مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۹، شماره ۶، شهریور ۱۴۰۱ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

برهمکنش سلول – ویروس لنفوتروپیک سلول T نوع I (HTLV-1) در پیشرفت لوکمی/ لنفوم سلول‌های T بالغین: جنبه‌های مولکولی لکوموژنسیس

ملیحه نادری: دانشجوی دکتری تخصصی میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

سمیه طالبی: دکتری تخصصی میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

آسیه بایزن: کارشناس میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

ندا یوسفی نوجوکامبری: دانشجوی دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

سجاد یزدان ستاد: دکتری تخصصی میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران (* نویسنده مسئول)
sajjad.yazdansetad@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: بیماری لوکمی/ لنفوم سلول T بزرگ سالان (ATLL) نوعی بدخیمی سلول‌های T تهاجمی می‌با شد که پس از عفونت مزمن طولانی مدت با ویروس نوع ۱ لنفوتروپیک سلول‌های T (HTLV-1) ایجاد می شود. سالانه ۱۰ تا ۲۰ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا می‌شوند و علی‌رغم میزان بالای عفونت، تنها ۵-۲ درصد افراد آلوده به HTLV-1 به ATLL مبتلا می‌شوند. سه راه اصلی برای انتقال ویروس اثبات شده است: (الف) انتقال مادر به فرزند از طریق شیر دادن، (ب) انتقال جنسی و عمدتاً از مرد به زن و (ج) اجزای سلولی خون. مطالعه حاضر، با هدف بررسی پیشرفت‌های صورت گرفته در طول ۳۰ سال گذشته در شناخت عفونت HTLV-1، همانند سازی، بیان ژن‌های بیماریزایی، تغییر شکل سلول متاثر از فعالیت ویروس و نیز روش‌های درمانی، پیشگیری از عفونت ویروس و لنفوم–لوکمی سلول‌های T انجام شده است.

روش کار: تدوین مطالعه مروری سیستماتیک حاضر، بر اساس استراتژی جستجوی پیشرفته و استاندارد واژگان کلیدی شامل Leukemia، Lymphoma، ATLL، HTLV-1 و لکوموژنسیس در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Springer، Scopus، Medline، Google Scholar، Science Direct و Web of Science انجام گردید.

نتیجه‌گیری: علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در شیمی‌درمانی، پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک آلوژنیک (alloHSCT) و درمان‌های حمایتی، پیش‌آگاهی بیماران مبتلا به ATLL یکی از ضعیف‌ترین پیش‌آگاهی‌ها در بین بدخیمی‌های هماتولوژیکی می‌با شد. غربالگری پیش از تولد برای HTLV-1 باید در نواحی اندمیک با ارائه اطلاعات و م شاوره دقیق به کار گرفته شود و از طرفی توسعه و تکامل یک واکسن ایمن و مؤثر می‌تواند یک ابزار مهم در حفاظت ناقلین در برابر ATLL باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه علوم پزشکی گلستان

کلیدواژه‌ها
لوکمی، لنفوم، ATLL، HTLV-1، انتقال جنسی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۴
تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۶/۰۵

شیوه استناد به این مقاله:
Naderi M, Talebi S, Buyzan A, Yousefi Nojookambari N, Yazdansetad S. The Interaction of Cell-Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) in the Development of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: The Molecular Aspects of Leukemogenesis. Razi J Med Sci. 2022;29(6):25-37.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

Razi Journal of Medical Sciences. 2022;29(6):25-37. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

The Interaction of Cell-Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) in the Development of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: The Molecular Aspects of Leukemogenesis

Malihe Naderi: PhD Candidate of Microbiology, Department of Microbiology and Microbial Biotechnology, Faculty of life Science and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran, & Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
Somayeh Talebi: PhD of Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Asiye Buyzan: BSc of Microbiology, Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
Neda Yousefi Nojookambari: PhD Candidate of Medical Bacteriology, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Sajjad Yazdansetad: PhD of Microbiology, Laboratory Sciences Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
(*Corresponding author) sajjad.yazdansetad@gmail.com

Abstract

Background & Aims: Adult T-cell leukemia (ATLL) is a type of invasive T-cell malignancy that develops after a long-term chronic infection with the lymphotropic T-cell virus type 1 (HTLV-1). The disease typically produces skin lesions of variable kinds, some of which can be similar to Sezary lesions; hypercalcemia with lytic lesions of bones; lymphadenopathy; diagnostic morphology of leukemic cells with lobulated nuclei; and an extremely aggressive clinical course. ATLL also almost always involves the mature CD4+ T-cells. Also, HTLV-1 causes other diseases and mild immune deficiency even in the absence of malignancy besides ATLL. These include the fatal neurologic disease tropical spastic paraparesis (now known as HTLV-associated myelopathy), uveitis and iritis, peripheral neuropathies, and arthritis. All of these diseases could be autoimmune, but their exact mechanisms are not yet known. HTLV-1 was the first human retrovirus to be discovered and it was isolated in 1980 from a cell line of a cutaneous T-lymphocyte lymphoma. HTLV-1 has an ancient origin in the form of simian T-cell leukemia virus 1, different strains of which can be found in African and Asian primates. The virus is not found in American primates. The HTLV-1 virus has a single strand of RNA for its genome and primarily targets the T-cells of the immune system. Phylogenetic analyses have led to the naming of four major types of HTLV-1, each with its own geographic focal areas: Cosmopolitan subtype A (endemic in Japan and found in the Caribbean, Central, and South America, North and West Africa, as well as the Middle East); Central African subtype B; Australia-Melanesian subtype C; and Central African/Pygmies subtype D. Subtype C is the most divergent of the four subtypes, likely reflecting the opportunity for evolution in geographically isolated areas of the Pacific. Antibody tests developed to detect the immunological response to infection with HTLV-1 have been used to investigate the population distribution of infection, modes of transmission, and associations with other diseases. As with other human retroviruses, including most notably HIV, the presence of antibodies in a person is understood to be synonymous with infection, and is lifelong. HTLV-1 infection is a neglected disease despite affecting around 15 million people worldwide and it is the causative agent for two diseases such as adult T-cell leukemia and HTLV-1 associated myelopathy / tropical spastic paraparesis. Simultaneous infection by HTLV-I and the etiology of their pathogenic and disease outcomes have become a global health matter over the past 10 years. Three main methods of virus transmission have been confirmed: 1- mother-to-child transmission: Mother-to-child transmission can be produced through the placenta, perinatally that are uncommon, or by breastfeeding. Nonetheless, evidence suggests that most cases of mother-to-child transmission are produced by ingestion of breast milk. Cell-free virions are not usually detected in breast milk, thus transmission by infected cells is much more plausible. In fact, different types of cells that are found in breast milk such as lymphocytes, macrophages, and epithelial cells of mammary glands can be susceptible to HTLV-1 infection. 2- sexual transmission, mainly from man to woman: Few studies are done about the most frequently affected gender. The initial studies suggested that female to male transmission of HTLV-1 was much more frequent than male to female transmission, but later studies have shown that this difference is not as significant as previously thought, and male to the female transmission could play a more important role. Sexual transmission requires entry through a mucosal barrier, the virus could

Keywords
Leukemia,
Lymphoma,
ATLL,
HTLV-1,
Sexual Transmission

Received: 25/06/2022
Published: 27/08/2022

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

be transmitted through damaged or infected mucosa or transcytosis across epithelial cells. Consequently, male to female transmission is more efficient in cases of men with a history of penile sores or ulcers. However, the semen also contains several cells that could be infected by HTLV-1, such as CD4+ T-cells, macrophages, and dendritic cells that can have a role in sexual transmission. Regarding female to male transmission, in women infected by HTLV-1, infected cells have been frequently detected in cervical inflammatory secretions and cervix carcinoma. Some of the data obtained studying other retroviruses have been extrapolated to HTLV-1. However, not all this information can be faithfully extrapolated to HTLV, and therefore, further investigations are needed to achieve more accurate data. 3- blood cell components: Blood transmission can occur by transfusion of whole blood or cellular blood products and in the context of needle sharing among intravenous drug users. In the case of blood transmission, passing across a mucosal barrier is not needed, and infected cells can transmit the virus directly by cell-to-cell transmission or by cell-free transmission to dendritic cells. As we saw previously with other routes of transmission, cell to cell transmission is also the most effective way to transmit the virus by blood. A study that compared viral transmission following transfusion of plasma from individuals with different human retroviruses showed that seroconversion occurred in 89% of the individuals who received plasma from HIV-1 infected individuals, but in none of those who received plasma from HTLV-1 or HTLV-2 infected individuals. Several studies suggest that individuals who acquire HTLV-1 by blood are more prone to develop inflammatory disorders, while individuals who acquire the virus during breastfeeding are more likely to develop T cell malignancies. In addition to some factors that can modify this likelihood, such as the age of infection, amount of virus, and immune response, this implies that the mechanism of infection could affect different cell populations and it could be a determinant to develop an inflammatory disease or cancer. A person can be infected with HTLV-I by direct contact with certain body fluids from an infected person. Its prevalence greatly varies in different regions of the world and even in different communities within one restricted region. The virus tends to remain in families due to its routes of transmission. Therefore, the vertical mitotic transmission plays an important role in the persistence of HTLV-I infection. Complex retroviruses such as the HTLVs have an extra gene or several extra genes, but these genes are not oncogenes and cannot be found in normal cellular DNA. The extra gene or genes may cause growth promotion and/or increase of genetic instability. In HTLV-1, the Tax causes growth promotion and increases genetic instability. Mathematical modeling of within-host viral infection has witnessed significant development. Tax-expressing HTLV-infected cells proliferate faster than susceptible CD4+ T cells and silent HTLV-infected cells. This leads to an increase in proviral load. In HTLV-I infection, CTLs also play an effective role in controlling the infection. CTLs can recognize and kill the Tax-expressing HTLV-infected cells moreover, they can reduce the proviral load. Since there is no available antiviral, treatments that can completely eliminate HTLV-I from the body, then this virus, can lead to fatal diseases. HTLV-I is a retrovirus that infects the susceptible CD4+ T cell and destroys its functions. The aim of this study was to evaluate the progress made over the last 30 years in the recognition of HTLV-1 infection, cloning, gene expression, and its resulting cell transformation, as well as methods to prevent human T-cell lymphotropic virus infection and cellular lymphoma/leukemia T cells.

Methods: Systematically, we searched PubMed, Google Scholar, Scopus, and Science Direct databases using the following keywords: Leukemia, Lymphoma, ATLL, HTLV-1, and transmission.

Conclusion: HTLV- infections are considered a neglected disease nowadays, and despite recent advances in chemotherapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), and supportive care, the prognosis of patients with ATLL is one of the weakest among hematologic malignancies. Prenatal screening for HTLV-1 should be performed in endemic areas with accurate information and advice. The development of a safe and effective vaccine can be an important tool in protecting vectors against ATLL. As a result, research to avoid infection and associated diseases focused on the development of effective treatments or vaccines against the virus is needed. In this article, we provide a comprehensive overview of recently uncovered information on the molecular basis of leukemogenesis in ATLL and HTLV diseases.

Conflicts of interest: None
Funding: Golestan University of Medical Sciences

Cite this article as:

Naderi M, Talebi S, Buyzan A, Yousefi Nojookambari N, Yazdansetad S. The Interaction of Cell-Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) in the Development of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: The Molecular Aspects of Leukemogenesis. Razi J Med Sci. 2022;29(6):25-37.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

مقدمه

ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) یا اولین رتروویروس شناخته شده در انسان از جنس دلتا رتروویروس و از زیرخانواده ارتورتروویرده می‌باشد. این ویروس در سال ۱۹۸۱-۱۹۸۰ از طریق آنالیز سلول‌های T حاصل از بیماران مبتلا به لوسمی سلول T (ATL) شناسایی شد (۱). با وجود بهترین درمان‌های موجود، پیش‌آگاهی ATLL یکی از بدترین انواع در میان بدخیمی های هماتولوژیکی باقی مانده و هیچ واکسن پیشگیری کننده‌ای بر علیه HTLV-1 در حال حاضر وجود ندارد؛ بنابراین جلوگیری از انتقال HTLV-1 یک استراتژی مهم در پیشگیری از ATLL می‌باشد. از طرف دیگر، انتقال این ویروس را می‌توان از طریق جلوگیری از انتقال عمودی (انتقال مادر به فرزند)، انتقال افقی (از طریق تماس با مایعات بدن، خون کامل و یا اجزای خون) و جلوگیری از طریق انتقال جنسی کاهش داد (۲). اگر چه نقش ویروس HTLV-1 در ایجاد بدخیمی‌های خون شناخته شده است با این حال، مطالعات متعدد اپیدمیولوژیکی و مولکولی نشان می‌دهند که عفونت ویروسی به تنهایی برای ایجاد این بدخیمی‌ها کافی نیست و به احتمال زیاد عوامل دیگری نیز در توسعه این عفونت‌ها دخیل هستند. مطالعه حاضر در درجه اول به همه‌گیرشناسی ویروس HTLV-1 تمرکز کرده و سپس برهمکنش‌های سلول‌های میزبان با HTLV-1 را با رویکردهای مولکولی در پیشبرد لوکمی-لنفوم سلول‌های T بالغین و در ادامه درمان‌های رایج را بحث کرده است.

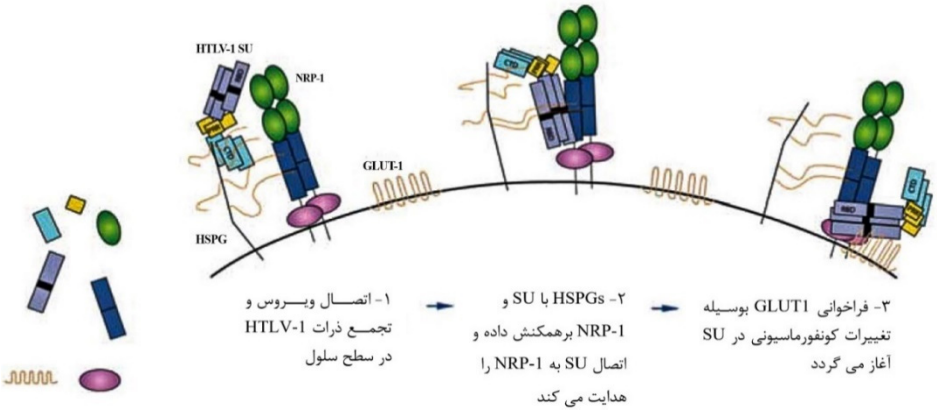
عفونت HTLV-1

اپیدمیولوژی: تقریباً ۲۰-۱۵ میلیون نفر در سراسر جهان به ویروس HTLV-1 آلوده هستند (۳ و ۴). در میان افراد آلوده به HTLV-1، در ۲ تا ۵ درصد افراد پس از گذشت یک دوره زمانی طولانی در حدود ۳۰ تا ۶۰ سال، ATLL توسعه می‌یابد؛ بنابراین تنها سهم کوچکی از ناقلین HTLV-1 پس از یک دوره کمون طولانی ATLL را ایجاد می‌کنند. تقریباً ۹۰٪ از افراد آلوده بدون علامت هستند و ممکن است که سال‌ها تشخیص داده نشده باقی بمانند و همین امر منجر به انتقال گسترده ویروس به افراد می‌شود (۴). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که جنوب غربی ژاپن، بخش‌هایی از آفریقا، جزایر کارائیب، مرکز و جنوب آمریکا نواحی اندمیک بیماری می‌باشند (۵ و ۶). بعضی از گزارش‌ها نیز حاکی از آن است که ATLL در ژاپن در افرادی رخ می‌دهد که عمدتاً در دهه پنجم زندگی خود قرار دارند (۷)، در حالیکه در برخی نقاط از جمله جامائیکا و برزیلی این بیماری در دهه چهارم زندگی بروز پیدا می‌کند. این امر نشان می‌دهد که فاکتورهای ایمونولوژیکی یا فاکتورهای ژنتیکی میزبان می‌تواند در پاتوژنز ATLL نقش داشته باشند (۸ و ۹). ATLL معمولاً مرتبط با اکتساب عفونت از طریق شیردهی است؛ در صورتیکه پاراپارزی انقباضی استوایی (Tropical spastic paraparesis) و میلوپاتی وابسته به HTLV-1 (HTLV-1 associated myelopathy) عمدتاً با اکتساب عفونت از طریق انتقال خون مرتبط است (۱۰).

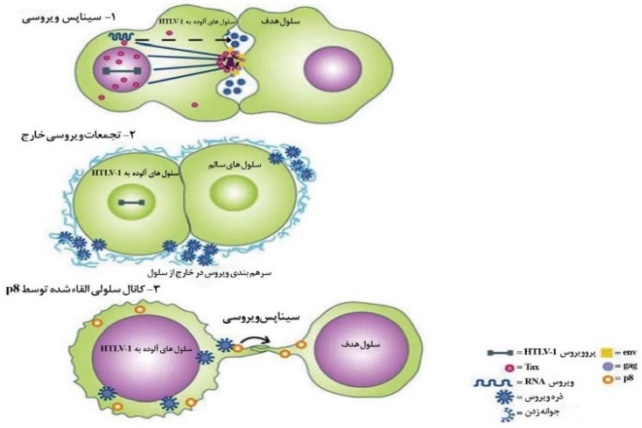
مکانیسم‌های انتقال HTLV-1

تروپیسم و گیرنده ها: در داخل بدن، ویروس HTLV-1 در درجه نخست در لنفوسیت‌های CD_4^+ T و CD_8^+ (۸) و بندرت در سایر انواع سلولی نظیر مونوسیت ها، سلول‌های اندوتلیال، میلوئید و سلول دندریتیک پلاسماسیتوئید (۱۳-۱۱)، سلول‌های اجدادی خونساز CD_{34}^+ (۱۶-۱۴) یافت می‌شوند. سلول دندریتیک (DC) ممکن است نقش مهمی در انتقال داشته باشند. سه پروتئین در سطح سلول شناسایی شده‌اند که در ورود HTLV-1 به سلول دخالت دارند: انتقال دهنده گلوکز ۱ (Glucose transporter 1)، نوروپیلین-۱ (Neuropilin-1) و پروتئوگلیکان هپاران سولفات (Heparan sulfate proteoglycans) (۱۷). در ابتدا، زیرواحد سطحی (SU) گلیکوپروتئین پوششی کد شده توسط ویروس با کمپلکس پروتئوگلیکان هپاران سولفات/نوروپیلین-۱ برهمکنش می‌دهد. در مرحله بعد، این برهمکنش‌ها موجب تغییرات کونفورماسیونی SU شده که در نتیجهٔ آن SU به GLUT1 متصل می‌گردد و در نهایت با وقوع ادغام غشایی امکان ورود ویروس به داخل سلول هدف فراهم می‌شود (شکل ۱) (۱۸ و ۱۹).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]



شکل ۱– یک مدل چندگیرنده‌ای برای ورود HTLV-1 به سلول. پروتئوگلیکان هپاران سولفات (HSPG)، زیرواحد گلیکوپروتئینی پوشش ویروس (SU)، نوروپیلین-۱ (NRP-1)، انتقال دهنده گلوکز ۱ (GLUT1)، دمین انتهای- C (CTD)، دمین اتصال به گیرنده (RBD)، ناحیه غنی از پرولین (PRR). این شکل در سال ۲۰۱۲ به تقلید از طرح جونز و همکاران تغییر یافته است (۱۷).



شکل ۲– مکانیسم‌های انتقال سلول به سلول HTLV-1. این شکل به تقلید از طراحی یوساناگا و ماتسوکا تغییر یافته است.

همانندسازی ویروس

در سطح سلولی، HTLV-1 از طریق دو مسیر اصلی منتقل می شود: از طریق تماس سلول به سلول (انتقال افقی) و از طریق گسترش کلونال سلول‌های آلوده به HTLV-1 (انتقال عمودی) (۲۰).

انتقال سلول به سلول: سه مکانیسم اصلی برای انتقال سلول به سلول HTLV-1 در نظر گرفته شده است (شکل ۲): در مکانیسم نخست، ایگاکورا و همکاران در سال ۲۰۰۳ شکل‌گیری یک "سیناپس ویروسی" (تشکیل یافته از مولکول‌های ویروس و سلول) در نقطه تماس بین سلول آلوده به HTLV-1 و سلول پذیرنده هدف را نشان دادند (۲۱). در مکانیسم دوم، پایس- کوریا و همکاران تو ضیح دادند که زمانی که سلول‌های آلوده به HTLV-1 به سلول های غیرآلوده متصل می‌شوند ذرات ویروسی موجود در تجمعات ویروسی خارج سلولی به سطح سلول‌های هدف منتقل می شوند که منجر به عفونت می‌گردد (۲۲). در مکانیسم سوم، فرانچینی و همکاران اخیرا نشان دادند که HTLV-1 یک پروتئین (p12I) را در ناحیه pX خود کد می‌کند. این پروتئین تماس و ادغام سلول T را تقویت می‌کند؛ و انتقال سلول به سلول HTLV-1 را از طریق القاء شکل‌گیری کانال‌های سلولی افزایش می‌دهد (۲۳ و ۲۴).

گسترش کلونال: پایداری ژنتیکی بالای این ویروس

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

(و سایر دلتارتروویروس‌ها) به دلیل همانند سازی آن در داخل بدن از طریق "گسترش کلونال سلول‌های آلوده" می‌باشد (۲۵) و بجای استفاده از سیستم رونویسی معکوس مستعد-خطا به عنوان یک پرووِیروس ادغام شده در ژنوم میزبان تکثیر می‌شود. آنالیزهای متوالی جایگاه‌های ادغامی تایید کرده‌اند که تکثیر سلول‌های آلوده به HTLV-1 بصورت کلونال و مداوم می‌باشد. دلتارتروویرس یک فرآیند دو مرحله‌ای دارد که شامل یک فاز اولیه (عفونت-پریمو) و یک فاز انتقال از رونویسی معکوس، پیش از ایجاد پاسخ ایمنی و پس از آن تکثیر مداوم سلول‌های آلوده از طریق گسترش کلونال می‌باشد (۲۶).

بیان ویروسی

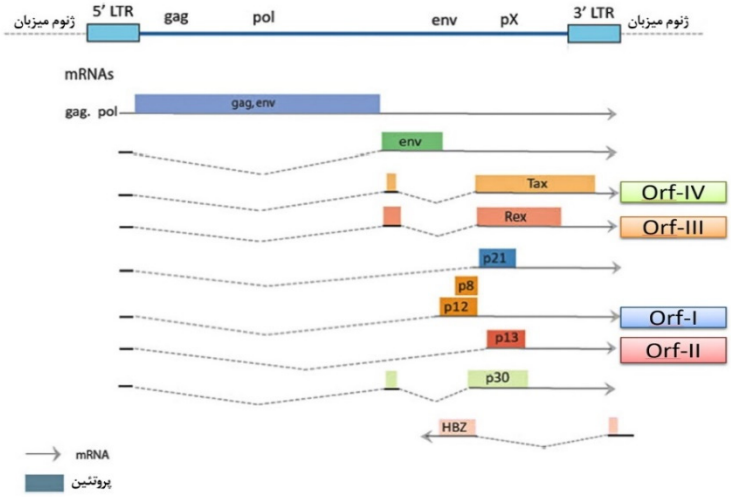
همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، ژنوم پرووِیروسی HTLV-1 شامل ژن‌های ساختاری و غیرساختاری رتروویروسی می‌باشد. ژن‌های ویروسی gag، pro، pol و env در دو انتها به توالی‌های تکراری طویل ختم می شوند و ناحیه‌ای موسوم به pX حاوی چهار چارچوب خواندن باز بین ژن env و 3′LTR قرار دارد. Orf-I پروتئین p12I را تولید می‌کند که می‌تواند از طریق پروتئولایتیک در انتهای آمینو بریده شده و پروتئین p8I را ایجاد کند. Orf-II منجر به تولید پروتئین‌های p13II و p30II می‌شود. Orf-III و Orf-IV به‌ترتیب پروتئین‌های Rex و Tax را کد می‌کنند؛ و یک RNA آنتی‌سنس رونویسی شده از 3′ LTR پروتئین اصلی زیپ‌دار لوسینی HTLV-1 (HBZ: HTLV-1 basic leucine zipper factor) را ایجاد می‌کند (۱۰ و ۲۷).

بیان Tax و سرنوشت سلول‌های آلوده به HTLV-1:

پاتوژنز ATLL به‌طور کامل شناخته نشده است. مطالعات گسترده‌ای نشان داده‌اند که فعال کننده ترانس/فعال کننده رونویسی HTLV-1 (Tax) نقش حیاتی در انتقال سلول‌های آلوده به ویروس ایفا می‌کند. بیان انکوپروتئین ویروسی Tax برای نامیرا کردن سلول‌های T (۲۸) و القاء ترموژنز در مدل‌های موشی کافی است (۲۳ و ۲۹ و ۳۰).

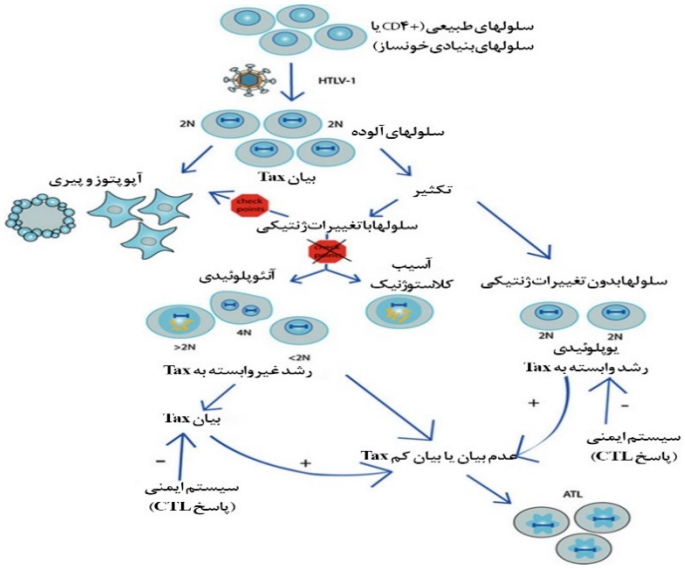
در طول ۲۵ سال گذشته، داده‌های حاصل از آزمایشگاه‌های متعدد تا حدی مشخص کرده‌اند که چگونه Tax به رشد سلول‌های آلوده به HTLV-1 کمک می‌کند و چگونه این انکوپروتئین ویروسی باعث تجمع صدمات DNA می‌گردد و چگونه در طول ترانسفورماسیون سلول طبیعی به سلول لوسمی نقاط کنترل چرخه سلولی را مهار می‌کند (شکل ۴).

Tax و آپوپتوز: بیان Tax باعث تحریک آپوپتوز از طریق فعالیت بر روی فاکتورهایی نظیر p53 و NF-kB



شکل ۳- ژنوم پرووِیروسی HTLV-1 بیان انواع ترانسکریپتوم‌های اسپلاسینگ شده و کد کننده و چارچوب‌های خواندن باز (ORFs) را نشان می‌دهد. این شکل به تقلید از طراحی ماتسوکا و جینگ تغییر یافته است (۱۰).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]



شکل ۴- فرآیند چند–مرحله ای که منجر به ترانسفورماسیون سلول‌های خونساز طبیعی به سلول‌های ATL می‌شود. بر اساس این طرح، تصور می‌شود که لوکموژنز ATL توسط Tax القاء می‌شود. این شکل به تقلید از طرح ماتسوکا و جینگ تغییر یافته است (۱۰).

(۱۰ و ۲۳و۳۱) و پیری (۳۵-۳۲) نیز می‌شود. سلول‌ها، بسته به وضعیت خود، می‌توانند به این سیگنال تکثیری از طریق رشد یا انجام آپوپتوز/ پیری پاسخ دهند. از آنجایی که در داخل بدن، عفونت HTLV-1 در نهایت در بعضی افراد منجر به لوکموژنز و تکثیر سلول T می‌شود، بدیهی است که در این افراد اثر غالب Tax پیش-تکثیری و ضد آپوپتوز می‌باشد (۳۵و۳۶). Tax از طریق افزایش گونه‌های اکسیژن فعال (۳۴) و یا از طریق مهار عملکرد p53 در نقطه کنترل آسیب مستقیم به DNA را بوجود می‌آورد (۳۷).

دو مکانیسم اصلی برای توضیح ممانعت از عملکرد p53 بواسطه Tax فرض شده است. مدل اول رقابت p53 و Tax برای اتصال به پروتئین کمک‌فعال‌کنندهٔ رونویسی متصل شونده به CREB (CBP)/P300 (۳۸) و مدل دوم فعالسازی NF-κB بواسطه Tax برای غیرفعال سازی p53 (۳۹).

NF-κB اساسا در اکثر سلول‌های توموری فعال می‌باشد و سرکوب آن رشد تومور را مهار می‌کند (۴۰). در حالی که NF-κB در سلول‌های طبیعی بشدت تحت کنترل است (از جمله در سلول‌های T). مطالعات محققان مختلف نشان داده است که Tax هر دو مسیر سیگنالینگ استاندارد و غیراستاندارد NF-κB را در سلول‌های آلوده به HLTV-1 فعال می‌کند (۱۰و۴۰و۴۱). همچنین، Tax با اتصال به NF-κB فعالیت و پایداری آن را افزایش داده و مهارکننده‌های NF-κB را غیرفعال می‌کنند (۴۲و۴۳).

Tax و چرخه سلولی: گذر از یک مرحله چرخه سلولی به مرحله بعدی یک فرآیند بشدت کنترل شده توسط تعاملات بین سیکلین‌ها و کینازهای وابسته به سیکلین می‌باشد. Tax بوسیله افزایش تشکیل کمپلکس‌های سیکلین CDK4/D، سیکلین CDK6/D و سیکلین CDK6/E از طریق چندین مکانیسم سلول را در مرحله G1 به جلو می‌راند (۴۳).

یکی از خصوصیات اساسی Tax این است که می‌تواند نقطه کنترل G1/S را مهار کند و حتی با وجود آسیب DNA اجازه می‌دهد پیشرفت چرخه سلولی ادامه یابد (۴۴). ناپایداری ژنتیکی سلول‌های آلوده به HTLV-1، امکان پیش‌بینی هشت تغییر بیولوژیکی مورد نیاز برای تو سعه چند مرحله‌ای ATLL را ایجاد می‌کند (۴۵). در حقیقت، Tax می‌تواند فرآیندهای سلولی طبیعی ترمیم DNA و تفکیک کروموزومی را مختل کند (۴۶و۴۷). علاوه بر این، نشان داده شده است که Tax می‌تواند از طریق چندین مکانیسم، آناپلوئیدی را القاء کند. Tax می‌تواند بطور مستقیم به دو روش شامل میتوز چند

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

قطبی و مضاعف‌شدگی سنتروزومال نابجا از طریق هدف قرار دادن پروتئین سلولی TAX1BP2 باعث خطا در تفکیک کروموزومی شود (۵۰-۴۸). همچنین، نشان داده شده است که Tax می‌تواند با اتصال و فعال‌سازی کمپلکس پیشرفت به آنافاز/ سیکلوزوم (APC/C) خروج زودرس از میتوز را تقویت کند (۵۱).

عدم بیان Tax و فرار از سیستم ایمنی میزبان: HTLV-1 برای ترانسفورم کردن سلول‌ها به بیان Tax نیاز دارد، ولی Tax هدف اصلی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک میزبان نیز می‌باشد (۵۱). در حال حاضر تصور بر این است که Tax در اوایل ترانسفورماسیون مورد نیاز می‌باشد. با توجه به این امر و نیاز به فرار از CTL، تعجب آور نیست که در سلول‌های ATL در اواخر دوره عفونت ویروسی، بیش از ۶۰٪ این سلول‌ها مقادیر قابل توجهی از ترانسکریپت‌های Tax را نشان نمی‌دهند. در حالی که هنوز چگونگی خاموش شدن بیان Tax بطور کامل مشخص نشده است (۵۲و۵۳) اما تصور می شود که نقش کلیدی در پاتوژنز ATL را ایفا می‌کند (۱۰).

بیان پروتئین تنظیمی HBZ

فاکتور HTLV-1 bZTP (HBZ) به‌وسیله رشته منفی پروویروس HTLV-1 کد شده و در تمام سلول‌های ATL یافت می‌شود (۵۲). یک نقش در مورد مکانیسمی که بواسطه آن سلول‌ها به تکثیر مستقل از Tax دست می‌یابند این است که می‌تواند منجر به بیان ترانسکریپت/پروتئین ویروسی HBZ باشد. در حقیقت، HBZ mRNA بشدت در سلول های ATL بیان می‌شود (۵۴و۵۵). HBZ تکثیر سلول آلوده به ویروس را در اواخر عفونت تقویت می‌کند (۵۴) و بنظر می‌رسد خاموش‌سازی بیان ژنی توسط آن، فرار سلول‌های آلوده به ویروس را از پاسخ ایمنی میزبان افزایش می‌دهد (۵۶). الگوهای بیان مکمل Tax و HBZ نشان می‌دهند که Tax و HBZ ممکن است به‌ترتیب در اوایل و اواخر عفونت عمل کنند، که مورد اول برای آغاز ترانسفورماسیون استفاده می شود و دومی برای حفظ فنوتیپ ترانسفورم شدهٔ سلول‌های ATL بکار می‌رود (۴۳).

ATL: شاخص‌های پیشرفت ATL در ناقلین HTLV-1 در بسیاری از مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. به نظر می‌رسد فاکتورهای محیطی و میزبانی ممکن است در پاتوژنز ATL دخیل باشند (۵۷و۵۸). سن در زمان عفونت HTLV-1 نیز یک فاکتور اصلی در ایجاد ATL می‌باشد. چندین مطالعه فاکتورهای ژنتیکی میزبان را بررسی کرده‌اند، در یک مطالعه، فراوانی آلل‌های HLA-A*26، HLA-B*4002، HLA-B*4006 و HLA-B*4801 به میزان زیادی در بیماران ATL بیشتر از ناقلین بدون علائم HTLV-1 در ژاپن بود (۵۹) و در گروه‌های میازاکی، ناقلین HTLV-1 با تیتر بالای ضد HTLV-1 و واکنش‌پذیری کمتر ضد Tax در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به ATL قرار داشتند و تعداد کثیر پروویروس HTLV-1 برای پیش‌آگاهی از ناقلین بدون علامت HTLV-1 به ATL یک فاکتور خطر مهم می‌باشد (۶۰).

درمان‌های رایج

شیمی درمانی: در بسیاری از مواقع، درمان ATL دشوار است. از طرف دیگر، نقص ایمنی ATL معمولا با عفونت‌های ثانویه و فرصت طلب قارچی، ویروسی، تک یاخته‌ای و باکتریایی همراه است که پیش‌آگهی بیماری را تضعیف می‌کند (۱۰). موانع اصلی در درمان ATL، مقاومت دارویی سلول ها در برابر عوامل شیمی‌درمانی و ضعف شدید سیستم ایمنی بیماران است. معمولا شیمی‌درمانی ترکیبی در موارد حاد بیماری یا نوع لنفوم استفاده می‌شود. پروتکل درمانی رایج در بیماران ATL، وینکریستین (Vincristine)، سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide)، ترکیب دوکسورو بیسین (Doxorubicin) و پردنیزون (Prednisone) (VCAP)، دوکسوروبیسین (Doxorubicin) را نیموستین (Ranimustine) و پردنیزون (AMP)، ویندسین (Vindesine)، اتوپوزید (Etoposide)، کربوپلاتین (Carboplatin) و پردنیزون (VECP) (VCAP-AMP-VECP) است. این رژیم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

درمانی نسبت به درمان ۲ هفته‌ای سیکلوفسفامید-دوکسوروبیسین-وینکریستین- پردنیزون (CHOP) ارجحیت دارد. میزان پاسخ به درمان در رژیم VCAP-AMP-VECP ۴۰ درصد و در رژیم درمانی CHOP ۲۵ درصد برآورد شده است (۶۱).

پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک آلوژنیک:

HSCT آلوژنیک (alloHSCT) به‌عنوان یک روش درمان جایگزین و امیدوارکننده است که می‌تواند بهبود طولانی مدت را در بعضی از بیماران مبتلا به ATLL فراهم کند (۶۲و۶۳). مطالعه گذشته نگر بر اساس ۲۹۴ بیمار مبتلا به ATLL که alloHSCT دریافت کرده بودند نشان داد که ایجاد پیوند در بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) نوع حاد و خفیف تا متوسط، خطر کمتری از پیشرفت بیماری را اعطا می‌کند و یک اثر مفید بر بقا و زنده ماندن دارد که نشانگر تاثیر پیوند برعلیه ATLL می‌باشد (۶۲).

اینترفرون آلفا (IFN-α) و زیدوودین (AZT):

اخیراً یک متاآنالیز در مورد استفاده از AZT/IFN برای ۲۵۴ بیمار ATLL در جهان نشان داده که درمان بیماران ATLL با AZT و IFN منجر به پاسخ بهتر و زندگی طولانی‌تر (OS: Overall survival) می‌شود. نتایج مطالعات نشان می‌دهند که درمان ATLL با استفاده از AZT/IFN پاسخ بهتری را به‌جز در نوع لنفوم ATLL ایجاد می‌کند (۶۴).

برنامه‌های آینده برای جلوگیری از ATLL

انتقال عمودی، تعداد بالای پرووریوس و سرکوب پاسخ‌های ایمنی سلول‌های T در HTLV-1 فاکتورهای خطر مهمی برای ایجاد ATLL می‌باشند. خستگی و فرسودگی سلول‌های T ممکن است مکانیسم دیگری از سرکوب سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن باشد. تئوری افزایش بیان پروتئین دخیل در مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ نوع یک (PD-1: Programmed cell death protein 1) در لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL) اختصاصی Tax ارائه شده است که نشان دهندهٔ خستگی و فرسودگی سلول‌های T اختصاصی Tax می‌باشد (۶۵).

واکسیناسیون افراد غیرآلوده بر علیه HTLV-1 یک استراتژی عملی پیچیده برای پیشگیری از ATLL می‌باشد. بنابراین، هدف از واکسیناسیون باید تقویت پاسخ‌های سلول‌های T مختص HTLV-1 در ناقلین بدون علامت باشد و باعث افزایش پاکسازی سلول‌های آلوده و تغییر یافته و در نتیجه حفاظت در مقابل ATLL شود. با این وجود، موانع متعددی وجود دارد که باید قبل از کاربرد بالینی برطرف شوند. پپتیدهای سنتتیک HTLV-1 ایمونوژن ضعیف با القای ناکارآمد CTLهای اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشند. نتایج نشان می‌دهد که OML (Oligomannose-coated liposomes)/Tax باعث القای پاسخ‌های ایمنی سلولی اختصاصی آنتی‌ژن بدون نیاز به ادجوانت‌ها می‌شود و ممکن است یک کاندید انتخابی واکسن مؤثر برای کاهش پیشرفت ATLL باشند (۶۶).

نتیجه‌گیری

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه، چندین پرسش در مورد لوکموژنزیس ATLL و هدف سلولی حقیقی ترانسفورماسیون ویروس/Tax بی‌پاسخ مانده است. تا به امروز، تنها سلول‌های بنیادی اجدادی خونساز CD_{34}^{+} با موفقیت توسط Tax ترانسفورم شده‌اند در حالی که سایر سلول‌های اولیه و تمایزیافته انسانی نسبت به ترانسفورماسیون بواسطه Tax مقاوم بوده‌اند. بنابراین، مشخص نیست کدام فاکتور سلولی بین سلول‌های اجدادی و تمایزیافته برای ترانسفورماسیون بواسطه Tax تفاوت ایجاد می‌کند؟ دوماً، چگونه Tax بطور کامل عملکرد p53 را غیرفعال می‌کند؟ سوماً، کدام فاکتورها برای آغاز ATLL مورد نیاز هستند و در مقابل کدامیک از آنها برای حفظ ATLL ضروری هستند؟ می‌توان پیش‌بینی کرد که در مورد این پرسش‌ها پیشرفت‌هایی صورت خواهد گرفت و در سال‌های آتی پرسش‌های دیگری بوجود خواهند آمد.

تا به امروز، محدود کردن تغذیه با شیر مادر بوسیله مادر مبتلا به عفونت HTLV-1 تکیه‌گاه اصلی برای جلوگیری از HTLV-1 ایجاد کنندهٔ ATLL بوده است. غربالگری پیش از تولد برای HTLV-1 باید در نواحی اندمیک با ارائه اطلاعات و مشاوره‌های دقیق بکار گرفته

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

شـــود. علاوه براین، غربالگری داوطلبان اهداکننده خون برای جلوگیری از انتقال HTLV-1 مؤثر می باشـــد. توصـیه‌ها و دسـتورالعمل‌هایی برای جلوگیری از انتقال جنسی از جمله استفاده از کاندوم و اتخاذ رفتار جنسی ایمن باید مورد تأکید قرار بگیرند. توســعه و تکامل یک واکســن ایمن و مؤثر نیز می‌تواند یک ابزار مهم در حفاظت ناقلین در برابر ATLL باشد.

تقدیر و تشکر

مطالعهٔ حاضر، حاصل طرح مصوب پژوهشی دانشگاه علـوم پـزشـــکـی گـلســـتـان بـا کـد اخـلاق IR.GOUMS.REC.1400.399 اســـت. بدینوســـیله نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان در حمایت از پژوهش حاضر قدردانی می نمایند.

References

1. Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. Oncogene. 2005;24(39):5926–30.

2. Zane L, Jeang K-T. HTLV-1 and leukemogenesis: virus-cell interactions in the development of adult T-cell leukemia. Recent Results Cancer Res. 2014;193:191–210.

3. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene. 2005;24(39):6058–68.

4. Rushing AW, Hoang K, Polakowski N, Lemasson I. The Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Basic Leucine Zipper Factor Attenuates Repair of Double-Stranded DNA Breaks via Nonhomologous End Joining. J Virol. 2018;92(15).

5. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):577–89.

6. Sonoda S, Li HC, Tajima K. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related diseases: Ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. Cancer Sci. 2011;102(2):295–301.

7. Yasuma K, Yasunaga J, Takemoto K, Sugata K, Mitobe Y, Takenouchi N, et al. HTLV-1 bZIP Factor Impairs Anti-viral Immunity by Inducing Co-inhibitory Molecule, T Cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT). Ross SR, editor. PLOS Pathog. 2016;12(1):e1005372.

8. Forlani G, Shallak M, Accolla RS, Romanelli MG. HTLV-1 Infection and Pathogenesis: New Insights from Cellular and Animal Models. Int J Mol Sci. 2021;22(15):8001.

9. Izaki M, Yasunaga J, Nosaka K, Sugata K, Utsunomiya H, Suehiro Y, et al. In vivo dynamics and adaptation of HTLV-1-infected clones under different clinical conditions. Douek DC, editor. PLOS Pathog. 2021;17(2):e1009271.

10. Matsuoka M, Jeang K-T. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. Oncogene. 2011;30(12):1379–89.

11. Kawamura K, Tanaka Y, Nakasone H, Ishihara Y, Kako S, Kobayashi S, et al. Development of a Unique T Cell Receptor Gene-Transferred Tax-Redirected T Cell Immunotherapy for Adult T Cell Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;(8):1377–85.

12. Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertolette DC, Ruscetti FW. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4+ T cells. Nat Med. 2008;14(4):429–36.

13. Yasunaga J. Strategies of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 for Persistent Infection: Implications for Leukemogenesis of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. Front Microbiol. 2020;11.

14. Banerjee P, Tripp A, Lairmore MD, Crawford L, Sieburg M, Ramos JC, Harrington W Jr, Beilke MA FG. Adult T-cell leukemia/lymphoma development in HTLV-1-infected humanized SCID mice. Blood. 2014;124(2):305.

15. Maksimova V, Panfil AR. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Envelope Protein: Post-Entry Roles in Viral Pathogenesis. Viruses. 2022;14(1):138.

16. Tripp A, Banerjee P, Sieburg M, Planelles V, Li F, Feuer G. Induction of cell cycle arrest by human T-cell lymphotropic virus type 1 Tax in hematopoietic progenitor (CD34+) cells: modulation of p21cip1/waf1 and p27kip1 expression. J Virol. 2005;79(22):14069–78.

17. Jones KS, Lambert S, Bouttier M, Bénit L, Ruscetti FW, Hermine O, et al. Molecular Aspects of HTLV-1 Entry: Functional Domains of the HTLV-1 Surface Subunit (SU) and Their Relationships to the Entry Receptors. Viruses. 2011;3(6):794–810.

18. Lambert S, Bouttier M, Vassy R, Seigneuret M, Petrow-Sadowski C, Janvier S, et al. HTLV-1 uses HSPG and neuropilin-1 for entry by molecular mimicry of VEGF165. Blood. 2009;113(21):5176–85.

19. Jones KS, Petrow-Sadowski C, Bertolette DC,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

Huang Y, Ruscetti FW. Heparan Sulfate Proteoglycans Mediate Attachment and Entry of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Virions into CD4 + T Cells. J Virol. 2005;79(20):12692–702.

20. Futsch N, Mahieux R, Dutartre H. HTLV-1, the Other Pathogenic Yet Neglected Human Retrovirus: From Transmission to Therapeutic Treatment. Viruses. 2017;10(1):1.

21. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PKC, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-I Between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton. Science. 2003;299(5613):1713–6.

22. Pais-Correia A-M, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. Nat Med. 2010;16(1):83–9.

23. Van Prooyen N, Gold H, Andresen V, Schwartz O, Jones K, Ruscetti F, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(48):20738–43.

24. Fukumoto R, Andresen V, Bialuk I, Cecchinato V, Walser J-C, Valeri VW, et al. In vivo genetic mutations define predominant functions of the human T-cell leukemia/lymphoma virus p12I protein. Blood. 2009;113(16):3726–34.

25. Zane L. Clonal expansion of HTLV-1 infected cells depends on the CD4 versus CD8 phenotype. Front Biosci. 2009;(14):3935.

26. Pomier C, Alcaraz MTS, Debacq C, Lançon A, Kerkhofs P, Willems L, et al. Early and transient reverse transcription during primary deltaretroviral infection of sheep. Retrovirology. 2008;5(1):16.

27. Satou Y, Miyazato P, Ishihara K, Yaguchi H, Melamed A, Miura M, et al. The retrovirus HTLV-1 inserts an ectopic CTCF-binding site into the human genome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(11):3054–9.

28. Ducasa N, Grasso D, Benencio P, Papademetrio DL, Biglione M, Kashanchi F, et al. Autophagy in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Induced Leukemia. Front Oncol. 2021;11:641269.

29. Fu J, Qu Z, Yan P, Ishikawa C, Aqeilan RI, Rabson AB, et al. The tumor suppressor gene WWOX links the canonical and noncanonical NF-κB pathways in HTLV-I Tax-mediated tumorigenesis. Blood. 2011;117(5):1652–61.

30. Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, Utsunomiya A. The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. Front Microbiol. 2012;3:323.

31. Ahmadi Ghezeldasht S, Shirdel A, Assarehzadegan MA, Hassannia T, Rahimi H, Miri R, et al. Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Oncogenesis: Molecular Aspects of Virus and Host Interactions in Pathogenesis of Adult T cell Leukemia/Lymphoma (ATL). Iran J Basic Med Sci. 2013;(3):179–95.

32. Kinjo T, Ham-Terhune J, Peloponese J-M, Jeang K-T. Induction of reactive oxygen species by human T-cell leukemia virus type 1 tax correlates with DNA damage and expression of cellular senescence marker. J Virol. 2010;84(10):5431–7.

33. Yang L, Kotomura N, Ho Y-K, Zhi H, Bixler S, Schell MJ, et al. Complex Cell Cycle Abnormalities Caused by Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Tax. J Virol. 2011;85(6):3001–9.

34. Zhi H, Yang L, Kuo YL, Ho YK, Shih HM, Giam CZ. NF-κB Hyper-Activation by HTLV-1 Tax Induces Cellular Senescence, but Can Be Alleviated by the Viral Anti-Sense Protein HBZ. Emerman M, editor. PLoS Pathog. 2011;7(4):e1002025.

35. Yamagishi M, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimaru K. HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. Front Microbiol. 2018;9:1686.

36. Pérès E, Bagdassarian E, This S, Villaudy J, Rigal D, Gazzolo L, et al. From Immunodeficiency to Humanization: The Contribution of Mouse Models to Explore HTLV-1 Leukemogenesis. Viruses. 2015;7(12):6371–86.

37. Tabakin-Fix Y, Azran I, Schavinky-Khrapunsky Y, Levy O, Aboud M. Functional inactivation of p53 by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein: mechanisms and clinical implications. Carcinogenesis. 2006;27(4):673–81.

38. Ariumi Y, Kaida A, Lin J-Y, Hirota M, Masui O, Yamaoka S, et al. HTLV-1 Tax oncoprotein represses the p53-mediated trans-activation function through coactivator CBP sequestration. Oncogene. 2000;19(12):1491–9.

39. Miyazato A, Sheleg S, Iha H, Li Y, Jeang K-T. Evidence for NF-kappaB- and CBP-independent repression of p53's transcriptional activity by human T-cell leukemia virus type 1 Tax in mouse embryo and primary human fibroblasts. J Virol. 2005;79(14):9346–50.

40. Iha H, Kibler K V, Yedavalli VRK, Peloponese JM, Haller K, Miyazato A, et al. Segregation of NF-κB activation through NEMO/IKKγ by Tax and TNFα: implications for stimulus-specific interruption of oncogenic signaling. Oncogene. 2003;22(55):8912–23.

41. Qu Z, Xiao G. Human T-Cell Lymphotropic Virus: A Model of NF-κB-Associated Tumorigenesis. Viruses. 2011;3(6):714–49.

42. Huey DD, Bolon B, La Perle KMD, Kannian P, Jacobson S, Ratner L, et al. Role of Wild-type and Recombinant Human T-cell Leukemia Viruses in Lymphoproliferative Disease in Humanized NSG Mice. Comp Med. 2018;68(1):4–14.

43. Giam CZ, Semmes O. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. Viruses. 2016;8(6):161.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

44. Marriott SJ, Semmes OJ. Impact of HTLV-I Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. Oncogene. 2005;24(39):5986–95.
45. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646–74.
46. Lemoine FJ, Marriott SJ. Genomic instability driven by the human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) oncoprotein, Tax. Oncogene. 2002;21(47):7230–4.
47. Tarokhian H, Rahimi H, Mosavat A, Shirdel A, Rafatpanah H, Akbarin MM, et al. HTLV-1-host interactions on the development of adult T cell leukemia/lymphoma: virus and host gene expressions. BMC Cancer. 2018;18(1):1287.
48. Ching YP, Chan SF, Jeang KT, Jin DY. The retroviral oncoprotein Tax targets the coiled-coil centrosomal protein TAX1BP2 to induce centrosome overduplication. Nat Cell Biol. 2006;8(7):717–24.
49. Nitta T, Kanai M, Sugihara E, Tanaka M, Sun B, Nagasawa T, et al. Centrosome amplification in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1 Tax-induced human T cells. Cancer Sci. 2006;97(9):836–41.
50. Peloponese J-M, Haller K, Miyazato A, Jeang KT. Abnormal centrosome amplification in cells through the targeting of Ran-binding protein-1 by the human T cell leukemia virus type-1 Tax oncoprotein. Proc Natl Acad Sci. 2005;102(52):18974–9.
51. Yamano Y, Nagai M, Brennan M, Mora CA, Soldan SS, Tomaru U, et al. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8+ T cells, and disease severity in HTLV-1–associated myelopathy (HAM/TSP). Blood. 2002;99(1):88–94.
52. Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J, Maeda M, Mueller N, Okayama A, et al. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. Retrovirology. 2005;2(1):64.
53. Miyazaki M, Yasunaga J-I, Taniguchi Y, Tamiya S, Nakahata T, Matsuoka M. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type 1 provirus lacking the 5' long terminal repeat during oncogenesis. J Virol. 2007;81(11):5714–23.
54. Satou Y, Yasunaga J -i., Yoshida M, Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. Proc Natl Acad Sci. 2006;103(3):720–5.
55. Murata K, Hayashibara T, Sugahara K, Uemura A, Yamaguchi T, Harasawa H, et al. A Novel Alternative Splicing Isoform of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 bZIP Factor (HBZ-SI) Targets Distinct Subnuclear Localization. J Virol. 2006;80(5):2495–505.
56. Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard J-M. The Complementary Strand of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 RNA Genome Encodes a bZIP Transcription Factor That Down-Regulates Viral Transcription. J Virol. 2002;76(24):12813–22.
57. Hanchard B. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Jamaica: 1986-1995. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology. 1996;13:S20–5.
58. Graham RL, Burch M, Krause JR. Adult T-cell leukemia/lymphoma. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2014;27(3):235–8.
59. Yashiki S, Fujiyoshi T, Arima N, Osame M, Yoshinaga M, Nagata Y, et al. HLA-A*26, HLA-B*4002, HLA-B*4006, and HLA-B*4801 Alleles Predispose to Adult T Cell Leukemia: The Limited Recognition of HTLV Type 1 Tax Peptide Anchor Motifs and Epitopes to Generate Anti-HTLV Type 1 Tax CD8 + Cytotoxic T Lymphocytes. AIDS Res Hum Retroviruses. 2001;17(11):1047–61.
60. Hisada M, Okayama A, Shioiri S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller NE. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. Blood. 1998;92(10):3557–61.
61. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP Compared With Biweekly CHOP for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. J Clin Oncol. 2007;25(34):5458–64.
62. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. Blood. 2010;116(8):1369–76.
63. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant. 2011;46(1):116–8.
64. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoye P, Otrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. J Clin Oncol. 2010;28(27):4177–83.
65. Kozako T, Yoshimitsu M, Fujiwara H, Masamoto I, Horai S, White Y, et al. PD-1/PD-L1 expression in human T-cell leukemia virus type 1 carriers and adult T-cell leukemia/lymphoma patients. Leukemia. 2009;23(2):375–82.
66. Kozako T, Hirata S, Shimizu Y, Satoh Y, Yoshimitsu M, White Y, et al. Oligomannose-coated liposomes efficiently induce human T-cell leukemia virus-1-specific cytotoxic T lymphocytes without

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]

adjuvant. FEBS J. 2011;278(8):1358–66.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-10-19]