Retrovirus que ocasionan cáncer en humanos

Clave de Registro: CIN2015A10097

Escuela de procedencia: Colegio Indoamericano, S.C. (6779)

Autores:
Erick Fragoso García
Jareth Lassard Rosenthal

Asesora:
Biól. Ana Lilia Moreno Trejo

Área de Conocimiento: Área II, Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud

Disciplina: Ciencias de la Salud

Tipo de Investigación: Documental

Tlalnepantla de Baz, Estado de México a 20 de Febrero de de 2015.

RESUMEN

El cáncer es una patología provocada por un grupo de células denominadas neoplásicas que se multiplican sin control invadiendo a los tejidos para absorber sus nutrientes. La aparición de estas células se debe a mutaciones en el material genético de las mismas. Existen ciertos virus de la familia Retroviridae que ocasionan neoplasias modificando proto-oncogenes cromosómicos, que interfieren con la función de genes, como el p53 y p55, que regulan procesos de apoptosis y de división celular ocasionando linfomas y sarcomas. El objetivo de este trabajo fue conocer los mecanismos de acción que poseen los Retrovirus oncogénicos que provocan estas neoplasias, el conocimiento de estos mecanismos es de gran importancia, ya que permitirá desarrollar estrategias específicas de tratamiento. Los Retrovirus oncogénicos afectan al sistema inmune, atacando a los linfocitos T maduros lo que causa enfermedades como la Leucemia/Linfoma de las células T adultas (ATLL), la Mielopatía Asociada al virus HTLV (HAM) y la Paraparesis Tropical Espástica (TSP), que en general inducen una inmunodeficiencia y afecciones en el Sistema Nervioso Periférico, en adultos entre 20 y 50 años. Estas enfermedades son muy comunes en zonas específicas del Japón, islas del Caribe, Medio Oriente, Brasil y Sudáfrica, aunque existen casos aislados en Norteamérica. Los tratamientos actuales están encaminados al uso de interferones y antivirales como el zidovudin, que induzcan la apoptosis celular y con ello, la disminución de los síntomas de la enfermedad.

ABSTRACT

Cancer is a pathology provoked by a group of cells named neoplastic, which multiply without any control invading the tissues for absorbing their nutrients. The occurrence of these cells is caused by mutations in their genetic material. There some virus from the Retroviridae family which cause neoplasms, modifying chromosomal proto-oncogenes, which interfere with the functions of genes such as p53 and p55, that control processes of apoptosis and cellular division, leading to lymphomas and sarcomas. The objective of this work was to know the action mechanisms which oncogenic Retrovirus have, which provoke these neoplasms. Knowledge of this mechanisms is highly important, because it may lead to develop specific strategies for treatment. The oncogenic Retrovirus affect the immune system, attacking, mature T-Lymphocytes cells, transforming them and causing diseases such as the Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL), HTLV Associated Myelopathy (HAM) and the Tropical Spastic Paraparesis (TSP), which in general induce an immunodeficiency and Peripheral Nervous System disorders, in adults between 20 to 50 years old. This diseases, are very common in specific zones from Japan, Caribbean islands, Middle East, Brazil and South Africa, although some isolated cases in North America exist. The actual treatments are directed towards the use of interferons and antivirals, such as the zidovudine, which leads to the cellular apoptosis and with this, the decrease of the disease symptoms.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología provocada por un grupo de células denominadas neoplásicas que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos absorbiendo nutrientes y energía necesarias para sus funciones (http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/virus-oncogenicos.html). La aparición repentina de estos tejidos es producto de mutaciones en el material genético de la célula, estos cambios suelen ser resultado de la exposición a diferentes estímulos que afectan en el curso de la vida, tales como los rayos X, la radiación ultravioleta o ionizante, el humo del tabaco, una variedad de productos químicos (asbesto, benzopireno, nitrosaminas, metales pesados o nitritos, entre otros) y algunos agentes patógenos infecciosos tales como bacterias y virus (Vedham, V. y Verma, M., 2015).

La mayor parte de afecciones asociadas al cáncer, están relacionadas a los virus, las cuales afectan a 1.3 millones de personas al año. Los virus, son agregados moleculares constituidos por ácido nucleico y proteínas; son parásitos celulares ya que no poseen funciones vitales y necesitan de las células para multiplicarse, se clasifican dependiendo del ácido nucleico que contengan en virus DNA o virus RNA, entre los virus DNA se encuentran el Virus del Papiloma Humano (HPV), Virus de Hepatitis B (HBV), Virus Epstein-Barr (EBV) y el HerpesVirus asociado al Sarcoma de Kaposi (KSHV). Por otro lado los virus RNA agrupan al Virus de la Hepatitis C (HCV) y el Virus Linfotrópico de Células-T Humanas Tipo I (HTLV-I), este último siendo el único virus de la familia *Retroviridae* conocido, causante de neoplasias en humanos (Hoppe-Seyler F. y Hoppe-Seyler K., 2011).

Virus	Virus family	Genome	Examples of associated cancers	Number of cancer patients[1]
HPV	Papillomaviridae	dsDNA	cervical, other anogenital, mouth, oropharynx	561.200
HBV	Hepadnaviridae	dsDNA	hepatocellular carcinoma	340.000
HCV	Flaviviridae	ssRNA	hepatocellular carcinoma	195.000
EBV	Herpesviridae	dsDNA	Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, gastric cancer	206.800
KSHV	Herpesviridae	dsDNA	Kaposi's sarcoma	66.200
HTLV-1	Retroviridae	ssRNA	adult T-cell leukemia	3.300
Total cases				1,372.500

Figura 1. Tabla que muestra los virus causantes de cáncer alrededor del mundo. Tomado de: Hoppe-Seyler F. y Hoppe-Seyler K. (2011). Emerging topics in human tumor virology.

Este grupo, ha sido objeto de estudio por décadas, ya que agrupa al virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), y desde 1980 también se le han atribuido algunas patologías cancerígenas como sarcomas y otras neoplasias. A estos virus se les denomina virus oncogénicos o Retrovirus oncogénicos (Murray, P., Rosenthal, K. y Pfaller, 2009).

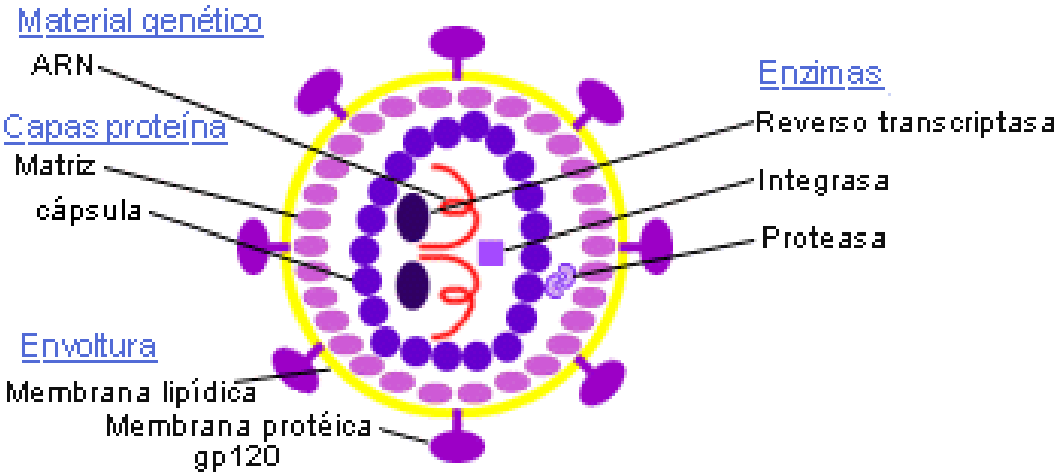

Figura 2. Muestra la estructura del virus VIH-I, semejante al HTLV-I. Tomado de: http://www.maph49.galeon.com/sida/structure.html.

Los Retrovirus se clasifican en tres grandes grupos: Oncovirus, Lentivirus y Espumavirus, cada uno posee genes que determinan sus diferentes propiedades (Tay, J., 2003).

El reporte de casos de neoplasias ocasionados por Retrovirus y el número de infectados, ha aumentado dramáticamente en los últimos años. Como es el caso de Japón, donde aumentó de 27 personas de cada 100,000 de casos de HTLV-I en 1986, a 120 de cada 100,000 en 2010 (Iwanaga, M., et al. 2012). Por esta razón, es importante conocer los mecanismos que generan dichas neoplasias para desarrollar diferentes estrategias de tratamiento.

Familia	Características	Genes Principales	Ejemplos	Enfermedades en humanos
Oncovirus	Poseen propiedades carcinogénicas. En el microscopio se pueden ver partículas que se clasifican de la A a D.	gag, pol, env, scr y tax o tat	HTLV-I, HTLV-II	Leucemia de células T humanas
Lentivirus	Inducen inmunodeficiencia, enfermedades neurológicas. No se ha visto participación directa en la oncogénesis.	gag, pol, env	HIV-I, HLV-II	SIDA
Espumavirus	Llevan este nombre debido al efecto sobre las células infectadas en cultivos.	gag, pol, env	Virus espumosos de los simios	No se ha encontrado asociación a enfermedades en humanos.

Figura 3. Clasificación general de los retrovirus. Tomado de: Tay, J. (2003).

ANTECEDENTES

En 1970, se obtuvo la primera evidencia de la existencia de genes oncogénicos, y en 1975 Baltimore y cols. obtuvieron el Premio Nobel al concluir que existe una polimerasa sintetizadora de DNA a partir del RNA, la transcriptasa inversa. Para 1977, en Japón se describió por primera vez la leucemia de células T en adultos, y más tarde se demostró la asociación entre los retrovirus y la enfermedad. Posteriormente, Gallo y cols., identificaron virus en una línea celular linfoblástica (linfocitos no maduros), establecida a partir de un linfoma en células T cutáneo al que se nombró Virus Linfotrópico de células T Humano (HTLV-I). En 1982 se aisló un virus que se relacionaba con el HTLV-I de un paciente con leucemia de células pilosas, más tarde denominado HTLV-II (Tay, J., 2003).

OBJETIVOS

General:

- Conocer los retrovirus oncogénicos que afectan al humano, así como sus mecanismos de acción que provocan que una célula sana se torne cancerosa tras haberla invadido.

Particulares:

- Conocer los mecanismos de acción con los que los Retrovirus oncogénicos provocan que una célula sana se torne cancerosa.
- Conocer las pruebas de diagnóstico existentes para la detección de la presencia de los Retrovirus en el organismo.
- Dar a conocer diferentes tratamientos que se usan actualmente contra los Retrovirus oncogénicos, así como las medidas de prevención.
- Presentar datos estadísticos de diferentes poblaciones alrededor del mundo con padecimientos ocasionadas por retrovirus oncogénicos.
- Crear una página en Facebook, para la difusión de la información al público en general.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se desarrolló en un periodo comprendido de septiembre 2014 a febrero de 2015 y consistió en realizar una revisión bibliográfica en libros y páginas especializadas de internet como The National Centre for Human Retrovirology, además de diversos artículos especializados en el tema.

RESULTADOS

La mutación, transfusión del proto-oncogén cromosómico, y la translocación cromosómica, son los mecanismos por medio de los cuales, la mayoría de los Retrovirus hacen mutar a las células que invaden, en este proceso el virus es transportado desde la membrana celular hasta el núcleo, donde descarga su material genético oncogénico, el cual actúa sobre proto-oncogenes cromosómicos, activando una serie de reacciones que modifican dichos proto-oncogenes y alteran su expresión peptídica, que regula funciones celulares como el control del

crecimiento de la célula (como el gen p53, o gen supresor de tumores), así como procesos de apoptosis que conduce a la muerte programada de la célula (Jawetz, P., Melnick, M. y Adelberg, J., 2011).

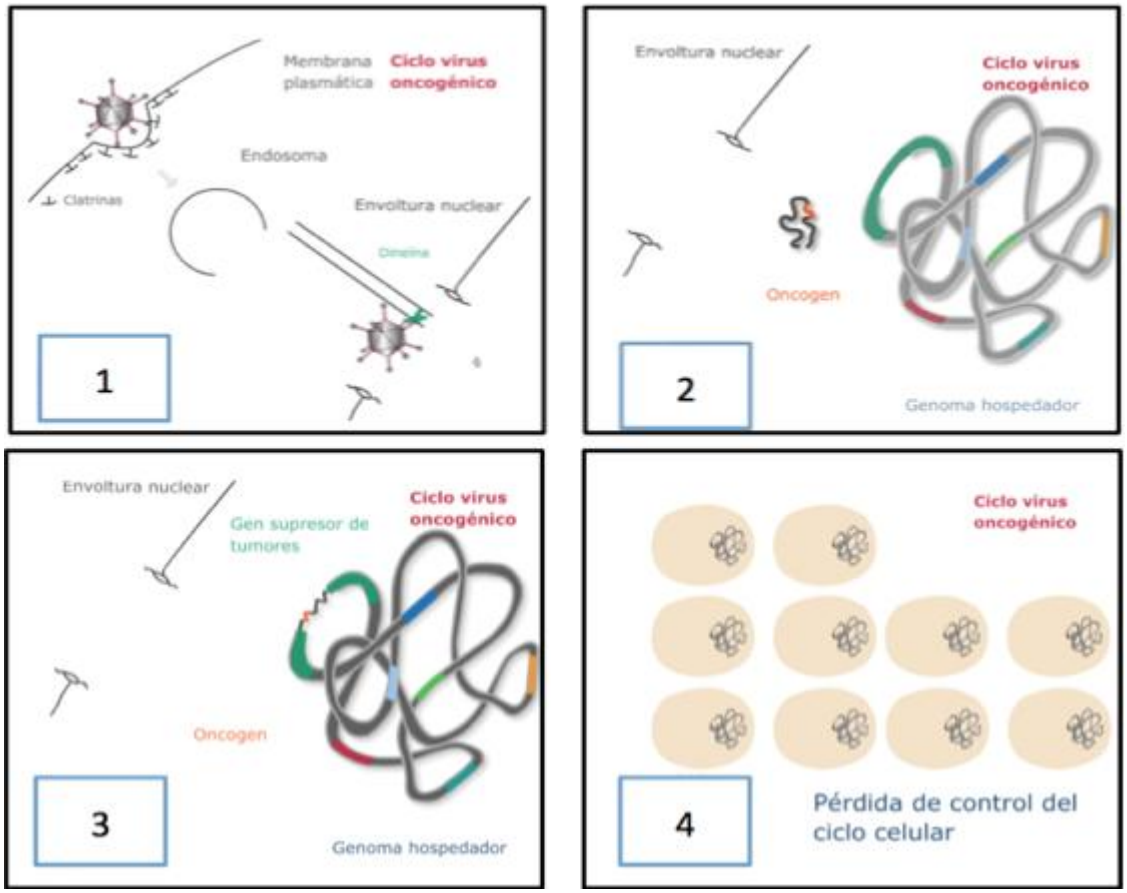

Figura 4. Mecanismo de acción de un oncogén translocador del gen supresor de tumores en una célula sana. Tomado de: http://medmol.es/temas/72/.

Los Retrovirus que causan neoplasias malignas en humanos ocasionan patologías en el sistema inmune, específicamente en los linfocitos T cooperadores (CD4+) maduros. Los denominados citopáticos inhiben la acción de dichas células, causando su muerte, resultando en una inmunodeficiencia para el humano aquí se ubica el VIH-I que en 1986 se identificó como el agente etiológico del Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA). Otro gran grupo de Retrovirus oncogénicos es aquel que comprende los virus “transformadores”, los cuales afectan directamente al material genético. El virus de las células-T linfotrópico humano I (HTLV-I) es el primer virus identificado en causar leucemia en células adultas linfoides T (CD4+ y CD8+) y la paraparesis tropical espástica (TSP) o la mielopatía

asociada al HTLV-I (HAM), está provoca una debilidad corporal, específicamente en las piernas, incontinencia de la orina, causadas por lesiones ocasionadas en la médula espinal por la acción de citoquininas producidas por linfocitos T citotóxicos sanos que destruyen a los infectados con HTLV-I, los cuales dañan los nervios encontrados en ésta. Ambos grupos de retrovirus comparten una organización genómica muy similar: portan los genes gag (código de RNA para proteínas de la cápsula y matriz viral), pol (polimerasa contenedora de la transcriptasa inversa, proteasa e integrasa), onc (transforman a las células y hacen que pierdan la regulación del crecimiento y puedan dividirse sin restricciones) y env (codifica la envoltura del virus, o cápside); además el HTLV con sus cinco cepas tienen un oncogen regulador denominado tat o tax, mientras que los citopáticos tienen al menos 3 genes reguladores: tat III (regula procesos de translocación de genes), sor y 3' orf (ambos teniendo un potencial replicativo y citopático para la el virus).

VÍAS DE TRANSMISIÓN Y SINTOMATOLOGÍA

Las rutas de transmisión de los retrovirus son 3: la vertical, parental y sexual. La vertical es aquella en la que el virus es transmitido de madre a hijo en el amamantamiento, al nacimiento o transplacentariamente; la parental incluye transfusión de sangre, el poliuso de inyecciones (para drogas), el trasplante de órganos o el uso compartido de aparatos personales como rastrillos o cortauñas; y por último la sexual, que es transmitida tanto en relaciones heterosexuales como homosexuales masculinas, similar a la transmisión del VIH (Paiva, A. y Casseb, J., 2014).

Las neoplasias son exclusivamente encontrados en la población adulta, principalmente en parejas homosexuales, y extremadamente rara en menores de edad (<25 casos, reportados mundialmente). La Organización Mundial de la Salud según la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfáticos logró, en 2008, dividir la severidad de las patologías causadas por los retrovirus "transformadores" y su incidencia mundialmente, en: agudo 60% (versión temprana de la leucemia, donde los linfocitos T se infectan) , linfomatosa 20% (o linfoblástica, donde la médula ósea produce linfocitos inmaduros), crónica 15% (crecimiento anormal de linfocitos T) y latente 5% (la médula ósea no funciona normalmente, también se le llama preleucemia) (Griffith, B., 1989).

La severidad varía según la manifestación de la leucocitosis con una cantidad atípica de linfocitos inmaduros y una eosinofilia marcada, ver **Figura 5**. Una cantidad alta de Calcio en la sangre (hipercalcemia), con/sin lesiones en huesos (osteolíticas), está presente en más del 70% de los casos, lo que resulta en insuficiencia renal. Es común una elevada cantidad de deshidrogenasa láctica disuelta en sangre, lo que provoca que los pacientes presentan un trastorno inespecífico en los ganglios linfáticos del mediastino (linfadenopatía masiva en mediastino), lesiones cutáneas (del 43-72% de pacientes: lunares, placas neoplásicas, marcas multipapulares (varias lesiones de la dermis y epidermis), nodulotumorales (agrupación de células), eritodérmicas (lesiones rojizas y moradas en la piel) y organomegalia (incremento irregular de los órganos).

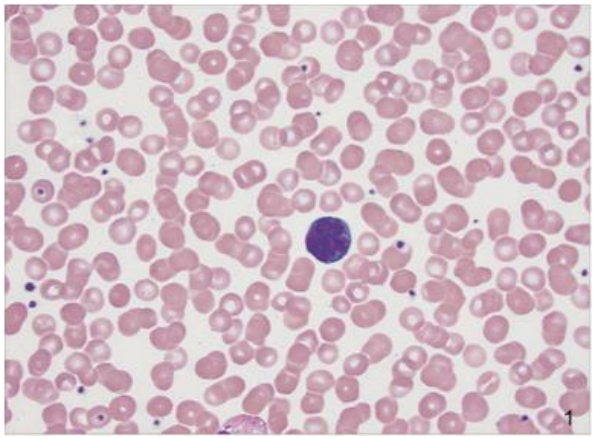

Figura 5. Muestra de sangre periférica de un paciente de 31 años mostrando un linfocito T inmaduro. Tomado de: Qayyum, S. y Choi, J. (2014). Adult T-Cell Leukaemia/Lymphoma.

Las complicaciones respiratorias son más frecuentes en la segunda etapa de la metástasis a causa del ATLL (Adult T-Leukaemia/Lymphoma) o de agentes infecciosos oportunistas.

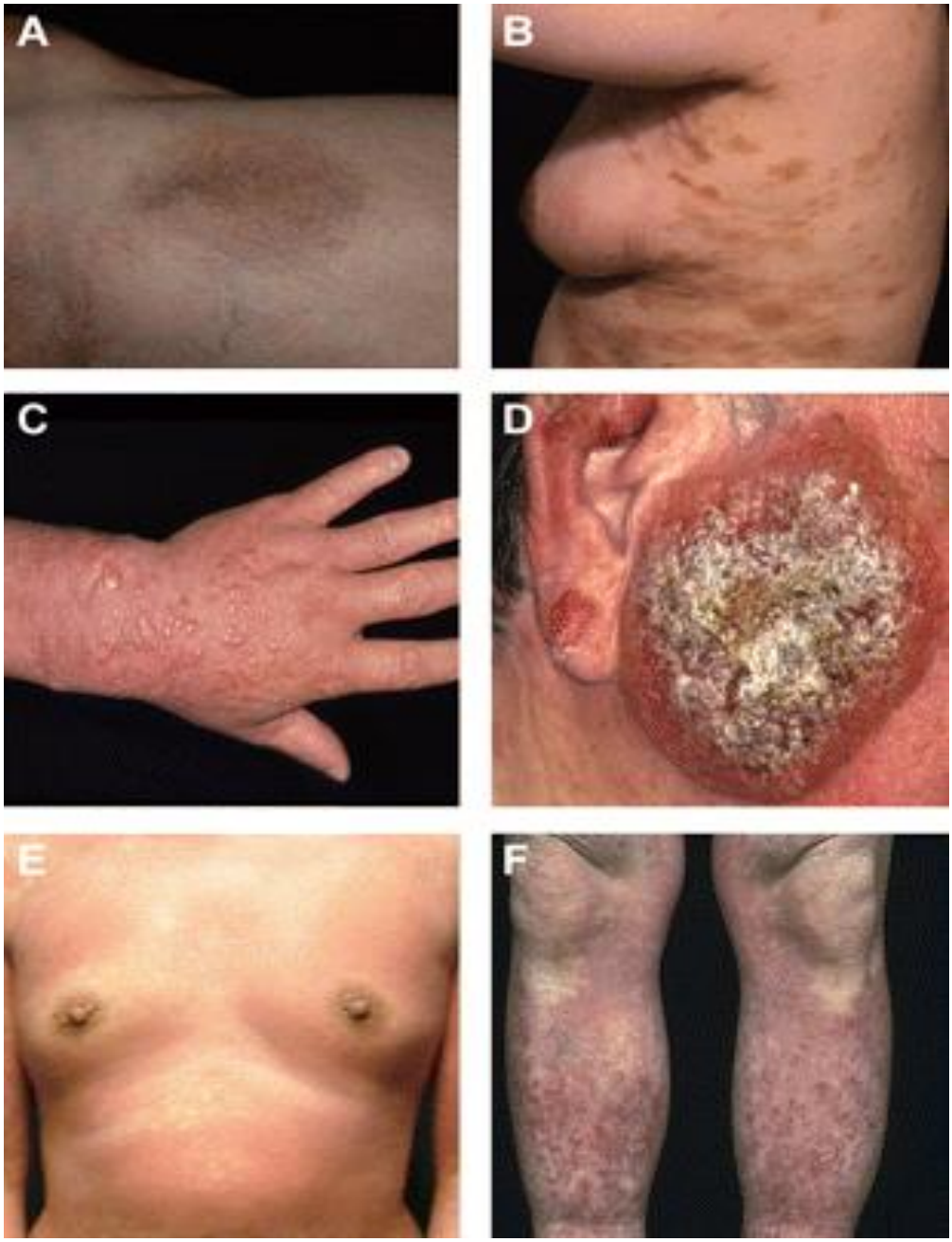

Figura 6. Características clínicas de la ATLL con lesiones en la piel. (A) Lunares, (B) placas neoplásicas, (C) marcas multipapulares, (D) marcas nodulotumorales, (E) marcas eritodérmicas rojas, y (F) de tipo moradas. Tomado de: Sawada, Y., et al. (2011). En http://www.bloodjournal.org/content/117/15/3961.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La manera más certera de determinar la infección de tejido por retrovirus es mediante la aplicación de diferentes exámenes inmunológicos, antígenos codificados por genes de varios retrovirus pueden ser serológicamente reactivos (que causen la presencia anticuerpos en sangre) en un **ELISA** (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) aunque es importante utilizar pruebas discriminatorias de algunas inmunoglobulinas específicas. La prueba más utilizada es la **WB** (Western Blot Test), aunque otras pruebas suplementarias incluyen la **IFA** (prueba indirecta de Inmunofluorescencia de anticuerpos) y el ensayo de radio inmunoprecipitación (**RIPA**). En contraste con IFA, WB y RIPA, la detección de anticuerpos en la prueba ELISA es previamente especificada mediante el producto genético viral separada con anterioridad mediante técnicas de electrofóresis (Griffith, B., 1989).

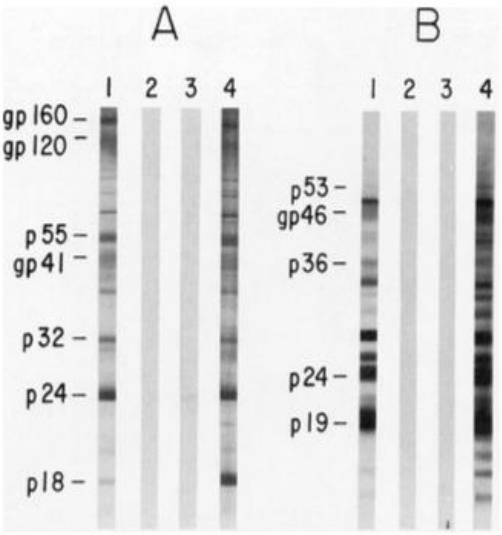

Figura 7. Test ELISA (A1-A4) y Western Blot (B1-B4) respectivamente, muestran líneas A1 y A4, y B1 y B4, HTLV-I positivo. Tomado de: Griffith, B. (1989).

Recientemente, se han descubierto diferentes tratamientos contra los Retrovirus y las patologías causadas por los mismos. Estudios en Japón, han demostrado que si se aplica a un paciente una combinación entre el Interferón alfa y zidovudin, provocará que la célula infectada por el HTLV-1 caiga en fase G_0 o G_1 del ciclo celular, en el cual la célula no puede reproducirse ya que bloquea el complejo proteico NF-kB (responsable de la replicación del DNA celular), además de que inducirá la apoptosis de la célula, asociada a la fosforilación del gen p53 (Kimpara,

S. et al., 2013). En Brasil, el tratamiento en un paciente con interferón beta-1a (3,000,000 UI), dando una dósis tres veces al día durante 10 semanas para la mielopatía asociada al HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical, se observó que mejoraron los síntomas urinarios y motores del paciente que padece la enfermedad, no ha sido considerado un tratamiento definitivo para el padecimiento, esto da la necesidad de realizar más estudios clínicos utilizando el interferón beta-1a (Graça, M. et al., 2014).

INCIDENCIAS

La incidencia de casos reportados de personas infectadas por retrovirus oncogénicos se han localizado en áreas endémicas, como el sudoeste japonés, las islas del Caribe, África tropical, Sudamérica, El Medio Oriente, y el norte de Oceanía. En Sudamérica y el Caribe la seroprevalencia varía entre un 0.3-7% de la población general, de un 2-7% en mujeres embarazadas, y el 5% de personas infectadas con VIH (Weekly Epidemiological Record., 1990), mientras en Perú, de un total de 370 voluntarios involucrados en un estudio en el año de 1997, entre 15 y 49 años, 5.1% (19 de 270) resultó positiva su infección con HTLV-I, pero ninguno con HTLV-II, entre las 19 positivas, 3 eran homosexuales, 5 embarazadas, 7 prostitutas y 4 hombres (Zurita, S., et al., 1997).

Figura 8. Mapa que muestra el número de casos de personas infectadas por el HTLV-1 en el mundo, en el 2008. Tomado de: http://www.htlv1.eu/htlv_one.html

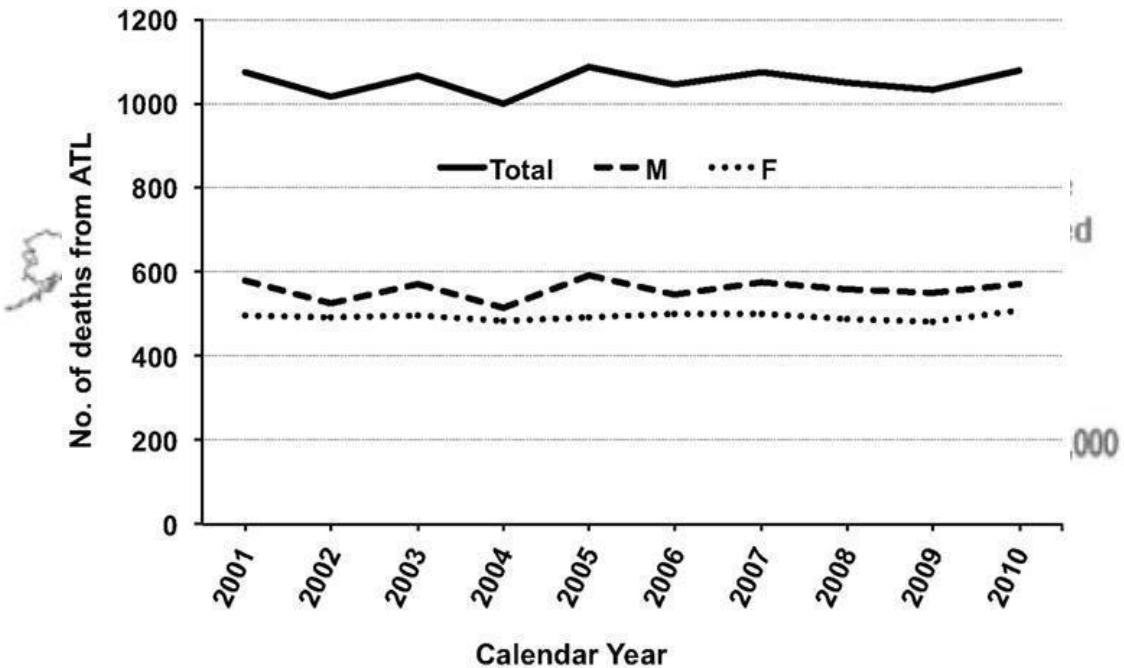

Figura 9. Muestra el número de muertes causadas por ATLL en Japón. Tomado de: Iwanaga, M., et al. (2012). http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00322/full.

Table 1 - Positive results for HTLV-1/2 among blood donors at a blood center in the State of Maranhão between 2003 and 2009.

Variable	Blood donors	Seropositive	
2003	43,917	86	= 0.2%
2004	45,398	80	= 0.17%
2005	52,325	74	= 0.14%
2006	48,725	54	= 0.11%
2007	54,051	72	= 0.13%
2008	60,590	98	= 0.16%
2009	60,558	97	= 0.16%
Total	365,564	561	= 0.15%

Figura 10. Muestra la seroprevalencia de HTLV-I y HTLV-II en donadores de sangre en Maranhão, Brasil. Tomado de: Graça, C., et al. (2014). http://rbhh.org/pt/seroprevalence-of-htlv-1-2-among-blood/articulo/90274680/.

CASOS EN MÉXICO

Estudios y pruebas realizados en México en 1996, encontraron en 4 de 1017 donadores de sangre (0.39%) anticuerpos contra el HTLV-I y II, en Monterrey (Trejo, L., et al. 1996). Ese mismo año en Yucatán, se realizaron pruebas sanguíneas en

590 mujeres embarazadas, debido a que el amamantamiento de la madre es una vía natural de infección al hijo, y ninguna resultó positiva en tener anticuerpos contra el HTLV-I ni el HTLV-II (Góngora, R., et al. 1996).

DISCUSIÓN

Como puede apreciarse en la **Figura 4**, los genes virales en general provocan que la célula pierda el control de la división celular e impide la apoptosis de las mismas. Este mecanismo puede presentarse, en una transformación rápida, de 2 a 3 semanas, o bien, permanecer en un periodo de latencia de más de 3 meses sin expresarse. En ambos casos los síntomas aparecen hasta que se presenta la neoplasia, en estas, los síntomas iniciales son linfoadenopatía masiva de los ganglios linfáticos, lo que provoca un mayor crecimiento y organomegalia en hígado y bazo, en fases posteriores, se presentan lesiones cutáneas, como lunares, placas neoplásicas, marcas multipapulares, nodulotumorales y eritodérmicas, que conducen a la aparición de infecciones oportunistas ocasionadas por bacterias y otros microorganismos, como protozoos y hongos, ocasionando la muerte. **Figura 6** (Tsukasaki, K. y Tobinai, K., 2014).

Los tratamientos disponibles en la actualidad para el tratamiento de enfermedades por Retrovirus oncogénicos son escasos, sin embargo el interferón alpha y beta-1a administrando 3,000,000 UI, tres veces al día durante 10 semanas, junto con el antiviral zidovudin, en pacientes tratados en Japón y Brasil, han demostrado tener eficacia, ya que reducen los síntomas que se presentan en la médula espinal, porque permiten que las células reestablezcan los ciclos de apoptosis (Kimpara, S. et al., 2013 y Graça, M. et al., 2014).

Los estadísticos mundiales indican una prevalencia, en personas entre los 20 y 50 años, mayor en zonas específicas de Japón, del Caribe, Medio Oriente, Brasil y Sudáfrica, sin embargo lugares como Estados Unidos, México, Norte de Oceanía y la Guinea Francesa también reportan casos, pero de manera aislada. Se estima que de 15 a 20 millones de personas viven con infección del HTLV. En el sudeste de Japón, aproximadamente el 10% de la población del sur de este país está infectada por este virus. En el Caribe, las seroprevalencia es del 6%; mientras que en los Estados Unidos, solamente tiene una seroprevalencia del 0.01-0.33% (Proietti, F., et

al., 2005). La transmisión se efectúa, similar a la transmisión del VIH mediante transfusión sanguínea, uso de instrumentos contaminados y relaciones sexuales no protegidas entre heterosexuales u homosexuales, incluidas las prácticas de prostitución, por lo cual se hace necesaria la aplicación de medidas de prevención (Paiva, A. y Casseb, J., 2014).

CONCLUSIONES

- Los virus oncogénicos provocan la mutación del gen p53 y p55, mediante la translocación cromosómica que inducen la pérdida de la regulación de funciones celulares provocando la formación de neoplasias.
- Los tratamientos utilizados en la actualidad, como la aplicación de interferones con zidovudin, sólo se encuentran en casos aislados. Por lo cual es necesario realizar más estudios clínicos utilizando los interferones beta-1a y alfa.
- Los estadísticos mundiales reportan casos de personas que padecen de ATLL en rangos de edad de 20 a 50 años, aunque existe transmisión vertical de madre a hijo.
- En México, sólo se han detectado anticuerpos para HTLV-I y HTLV-II en donadores de sangre en Monterrey, Nuevo León, en un estudio realizado por la UANL.
- Es necesaria insistir en la aplicación de medidas de prevención, ya que con esto, se contribuye a la disminución de las enfermedades ocasionadas por retrovirus oncogénicos, en zonas endémicas y no endémicas.
- Se creó una página (https://www.facebook.com/TeamHTLV) para la difusión de las enfermedades ocasionadas por los Retrovirus oncogénicos y sus medidas de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

Referencias bibliográficas

- Griffith, B. (1989). Differential Diagnosis of Human Retrovirus Infections in the Laboratory. *The Yale Journal Of Biology And Medicine*, *62*, 103-114.
- Jawetz, P., Melnick, M. y Adelberg, J. (2011). Microbiología médica. Vigésima Quinta Edición. Editorial McGraw Hill. México D.F. Páginas 394-405.
- Murray, P., Rosenthal, K. y Pfaller, M. (2009). Virología médica. Sexta Edición. Editorial Elsevier Mosby. Barcelona, España. Páginas 229-301.
- Qayyum, S. y Choi, J. (2014). Adult T-Cell Leukaemia/Lymphoma. *Arch Patol Lab Med, 138*, 282-286.
- Tay, J. (2003). Microbiología y parasitología médicas. Tercera Edición. Editorial Méndez Editores. México, D.F. Páginas 343-347.
- Tsukasaki, K. y Tobinai, K. (2014). Human T-cell Lymphotropic Virus Type I-Associated Adult T-Cell Leukaemia-Lymphoma: New Directions in Clinical Research. *American Association for Cancer Research*, 5217-5225.

Referencias electrónicas

- Graça, C., Soares, M., Souza, R., Carvalho, A., Galvão, C. y Custódio, M. (2014). Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 36(50). http://rbhh.org/pt/seroprevalence-of-htlv-1-2-among-blood/articulo/90274680/
- Graça, M. et al. (2014). Interferon Beta-1A treatment in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo, 56*(5). Consultado en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4172118/.
- Góngora, R., González, P., Catro, C., Vivas, M., Gasque, F. y Garrido, E. (1996). [Lymphotropic viruses type I and II in pregnant women in Yucatán]. *Laboratorio de Hematología, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.* 48(5):383-4. Consultado en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005516.
- Hoppe-Seyler F. y Hoppe-Seyler K. (2011). Emerging topics in human tumor virology. *International Journal of Cancer, 129*(6), 1289-1299. Consultado en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.26087/full.

- Iwanaga, M., Watanabe, T. y Yamaguchi, K. (2012). Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Frontiers in Microbiology.* 3(332). Consultado en: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00322/full.
- Kimpara, S. et al. (2013). Interferon-α (IFN-α) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN-α combined with zidovudine induces p53 signalling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. *Retrovirology, 10*(52). Consultado en: http://www.retrovirology.com/content/10/1/52.
- Paiva, A. y Casseb, J. (2014). Sexual transmission of human Y-cell lymphotropic virus type 1. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 47*(3). Consultado en: http://dx.doi.org /10.1590/0037-8682-0232-3013.
- Proietti, F., et al. (2005). *Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases, 24*(1). Consultado en: http://www.nature.com/onc/journal /v24/n39/full/1208968a.html
- Sawada, Y., Hin, R., Hama, K., et al. (2011). Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood Journal.* 117(15). Consultado en: http://www.bloodjournal.org/content/117/15/3961.
- *St. Mary's Hospital at the Imperial College Healthcare NHS Trust, host the National Referral Centre for Patients with HTLV-I and HTLV-II infections.* (2009). Consultado el 12 de febrero de 2015, de http://www.htlv1.eu/ham_tsp.html.
- Trejo, L., Fuentes, R., Socorro, M., Díaz, M., Zapata, P. y Tamez R. (1996). Seroprevalence of HTLV-I/II in blood donors in Monterrey, Mexico. *Departamento de Microbiología e Inmunología, UANL. 27*(1), 97-99. Consultado en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8867376.
- *Virus Oncogénicos.* (s.f.). Consultado el 2 de diciembre de 2014, de http://facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/virus-oncogenicos.html.
- *Virus oncogénicos.* (2008). Consultado el 18 de febrero de 2015, de http://medmol.es/temas/72/.
- Vedham, V. y Verma, M. (2015). Cancer-Associated Infectious Agents and Epigenetic regulation. *Cancer Epigenetics, Risk Assessment, Diagnosis, Treatment, and Prognosis, Methods in Molecular Biology, 1238*(1), 333-354. Consultado en: http://dx.doi.org /10.1007/978-1-4939-1804-1_18.
- Weekly Epidemiological Record. (1990). Public health implications of HTLV-I in the Caribbean. *Weekly Epidemiological Record.* 65:63-65. Consultado en:

http://www.chartcaribbean.org/careofplwa/pdfdcouments/subpdf/Section%20III/HIV%20and%20HTLV.pdf.

- Zurita, S., Costa, C., Watts, D., Indacochea, S., Campos, P., Sanchez, J. y Gotuzzo, E. (1997). *Prevalence of human retroviral infection in Quillabamba and Cuzco, Peru: a new endemic area for human T cell lymphotropic virus type 1.* 56(5):561-5. Consultado en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180608.