

Aspects virologiques de l'infection par HTLV-1 et nouveaux concepts thérapeutiques

Virological aspects of HTLV-1 infection and new therapeutical concepts

R. Mahieux

Reçu le 26 janvier 2011 ; accepté le 8 mars 2011
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

Résumé HTLV-1 (virus humain de la leucémie/lymphome T de type 1) fut le premier rétrovirus humain à être associé à un cancer, la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL). Cependant, HTLV-1 est un rétrovirus oncogène lent, et aucun site d'intégration préférentiel n'a pu être mis en évidence dans les cellules leucémiques. HTLV-1 est aussi l'agent étiologique d'une maladie neurologique chronique, la parapésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM). Outre les gènes *gag*, *pro*, *pol* et *env* communs à tous les rétrovirus, son génome comporte des phases ouvertes de lecture codant des protéines régulatrices et auxiliaires dont la protéine Tax (transformante) et la protéine HBZ qui participe à la prolifération des cellules leucémiques et au maintien du phénotype transformé. Si les moyens de lutte contre l'ATLL ont fait des progrès importants avec des traitements antiviraux efficaces, notamment contre les formes chroniques et indolentes de la maladie, les thérapies permettant de soigner les malades atteints de TSP/HAM restent décevantes. Les résultats d'une étude récente qui associe inhibiteur d'histones déacétylase et substance antivirale sont discutés ici. Ce traitement permet une diminution très importante de la charge provirale (PVL) chez les porteurs asymptomatiques, alors que l'augmentation de celle-ci constitue généralement un marqueur pronostique défavorable de l'évolution vers la maladie. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot.** □□□ (□□□□).

Mots clés HTLV-1 · Rétrovirus · Leucémie · Oncogène viral · Thérapie antivirale · Valproate · Retrovir

Abstract HTLV-1 was the first human oncogenic retrovirus to be discovered. It is the etiological agent of adult T leukemia/lymphoma (ATLL) and of tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy (TSP/HAM), two diseases that develop after a long latency period. Importantly, HTLV-1 does not cause ATLL through insertional mutagenesis. Apart from the *gag*, *pro*, *pol* and *env* genes, which are common to all retroviruses, HTLV-1 genome also encodes regulatory and auxiliary viral proteins. Among the former, Tax promotes cell transformation and HBZ is involved in the leukemic cells proliferation and in the maintenance of the transformed phenotype. Anti-ATLL therapies have lately made significant progress with an efficient antiviral treatment against the chronic and smoldering forms of this leukemia, but an efficient treatment of TSP/HAM patients is still lacking. Results from a recent study associating histone acetylase inhibitor with an anti-viral drug will be discussed here. While an increase in proviral load is considered a marker for disease progression, this treatment allows a significant drop of the proviral load in asymptomatic carriers. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot.** □□□ (□□□□).

Keywords HTLV-1 · Retrovirus · Leukemia · Viral oncogene · Antiviral therapy · Valproate · Retrovir

R. Mahieux (✉)
Équipe oncogénèse rétrovirale,
Inserm-U758 virologie humaine,
F-69364 Lyon cedex 07, France
e-mail : renaud.mahieux@ens-lyon.fr

École normale supérieure de Lyon,
F-69364 Lyon cedex 07, France

IFR 128 biosciences Lyon-Gerland,
F-69364 Lyon cedex 07, France

Introduction

En 1980, HTLV-1 (virus humain de la leucémie/lymphome T de type 1) fut le premier rétrovirus pathogène pour l'Homme à être découvert par l'équipe de R. Gallo [27]. Le premier isolat fut obtenu à partir des cellules mononucléées du sang périphérique d'un patient souffrant de leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL), une lymphoprolifération sévère des

cellules T décrite en 1977, au Japon, par Takatsuki et qui présente quatre formes (leucémique, lymphomateuse, chronique et indolente) [31]. Ce rétrovirus fut donc nommé HTLV-1. En 1982, un autre virus fut découvert au Japon et nommé ATL (virus de la leucémie T de l'adulte) par Yoshida et al. [38]. Des études démontrèrent très rapidement qu'HTLV-1 et ATL n'étaient qu'un seul et même virus, et la dénomination HTLV-1 fut adoptée. L'association entre l'infection par ce virus et l'ATLL fut ensuite établie, faisant d'HTLV-1 le premier oncovirus humain. Trois ans plus tard, une équipe française dirigée par G. de Thé démontrait par des études sérologiques et épidémiologiques réalisées aux Antilles françaises que l'infection par HTLV-1 était aussi associée à la paraparésie spastique tropicale, nommée ultérieurement aussi myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM), une maladie neurologique chronique [7]. Depuis, d'autres maladies inflammatoires telles que l'uvéite ou la dermatite infectieuse ont également été associées à HTLV-1. De façon surprenante, seules 2 à 10 % des personnes infectées par HTLV-1 développent au cours de leur vie une des maladies associées décrites ci-dessus [10].

En 1982, l'équipe de R. Gallo découvrait HTLV-2, un virus partageant plus de 50 % d'identité génétique avec HTLV-1. Enfin, plus récemment, deux autres membres (HTLV-3 et HTLV-4) de la famille des HTLV ont été découverts, mais leur caractère pathogène ou non n'est pas connu [5,37]. Les HTLV, comme leurs orthologues simiens (STLV-1, -2 et -3) dont ils ont dérivé à la suite de transmissions virales interspécies et comme le rétrovirus bovin BLV, appartiennent au genre des deltaviruses.

HTLV-1 est transmis selon trois modes : de la mère à l'enfant lors d'un allaitement prolongé, par voie sexuelle, et ce, préférentiellement dans le sens homme-femme et enfin via des produits sanguins contaminés [29,33]. Des études épidémiologiques ont permis d'estimer que 10 à 20 millions de personnes sont infectées par HTLV-1 dans le monde. Cependant, ce virus n'est pas réparti de façon ubiquitaire, mais est présent sous forme de foyers de forte endémie souvent proches de zones desquelles le virus est quasiment absent [28]. Ces zones d'endémie virale sont : le Sud-Ouest du Japon, la région Caraïbe, certaines régions d'Amérique du Sud (Brésil, Guyane française, Colombie), du Moyen-Orient avec en particulier la région de Mashad en Iran, de Mélanésie et enfin l'Afrique sub-saharienne. En Europe, la Roumanie semble aussi constituer une zone d'endémie virale. L'origine de cette répartition géographique surprenante est encore sujette à débat. Cependant, il semble établi qu'un effet fondateur dans certains groupes isolés, suivi d'une transmission efficace peut expliquer l'existence des foyers isolés. Enfin, il est clair que l'origine du virus dans les Amériques et la région Caraïbe est due aux mouvements, lors de la traite des esclaves, de populations d'origine africaine infectées par HTLV-1 [8].

Après avoir rappelé les caractéristiques particulières du cycle viral de l'oncovirus humain HTLV-1 et précisé le rôle majeur joué par deux de ses protéines (Tax et HBZ), nous ferons le point sur l'actualité des thérapies actuellement envisagées pour prévenir l'apparition des maladies associées à l'infection par ce virus. En raison de l'absence ou du peu de données concernant leur pathogenèse et/ou leur cycle viral, et même si ceux-ci présentent un certain nombre de similarités avec HTLV-1, nous ne développerons pas dans cette brève revue de chapitre concernant les autres virus de la famille des HTLV.

Infection

Alors qu'HTLV-1 infecte pratiquement tous les types cellulaires *in vitro*, il infecte préférentiellement les lymphocytes T CD4+ *in vivo*. Des données récentes démontrent aussi clairement que les lymphocytes T CD8+, les cellules B et les cellules dendritiques pourraient servir de réservoir *in vivo* [11,14,17]. Enfin, *in vitro*, les thymocytes immatures sont aussi infectés par HTLV-1 et voient leur développement altéré avec un défaut de maturation du pré-TCR [36]. Ce dernier résultat suggère que l'infection des cellules hématopoïétiques immatures pourrait donc être à l'origine du développement de l'ATLL de nombreuses années après l'infection [2]. La composition du complexe protéique permettant à HTLV-1 d'infecter une cellule est toujours l'objet de débat. Trois types de molécules ont cependant pu être identifiés. Il s'agit des héparanes sulfates protéoglycanes (HSPG), de la neuropiline 1 (NRP-1) et du transporteur de glucose Glut-1. Le modèle actuellement favorisé est le suivant : l'attachement du virus est permis par des interactions entre la glycoprotéine d'enveloppe virale de surface (gp46) et les HSPG. Des complexes gp46/HSPG lieraient ensuite NRP-1. Enfin, des interactions entre ce complexe et Glut-1 permettraient la fusion et l'entrée virale [9].

Même si les cellules dendritiques peuvent être infectées directement par des particules virales libres, HTLV-1 se transmet préférentiellement de cellule à cellule par un mécanisme qui reste encore débattu et pourrait faire intervenir deux types de structures : la synapse virologique qui se forme au contact entre deux cellules et/ou la formation d'un biofilm viral sur la cellule donneuse, puis sa transmission à une autre cellule qui sera alors infectée [26]. Ce biofilm est une structure de la matrice extracellulaire, riche en carbohydrates, qui est induite et réorganisée par le virus. Les résultats publiés le plus récemment suggèrent cependant que, lors de la formation d'un conjugué entre deux cellules, la plupart des particules virales observables ne sont pas dans la fente synaptique, mais sont retrouvées dans les structures de type biofilm viral.

Réplication

Les rétrovirus possèdent un génome composé de deux molécules d'ARN simple brin de polarité positive et passent, au cours de leur cycle répliatif, par une étape ADN double brin permettant l'intégration du génome viral (provirus) dans celui de la cellule. Pour ce faire, HTLV-1 utilise donc une ADN-polymérase ARN-dépendante virale, la transcriptase inverse (RT). L'ADN double brin est ensuite importé dans le noyau de la cellule et s'intègre dans son génome. Une des caractéristiques principales des polymérase ARN-dépendantes virales est de ne pas posséder d'activité de relecture (*proofreading*). Cela engendre donc généralement et très rapidement une forte diversité génétique et l'apparition de quasi-espèces chez la plupart des virus à ARN. HTLV-1 se distingue de ces virus par une exceptionnelle stabilité génétique. Cela est dû au fait que le virus se réplique par expansion clonale de la cellule infectée plutôt que par l'utilisation de la RT [35]. On peut néanmoins caractériser sept sous-types viraux dont quatre majeurs (A : Cosmopolite ; B : Afrique centrale ; C : Mélanésie, D : Cameroun, République centrafricaine et Gabon) et trois plus rares (E, F, G : retrouvés aussi en Afrique centrale). La distribution de ces sous-types (à l'exception du sous-type A) est fonction de l'origine géographique des souches étudiées et non de la pathologie associée [34].

Comme tous les rétrovirus, la séquence du provirus HTLV-1 contient un promoteur dans sa partie 5' (*long terminal repeat* ou LTR) et des cadres ouverts de lecture (ORF) permettant de coder les protéines de structure (Gag, Env) ou possédant une activité enzymatique (Pol, Pro). Cependant, HTLV-1 possède aussi dans la partie 3' de son génome plusieurs ORF permettant de coder des protéines régulatrices (Rex, Tax) ou auxiliaires (p12, p13, p30) traduites à partir d'ARNm simplement ou doublement épissés. Le LTR3' constitue aussi un promoteur viral qui permet de transcrire, à partir d'une ORF dite « antisens », l'ARNm codant une protéine régulatrice, HBZ [15].

Expression

À l'exception d'un seul d'entre eux (*hbz*), tous les messagers viraux, non épissés (*gag*, *pol*), simplement épissés (*env*, *p12*, *p13*) ou doublement épissés (*tax*, *rex*, *p30*) sont donc transcrits à partir du LTR5' sur lequel sont recrutés par Tax les facteurs de transcription CREB, les coactivateurs de transcription CBP/p300 et pCAF et la machinerie de transcription cellulaire (polymérase de type II cellulaire) sur trois séquences répétées correspondant à des sites de réponse à l'AMPc (séquences nommées CRE ou TRE) [15]. La régulation de la transcription d'*hbz*, médiée par le LTR3', fait quant à elle intervenir les facteurs cellulaires Sp1 [39].

Pathogenèse virale : un rôle pour les protéines Tax et HBZ

À la différence d'autres rétrovirus animaux oncogènes (virus du sarcome de Rous et virus de la leucose aviaire), la séquence provirale d'HTLV-1 ne code aucun oncogène d'origine cellulaire, et l'intégration du génome viral ne semble pas induire de mutagenèse insertionnelle. En revanche, la protéine transactivatrice Tax, qui ne possède pas d'équivalent dans le génome humain, est capable d'immortaliser les lymphocytes *in vitro* et de les transformer *in vivo* dans des modèles d'animaux transgéniques [12]. Ainsi, en plus de ses fonctions de transactivateur du promoteur viral, Tax est capable d'activer les voies de signalisation utilisant les facteurs de transcription CREB, NF- κ B et SRF [21]. L'expression de Tax a ainsi de nombreuses conséquences, à la fois sur l'expression ou la fonction de protéines participant à la régulation du cycle cellulaire (INK4, p21^{waf1}), sur d'autres qui sont importantes pour la régulation de la division cellulaire (MAD1, CDC20, Chk1, pRB), sur certains suppresseurs de tumeur (p53, pRB) et sur les mécanismes de réparation de l'ADN (*base excision repair* [BER], *nucleotide excision repair* [NER]) [4,20].

HBZ semble être un facteur important dans l'établissement de la latence virale *in vivo* en exerçant un rôle négatif sur la transcription dépendante du LTR5' à travers la séquestration des protéines cellulaires CREB et CBP/p300. De plus, du fait de son interaction avec les facteurs de la famille AP1 (c-jun, JunB et JunD), HBZ pourrait également intervenir dans le contrôle de nombreux processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation, la transformation ou la mort des cellules T [15]. L'expression d'HBZ augmente en particulier l'activité transcriptionnelle de JunD sur le gène *hTERT*, codant la sous-unité catalytique de la télomérase. HBZ induit par ailleurs la dégradation par le protéasome de TAL1 (T-cell acute lymphoblastic leukemia 1), un régulateur négatif du promoteur de *hTERT* [32]. Ces résultats indiquent que l'activité télomérase élevée observée chez les patients souffrant d'ATLL est, en partie du moins, la conséquence de ces rôles convergents d'HBZ [18]. Ainsi, HBZ est impliqué dans le maintien de l'état tumoral des cellules infectées. Enfin, grâce à l'utilisation de mutants d'*hbz* permettant l'expression du transcrit mais non de la protéine, Satou et al. ont démontré que l'expression de l'ARNm *hbz* induisait la prolifération cellulaire [30].

Contrairement à ce que ses propriétés transformantes pourraient suggérer, Tax est rarement exprimée dans les cellules isolées de patients ATLL. La protéine HBZ est, en revanche, exprimée de façon constante au cours de l'infection. On peut donc concevoir un modèle dans lequel l'expression précoce de Tax dans des cellules hématopoïétiques immatures serait impliquée dans les étapes précoces de la transformation

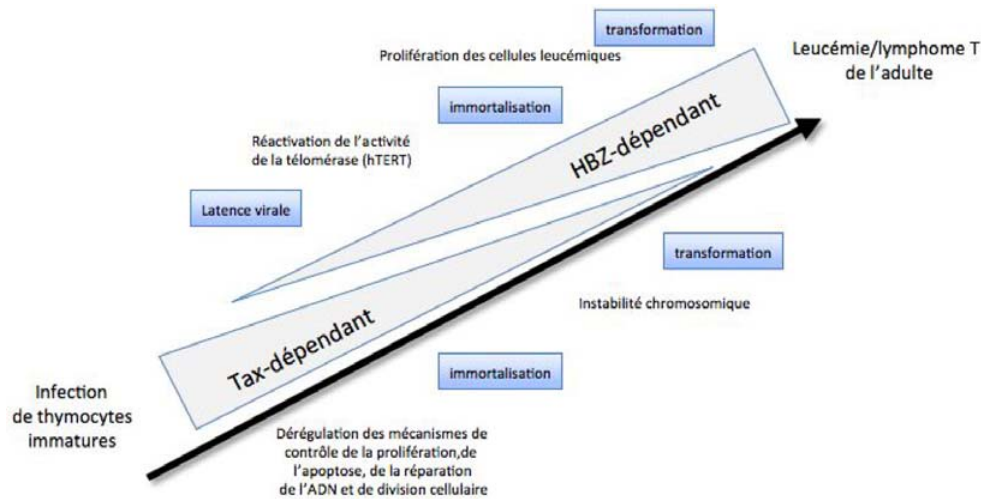


Fig. 1 Modèle de l'histoire naturelle de l'infection par HTLV-1 et de la physiopathologie de la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) / *Natural course of HTLV-1 infection and physiopathology of Adult T cell leukemia lymphoma*

Lors de l'infection de cellules cibles in vivo (cellules dendritiques, lymphocytes T, thymocytes ?), l'expression précoce de la protéine transactivatrice Tax provoque, à travers l'activation des voies de signalisation NF- κ B, CREB/ATF et SRF, la dérégulation des mécanismes de contrôle de la prolifération cellulaire, de la maturation des thymocytes, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN et participe à l'immortalisation des cellules T. L'expression de Tax décroît progressivement, tandis que la protéine HBZ est exprimée en permanence. Entre autres, l'expression d'HBZ induit la réactivation des fonctions de la sous-unité catalytique de la télomérase (hTERT) et permet aux cellules ainsi immortalisées de proliférer

cellulaire [2], tandis que l'expression d'HBZ permettrait la prolifération de ces cellules transformées [6] (Fig. 1).

Prévention des maladies associées à l'infection par HTLV-1

L'ATL est une maladie gravissime pour laquelle la médiane de survie ne dépasse pas six mois dans les formes aiguës. De plus, et à la différence de l'infection par VIH-1, l'arsenal thérapeutique anti-HTLV-1 est encore limité et les résultats décevants. La combinaison (dite « antivirale ») AZT/interféron- α permet néanmoins de soigner les malades ayant développé les formes leucémiques, chroniques et indolentes d'ATLL avec un taux de survie à cinq ans de 82 % pour la première et de 100 % pour les deux autres [3]. Il n'existe, en revanche, aucun traitement efficace contre la forme lymphomateuse d'ATLL pour laquelle les patients sont toujours soignés par chimiothérapie. Des stratégies d'allogreffes de cellules souches ont aussi été développées et donnent des résultats intéressants, y compris chez les patients atteints de formes aiguës ou lymphomateuses [13].

Les lésions induites au cours de la TSP/HAM sont irréversibles, et les traitements testés (corticostéroïdes, stéroïdes anabolisants, vitamine C, molécules antivirales) n'apportent que des améliorations modestes des symptômes, et ce, uniquement pour les patients en phase précoce de la maladie [10].

Les données de la littérature démontrent qu'il existe un lien entre la valeur de la charge provirale (PVL) d'HTLV-1, c'est-à-dire le nombre de copies de provirus intégrées dans le génome de l'hôte infecté, et le statut clinique de cet hôte [22,23,25]. En effet, la PVL des patients ayant développé une TSP/HAM est de 5 à 20 fois plus élevée que celle des porteurs sains (AC). Il est donc très probable qu'une valeur de PVL élevée constitue un biomarqueur prédictif d'un risque de développer une maladie liée à HTLV-1. Dès lors, il est possible d'émettre l'hypothèse selon laquelle une diminution forte et significative de la PVL chez les personnes à risque pourrait prévenir l'apparition de maladies associées à l'infection.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, les cellules infectées par les rétrovirus contiennent un provirus intégré. En plus de la présence ou non sur le LTR des facteurs de transcription nécessaires à la transcription des ARNm, l'expression virale est donc aussi régulée par des mécanismes épigénétiques. Dans le cas d'HTLV-1 et à la différence de VIH-1 par exemple, les ARNm viraux sont faiblement exprimés et difficiles à détecter ex vivo en absence de traitement, même en utilisant des techniques sensibles comme la RT-PCR. Cette faible expression virale pourrait être notamment liée non seulement à la présence d'histones déacétylases (HDAC1 et HDAC3) sur le promoteur viral qui provoquent ainsi une forte condensation de la chromatine en absence de Tax, mais aussi à la méthylation de ce même promoteur

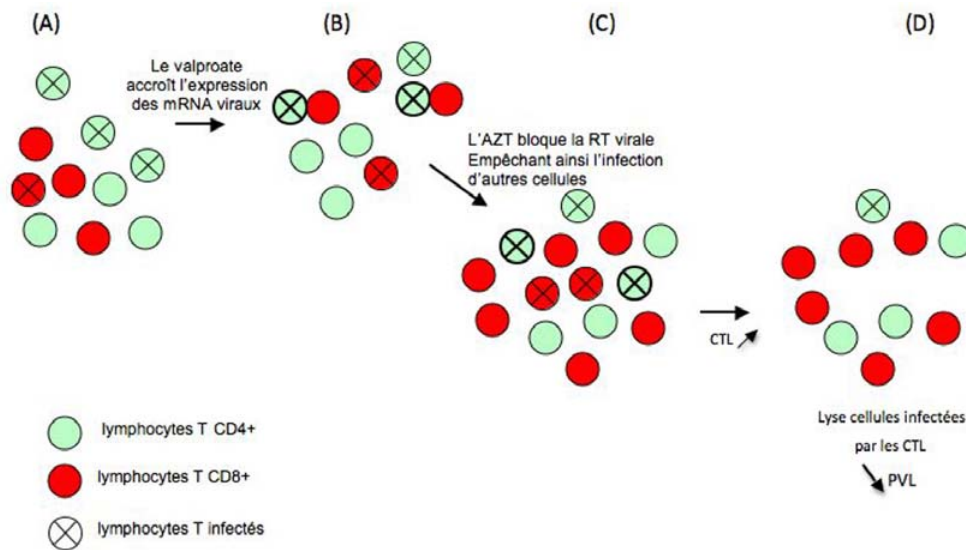


Fig. 2 Modèle d'action de la combinaison valproate/AZT in vivo dans le modèle du singe naturellement infecté par STLV-1, l'équivalent simien d'HTLV-1 / *Mode of action of the valproate/AZT treatment in vivo in the Papio papio animals naturally infected with STLV-1*
 A. L'expression virale en absence de toute stimulation est très faible in vivo, et le virus se réplique par expansion clonale des cellules infectées. B. La prise de valproate quotidienne induit une augmentation de l'expression virale et de la production de particules infectieuses. C. La prise concomitante d'AZT (inhibiteur de la transcriptase inverse virale) prévient l'infection d'autres cellules par les virus néoformés. D. L'expression des protéines virales induit une réponse cellulaire cytotoxique dirigée contre les épitopes viraux, la destruction des cellules infectées et une diminution de la charge provirale (PVL)

[16,24]. Cette pseudolattence virale rend donc les traitements antirétroviraux basés sur l'inhibition de la RT inefficaces in vivo. Plusieurs équipes ont récemment envisagé d'accroître l'expression virale en ciblant les mécanismes de régulation épigénétiques, afin de permettre une meilleure réponse du système immunitaire à médiation cellulaire et ainsi une éradication des cellules infectées. Une première étude clinique utilisant le valproate (VPA), un inhibiteur d'histone déacétylase, fut menée à la Martinique sur une cohorte de 16 patients souffrant de TSP/HAM à un stade avancé [19]. Au cours des premières semaines du traitement, une augmentation significative de la PVL fut mesurée. Cela était probablement dû à l'induction de l'expression virale et à la transmission de l'infection à de nouvelles cellules. La PVL décru ensuite, d'un facteur 24 en moyenne après trois mois de traitement. Cependant, aucune amélioration clinique ne fut notée, cela étant probablement le résultat des dommages irréversibles déjà causés au cours de l'évolution de la maladie. Les résultats de cette première étude permettaient néanmoins d'imaginer une autre stratégie dans laquelle un traitement antiviral utilisant un inhibiteur de la RT (AZT ou retrovir) serait administré conjointement au VPA afin d'éviter l'infection de nouvelles cellules à la suite de l'induction de l'expression virale. Dans ce cas, l'AZT pourrait jouer son rôle d'inhibiteur de la RT virale puisque le virus se répliquerait grâce à l'action du VPA. Ce traitement pourrait alors être administré soit chez

des patients à risque, soit chez des malades aux premiers stades de la TSP/HAM.

Une seconde étude clinique fut donc récemment menée, en utilisant un modèle de primates non humains (*Papio papio*) naturellement infectés par STLV-1, l'équivalent simien d'HTLV-1 et qui cause aussi des ATLL chez le singe [1]. Ces animaux (porteurs asymptomatiques) furent divisés en quatre groupes (témoin, VPA, AZT, AZT/VPA) et traités quotidiennement per os pendant deux mois. Comme dans l'étude précédente, le VPA administré seul provoqua d'abord une brusque augmentation de la PVL chez les animaux. La PVL diminua ensuite pour revenir au niveau qui était le sien avant le début du traitement. Par ailleurs et conformément aux données de la littérature, la PVL resta stable chez les animaux traités par l'AZT seul (le virus se répliquant par expansion clonale des cellules infectées et non en utilisant sa RT). Enfin, et en accord avec nos hypothèses, une diminution considérable de la PVL (d'un facteur 5 à 12) fut observée dans le groupe des animaux traités par AZT et VPA chez lesquels, de plus, aucune augmentation transitoire de la PVL ne fut observée. L'étude des populations lymphocytaires chez les animaux des différents groupes permit de démontrer que l'utilisation combinée du VPA et de l'AZT permettait d'induire à la fois l'expression virale et une réponse cellulaire T CD8⁺ efficace dirigée contre le virus, grâce au VPA, tout en empêchant l'infection de nouvelles cellules grâce à l'AZT

(Fig. 2). À l'arrêt du traitement, et comme chez les patients VIH-1 sous HAART, une augmentation de la PVL dans le groupe VPA/AZT fut observée, démontrant clairement que le traitement combiné, s'il permet de faire décroître la PVL, ne permet pas d'éradiquer le virus, qui, comme VIH-1, se trouve probablement dans des réservoirs qui restent à définir.

Conclusion

Si les études conduites depuis plus de 30 ans sur HTLV-1 ont permis de définir les fonctions de la plupart des protéines virales, et notamment de celles de Tax qui représente la protéine virale oncogène et celles d'HBZ qui permet d'établir à la fois la latence virale et la prolifération des cellules tumorales, l'arsenal des thérapies dirigées contre HTLV-1 est en fait actuellement cantonné à des traitements des symptômes, mais ne cible pas le virus.

Nos données récentes démontrent qu'il est possible de diminuer significativement la PVL *in vivo*, ce qui très probablement permettra d'empêcher l'apparition des symptômes liés à l'infection. Un certain nombre d'études restent à être menées : comment peut-on améliorer le traitement (durée optimale de prise des substances, autre[s] combinaison[s]) ? Quels sont les réservoirs viraux ? Enfin, il faudrait caractériser un autre biomarqueur que la PVL et qui permettrait de déterminer plus facilement les patients à risque chez lesquels le traitement préventif pourrait être administré.

Remerciements : L'auteur tient à remercier l'ARC (#1085), la Ligue contre le cancer, l'Association cent pour sang la vie, l'Inserm, le Fond recherche de l'École normale supérieure de Lyon pour leur soutien financier et le Dr Chloé Journo pour la relecture critique de ce manuscrit.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Afonso PV, Mekaouche M, Mortreux F, et al (2010) Highly active antiretroviral treatment against HTLV-1 infection combining reverse transcriptase and HDAC inhibitors. *Blood* 116 (19):3802–8 [Epub 2010 Jun 29]
- Banerjee P, Crawford L, Samuelson E, et al (2010) Hematopoietic stem cells and retroviral infection. *Retrovirology* 7:8
- Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al (2010) Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon- α in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 8(27):4177–83 [Epub 2010 Jun 28]
- Boxus M, Willems L (2009) Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. *Br J Cancer* 101(9):1497–501 [Epub 2009 Sep 29]
- Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, et al (2005) Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2: 30
- Duc Dodon M, Mesnard JM, Barbeau B (2010) Leucémies T induites par HTLV-1. Y a-t-il un avant et un après HBZ ? *Med Sci (Paris)* 26(4):391–6
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al (1985) Antibodies to human T-lymphotropic virus type-1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2(8452):407–10
- Gessain A, Pecon-Slattery J, Meertens L, Mahieux (2000) Origins of HTLV-1 in South America. *Nat Med* 6(3):232; author reply 233
- Ghez D, Lepelletier Y, Jones KS, et al (2010) Current concepts regarding the HTLV-1 receptor complex. *Retrovirology* 7:99
- Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al (2010) Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 23(3):577–89
- Hanon E, Stinchcombe JC, Saito M, et al (2000) Fratricide among CD8+ T lymphocytes naturally infected with human T cell lymphotropic virus type 1. *Immunity* 13(5):657–64
- Hasegawa H, Sawa H, Lewis MJ, et al (2006) Thymus-derived leukemia-lymphoma in mice transgenic for the Tax gene of human T-lymphotropic virus type 1. *Nat Med* 12(4):466–72 [Epub 2006 Mar 19]
- Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al (2010) Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116(8):1369–76 [Epub 2010 May 17]
- Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, et al (2008) Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4+ T cells. *Nat Med* 14(4):429–36 [Epub 2008 Mar 23]
- Journo C, Douceron E, Mahieux R (2009) HTLV gene regulation: because size matters, transcription is not enough. *Future Microbiol* 4(4):425–40
- Koiwa T, Hamano-Usami A, Ishida T, et al (2002) 5'-long terminal repeat-selective CpG methylation of latent human T-cell leukemia virus type 1 provirus *in vitro* and *in vivo*. *J Virol* 76(18):9389–97
- Koyanagi Y, Itoyama Y, Nakamura N, et al (1993) *In vivo* infection of human T-cell leukemia virus type 1 in non-T cells. *Virology* 196(1):25–33
- Kuhlmann AS, Villaudy J, Gazzolo L, et al (2007) HTLV-1 HBZ cooperates with JunD to enhance transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene (hTERT). *Retrovirology* 4:92
- Lezin A, Gillet N, Olindo S, et al (2007) Histone deacetylase mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *Blood* 110(10):3722–8 [Epub 2007 Aug 23]
- Marriott SJ, Semmes OJ (2005) Impact of HTLV-1 Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. *Oncogene* 24(39):5986–95
- Matsuoka M, Jeang KT (2007) Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 7(4):270–80
- Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al (2001) HTLV-1 proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed-up for 10 years. *J Neurovirol* 7(3):228–34
- Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al (1998) Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 4(6):586–93
- Nyborg JK, Egan D, Sharma N (2010) The HTLV-1 Tax protein: revealing mechanisms of transcriptional activation through histone acetylation and nucleosome disassembly. *Biochim Biophys Acta* 1799(3–4):266–74 [Epub 2009 Sep 25]

25. Olindo S, Lezin A, Cabre P, et al (2005) HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237 (1–2):53–9
26. Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, et al (2010) Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med* 16(1):83–9 [Epub 2009 Dec 20]
27. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al (1980) Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77(12):7415–9
28. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL (2005) Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene* 24(39):6058–68
29. Roucoux DF, Wang B, Smith D, et al (2005) A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-1 and HTLV-2. *J Infect Dis* 191(9):1490–7 [Epub 2005 Mar 31]
30. Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M (2006) HTLV-1 basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (3):720–5 [Epub 2006 Jan 9]
31. Takatsuki T (1977) Adult T-cell leukemia in Japan. In: Seno S, T.S., Irino S (eds) *Topics in Hematology*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 73–7
32. Terme JM, Mocquet V, Kuhlmann AS, et al (2009) Inhibition of the hTERT promoter by the proto-oncogenic protein TAL1. *Leukemia* 23(11):2081–9 [Epub 2009 Jul 9]
33. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoeye P, et al (1999) Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type 1: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer* 82(6):832–6
34. Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, et al (2007) Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 7(4):266–81
35. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S (1995) Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type 1-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 69(5):2863–8
36. Wencker M, Sausse C, Derse D, et al (2007) Human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein down-regulates pre-T-cell receptor alpha gene transcription in human immature thymocytes. *J Virol* 81(1):301–8 [Epub 2006 Oct 18]
37. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, et al (2005) Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(22):7994–9 [Epub 2005 May 23]
38. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y (1982) Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79(6):2031–5
39. Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J, et al (2008) Transcriptional control of spliced and unspliced human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor (HBZ) gene. *J Virol* 82(19):9359–68 [Epub 2008 Jul 23]