco para HAM/TSP com LPA ($p=0,001$) e idade ($p=0,019$), enquanto o polimorfismo do IFN- $\lambda 4$ no rs8099917 apresentou-se como fator protetor no modelo recessivo ($OR=0,31$, $IC=0,105-0,961$). Este modelo explica 8% dos fatores de progressão e proteção para HAM/TSP, contribuindo para a compreensão dos mecanismos subjacentes a esta manifestação (Santos, 2016).

Enquanto os estudos de microRNAs focam na manipulação pós-infecção do ambiente celular pelo HTLV-1, a identificação de variantes genéticas protetoras ou de risco, como o polimorfismo do IFN- $\lambda 4$ (Santos, 2016), oferece uma perspectiva complementar sobre a susceptibilidade à progressão da doença. A integração destas duas linhas de pesquisa sugere que uma abordagem terapêutica ideal poderia combinar estratégias direcionadas aos microRNAs desregulados pelo vírus com intervenções personalizadas baseadas no perfil genético do paciente. Particularmente, o modelo que explica 8% dos fatores de progressão para HAM/TSP indica que, embora significativo, este representa apenas uma fração dos mecanismos envolvidos, reforçando a necessidade de abordagens multimodais que incluam a modulação de microRNAs, como proposto nos estudos de antagomirs resistentes às nucleases celulares, especialmente em populações geneticamente diversas como a maranhense (Prates *et al.*, 2021).

A análise integrativa dos estudos apresentados permite identificar um painel de marcadores moleculares com potencial aplicação diagnóstica e prognóstica na LLTA associada ao HTLV-1. Destacam-se como marcadores primários a diminuição progressiva da expressão de CD7 e a alteração na relação TRBC1+/TRBC1- em células T CD4+ (0,64 versus 0,75 em indivíduos saudáveis), que podem servir como indicadores de progressão da doença. Além destes, identificamos marcadores genômicos específicos para cada manifestação clínica: em LLTA, CUL3 e genes da família KLHL (via de ubiquitinação) e SOCS3 (via JAK-STAT); em HAM/TSP, genes da via do spliceossomo; e em portadores assintomáticos, genes relacionados ao ciclo celular (CDC20, CCNB1, CDK1). A recente descoberta da relação entre LLTA e ferroptose revelou novos biomarcadores potenciais, incluindo genes como IFNG, IL1B, MAPK8, SMAD7 e ZEB1 (ferroptosis drivers) e CDKN1A, STAT3 e MUC1 (ferroptosis suppressors), cuja expressão diferencial poderia indicar suscetibilidade à progressão da doença. Os polimorfismos nos TREs e no gene tax do HTLV-1, juntamente com variantes genéticas do hospedeiro como o polimorfismo do IFN- $\lambda 4$ (rs8099917), constituem marcadores genéticos promissores para avaliação de risco. Por fim, micro RNAs da família let-7, que regulam o oncogene RAS, emergem como biomarcadores não invasivos potencialmente detectáveis em fluidos corporais. A integração destes

marcadores em um painel diagnóstico multiparamétrico poderia revolucionar a detecção precoce e a estratificação de risco em pacientes infectados pelo HTLV-1, possibilitando intervenções terapêuticas personalizadas e melhorando significativamente o prognóstico desta neoplasia agressiva.

Quadro 2 - Principais marcadores moleculares identificados em pacientes com LLTA

Tipo de marcador	Descrição	Relevância diagnóstica	Referência
Imunológicos	Diminuição progressiva de CD7	Indicador de progressão da doença	Ferraz et al. (2023) Matos et al. (2023)
Celular	Alteração na relação TRBC1+/TRBC1- (0,64)	Diferencia de indivíduos saudáveis (0,75)	Matos et al. (2023)
Genômico	Expressão de CUL3, genes da família KLHL e SOCS3 (via JAK-STAT)	Específico para LLTA, potencial alvo terapêutico	Santos (2020) Wang e Iha (2023)
Relacionado a ferroptose	Expressão de IFNG, IL1B, MAPK8, SMAD7, ZEB1, (drivers) e CDKN1A, STAT3, MUC1 (suppressors)	Potencial preditor de resposta a terapias indutoras de ferroptose	Wang e Iha (2023)
Polimorfismos virais	Variações nos TREs e gene tax do HTLV-1	Influência na transcrição viral e na progressão para LLTA	Arraes (2025)
Polimorfismo do hospedeiro	IFN- λ 4 no rs8099917 (modelo recessivo, OR=0,31, IC=0,105-0,961)	Fator protetor para HAM/TSP (não para LLTA), preditor de progressão	Magaret et al. (2016) Arraes (2025)
Epigenético	microRNAs da família let-7	Regulação do oncogene RAS, potencial biomarcador circulante e alvo terapêutico	Monteiro (2013) Brito (2022) Wang et al. (2015)
Bioquímico	Elevação da desidrogenase láctica e do cálcio sérico	Indicador de prognóstico desfavorável em LLTA	Santos (2016) Matos et al. (2023)

Fonte: Elaborado pelo autor. Nota: LLTA = Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto; TREs = Elementos Responsivos à Tax.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho evidencia a complexidade molecular da infecção por HTLV-1 e sua progressão para manifestações clínicas como LLTA e HAM/TSP, que destaca a identificação de biomarcadores específicos e vias metabólicas desreguladas em cada condição. A caracterização de marcadores como CD7, TRBC1+/TRBC1-, genes hub relacionados à ferroptose e autofagia, polimorfismos virais e do hospedeiro, e microRNAs regulatórios abre caminho para avanços diagnósticos e terapêuticos significativos.

A descoberta da associação entre LLTA e suscetibilidade à ferroptose representa uma inovação com potencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, especialmente através de compostos como inibidores de HDAC, EGFR e HSP90. Apesar dos progressos alcançados, o tamanho amostral limitado dos estudos e a heterogeneidade genética das populações analisadas indicam a necessidade de investigações adicionais com coortes ampliadas e diversificadas. Futuros esforços devem concentrar-se na validação clínica destes marcadores, no aprimoramento de técnicas de diagnóstico molecular acessíveis, e no desenvolvimento de terapias direcionadas que explorem as vulnerabilidades metabólicas específicas das células infectadas pelo HTLV-1, visando melhorar o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes afetados por esta condição ainda negligenciada.

REFERÊNCIAS

ARRAES, Vinicius Olegario Mesquita. POLIMORFISMO DO GENE tax e SEUS ELEMENTOS RESPONSIVOS NO GENOMA PROVIRAL DO VÍRUS T LINFOTRÓPICO HUMANO DO TIPO 1 (HTLV-1): ANÁLISE EM PORTADORES ASSINTOMÁTICOS E SINTOMÁTICOS DO ESTADO DO MARANHÃO. 2025. 123 f. Dissertação (Mestrado) - **Curso de Ciências Biológicas e da Saúde**, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2025. Acesso 05 de nov. de 2025.

BABA, Masanori; OKAMOTO, Mika; HAMASAKI, Takayuki; HORAI, Sawako; WANG, Xin; ITO, Yuji; SUDA, Yasuo; ARIMA, Naomichi. Highly Enhanced Expression of CD70 on Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Carrying T-Cell Lines and Adult T-Cell Leukemia Cells. **Journal Of Virology**, [S.L.], v. 82, n. 8, p. 3843-3852, 15 abr. 2008. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.02013-07>.

BANDEIRA, L.; PUGA, M.; MOTTA-CASTRO, A. Infecção pelo HTLV. Campo Grande: Editora UFMS, 2021. Disponível em: <https://l1nq.com/JUUvC> Acesso em: 03 jun. 2025.

BITTENCOURT, A.; FARRÉ, L. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 83. n. 4, p. 351 - 359, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/WG343WtDCBwyTM8fKZVKsjz/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 29 ago. 2025.

- BOGLIOLO, L.; FILHO, G. Patologia geral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- BONAVIGO, A. G. *et al.* Comparação entre o diagnóstico citogenético e por biologia molecular das leucemias mieloides crônicas (LMC): uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*, v. 50, n. 2, p. 47, 2018. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/10/RBAC-2018502-Supl-2-revista-completa.pdf#page=48>. Acesso em: 11 out. 2025.
- BARROS, Pdl; CAVALCANTE, Jb; PEREIRA, J; LAGE, Ladpc; REICHERT, Co; MARQUES, Ks; GUIMARÃES, Gs; JOFRE, Df; CULLER, Hf. ANÁLISE DO PADRÃO DE EXPRESSÃO DO MARCADOR PARA O RECEPTOR DE CÉLULAS T B 1 E CD7 POR CITOMETRIA DE FLUXO EM POPULAÇÃO CELULAR DE LINFÓCITOS T CD4+ DE PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS-T HUMANO DO TIPO 1. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 47, p. 104315, out. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2025.104315>. Acesso 05 de nov. de 2025.
- BRITO, Edicleide dos Santos. **A UTILIZAÇÃO DOS MICRORNA'S COMO MARCADORES ONCOGÊNICOS**. 2022. 31 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, União Metropolitana de União e Cultura- Unime, Lauro de Freitas, 2022. <https://l1nq.com/bLYKH> Acesso 05 de nov. de 2025.
- CAVALCANTE, L. T. C.; OLIVEIRA, A. A. S. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. **Psicologia em revista**, v. 26, n. 1, p. 83–102, 2020. Disponível em: <https://saber.unioeste.br/index.php/linguaseletras/article/download/13193/10642>. Acesso em: 11 out. 2025
- COOK, Lucy B M; TAYLOR, Graham P. HTLV-1: the silent impact revealed. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 12-14, jan. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30432-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30432-3).
- DIAS, P.; ALMEIDA, V. Bases Fisiopatológicas e Recursos Diagnósticos Aplicados à Oncologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527734141/>. Acesso em 02 set. 2025
- FAILACE, R. FERNANDES, F. Hemograma: manual de interpretação. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582712290/>. Acesso em: 05 set. 2025.
- FERRAZ, G; SIQUEIRA, T; VASSALO, J; SOARES, S; A MONERAT,; CARDOSO, Y; NEVES, D; GONZAGA, Y; MERCANTE, D; NUCCI, F. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO EM MÃE E FILHA INFECTADAS PELO HTLV. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 45, p. 360-361, out. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.692>. Acesso 05 de nov. de 2025.
- FUMIÃ, H. Um modelo multiescala para carcinogênese. Tese (doutorado em física) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Herman-Fumia/publication/370924959_A_multiscale_model_of_carcinogenesis/links/6469451bc9802f2f72eba891/A-multiscale-model-of-carcinogenesis.pdf. Acesso em 30 ago. 2025.

KOGURE, Yasunori; KATAOKA, Keisuke. Clinical and therapeutic significance of genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Leukemia Research**, [S.L.], v. 151, p. 107676, abr. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2025.107676>.

MAGARET, A; DONG, L; JOHN, M; A MALLAL, S; JAMES, I; WARREN, T; GAUDIERI, S; KOELLE, D M; A WALD,. HLA Class I and II alleles, heterozygosity and HLA-KIR interactions are associated with rates of genital HSV shedding and lesions. **Genes & Immunity**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 412-418, 17 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2016.42>. Acesso em 30 ago. 2025.

MALPICA, Luis; PIMENTEL, Agustin; REIS, Isildinha M.; GOTUZZO, Eduardo; LEKAKIS, Lazaros; KOMANDURI, Krishna; HARRINGTON, Thomas; BARBER, Glen N.; RAMOS, Juan C.. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. **Blood Advances**, [S.L.], v. 2, n. 6, p. 607-620, 15 mar. 2018. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011106>.

MATTOS, Abgf; AMPULICANO,; RODRIGUES, Bc; COELHO, Csf; ROSA, Clb; COMPARINI, Cjf; BRANCO, Dsm; SILVA, Sgae; WC JUNIOR,. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL) - RELACIONADA A INFECÇÃO POR HTLV-1: relato de caso. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 45, p. 167-168, out. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.369>. Acesso 05 de nov. de 2025.

MATUTES, E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. **Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 60, n. 12, p. 1373-1377, 27 nov. 2007. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2007.052456> . Acesso 05 de nov. de 2025.

NAVRRINA-TRINDADE, M; JÖLIO-BALESTRIN, V; FIANCO-VALENTI, F; XAUSA-BOSAK, V; CÉSPEDES-GURSKI, F; SILVA-SANTOS, M; BEUST-AMADOR, G; BRUM-LAMAISSON, D; LAKS, D. LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULAS T DO ADULTO ASSOCIADO AO HTLV: relato de caso. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 43, p. 91-92, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.156>. Acesso 05 de nov. de 2025.

PADILHA, Marcos Daniel Mendes; HOLANDA, Gustavo Moraes. POSSÍVEIS ALVOS PARA TERAPIAS DIRECIONADAS ANTI-HTLV. **Infectologia: bases epidemiológicas e clínicas**, [S.L.], p. 118-128, 2021. Editora Científica Digital. <http://dx.doi.org/10.37885/201102222>.

POMBO-DE-OLIVEIRA, Maria do Socorro; ALMEIDA, Daniela Palheiro Mendes de. O Impacto dos Fatores de Riscos na Gênese das Neoplasias Pediátricas: esforços de prevenção primária são necessários. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 327-345, 3 fev. 2025. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC). <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2025v71n1.4937>. Acesso 05 de nov. de 2025.

PRATES, Gabriela; ASSONE, Tatiane; CORRAL, Marcelo; BALDASSIN, Maíra P.M.; MITIKO, Tatiane; SALES, Flávia C. Silva; HAZIOT, Michel E.; SMID, Jerusa; FONSECA, Luiz A.M.; GONÇALVES, Fernanda de Toledo. Prognosis Markers for Monitoring HTLV-1 Neurologic Disease. **Neurology Clinical Practice**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 134-140, abr. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/cpj.0000000000000866>.

ROCHA, Caroline; BARRETO, Fernanda. AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA HBZ NO DESENVOLVIMENTO DA LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO: uma revisão sistemática. **Saúde.Com**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 327-345, 20 dez. 2018. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia/Edicoes UESB. <http://dx.doi.org/10.22481/rsc.v14i4.4445>. Acesso 05 de nov. de 2025.

SANTOS, Tatiane Assone dos. Associação dos polimorfismos de IFN-lambda 4, KIR e HLA-C em pacientes vivendo com HTLV-1. **Digital Library Usp**, [S.L.], p. 325-335, jan. 2016. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/t.99.2017.tde-24012017-082140>. Acesso 05 de nov. de 2025.

SANTOS, Thiago Mendonça dos. **IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES TRANSCRICIONAIS ASSOCIADOS ÀS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO HTLV-1**. 2020. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado, Bioquímica e Biologia Molecular., Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2020. Disponível em: <https://sl1nk.com/QKUrM>. Acesso 05 de nov. de 2025

SANTOS, W.; LIMA, F.; SANTOS, R. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto: características clínicas e prognóstico. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, n. 4, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924008101?via%3Dihub>. Acesso em: 29 ago. 2025.

SILVA, Eliane de Matos. **Mecanismos de oncogênese do human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) na leucemia/linfoma de células T do adulto**. 2015. 78 f. Monografia (Especialização) - Curso de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015. Acesso 05 de nov. de 2025.

WANG, Ling; LI, Guangyu; YAO, Zhi Q.; MOORMAN, Jonathan P.; NING, Shunbin. MicroRNA regulation of viral immunity, latency, and carcinogenesis of selected tumor viruses and HIV. **Reviews In Medical Virology**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 320-341, 10 ago. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1850>. Acesso 05 de nov. de 2025.

WANG, Yu; IHA, Hidekatsu. The Novel Link between Gene Expression Profiles of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Patients' Peripheral Blood Lymphocytes and Ferroptosis Susceptibility. **Genes**, [S.L.], v. 14, n. 11, p. 2005, 27 out. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/genes14112005>. Acesso 05 de nov. de 2025.