



ARTIGO DE REVISÃO

Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2

Immunopathogenesis of HTLV-1 infection: influence upon type 2 immune response

Adelmir Souza-Machado¹, Álvaro A Cruz², Tatiana S. Galvão³, Edgar M. Carvalho⁴

Resumo

Objetivo: Revisar a imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1 e sua influência sobre a modulação da resposta imune tipo 2.

Métodos: A revisão foi feita a partir de estudos identificados em base de dados MedLine e Lilacs no período de 1980 a 2003.

Resultados: O HTLV-1 é um retrovírus que altera funcionalmente células importantes do sistema imunológico. A resposta imune antiviral e suas consequências moduladoras são reguladas principalmente através do gene viral *tax*. O HTLV-1 tem tropismo por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, promove a proliferação espontânea destas células e elevada produção de IFN γ . Na infecção pelo HTLV-1, a polarização Th1 da resposta imune reduz a produção de IL4, IgE e a reatividade cutânea imediata. As doenças alérgicas e parasitárias caracterizam-se por manifestações imunológicas predominantemente do tipo 2 com elevação de IL4 e ativação de mastócitos e eosinófilos. Indivíduos infectados com o vírus HTLV-1 por apresentarem forte resposta imune do tipo 1 são mais susceptíveis a infestações por helmintos mas podem atenuar as manifestações alérgicas.

Conclusão: A resposta imune contra o HTLV-1 com elevada produção de IFN γ é ineficaz para a eliminação do vírus, mas promove alteração suficiente para supressão da resposta imune tipo 2.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(4):159-167
retrovírus, alergia, citocinas, modulação Th1/Th2

Abstract

Objective: To review the immunopathogenesis of HTLV-1 infection and its influence upon the modulation of the immune response type 2.

Methods: This review was made by means of bibliographic raising of data files obtained through MedLine and Lilacs from 1980 to 2003.

Results: The HTLV-1 is a retrovirus which functionally alters the cells of the immune system. The antiviral immune response and its modulatory responses are mainly regulated by means of the *tax* gene. The HTLV-1 has a tropism for CD4⁺ T-lymphocyte, promotes proliferation of this group of cells spontaneously and increases IFN γ production. The HTLV-1 infection, polarizes the immune response towards a type 1 response and reduces IL4 production, IgE and the immediate skin reactivity. The allergic and parasitic diseases are predominantly characterized by type 2 of immunologic manifestations, enhanced IL4 and activation of mast cells and eosinophils. The HTLV-1 infected individuals show a strong type 1 immune response therefore are susceptible to acquire helminth infestation, but may inhibit allergic manifestations.

Conclusions: The immune response against HTLV-1 with increased IFN γ production is unable to eliminate the virus, but promotes enough disturbance to suppress the type 2 of immune response.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(4):159-167
retrovírus, alergia, cytokines, Th1/Th2 balance.

1 - Professor Assistente de Farmacologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Doutorando de Medicina, FMUFB; 2 - Professor Titular de Clínica Médica, Coordenador da Disciplina de Pneumologia e Pesquisador do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, FMUFB; 3 - Professora Assistente de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador Bahia, Brasil; 4 - Professor Titular de Clínica Médica, Chefe do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, FMUFB. Centro de Enfermidades Respiratórias e Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, FMUFB.

Introdução

O HTLV-1 é um retrovírus que altera funcionalmente células que são importantes para a imunorregulação do sistema imunológico. Inicialmente, o HTLV-1 infecta linfócitos T e se incorpora ao genoma celular; em seguida as proteínas regulatórias alteram as vias de ativação e morte celular facilitando a progressão da doença; finalmente o HTLV-1 induz uma forte resposta antiviral, incapaz entretanto, de eliminá-lo.

O genoma do HTLV-1 contém três genes estruturais *gag*, *pol* e *env* e dois regulatórios (*tax* e *rex*). Os genes *tax* e *rex* regulam a transativação da replicação viral e regulam a expressão das proteínas virais¹. O HTLV-1 tem tropismo por linfócitos T CD4⁺, mas também pode infectar linfócitos T CD8⁺²; gera uma resposta predominante do tipo 1, com produção elevada de IFN γ , TNF α , MIP-1 α e -1 β ³⁻⁴. Os linfócitos T CD4⁺ infectados apresentam atividade de aderência ao endotélio e de migração através das membranas basais aumentadas⁵. Do ponto de vista clínico, a infecção pelo HTLV-1 pode causar malignidades hematológicas - Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) - e doenças neurológicas - Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) em minoria dos infectados⁶.

As doenças alérgicas e parasitárias caracterizam-se por manifestações imunológicas predominantemente do tipo 2 com elevação de IL4 e ativação de mastócitos e eosinófilos⁷. Moléculas bivalentes de IgE acopladas à superfície de mastócitos e basófilos promovem a liberação de histamina e outros mediadores a partir destas células. A IL4 e a histamina suprimem a produção de IL2, IFN γ e IL12⁸⁻⁹.

Citocinas produzidas pelos diferentes subgrupos de linfócitos -Th1/Th2, exercem função regu-

latória antagonista da resposta imune^{7, 9-11}. Indivíduos infectados com o HTLV-1, por apresentarem forte resposta imune do tipo 1, podem estar susceptíveis a doenças autoimunes e inflamatórias. Como esta forte resposta tipo 1 pode inibir a produção de citocinas por células Th2, indivíduos infectados pelo HTLV-1 são mais susceptíveis a doenças causadas por helmintos e podem ter reduzidas as manifestações de natureza alérgica. O objetivo deste estudo é revisar a imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1 e sua influência sobre a modulação da resposta imune tipo 2.

Ação do HTLV-1 sobre os diferentes grupos celulares

O HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4⁺, porém outros grupos celulares estão envolvidos tais como linfócitos T CD8⁺ e células NK¹²⁻¹³. Além destas células observou-se a susceptibilidade de células epiteliais e dendríticas tornarem-se infectadas pelo HTLV-1 *in vitro*¹⁴⁻¹⁶.

As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos que têm a capacidade de estimular linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. Em alguns estudos *in vitro* e *in vivo* nas quais estas células foram infectadas com o HTLV-1, houve a apresentação do antígeno viral a linfócitos e proliferação linfocitária¹⁵⁻¹⁶. Pode haver também reconhecimento de células T CD4⁺ por linfócitos autólogos levando a ativação e proliferação destas células¹². Todavia, estas não parecem ser as vias preferenciais de ativação e proliferação celular para este tipo de infecção.

A infecção pelo HTLV-1 gera proliferação de linfócitos T, produção espontânea elevada de IFN γ , TNF α , e IL6³⁻⁴ e redução nos níveis de IL-4¹⁷⁻¹⁸. Citocinas do tipo Th1, especialmente o IFN γ , são essenciais para a função citotóxica adequada das células T⁹ e modulam negativamente a resposta Th2, enquanto a IL4 e IL10 suprimem a resposta Th1 e regulam negativamente a ação do IFN γ sobre as células Th2^{18, 20}.

Wu *et al*²¹ examinaram as alterações de subgrupos de linfócitos T de memória e células NK do sangue periférico de pacientes com HTLV-1 em relação aos seus respectivos receptores de superfície, utilizando a técnica de citometria de fluxo. Alguns receptores de linfócitos T CD4⁺ ativadas apresentavam características dos dois clones Th1 e Th2²¹. Em um outro estudo, Yoshie *et al*²² de-

monstraram que células T imortalizadas frequentemente expressavam CCR4, molécula correlacionada com a produção seletiva Th2. A produção de citocinas do tipo 2 por linfócitos T infectados pelo HTLV-1 pode contribuir para o desvio da resposta imune e evasão viral *in vivo*. Todavia, é amplamente documentado que as respostas imunes no curso da infecção pelo HTLV-1 são caracterizadas por aumento de citocinas Th1. Em comparação com indivíduos não infectados, existe na infecção pelo HTLV-1 forte predominância da síntese de TNF α e IFN γ em relação a IL4, IL5 e IL10. Estes dados são observados em portadores do HTLV-1 e HAM/TSP¹⁸. A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) é caracterizada por infiltração perivascular inflamatória com desmielinização²³. Grandes quantidades de células T CD8⁺ citotóxicas circulantes produtoras de IFN γ são encontradas no sangue periférico de pacientes com HAM/TSP e estas estão positivamente correlacionadas com a carga viral, porém esta correlação não foi observada em portadores assintomáticos do vírus²⁴. Além disso, Wu *et al* observaram que o percentual de células NK maduras estava reduzido em pacientes com HAM/TSP quando comparados a controles não infectados, evento este que poderia estar relacionado à persistência da infecção viral²¹.

Moléculas co-estimulatórias: B7/CD28, CTLA-4 na infecção pelo HTLV-1

A ativação celular depende de dois sinais distintos, um antígeno específico e o outro co-estimulatório mediado por moléculas do B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) através da interação com o CD28 e CD40 através de sua interação com o CD40L²⁵. As principais funções do CD28 são aumentar a transcrição de IL2 e aumentar a sobrevivência do linfócito T²⁵⁻²⁶.

Na infecção pelo HTLV-1, as proteínas regulatórias do vírus interferem com estes sinais. Linfócitos CD4⁺ infectados pelo HTLV-1 caracterizam-se por induzirem proliferação espontânea de células T autólogas não infectadas; estas células infectadas expressam MHC classe II, CD80, CD86 e agem como apresentadoras de antígenos¹². Takamoto *et al*¹² estudaram células mononucleares do sangue periférico infectadas com o HTLV-1 e de indivíduos sadios não infectados, por citometria de fluxo e identificaram que as cé-

lulas de doadores normais não expressavam CD80 e CD86 em culturas não estimuladas, enquanto todas as células infectadas pelo HTLV-1 exibiam essas duas moléculas. Ambos, CD80 e CD86 produzem eficientes sinais co-estimulatórios e são expressos constitutivamente por células T infectadas com o HTLV-1. Lal *et al*¹⁷ observaram que o bloqueio de CD80 e CD86 inibiu sinergicamente a proliferação de células T não ativadas autólogas e alogênicas por linfócitos T infectados com o HTLV-1. A análise de citocinas no sobrenadante de cultura de células também revelou inibição da produção de IFN γ com anti-CD86, sem efeito sobre a produção de IL10^{12,17}. Em outro estudo, o bloqueio da interação de CD40-CD40L e CD80/CD86-CD28, durante estimulação alogênica, induziu linfócitos T a secretarem elevadas concentrações de IL10 e a reduzirem sua capacidade proliferativa²⁷. Os resultados sugerem que a proliferação via moléculas co-estimulatórias é em parte modulada por citocinas. A influência de citocinas na transdução de sinais pode também ser evidenciada em indivíduos alérgicos submetidos a imunoterapia específica em que a anergia de células T correlacionou-se à produção de IL10, que agiu alterando a via de co-estimulação do CD28²⁸.

Scholz *et al*²⁹ observaram que células infectadas com o HTLV-1 *in vitro* podem apresentar resposta intensa ao antígeno viral, mesmo na ausência da co-estimulação com o B7. Neste mesmo estudo, a estimulação com o peptídeo da proteína básica da mielina (MBPp84-102) induziu a secreção de IL5 e IFN γ em níveis semelhantes aos observados com a participação da co-estimulação pelo B7; a IL4, todavia, foi produzida em pequena quantidade.

A estimulação do B7-2 (CD86) tem sido relacionada à indução de resposta tipo 2 independente de IL2³⁰. A secreção de IL4 e de IL5 por células Th2 é dependente da co-estimulação com o B7 e está diretamente correlacionada com o recrutamento de eosinófilos³⁰. Embora alguns estudos com murinos tenham sugerido que a sinalização através de B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) pudessem gerar respostas imunes seletivas do tipo 1 e do tipo 2 respectivamente, a estimulação de moléculas B7 em células mononucleares humanas não demonstrou diferenciação preferencial³⁰⁻³².

A CTLA-4 é outra molécula reguladora do sinal co-estimulatório ligado aos genes CD80 e CD86. A CTLA-4 aparece como proteína da superfície celular apenas em células T e apresentadoras de antígenos ativadas³³ e liga-se com maior afinidade ao CD80 e CD86 do que o CD28, porém libera sinais inibitórios. Na infecção pelo HIV, o CTLA-4 está regulado positivamente e pode ser responsável pelo declínio de células T CD4+ e anergia³⁴. Diferente desta observação é a documentação de que em cultura de linfócitos de pacientes infectados com HTLV-1 a CTLA-4 participa na sinalização para proliferação celular¹⁷. A proliferação de células T alogênicas e autólogas infectadas pelo HTLV-1 parece ser mediada pela interação entre CD80/CD86 e CTLA-4, uma vez que pode ser bloqueada por CTLA-4 solúvel¹⁷. É interessante que em modelos murinos de asma alérgica, o tratamento com CTLA-4 solúvel reduziu a eosinofilia e a IgE sérica^{31, 35}.

Diferentes sinais co-estimulatórios e reguladores podem estar envolvidos na imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1, influenciando a proliferação celular e a polarização da resposta imune para um perfil Th1, porém estas interações são muito complexas e precisam ser melhor estudadas. A melhor compreensão destas vias sinalizadoras pode resultar em terapias com moléculas solúveis, que no futuro, poderão ser úteis para a modulação da resposta imune ao vírus.

Infecção pelo HTLV-1 e regulação da produção de citocinas

Citocinas do tipo Th1, especialmente o IFN γ , são essenciais para a função citotóxica das células T¹⁹; por outro lado a IL4 e IL10 desempenham papel crucial para a resposta imune do tipo 2 e para a regulação negativa da ação do IFN γ ^{18, 20}. Esta polarização da resposta imune pode ser observada nas infecções pelo HIV em que a progressão para AIDS parece estar associada a uma mudança do perfil Th1 para Th2 em um subgrupo de pacientes³⁶. Drogas anti-virais em pacientes com HIV restauram a resposta tipo 1, evidenciada pelo aumento da produção de IFN γ e redução da IL10³⁷.

A IL-10 é reconhecida como inibidora potente de citocinas pró-inflamatórias e da polarização Th1 *in vitro* e *in vivo*³⁸⁻³⁹. Experimentos *in vitro* têm evidenciado que linfócitos T não estimulados

de pacientes com HTLV-1 secretam grandes quantidades de IFN γ , sendo observados dois padrões de produção (alta e baixa)¹⁸. A adição de IL-10 à cultura de células periféricas do sangue de indivíduos com infecção pelo HTLV-1 modula negativamente a produção de IFN γ , porém o efeito regulador mais intenso sobre as células infectadas só foi observado com concentrações elevadas da IL-10. Em culturas de células de indivíduos controles soronegativos, estimuladas com PPD, observou-se grande inibição do IFN γ com doses de muito menores¹⁸.

Van den Broek *et al*³⁸ estudaram a resposta imune na infecção pelo vírus da vaccínia em camundongos deficientes de IL12, IFN γ , IL4, e IL10. Os camundongos deficientes de IL4 e IL10 foram mais resistentes à infecção viral e a ausência de IL10 contribuiu para resposta anti-viral mais eficiente do que a ausência de IL4. Neste mesmo experimento, um subgrupo de camundongos imunocompetentes infectados com vírus vaccínia expressando gene para IL4, apresentou redução da resposta citotóxica mediada por linfócitos CD8+. Estes achados corroboram o efeito modulador destas citocinas na resposta imune antiviral³⁸.

A proteína viral *tax* do HTLV-1 aumenta a expressão de IL4 em células T ativadas nas fases iniciais de infecção⁴⁰. Nesta fase, o aumento da IL4 e de outros genes podem facilitar a infecção e acelerar a proliferação de linfócitos⁴⁰⁻⁴¹. Outras citocinas com perfil Th2 (IL5 e IL10) também podem ser observadas em sobrenadantes de cultura de células de portadores assintomáticos do HTLV-1¹⁸. Essas observações sugerem que clones de células Th2 também são estimulados, pela própria desregulação da resposta imune ou na tentativa de modular negativamente a ativação dos linfócitos T⁴⁰.

A IL-5 é potente indutora de eosinofiloiose e responsável por várias funções eosinofílicas. A persistente infiltração de eosinófilos na mucosa respiratória contribui para a fisiopatologia das doenças alérgicas tais como as rinosinusites e a asma⁴²⁻⁴³. Todavia, nem toda infiltração eosinofílica é de origem alérgica ou depende da ação da IgE^{42, 44}.

Em indivíduos com HTLV-1, a proteína viral *tax* pode regular a expressão de IL-5 em células

Th2 ou células leucêmicas transformadas, de forma que a presença de IL-5 e a eosinofilia podem ser observadas em pacientes com HTLV-1/ATL⁴⁴⁻⁴⁵.

As quimiocinas RANTES e eotaxina são potentes agentes quimioatraentes para eosinófilos, linfócitos e monócitos, contudo a eotaxina é a mais específica para migração de eosinófilos⁴²⁻⁴³. Indivíduos alérgicos apresentam maior número de células subepiteliais expressando esta quimiocina (eotaxina-RNAm) quando comparados a controles. Além disso, foi observada forte associação entre eotaxina expressada em células subepiteliais e o número de eosinófilos⁴². Estudos *in vitro* têm demonstrado que a presença de IFN γ inibe a síntese de eotaxina e a eosinofilia⁴⁶⁻⁴⁸.

O TNF ∞ isoladamente é capaz de estimular a produção de eotaxina e este efeito é potencializado na presença de IL-4. Experimentos com células epiteliais brônquicas humanas mostraram que a produção de RANTES pelo TNF ∞ aumentou na presença de IFN γ de modo dose dependente, sem alterar a produção de eotaxina⁴⁷. Em indivíduos com elevada produção de IFN γ e TNF ∞ , como na infecção como HTLV-1, é possível que a migração eosinofílica seja mínima e ocorra independentemente de eotaxina, talvez estimulada preferencialmente por RANTES⁴⁴⁻⁴⁷. Observa-se portanto que a estimulação das respostas imunes Th1 e Th2 não podem ser consideradas mutuamente excludente; os dois subgrupos celulares podem cooperar para gerar inflamação eosinofílica⁴⁹.

Supressão da produção de IgE e da reatividade cutânea

Um dos mais poderosos mecanismos efetores do sistema imune é a reação iniciada nos tecidos pela ação da IgE sobre os mastócitos e sobre os basófilos circulantes. Quando o antígeno se liga a moléculas de IgE pré-fixadas à superfície destas células, há liberação de vários mediadores que estão envolvidos no mecanismo de defesa contra agentes infectantes, mas quando desregulados levam ao aparecimento de reações de hipersensibilidade imediata com dano aos nossos próprios tecidos. A IgE elevada tem sido identificada como o maior fator de risco para asma⁵⁰. Em coortes de crianças asmáticas os níveis de IgE foram associados ao diagnóstico de asma e de hiperreatividade brônquica. Desta forma, a IgE pode ser con-

siderada molécula essencial para o desenvolvimento de inflamação em vários sistemas. A principal função protetora da IgE é a erradicação de helmintos.

A IgE regula positivamente os receptores Fc ϵ RI e Fc ϵ RII (CD23) da membrana celular de mastócitos e de vários outros grupos celulares⁵¹. Os mastócitos são células muito sensíveis a ativação pelo receptor de alta afinidade Fc ϵ RI; apenas 10³ receptores ocupados seriam necessários para a completa ativação e a liberação de histamina, mediadores neoformados e citocinas⁵¹⁻⁵².

O Fc ϵ RII (CD23) ligado a célula está elevado em indivíduos atópicos e durante as exacerbações da doença. Ao contrário, na remissão da doença alérgica e na presença de IFN γ observa-se a queda dos níveis de CD23⁵³. Em monócitos e macrófagos o CD23 influencia atividades tais como citotoxicidade contra parasitos, libera mediadores e regula a síntese de IgE⁵⁴.

O IFN γ inibe o CD23 de modo dose dependente. Matsumoto *et al* avaliaram os níveis de CD23 solúvel e IgE em indivíduos com HTLV-1 comparados a um grupo controle não-infectado. Os autores observaram decréscimo dos níveis de IgE e CD23 solúvel no grupo infectado quando comparado ao controle⁵⁵. Em indivíduos assintomáticos infectados com o HTLV-1 tem sido observada a redução dos níveis de IgE total e específica para antígenos de *Dermatophagoides pteronissynus e farinae*⁵⁶. Em pacientes com HAM/TSP em que a polarização Th1 é mais intensa do que nos portadores assintomáticos, a redução da IgE é ainda mais pronunciada⁵⁶.

A infecção pelo helminto *Strongyloides stercoralis* deflagra uma resposta imune tipicamente Th2, caracterizada por eosinofilia e elevados níveis de IgE. Vários autores têm estudado a associação entre HTLV-1 e a co-infecção causada pelo *Strongyloides stercoralis*^{32, 57-60}. Porto *et al*⁶⁰ avaliaram a resposta imune humoral de indivíduos com HTLV-1 co-infectados com *Strongyloides stercoralis* comparados a um grupo somente infectado pelo *Strongyloides stercoralis* e observaram decréscimo dos níveis de IgE específica para o parasito assim como da reatividade cutânea aos testes de leitura imediata nos indivíduos co-infectados com HTLV-1. Em outro estudo, Satoh *et al*³² estudaram indivíduos parasitados pelo *S.*

stercoralis co-infectados ou não com HTLV-1, tratados com albendazol e observaram que os pacientes com *S. stercoralis* co-infectados pelo HTLV-1 exibiam não só níveis mais reduzidos de IgE específica para o parasito, como menor índice de cura quando comparados aos grupo sem HTLV-1. Nos pacientes co-infectados não curados houve também maior frequência da expressão de IFN γ em células mononucleares. Além disso os casos de hiperinfecção com *S. stercoralis* são mais frequentes em pacientes co-infectados com o HTLV-1^{58, 61}. Estes resultados demonstram que em pacientes com estrogiloidíase a infecção persistente com o HTLV-1 suprime a resposta imune tipo 2, afeta a imunidade específica ao *S. stercoralis*, reduz a eficácia terapêutica e aumenta a frequência de aparecimento de formas graves e disseminação de estrogiloidíase⁵⁸⁻⁶¹.

Horiuchi *et al*⁵⁶ compararam a expressão de IFN γ e IL-4 em pacientes com esclerose múltipla, mielite aguda alérgica, HTLV-1 (portadores assintomáticos e HAM/TSP) e outras doenças neurológicas. A regulação da resposta imune nos indivíduos com HTLV-1 e esclerose múltipla estava associada a maior razão intracelular de IFN γ /IL-4 em linfócitos T CD4⁺. Nos pacientes com HTLV-1 esta relação elevada deveu-se a uma redução significativa do percentual de células T CD4⁺ que expressavam IL-4. O aumento da razão intracelular de IFN γ /IL-4 indica que a resposta imune predominantemente tipo 1 reduz a produção de IL-4. Neste mesmo estudo, em pacientes com HTLV-1, os níveis de IgE sérica mostraram-se bastante reduzidos, principalmente naqueles com HAM/TSP, em comparação aos demais subgrupos⁵⁶.

No modelo de doença alérgica, a polarização Th2 faz-se principalmente às custas de deficiência de IFN γ e produção aumentada de IL-4⁶²⁻⁶³. Pacientes infectados pelo HTLV-1, produzem mais IFN γ , produzem menos IL-4 e IgE e, têm menor reatividade aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata^{18, 56, 60}. Estas características podem conferir proteção contra as manifestações de atopia.

Comentários finais

A infecção pelo HTLV-1 promove a regulação e contra-regulação de diversas vias de ativação do sistema imune. Predominantemente, há a prolifera-

ção de células e citocinas com o perfil Th1 e nestes casos existe uma supressão da resposta tipo 2. Este predomínio é claramente observado em pacientes co-infectados com o HTLV-1 e helmintos, aumentando a susceptibilidade destes pacientes à aquisição de parasitoses intestinais e desenvolvimento de formas graves de estrogiloidíase. Neste contexto, deve-se esperar que indivíduos com HTLV-1 tenham menor prevalência ou menor gravidade de asma. Há entretanto, evidência também de ativação de células Th2 na infecção pelo HTLV-1, fazendo que este ramo da resposta imune possa estar exacerbado. Adicionalmente, fatores genéticos e ambientais podem influenciar tanto a evolução da doença viral como também as doenças caracterizadas pelo perfil de resposta tipo 2. Neste sentido, a despeito da documentação de que pacientes com HTLV-1 apresentam redução de IL-4, IL-5, dos níveis de IgE e da reatividade cutânea de hipersensibilidade imediata, deve ser enfatizado que níveis bastante elevados de IgE podem ser observados em pacientes com HTLV-1 e manifestação clínica da asma brônquica. Como pacientes infectados pelo HTLV-1 são divididos em alto e baixos produtores de IFN γ é possível que a elevação dos níveis de IgE seja observada nos pacientes com baixa produção de IFN γ . Entretanto, desde que na infecção pelo HTLV-1 o ramo Th1 está aumentado e há evidências de redução de IgE total e específica e de reatividade de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata é possível que as doenças alérgicas tenham alternativamente seu curso clínico atenuado na infecção pelo HTLV-1.

Referências bibliográficas

1. Manns A, Hisada M, Grenade LL. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999;353: 1951-58.
2. Macchi B, Grelli S, Matteucci C. Human Th1 and Th2 T-cell clones are equally susceptible to infection and immortalization by human T lymphotropic virus type I. *J Gen Virol* 1998;79:2469-74.
3. Biddison WE, Kubota R, Kawanishi T, Taub DD, Cruikshank WW, Center DM, *et al*. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)-specific CD8+ CTL clones from patients with HTLV-I-associated neurologic disease secrete proinflammatory cytokines, chemokines and matrix metalloproteinase. *J Immunol* 1997;159: 2018-25.

4. Ghezzi S, Alfano M, Biswas P, Mengozi M, Defanti F, Cota M, *et al.* Chemokines and HIV: more than just suppression. *J Acquired Hum Defic Hum Retrov* 1997;15(Suppl 1):531-33.
5. Nakamura T. Immunopathogenesis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Med* 2000;32:600-7.
6. Catovsky D, Greaves MF, Rose M, Galton DAG, Goolden AWG, McCluskey DR, *et al.* Adult T cell lymphoma/leukemia in blacks from the West Indians. *Lancet* 1982;1:639-43.
7. Araújo MI, Bacellar O, Ribeiro de Jesus A, Carvalho EM. The absence of gamma-interferon production antigens in patients with schistosomiasis. *Brazilian J Med Biol Res* 1994;27:7, 1619-25.
8. Lagier B, Lebel B, Bousquet J, Pene J. Different modulation by histamine of IL-4 and interferon-gamma (IFN- γ) release according to the phenotype of human Th0, Th1 and Th2 clones. *Clin Exp Immunol* 1997;108:545-51.
9. Kraan TCTM, Snijders A, Boeije LCM, Groot ER, Alewijnse AE, Leurs R, *et al.* Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H₂ receptors. *J Clin Invest* 1998; 102:1866-73.
10. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
11. Umetsu DT, DeKruyff RH. Updates on cells and cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:1-6.
12. Takamoto T, Makino M, Azuma M, Kanzaki T, Baba M, Sonoda S. HTLV-1- infected T cells activate autologous CD4+ T cells susceptible to HTLV-1 infection in a co-stimulatory dependent fashion. *Eur J Immunol* 1997;27:1427-32.
13. Nagai M, Brennan MB, Sakai JA, Mora CA, Jacobson S. CD8+ T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood* 2001;98:1858-61.
14. Southern SO, Southern PJ. Persistent HTLV-1 infection of breast luminal epithelial cells: role in HTLV-1 transmission? *Virology* 1998;241:200-14.
15. Makino M, Shimokubo S, Wakmatsu SI, Izumo S, Baba M. The role of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)- infected dendritic cells in the development of HTLV-1- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Virol* 1999;73:4575-81.
16. Shimokubo S, Wamakatsu SI, Maeda Y, Baba M, Makino M. Fusion of mature dendritic cells and human T-lymphotropic virus type I infected T cells: Its efficiency as an antigen-presenting cell. *Virology* 2002;301:13-20.
17. Lal RB, Rudolph DL, Dezzutti CS, Linsley OS, Prince HE. Costimulatory effects of T cell proliferation during infection with human T lymphotropic virus type I and II are mediated through CD80 and CD86 ligands. *J Immunol* 1996;157:1288-96.
18. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvão-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J Acq Immune Def Synd* 2001;27:1-6.
19. Kostense S, Ogg GS, Manting EH, Gillespie G, Joling J, Vandenberghe K, *et al.* High viral burden in the presence of major HIV-specific CD8+ T cell expansion: evidence for impaired CTL effector function. *Eur J Immunol* 2001;31:677-86.
20. Mossman TR, Moore KW. The role of IL10 in cross regulation of Th1 and Th2 responses. *Immunol Today* 1991;12:48-53.
21. Wu XM, Osoegawa, Yamasaki K, Kawano Y, Ochi H, Horiuchi I, Minohara M, *et al.* Flow cytometric differentiation of Asian and Western types of multiple sclerosis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and hyperIgEaemic myelitis by analysis of memory CD4 positive T cell subsets and NK subsets. *J Neurol Sci* 2000;177: 24-31.
22. Yoshie O, Fusijawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, *et al.* Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type I-transformed T cells. *Blood* 2002;99:1505-11.
23. Azikuki S, Setoguchi M, Nazakato O. An autopsy case of human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Hum Pathol* 1988;6:988-90.
24. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A, Jacobson S. HTLV-I specific IFN γ + CD8+ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. *J Neuroimmunology* 2000;102:208-15.
25. Zhou XY, Yashiro-Ohtani Y, Nakahira M, Park WR, Abe R, Hamaoka T, Naramura M, *et al.* Molecular mechanisms underlying differential contribution of CD28 versus non-CD28 costimulatory molecules to IL-2 promoter activation. *J Immunol* 168:
26. Sperling AI, Bluestone JA. The complexities of T-cell co-stimulation: CD28 and beyond. *Immunol. Rev* 1996;153:155-82.
27. Van Gool SW, Vermeiren J, Rafiq K, Lorr K, de Boer M, Ceuppens JL. Blocking CD40-CD154 and CD80/CD86-CD28 interactions during primary allogeneic stimulation results in T cell energy

- and high IL-10 production. *Eur J Immunol* 1999; 29:2367-75.
28. Joss A, Akdis M, Faith A, Blaser K, Akdis CA. IL-10 directly acts on T cells by specifically altering the CD28 co-stimulation pathway. *Eur J Immunol* 2000;30:1683-90.
 29. Scholz C, Freeman GJ, Greenfield EA, Hafler DA, Höllsberg P. Activation of human T cell lymphotropic virus type I infected T cells is independent of B7 costimulation. *J Immunol* 1996;157: 2932-38.
 30. Bashian GG, Braun CM, Huang SK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Esayan DM. Differential regulation of human, antigen-specific Th1 and Th2 responses by the B-7 homologues, CD80 and CD86. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:235-42.
 31. Van Oosterhout AJ, Hofstra CL, Shields R, Chan B, Van Ark I, Jardieu PM, *et al.* Murine CTLA4-IgG treatment inhibits airway eosinophilia and hyperresponsiveness and attenuates IgE upregulation in a murine model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:386-92.
 32. Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Kiyuna S, Hirayama K. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN- γ and TGF- β 1. *Clin Exp Immunol* 2002;127:354-9.
 33. Bugeon L, Dallman MJ. Costimulation of T cells. *Am J Crit Care Med* 2000;162(Supp D):164-8.
 34. Leng Q, Bentwich Z, Magen E, Kalinkovich A, Borkow G. CTLA-4 upregulation during HIV infection: association with anergy and possible target for therapeutic intervention. *AIDS* 2002;16: 519-29.
 35. Krinzman SJ, De Sanctis GT, Cernadas, Mark D, Wang Y, Listman J, Kobzik L, *et al.* Inhibition of T cell costimulation abrogates airway hyperresponsiveness in a murine model. *J Clin Invest* 1996;98:2693-99.
 36. Clerici M, Shearer GM. A Th1-Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993;14:107-11.
 37. Reuben JM, Lee BN, Paul M, Kline MW, Cron SG, Abramson S, *et al.* Magnitude of IFN γ production in HIV-1-infected children is associated with virus suppression. *J Allerg Clin Immunol* 2002;110:255-61.
 38. Van den Broek M, Bachmann MF, Köhler G, Bärner M, Escher R, Zinkernagel R, *et al.* IL-4 and IL-10 antagonize IL-12-mediated protection against acute vaccinia virus infection with a limited role of IFN γ and nitric oxide synthetase 2. *J Immunol* 2000;164:371-78.
 39. Schopf LR, Hoffmann KF, Cheever AW, Urban-Jr JF, Wynn TA. IL-10 is Critical for host resistance and survival during gastrointestinal helminth infection. *J Immunol* 2002;168:2383-92.
 40. Li-Weber M, Giaisi M, Chlichlia K, Khazaie K, Krammer PH. Human T cell leukemia virus type I tax enhances IL-4 gene expression in T cells. *Eur J Immunol* 2001;31:2623-32.
 41. Mastino A, Grelli S, Favalli C, Matteucci C, De Carli M, Garaci E, *et al.* Interleukin 4 stimulates infection and temporary growth of human neonatal lymphocytes exposed in vitro to human T-lymphotropic virus type I, but fails to substitute for interleukin 2 in the immortalization of infected cultures. *J Gen Virol* 1997;78:2565-74.
 42. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F, Leung DYM, Hamilos D, Garcia-Zepeda EA, *et al.* Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:683-90.
 43. Nakamura H, Weiss ST, Israel E, Luster AD, Drazen JM, Lilly CM. Eotaxin and impaired lung function in asthma. *Am J Crit Care Med* 1999; 160:1952-56.
 44. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microb Mol Biol Rev* 2001;65:131-50.
 45. Blumenthal SG, Aichele G, Wirth T, Cernilofsky AP, Nordheim A, Dittimer J. Regulation of the human interleukin-5 promoter by Ets transcription factors. *J Biol Chem* 1999;274:12910-16.
 46. Miyamasu M, Yamaguchi M, Nakajima T, Misaki Y, Morita Y, Matsushima K, *et al.* Th-1 derived cytokine IFN γ is a potent inhibitor of eotaxin synthesis in vitro. *Int Immunol* 1999;6:1001-4.
 47. Fujisawa T, Kato Y, Atsuta J, Terada A, Iguchi K, Kamiya H, *et al.* Chemokine production by BEAS-2B human bronchial epithelial cells: Differential regulation of eotaxin, IL-8, and RANTES by Th2 and Th1-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:126-33.
 48. Yoshida M, Leigh R, Matsumoto K, Wattie J, Ellis R, O'Byrne PM. Effect of interferon- γ on allergic airway responses in interferon- γ -deficient mice. *Am J Crit Care Med* 2002;166:451-56.
 49. Randolph DA, Stephens R, Carruthers CJL, Chaplin DD. Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 1999;104:1021-29.
 50. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350:5-9.

51. Yamaguchi M, Sayama K, Yano K, Lantz CS, Noben-Trauth N, Chisei Ra C, *et al.* IgE Enhances Fc ϵ receptor I expression and IgE-dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cells: synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fc ϵ receptor I expression and mediator release. *J Immunol* 1999;162:5455-65.
52. Pawankar R. Mast cells as orchestrators of the allergic reaction: the IgE-IgE receptor mast cell network. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:3-6.
53. Delespesse G, Sarfati M, Peleman R. Influence of recombinant IL-4, IFN- ∞ and IFN γ on the production of human IgE-binding factor (soluble CD23). *J Immunol* 1989;142:134-38.
54. Delespesse G, Sarfati M. Na update on human CD23 (FCeRII) and IgE-BFs (soluble CD23) play a essential role in the regulation of human IgE synthesis. *Clin Exp Allergy* 1990;21(Supp 1):153-61.
55. Matsumoto T, Miike T, Mizoguchi K, Yamaguchi K, Takatsuki K, Hosoda M, *et al.* Decreased serum levels of IgE and IgE binding factors in individuals infected with HTLV-I. *Clin Exp Immunol* 1990;81:207-11.
56. Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, Minohara M, Furue M, Taniwaki T, *et al.* Th1 dominance in HAM/TSP and optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in mite antigen-specific IgE myelitis. *J Neurol Sci* 2000; 172:17-24.
57. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, *et al.* Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strogyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:71-5.
58. Terashima A, Gotuzzo E, Alvarez H, Infante R, Tello R, Watts D, *et al.* *Strongyloides stercoralis*: clinical severe forms associated to HTLV-1 infection. *Rev Gastroenterol Peru* 1999; 19:35-40.
59. Porto AF, Neva FA, Bitencourt H, Lisboa W, Thompson R, Alcantara L, *et al.* HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with stroyloidiiasis. *Parasit Immunol* 2001; 23:503-7.
60. Porto AF, Oliveira Filho J, Neva FA, Orge G, Alcantara L, Gam A, *et al.* Influence of Human T-call lymphotropic virus type 1 infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:610-13.
61. Neva FA. Letter to editor: a reply to *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in patients coinfectd with HTLV-1 and *S. stercoralis*. *Am J Med* 1993; 94:448-9.
62. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196-200.
63. Schawartz RS. A new element in the mechanism of asthma. *N Engl J Med* 2002;346:857-8.
64. Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Wright DJ, *et al.* Increased prevalence of infectious diseases and othe adverse outcomes in human T lymphotropic virus type I and II- infected blood donors. *J Infect Dis* 1997;176:1468-75.

Endereço para correspondência

Adelmir de Souza-Machado

Rua Osvaldo Valente, 602/1102 - Itaigara
41.815-090 - Salvador - Bahia - Brasil.

E-mail: adelmirm@atarde.com.br

Tel.: 0XX-71-322.8462

Fax.: 0XX-71-452.0494