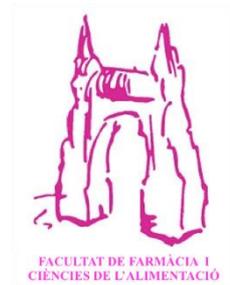




UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Facultat de Farmàcia  
i Ciències de l'Alimentació



Trabajo de Fin de Grado

Grado de Farmacia

## **RETROVIRUS Y CÁNCER: REVISIÓN COMPARATIVA ENTRE EL HTLV-1 Y EL VIH-1**

Esther Cuchí Sanz

Ámbito principal: microbiología

Ámbitos secundarios: inmunología, bioquímica y biología molecular, biología celular

Departamento de Biología, Sanidad y Medioambiente

Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación

Universidad de Barcelona

Barcelona, abril 2025

**3** GOOD HEALTH  
AND WELL-BEING



**4** QUALITY  
EDUCATION



**10** REDUCED  
INEQUALITIES





Esta obra está sujeta a una licencia  
[Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

## **Abreviaturas**

A3G: enzima citidina-desaminasa APOBEC3G

aa: aminoácidos

ADN: ácido desoxirribonucleico

APC: células presentadoras de antígeno

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ARN mensajero

CA: proteína de la cápside

CCR5: receptores de quimiocinas C-C de tipo 5

CD: célula dendrítica

CREB: proteína de unión al elemento de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico

CTL: linfocitos T citotóxicos o CD8+

CXCR4: receptores de quimiocinas C-X-C de tipo 4

dsDNA: ADN de cadena doble

GALT: tejido linfoide asociado al tubo digestivo

GLUT1: transportador de glucosa de tipo 1

HSPG: proteoglicanos de heparán sulfato

HTLV: Virus Linfotrópico de Células T Humanas, *Human T Cell Lymphotropic Virus*

ICTV: *International Committee on Taxonomy of Viruses*

IFN- $\gamma$ : interferón gamma

IL: interleucina

IN: integrasa

LEDGF: factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino

LLTA: Leucemia-Linfoma de los linfocitos T del Adulto

LTR: *long terminal repeat*

MA: proteína de la matriz

MALT: tejido linfoide asociado a mucosas

NC: proteína de la nucleocápside

NCBI: *National Center for Biotechnology Information*

NF- $\kappa$ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de los linfocitos B

NK: linfocitos citolíticos naturales, *Natural killer*

NLM: *National Library of Medicine*

NRP-1: neuropilina-1

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORF: marco abierto de lectura, *open reading frame*

pb: pares de bases

PET/MAH: Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV-1

PI3K/AKT: cascada de fosfatidilinositol 3-quinasa/AKT

PR: proteasa

*sHBZ*: HBZ con empalme, *spliced HBZ*

SI: sistema inmunitario

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

SIVcpz: virus de la inmunodeficiencia del simio, variedad de chimpancé (*Pan troglodytes troglodytes*)

SIVsm: virus de la inmunodeficiencia del mangabey gris (*Cercocebus atys*)

ssRNA: ARN de cadena simple

STLV: virus linfotrópico de los simios

SU: proteína de superficie

TAR: región de respuesta a la transactivación

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

TFG- $\beta$ : factor de crecimiento transformante beta

TI: transcriptasa inversa

TM: proteína transmembrana

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

TRE: potenciador de la respuesta de Tax, *Tax-responsive enhancer*

Treg: células T reguladoras

*usHBZ*: HBZ sin empalme, *unspliced HBZ*

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, *Human Immunodeficiency Virus*

VLPs: *virus like particles*

## RESUMEN

---

Los *Retrovirus* son virus que durante su infección se integran en el genoma del huésped en forma de provirus, lo que provoca alteraciones genéticas que pueden acabar en el desarrollo de graves enfermedades. En este trabajo, se comparan los mecanismos de replicación y el efecto que causan en el huésped los virus HTLV-1 y VIH-1. Dentro de la familia *Retroviridae*, estos dos virus son los únicos conocidos causantes de enfermedades graves y con relevancia en el ser humano, provocando millones de muertes. El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida causado por el VIH-1 es el resultado de la gran depleción del sistema inmunitario provocada por este virus, y la Leucemia-Linfoma de los Linfocitos T del Adulto es una de las posibles enfermedades provocadas por el HTLV-1. Mediante una extensa revisión bibliográfica, se busca conocer la diferencia entre ambos virus que responda a por qué sus infecciones causan enfermedades tan diferentes si pertenecen a la misma familia. La función de las proteínas accesorias es esencial en el desarrollo de ambos procesos. Las alteraciones genéticas y modificaciones en las vías de señalización del propio huésped causadas por la infección por HTLV-1 resultan ser claves para el desarrollo del cáncer. Los resultados sugieren que la destrucción de los linfocitos T causada por la infección por VIH-1 imposibilita el desarrollo de un proceso neoplásico en estas células. En cambio, las células del HTLV-1 acumularían alteraciones hasta transformarse y desarrollar el linfoma por proliferación clonal. La diferencia entre la virulencia de ambos virus podría residir en la distancia de sus saltos zoonóticos, habiendo conferido al HTLV-1 un mayor tiempo de adaptación evolutiva sobre el VIH-1.

**Palabras clave:** retrovirus, HTLV-1, VIH-1, SIDA, LLTA, cáncer

## ABSTRACT

---

*Retroviruses* use the integration in the host genome as a provirus as their infectious mechanism. This results in genetic alterations that can develop serious diseases. In this revision, replication mechanisms and the effect on the host by the viruses HTLV-1 and HIV-1 are compared. In the *Retroviridae* family, these two are the only known ones responsible for causing relevant diseases in humans, resulting in millions of deaths. The Immunodeficiency Syndrome caused by HIV-1 is the result of the great depletion of the immune system caused by this virus, and the Adult T-cell Leukemia-Lymphoma is one of the possible diseases caused by the HTLV-1. Through an extensive review of literature, to answer why both viruses cause so different infections even though they come from the same family is investigated. The function of accessory proteins is essential in the development of both diseases. Genetic alterations and modification of host cellular signaling pathways are key for the cancer development in HTLV-1 infection. Results suggest that T cell destruction due to HIV-1 infection makes cancer development impossible. Instead, HTLV-1 infected cells accumulate mutations until they become transformed cells, and they cause lymphoma by clonal expansion. Differences between virulence of both viruses may reside in the distance of their zoonotic jumps, having awarded HTLV-1 with a longer time of evolutive advantage over HIV-1.

**Key words:** retrovirus, HTLV-1, HIV-1, AIDS, ATLL, cancer

## INTEGRACION DE ÁMBITOS

Este trabajo integra los ámbitos de microbiología, inmunología, biología celular y bioquímica y biología molecular con tal de obtener una visión completa sobre el tema abarcado.

Dado que el trabajo trata sobre el Virus linfotrópico de células T humano y el Virus de la inmunodeficiencia humana, dos retrovirus, el ámbito principal es la **microbiología**, ciencia que estudia los organismos microscópicos y su relación con el medioambiente y con otros organismos. Concretamente, el campo encargado de estudiar este tipo de microorganismos dentro de esta ciencia es la virología.

Uno de los ámbitos secundarios que integra este trabajo es la **inmunología**, clave para el desarrollo de la revisión dado que es esencial conocer el funcionamiento del sistema inmunitario y las células que participan en él para entender tanto la infección como la respuesta inmunitaria que desencadena. A su vez, está ligado con la **biología celular**, que nos permite conocer los procesos celulares tratados en el trabajo, como el ciclo de replicación de ambos virus. Por último, el ámbito de la **bioquímica y la biología molecular** también tiene un gran papel; la bioquímica está presente durante la explicación de las funciones de las distintas proteínas y las vías de señalización a las que afectan y la biología molecular adquiere importancia cuando se tratan las diferentes alteraciones que pueden afectar al correcto funcionamiento de estas y al hacer una comparación de las secuencias génicas de ambos virus.

## OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE (ODS)

El objetivo de desarrollo sostenible con mayor importancia en este trabajo es **la salud y el bienestar**. Los virus sobre los que se desarrolla el trabajo son los responsables de enfermedades muy graves que conllevan un gran número de pérdidas, tanto humanas como económicas. En esta revisión se busca entender mejor el mecanismo por el cuál actúan estos virus y su impacto en el desarrollo de las enfermedades, de manera que una investigación más extensa sobre ellos con el objetivo de entender a la perfección como causan las respectivas enfermedades; el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida en el VIH y la leucemia-linfoma de linfocitos T en el HTLV-1, permitiese su total prevención y ayudase en el desarrollo de nuevas terapias, lo que resultaría en un gran avance médico y científico en el estudio de los retrovirus además de en la salvación de millones de vidas.

Los resultados de este trabajo también pueden colaborar a una **educación de calidad** en el ámbito de las ciencias de la salud al entender cómo funcionan los dos retrovirus con mayor relevancia causantes de infecciones en humanos. A nivel poblacional, una buena educación en los mecanismos de transmisión de estos virus puede contribuir a la prevención de la infección y, por tanto, una disminución de los impactos tanto del VIH como del HTLV. Las estadísticas sobre la infección y las muertes causadas por el HTLV-1 presentan diferencias en función del área geográfica, sobre todo por las desigualdades de recursos entre los países para determinar la presencia del virus. Potenciar la igualdad de oportunidades entre estos países y la **reducción de las desigualdades**, aumentaría los diagnósticos y ayudaría con la prevención de las enfermedades.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 <i>Virus Linfotrópico de Células T Humanas 1</i> .....	2
1.2 <i>Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1</i> .....	3
1.3 <i>Diferenciación de los linfocitos T y papel en la respuesta inmune</i> .....	3
2. OBJETIVOS .....	5
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
3.1. <i>Búsqueda bibliográfica</i> .....	5
3.2. <i>Análisis genómico y proteico de secuencias virales</i> .....	6
4. RESULTADOS.....	6
4.1 <i>Origen zoonótico de los retrovirus HTLV-1 y VIH-1</i> .....	6
4.2 <i>Estructuras genéticas</i> .....	6
4.2.1 <i>Virus linfotrópico de células T humanas 1</i> .....	6
4.2.1.1 <i>Función de las proteínas accesorias del HTLV-1</i> .....	7
4.2.2 <i>Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1</i> .....	9
4.2.2.1 <i>Función de las proteínas accesorias del VIH-1</i> .....	9
4.2.3 <i>Similitudes genómicas y estructurales entre el HTLV-1 y el VIH-1</i> .....	11
4.2.3.1 <i>Comparación de las proteínas accesorias</i> .....	11
4.2.3.2 <i>Comparación de las secuencias</i> .....	12
4.3 <i>Similitudes y diferencias en el ciclo de replicación</i> .....	13
4.3.1 <i>Transmisibilidad</i> .....	16
4.3.2 <i>Infección inicial</i> .....	16
4.3.2.1 <i>Depleción de linfocitos T por la infección del VIH</i> .....	16
4.3.3 <i>Mecanismos de transmisión en el huésped</i> .....	17
4.4 <i>Enfermedades asociadas</i> .....	18
4.4.1 <i>Leucemia – Linfoma de los Linfocitos T del Adulto (LLTA)</i> .....	19
4.4.1.1 <i>Papel de Tax y HBZ</i> .....	19
4.4.1.2 <i>Inestabilidad genómica y polimorfismos en el huésped asociadas a la LLTA</i> .....	22
4.4.2 <i>Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)</i> .....	24
4.4.2.1 <i>Inestabilidad genómica y polimorfismos en el huésped en la infección por VIH</i> .....	25
4.5 <i>Coinfección HTLV-1 y VIH-1</i> .....	25
5. DISCUSIÓN .....	26
6. CONCLUSIONES .....	28
7. BIBLIOGRAFÍA .....	29

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diferenciación de los linfocitos T CD4 y células inmunitarias a las que activa .....	4
<b>Figura 2.</b> Ilustración representativa del virión y organización del genoma del HTLV-1	7
<b>Figura 3.</b> Ilustración representativa del virión y organización del genoma del VIH-1 ...	9
<b>Figura 4.</b> Representación esquemática del ciclo de replicación de los Retrovirus, resaltando las principales diferencias durante el ingreso celular del VIH-1 y el HTLV-1 .....	14
<b>Figura 5.</b> Representación de las principales funciones y vías de señalización que se ven afectadas por las proteínas Tax y HBZ del HTLV-1.....	20

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Breve comparación de las funciones de las proteínas accesorias del HTLV-1 y VIH-1.....	11
<b>Tabla 2.</b> A) Resultados obtenidos en el programa Jalview de los porcentajes de identidad y SCORE en la comparación tanto de las secuencias genómicas del VIH-1 y del HTLV-1 como de las secuencias aminoacídicas entre determinadas proteínas. B) Comparación de los pares de bases de las secuencias de nucleótidos entre la secuencia completa de ambos virus y las secuencias de las proteínas.....	13
<b>Tabla 3.</b> Mutaciones observadas en las células LLTA que conducen a inestabilidad genómica y al desarrollo de la enfermedad .....	23

## 1. INTRODUCCIÓN

La primera relación entre virus y cáncer no se dio hasta 1911, cuando Peyton Rous consiguió trasplantar un sarcoma de ave al inocular en otra ave el filtrado del tumor, dando lugar al descubrimiento del Virus del Sarcoma de Rous. 25 años después, Bittner descubrió el Virus del Tumor Mamario Murino al percatarse de la transmisión del cáncer de mama a través de la lactancia entre ratones (1).

Más tarde, el descubrimiento de la transcriptasa inversa (TI) en 1970 por Temin y Baltimore, enzima que permite convertir el material genético de un virus ARN en ADN, consolidó la teoría del oncogén<sup>1</sup> de Huebner y Todaro, postulada un año antes, y dio lugar al nacimiento de la familia *Retroviridae*, compuesta por aquellos virus ARN que presenten la enzima TI, creando así el concepto retrovirus (1). El descubrimiento de la interleucina (IL)-2 también fue clave para futuras investigaciones en el campo, permitiendo obtener cultivos de células T utilizados para el aislamiento de virus (2).

No fue hasta 1980 cuando se descubrió el primer retrovirus oncogénico humano por el grupo de Robert C. Gallo, llamado virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-1 debido al hallazgo en un paciente diagnosticado con micosis fungoides (1,3). Un año más tarde se relacionó con la Leucemia-Linfoma de los Linfocitos T del Adulto (LLTA) al relacionarse con anticuerpos que correspondían al HTLV, y al percatar que la secuencia del provirus<sup>2</sup> de LLTA era prácticamente idéntica a la del HTLV-1 (4), dando a entender un diagnóstico erróneo en el primer paciente del que se aisló el virus (3).

Durante los años siguientes, numerosos investigadores a nivel mundial intentaban descubrir el agente causante de la creciente epidemia del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) al sospechar, dados los recientes descubrimientos, que el agente etiológico podía ser un retrovirus. Fueron Luc Montagnier y su grupo quienes, en 1984, demostraron que un nuevo virus era el responsable del SIDA. Lo llamaron *Lymphadenopathy Associated Virus* debido a que el paciente del que lo aislaron presentaba una linfadenopatía. Paralelamente, Robert C. Gallo y su equipo también lograron aislar y purificar este virus y lo llamaron HTLV-III. Unos meses más tarde, fueron Jay Levy y su grupo quienes presentaron un estudio independiente llamando al virus *AIDS-Related Virus*, por lo que en aquella época el mismo virus era conocido con distintos nombres. Finalmente, en 1986, el Subcomité de Retrovirus Humanos propuso unificar el nombre del agente infeccioso llamándolo Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) tal y como se le conoce hoy en día (2).

Actualmente, los criterios taxonómicos y filogenéticos se basan en las similitudes genéticas, morfológicas, citológicas, anatómicas y fisiológicas de los organismos, dando lugar a la clasificación actual dentro de la familia *Retroviridae*, dividida en dos subfamilias. La primera, *Orthoretrovirinae*, contiene los géneros *Alfaretrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus* y *Lentivirus*,

---

<sup>1</sup> Genes que al activarse pueden desencadenar un proceso cancerígeno

<sup>2</sup> ADN viral integrado en el ADN de la célula huésped

mientras que en la subfamilia *Spumaretrovirinae* se encuentran los géneros referentes a los *Spumavirus* (*Bovispumavirus*, *Equispumavirus*, *Felispumavirus*, *Prosimiispumavirus* y *Simiispumavirus*) (5). Este trabajo se centra en la comparación entre los virus HTLV-1 y VIH-1.

### **1.1 Virus Linfotrópico de Células T Humanas 1**

El HTLV-1, renombrado en 2023 como *Deltaretrovirus priTlym1*, pertenece al género *Deltaretrovirus* (5). Dentro de este género también encontramos los *Deltaretrovirus priTlym2* y *-3*, y el *Deltaretrovirus boveiu* (5). Por motivos de practicidad, se usará el término HTLV-1 para referirse a la especie *Deltaretrovirus priTlym1* a lo largo de este trabajo.

El HTLV-1 se relaciona con numerosas enfermedades como la LLTA, la Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV-1 (PET/MAH), enfermedades oportunistas como la tuberculosis y se ha asociado a enfermedades autoinmunes (6). Entre estas, las más comunes son la LLTA y la PET/MAH. La LLTA es un tipo de linfoma<sup>3</sup> no Hodgkin, neoplasia maligna que afecta a los linfocitos T y otras células del sistema inmunitario, derivado de la infección por el HTLV-1 dando lugar a lesiones óseas, cutáneas, hipercalcemia, agrandamiento de ganglios linfáticos y hepatoesplenomegalia<sup>4</sup> (7). La PET/MAH, como su nombre indica, es una mielopatía crónica<sup>5</sup> asociada a la inflamación causada por la infección del HTLV-1, que conduce a una pérdida progresiva de la movilidad de las extremidades inferiores pudiendo llegar a ser incapacitante (8).

El HTLV-2 (*priTlym2*) provoca una enfermedad neurodegenerativa similar a la PET/MAH, pero no se encuentra relacionado con la LLTA o ninguna enfermedad parecida y son necesarios más estudios para conocer el papel patológico del HTLV-3 (*priTlym3*) en enfermedades humanas (3). Debido a la diferencia patogénica entre estos virus, en este trabajo solamente se tratará el HTLV-1, al ser el único relacionado con enfermedades linfoproliferativas.

Las vías de transmisión principales del HTLV-1 son madre-hijo, mayoritariamente por amamantamiento pese a que también es posible la transmisión durante el parto, por vía sexual y por sangre contaminada (6). Siendo endémico del suroeste de Japón, África Subsahariana, algunas áreas del Caribe, del suroeste de los Estados Unidos y del sur de Italia, se encuentra distribuido de forma mundial debido al abuso de drogas intravenosas y al aumento de la migración (9). Afecta por lo menos a 10 millones de personas por todo el mundo, aunque se cree que las estadísticas son inferiores a la realidad debido a la falta de recursos en algunos países para determinar la presencia del virus (6). Un estudio realizado en 2020 concluyó que la tasa de hospitalizados por HTLV en España era de 2 por millón y que esta cifra se mantenía estable durante las últimas dos décadas (10). De

---

<sup>3</sup> Cáncer originado en las células del sistema inmunitario

<sup>4</sup> Agrandamiento del hígado y el bazo

<sup>5</sup> Mielopatía crónica: lesión progresiva de la médula espinal

los individuos hospitalizados por HLTV en España, el 22.2% eran debidos a LLTA (10) y la mayoría se debían a la alta tasa de inmigración (11).

### ***1.2 Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1***

El VIH-1, especie que se renombró como *Lentivirus Humimidefl* en el año 2023 (5), es el retrovirus con mayor influencia a nivel mundial dadas las enfermedades que desencadena al no ser tratado. Pertenece al género *Lentivirus* dentro de la familia *Retroviridae* según los datos del *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV). Por una cuestión de practicidad, se usará el termino VIH-1 para referirse a la especie *Lentivirus Humimidefl* a lo largo de este trabajo.

Existen dos especies de VIH que infectan a humanos: VIH-1 y VIH-2 (*Humimidef2*). El VIH-1 es el causante de la pandemia del SIDA y se encuentra distribuido mundialmente, mientras que el VIH-2 es endémico del África occidental y tiene más relación filogenética con el virus de la inmunodeficiencia del mangabey gris (SIVsm) (12). A pesar de tener una homología genética cercana al 50%, el VIH-1 es el más patogénico y transmisible de los dos (12).

Aunque los primeros casos de personas con SIDA fueron reportados en 1981 en Nueva York (2), la enfermedad es originaria del Congo, donde se produjo un salto zoonótico del virus de la inmunodeficiencia del chimpancé (SIVcpz) al humano a principios del siglo XX, pasando así de ser una enfermedad de primates a afectar también a humanos (12). Desde el inicio de la epidemia del SIDA, el VIH ha infectado a 88,4 millones de personas y entre ellas, 42,3 millones han muerto por enfermedades asociadas. Tan solo en el año 2023, 39,9 millones de personas convivían con este virus y aproximadamente 630 mil murieron por enfermedades relacionadas con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida según los datos de ONUSIDA (13).

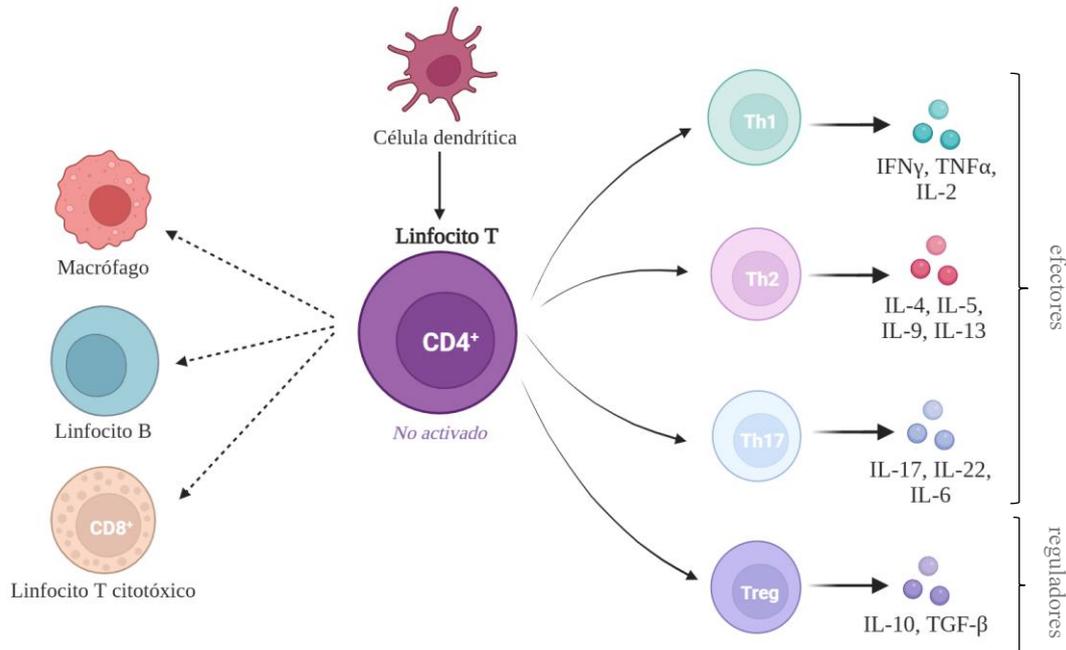
La infección por VIH consta de tres importantes etapas; fase aguda, fase crónica y fase de SIDA. Es en esta última etapa cuando el sistema inmunitario (SI) se ve más comprometido, dando lugar a infecciones oportunistas, por ejemplo, de otros virus o cánceres, que comprometen gravemente la vida de la persona. Actualmente no hay cura, pero los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) existentes reducen la carga viral hasta concentraciones indetectables que permiten que el virus no se transmita y aumentan la esperanza de vida de estos pacientes hasta prácticamente la normalidad, convirtiendo la infección por VIH en una enfermedad crónica (14).

### ***1.3 Diferenciación de los linfocitos T y papel en la respuesta inmune***

Los linfocitos T CD4+ juegan un papel clave en la inmunidad adaptativa al estimular a otras células del SI como los macrófagos, los linfocitos B o los linfocitos T CD8+ para combatir infecciones (15).

Como se muestra en la **figura 1**, existen diferentes líneas celulares de linfocitos T CD4+: Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Treg) (16). Su diferenciación viene marcada por la célula dendrítica (CD), que, en respuesta a una infección, libera distintas citocinas. A su vez, la diferencia entre los subtipos de linfocitos T CD4+ está en las citocinas que

producen. Mientras los linfocitos Th1 producen IL-2, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), los Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y los linfocitos Th17 producen IL-17, IL-22 e IL-6 (15). Las células Treg expresan CD25+ y FoxP3+ además de CD4+, y producen factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TFG- $\beta$ ) e IL-10 (17).



**Figura 1.** Diferenciación de los linfocitos T CD4 y células inmunitarias a las que activa. Creada con BioRender (<https://BioRender.com>).

Durante el proceso de activación de los linfocitos T CD4+ (no activados o *naive*) se expresa el receptor de IL-2 y esta citocina se empieza a sintetizar, induciendo un aumento en la proliferación de los linfocitos T específicos para el antígeno presentado por las células presentadoras de antígenos (APC) y ejerciendo un gran papel en su diferenciación como linfocitos T CD4+ efectores o de memoria (18).

Mientras que los linfocitos T no activados y efectores (Th1, Th2 y Th17) expresan el receptor de IL-2 de forma transitoria durante su activación, los linfocitos Treg lo expresan permanentemente (16). La IL-2 es la citocina más importante debido a su papel en el crecimiento, diferenciación y supervivencia de los linfocitos T, siendo la subpoblación CD4+ la que produce más cantidad (16), además, la expresión de IL-2 en los linfocitos Th1 induce un aumento de la proliferación celular de estos (18).

Los Th1 producen una activación de los macrófagos en los tejidos periféricos y predominan en las infecciones por patógenos intracelulares además de ser fundamentales para el rechazo inmunológico de los tumores (16) mientras que los Th2 activan los eosinófilos y los mastocitos, induciendo la producción de anticuerpos IgE por las células B y predominan en las infecciones por helmintos (19). Los Th17 adquieren importancia en la autoinmunidad y en las infecciones causadas por bacterias y helmintos (16). Por último, los Treg se encargan de controlar la magnitud de la respuesta inmunitaria para evitar reacciones autoinmunes. Tanto los linfocitos T efectores como los reguladores pueden expresar el marcador CD4+, pero los Treg se diferencian por la expresión de FoxP3 (17).

Este trabajo se basa en la hipótesis de que la principal diferencia entre el VIH-1 y el HTLV-1 para que solo éste último sea causante directo de una enfermedad oncogénica se encuentra en el mecanismo por el cual infectan a las células T CD4+ ya que, tras la infección, el VIH-1 destruye los linfocitos mientras que el HTLV-1 no. Este hecho favorecería la acumulación de mutaciones que podrían desencadenar la transformación de una célula en cancerígena. Mediante una extensa revisión bibliográfica tanto de los mecanismos de replicación como de las estructuras genómicas y moleculares de ambos virus, se busca reforzar esta hipótesis y dar respuesta a los objetivos planteados.

## 2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es estudiar los mecanismos moleculares que diferencian el VIH-1 y el HTLV-1 en referencia a su potencial oncológico. Además, se proponen otros subobjetivos y preguntas para poder llegar a una conclusión sobre la hipótesis planteada:

- Definir las diferencias y similitudes genéticas y morfológicas entre ambos virus
- Estudiar en profundidad los mecanismos de replicación del VIH-1 y del HTLV-1
- ¿Por qué destruye el VIH-1 los linfocitos T después de su infección?
- ¿Por qué el VIH-1 no está relacionado de forma directa con el cáncer?
- ¿Por qué el HTLV-1 se considera un oncovirus?
- ¿Hay alguna alteración genética que afecte a la infección por alguno de estos virus?

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. Búsqueda bibliográfica

Este trabajo se basa en una búsqueda bibliográfica en profundidad sobre los mecanismos de replicación, las estructuras y las principales alteraciones genéticas que afectan al desarrollo de las infecciones de los virus HTLV-1 y VIH-1.

Para la recolección de artículos científicos y artículos de revisión se han utilizado diferentes bases de datos y fuentes de información como PubMed, revistas científicas especializadas como *Nature*, *Viruses*, *Frontiers in Microbiology*, *Blood* o *Scielo*, entre otras, y libros tanto en línea, gracias al recurso Cercabib de la Universidad de Barcelona, como en formato papel sobre inmunología y virología como el *Fields Virología* volumen 3: virus de ARN, 7ª edición. Para la búsqueda y clarificación de términos y definiciones se han utilizado las plataformas *British Society of Immunology* y el *National Human Genome Research Institute*, y concretamente, UniProt se ha usado para determinar la función de las diferentes proteínas.

En las búsquedas se han utilizado los términos en inglés “HIV-1 [AND] incidence”, “HTLV-1 [AND] incidence”, “HIV-1 [AND] HTLV-1”, “HIV-1 [AND] cancer”, “ATLL”, “AIDS” y “Treg [AND] ATL”, entre otras muchas opciones. A pesar de la filtración de artículos en un rango de entre los últimos 10 años, varios artículos citados son más antiguos ya que se han descubierto a través de una cadena de revisiones de otros artículos y libros. Para la creación de figuras se han empleado los programas Biorender y Canva.

La bibliografía se ha realizado mediante el programa de gestión bibliográfico Mendeley Reference Manager, en el que se han almacenado y organizado las diferentes referencias usando el formato de citación “National Library of Medicine”.

### **3.2. Análisis genómico y proteico de secuencias virales**

Para realizar el alineamiento múltiple de secuencias de los genomas del VIH-1 y HTLV-1, así como el análisis de aminoácidos (aa) de las proteínas más relevantes de ambos virus, se han empleado secuencias de referencia de la *National Library of Medicine (NLM)* y el *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*.

El alineamiento de las secuencias genómicas se realizó con el programa Jalview, en el que se siguieron los siguientes pasos para obtener los resultados de porcentaje de identidad entre las secuencias y su SCORE; después de añadir las secuencias en formato FASTA, se alinearon usando la herramienta ‘Clustal’ por defecto. Para obtener los resultados tras la alineación, se usó el recurso de cálculo de alineamiento de pares del propio programa. El alineamiento de secuencias proteínicas del VIH-1 y el HTLV-1 se ha realizado mediante el programa Clustal Omega usando los parámetros “*Sequence type: protein*” y “*Output Format: ClustalW with character counts*”. Para la visualización de los alineamientos y obtención de los porcentajes de identidad y SCOREs se ha usado el programa Jalview de la misma manera que se menciona anteriormente.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Origen zoonótico de los retrovirus HTLV-1 y VIH-1**

Ambos virus tienen un origen zoonótico, no obstante, este salto de especie se produjo en momentos distintos, poseyendo orígenes diferentes. Análisis filogenéticos datan la diversión del HTLV-1a, el más común hoy en día, respecto a la cepa Central Africana (HTLV-1e), de hace unos 12000 años (20). El HTLV-1e habría sido el primer subtipo en propagarse después de la diversión del HTLV-1 frente al virus linfotrópico de los simios (STLV) hace aproximadamente 50000 años (20). En cambio, el VIH-1 habría dado el salto zoonótico hace algo más de 100 años, proveniente del SIVcpz (21).

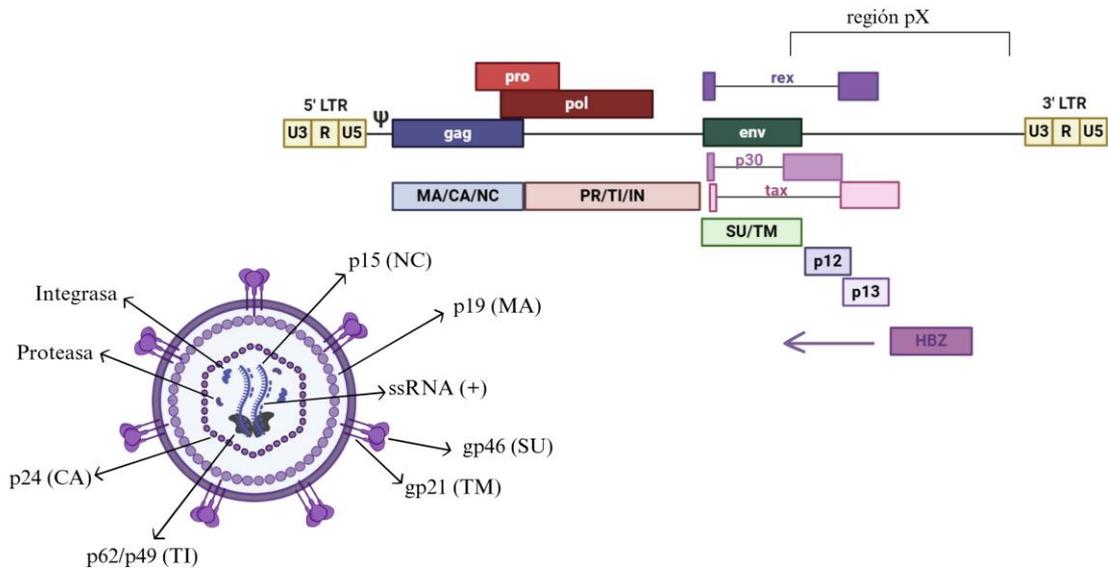
Esta diferencia importante de tiempo en el salto zoonótico del virus a la especie humana y su origen podría estar relacionada con las diferencias que presentan ambos virus en sus estrategias infectivas, comentadas más adelante en el trabajo.

### **4.2 Estructuras genéticas**

#### **4.2.1 Virus linfotrópico de células T humanas 1**

El genoma del HTLV-1, representado en la **figura 2**, está compuesto por los genes *gag*, *pro*, *pol* y *env*, que codifican para proteínas estructurales comunes en todos los retrovirus, y por seis proteínas virales accesorias: Tax, Rex, p12, p13/p8, p30 y HBZ, que se encuentran en la región pX. HBZ es la única proteína codificada por la cadena negativa (6).

El HTLV-1 codifica tres transcritos principales: uno genómico sin empalme que codifica para *gag/pro/pol*, uno con empalme individual que codifica para *env* y uno con doble empalme que codifica para *tax/rex* (3). El gen *gag* codifica para las proteínas de la matriz (MA), de la cápside (CA) y de la nucleocápside (NC), el gen *pro* codifica para la proteasa viral (PR), que interviene en la maduración de las partículas virales, el gen *pol* codifica para las proteínas que forman la TI, RNasaH y la integrasa (IN), y el gen *env* codifica para las proteínas de superficie (SU) gp46 y transmembrana (TM) gp21 (6).



**Figura 2.** Ilustración representativa del virión y organización del genoma del HTLV-1, creada con BioRender (<https://BioRender.com>).

Tras la infección inicial el transcrito doblemente empalmado (*tax/rex*) se expresa de forma dominante, de manera que Tax y Rex son las primeras proteínas que se sintetizan. El producto proteico de Tax es un activador transcripcional, por lo que al sintetizarse se amplifica la transcripción<sup>6</sup> del HTLV-1. Esto provoca una acumulación de la proteína Rex, que, actuando opuestamente a Tax, disminuye la transcripción de estas dos proteínas al inhibir la exportación nuclear del ARNm transcrito de *tax/rex*, permitiendo que se codifiquen en mayor medida el resto de las proteínas estructurales y la formación de las partículas víricas, convirtiendo a Tax y a Rex en esenciales para la replicación y producción de viriones del HTLV-1 (3).

#### 4.2.1.1 Función de las proteínas accesorias del HTLV-1

**Rex** actúa como reguladora postranscripcional del HTLV-1. Controla el cociente de las formas empalmadas de los ARNm del virus, aumentando la cantidad de ARNm con empalme individual (*env*) y sin empalme (*gag/pro/pol*) para favorecer la síntesis de las proteínas estructurales a la vez que disminuye la cantidad de su propio ARNm (3).

<sup>6</sup> Proceso de elaboración del ARNm a partir de una secuencia de ADN que contendrá la información necesaria para elaborar las proteínas por traducción

Las principales funciones de **Tax**, proteína transactivadora<sup>7</sup> del HTLV-1, son la activación transcripcional de la cadena positiva y la modulación de las vías de señalización celular mediante interacciones con factores del huésped<sup>8</sup>. Su papel en la transcripción de la cadena positiva hace que se exprese en ráfagas intermitentes y autolimitadas desencadenadas por el estrés celular. Esto conduce a la infección *de novo* a la vez que aumenta la expresión de los genes antiapoptóticos, promoviendo la supervivencia de la célula infectada y, por tanto, favoreciendo la replicación vírica. Tax es la proteína más inmunogénica del HTLV-1 por lo que su expresión intermitente también beneficia al virus al restringir la respuesta inmunológica *in vivo* (3).

La expresión de **HBZ** está relacionada con las últimas fases del ciclo celular, por lo que se cree que promueve la mitosis y se encuentra relacionada con la promoción de la proliferación de los linfocitos T infectados por el HTLV-1 (3). El ARN del gen *HBZ* y la proteína HBZ provocan efectos contrarios en la proliferación de los linfocitos T, viéndose aumentada por el ARN y suprimida por la proteína (22), que induce la apoptosis – muerte celular programada – mientras que el ARNm la previene (23). Las concentraciones varían en función del tipo de célula infectada, pudiendo regular la señalización celular que determinaría la diferenciación de las células T infectadas (22). Existe una forma del ARN de *HBZ* con empalme (*sHBZ*) y una forma sin empalme (*usHBZ*). En concreto, las células de LLTA expresan hasta 4 veces más *sHBZ* que *usHBZ*, siendo la forma empalmada la que se asocia con la capacidad de promover el crecimiento celular (24).

La evolución del virus ha conllevado a que HBZ se exprese en concentraciones mínimas constantes en las células infectadas de manera que permanecen invisibles para los linfocitos T CD8+ o citotóxicos (CTL) (25), mecanismo que se ve reforzado por la baja afinidad de HBZ para unirse a las proteínas HLA de clase I (26). HBZ regula las funciones de Tax y Rex, manteniendo la latencia de las células infectadas por el HTLV-1 (23).

La mayoría de las acciones de HBZ son contrarias a las de Tax y, además, HBZ suprime la expresión de la proteína transactivadora (27). La constante expresión de HBZ respecto a la inactivación de Tax también podría estar relacionada con que la secuencia de repetición terminal larga (LTR) 5' se encuentra metilada o se ha perdido en la mayoría de los casos de LLTA mientras que LTR 3' se encuentra inalterada (28). Este tema se desarrollará más en profundidad en el apartado sobre la LLTA.

La proteína **p12** presenta relevancia en 1) el proceso infeccioso de las células dendríticas, 2) en la inmunosupresión del huésped al provocar la resistencia de las células infectadas frente a los linfocitos citolíticos naturales (NK) al reducir la expresión de las moléculas de adhesión en los linfocitos T CD4+ y 3) en la proliferación celular al estimular la vía

---

<sup>7</sup> Transactivación: incremento de la expresión génica

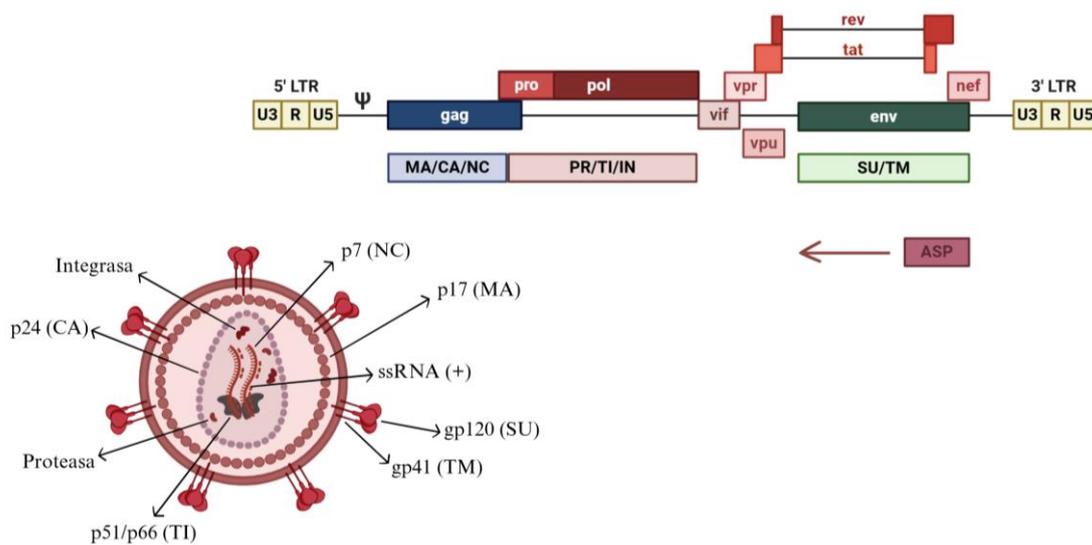
<sup>8</sup> m. *Biol.* Vegetal o animal en cuyo cuerpo se aloja un parásito (definición obtenida del diccionario de la lengua española de la Real Academia Española)

de señalización de la IL-2 en los linfocitos T (3), que, tal y como se ha mencionado anteriormente, favorece la proliferación linfocitaria.

La función del resto de proteínas accesorias se encuentra resumida en la **tabla 1**, que compara las proteínas accesorias del HTLV-1 con las presentes en el VIH-1.

#### **4.2.2 Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1**

El genoma del VIH-1 está compuesto por los 3 genes comunes en los retrovirus (*gag*, *pol* y *env*) que codifican para las proteínas estructurales y por 7 genes que codifican para proteínas accesorias; *tat*, *rev*, *vpr*, *vif*, *vpu*, *nef* y *ASP*. La **figura 3** muestra la estructura del virión del VIH-1 y su genoma. Las proteínas Tat y Rev tienen funciones reguladoras mientras que el resto cumplen funciones puramente accesorias a pesar de ser necesarias tanto para la patogénesis como para la replicación vírica (3).



**Figura 3.** Ilustración representativa del virión y organización del genoma del VIH-1, creada con BioRender (<https://BioRender.com>).

Las proteínas de la matriz (p17), cápside (p24) y nucleocápside (p7) son codificadas por *gag* mientras que la TI (p51 y p66), la IN y la PR virales se codifican a partir del gen *pol*. *Env* codifica para las glicoproteínas de la superficie SU (gp120) y TM (gp41). Estos genes se pueden dividir en genes tempranos (*tat*, *rev* y *nef*) y genes tardíos (*gag*, *pol*, *env*, *vpr*, *vpu* y *vpi*) en función de si necesitan la acción de Rev para poder ser traslocados al citoplasma y poder sintetizar las proteínas que codifican (29).

##### **4.2.2.1 Función de las proteínas accesorias del VIH-1**

**Tat** es una activadora transcripcional que incrementa la actividad de la RNA polimerasa II, aumentando las transcripciones virales. Es capaz de reactivar una célula infectada en estado de latencia penetrando en ella y transactivando su promotor LTR al unirse con el elemento de la región de respuesta a la transactivación (TAR) del VIH-1. La Tat circulante extracelular puede ser endocitada por células no infectadas que presenten los receptores diana del VIH-1 y modificar la expresión celular de genes implicados en la supervivencia y proliferación celular. Se cree que la neurotoxicidad y apoptosis inducidas por Tat sobre

las neuronas contribuye al neuro SIDA (30). De manera contraria a la acción proapoptótica sobre las células del sistema nervioso, Tat presenta un papel antiapoptótico en los linfocitos infectados (31). *In vitro*, ha demostrado reducir los inhibidores de la transcripción celular, por lo que podría contribuir a la aceleración de la progresión tumoral *in vivo* (32).

**Rev**, siendo una proteína esencial para la replicación, se encarga de regular la expresión del resto de proteínas virales (33), escoltando las transcripciones tardías (29) fuera del núcleo de las células infectadas (34) por lo que modula el transporte de los ARNm virales desde el núcleo hacia el citoplasma.

Nef, Vpr, Vpu y Vif no están implicados en la expresión de genes virales, pero sí en la patogénesis del SIDA y la evasión de la respuesta inmunitaria (33).

El producto de **Nef** es el primero detectable durante la infección por VIH y entre sus funciones se encuentran la inhibición de la función apoptótica de p53 (32) y la capacidad de regular la expresión de diferentes moléculas en la superficie celular, lo que confiere al virus una ventaja sobre el SI, de manera que aumenta la supervivencia y replicación de las células infectadas. Los mecanismos de regulación negativa de Nef incluyen, entre otros, la expresión de CD4 en la superficie celular, la activación de los linfocitos T (29) y la expresión de SERINC5, proteína transmembrana del huésped implicada en el mecanismo de defensa (35). La regulación a la baja de SERINC5 y CD4 provoca la estimulación de la infectividad viral conduciendo a la producción de partículas virales hasta 10 veces más infectivas que las producidas sin Nef (29). Además, su papel al inducir una regulación negativa sobre las moléculas *HLA* de clase I en la superficie celular, ofrece al virus un mecanismo de evasión sobre el SI (12). Su capacidad para evadir el SI al regular negativamente tanto CD4 como *HLA* ofrece una gran ventaja en la propagación del virus.

La expresión de **Vpr** contribuye a la capacidad del VIH-1 para infectar células quiescentes, es decir, que se encuentren en estado vegetativo, además de provocar el bloqueo de la división celular, arrojando a las células en fase G2 al inhibir la activación del complejo p34cdc2/ciclina B, clave para la entrada en mitosis (29).

**Vpu** es una fosfoproteína integral de membrana que, formando un complejo con Env, colabora durante el ensamblaje del virión aparte de modular la expresión de CD4 e incrementar la liberación de los viriones (29).

Aún y no ser imprescindible para la replicación, la actuación de **Vif** en esta es necesaria para que los viriones sean infectivos. Estudios demuestran que su ausencia perjudica a la correcta integración del ADN proviral (29). Además, desempeña un gran papel al inducir la degradación de APOBEC3G (A3G), mecanismo antiviral endógeno de la célula eucariota capaz de restringir la replicación del VIH-1 (3).

La cadena negativa codifica para la proteína **ASP**, ubicada de forma superpuesta al gen *env* (36). La expresión de su ARNm se relaciona con el mantenimiento de la latencia del VIH-1 al suprimir su expresión a nivel transcripcional debido a la interacción con EZH2

y SUZ12, dos componentes del complejo PRC2, que provocan la metilación del ADN proviral en LTR 5' (37). La autofagia<sup>9</sup> inducida por ASP al asociarse con p62 – proteína que realiza una autofagia selectiva sobre las proteínas que se le unen – podría ser crucial para el mantenimiento de bajos niveles de ASP y, por tanto, para la supervivencia de la célula infectada (38).

El balance entre Tat y ASP podría determinar el cambio de estado de latencia a infección productiva en las células infectadas por VIH-1 (37) y el principal factor celular implicado en la reactivación es el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de los linfocitos B (NF-*k*B) (31).

#### **4.2.3 Similitudes genómicas y estructurales entre el HTLV-1 y el VIH-1**

Tanto el HTLV-1 como el VIH-1 pertenecen a los retrovirus complejos, que se diferencian de los retrovirus simples por las proteínas accesorias que presentan (3). Ambos están incluidos en el grupo VI en la clasificación de Baltimore y afectan de forma preferente a los linfocitos T CD4+. Tienen una envuelta de simetría icosaédrica, de 80-100 nm de diámetro y forma esférica o pleomórfica (39,40).

Los dos virus poseen un genoma ssRNA de polaridad positiva con dos copias de RNA por virión. Contienen la caperuza en 5' y una cola poliadenilada en 3'. Los genomas, de 9,75kb en el VIH-1 y de 8,5kb en el HLTV-1, además de los genes principales, contienen dos LTRs de unos 600 nucleótidos necesarias para la correcta transcripción viral e integración del virus en el genoma del huésped (33). Estas secuencias se encuentran en los extremos 5' y 3' y contienen las regiones U3, R y U5 (39,40).

##### **4.2.3.1 Comparación de las proteínas accesorias**

Al tratarse de dos retrovirus complejos se podría esperar que sus proteínas accesorias tuviesen funciones similares. La **tabla 1** recoge de forma abreviada las funciones de las proteínas accesorias tanto del HTLV-1 como del VIH-1 que comparten similitudes en cuanto a funcionalidad o disposición en el genoma retroviral.

**Tabla 1.** Breve comparación de las funciones de las proteínas accesorias del HTLV-1 y VIH-1.

<b>HTLV-1</b>		<b>VIH-1</b>	
<b>tax</b>	Proteína transactivadora. Modula las vías de señalización celular	<b>tat</b>	Proteína transactivadora
<b>rex</b>	Regulador postranscripcional que transporta el ARN del núcleo al citoplasma	<b>rev</b>	Transporte del ARN del núcleo al citoplasma
<b>HBZ</b>	Proteína antisentido, mantiene la latencia y suprime la expresión de Tax	<b>ASP</b>	Proteína antisentido, relacionada con el mantenimiento de la latencia y de la supervivencia de la célula infectada

<sup>9</sup> Proceso en el que la célula destruye sus propias proteínas, dañadas o anormales, y otras sustancias en el citoplasma

<b>p12</b>	Ayuda con la evasión del SI y aumenta la proliferación de linfocitos T. Necesaria para la replicación e infectividad viral	<b>vpu</b>	Permite la correcta liberación de las partículas virales al inhibir Tetherin
<b>p8</b>	Aumenta la transmisión al incrementar el contacto entre células e inducir la agrupación celular mediada por LFA-1	<b>nef</b>	Efector negativo, inhibe la expresión de CD4 y <i>HLA</i> de clase I, ayudando en la evasión del SI
<b>p13</b>	Producción de especies reactivas de oxígeno e inhibición de la actividad transcripcional de Tax	<b>vpr</b>	Permite la infección de células en estado vegetativo e induce el arresto en fase G2 de la célula infectada
<b>p30</b>	Regulador postranscripcional complementario a Rex	<b>vif</b>	Aumenta la infectividad al inducir la degradación de A3G

A3G: APOBEC3G, ARN: ácido ribonucleico, LFA: antígeno leucocitario funcional 1, SI: sistema inmunitario

Los pares de proteínas tax – tat, rex – rev y HBZ – ASP son los que presentan mayor similitud en sus funciones. En cambio, el resto de las proteínas, aun pudiendo tener funciones parecidas como las implicadas en el proceso de evasión del sistema inmunitario, no parecen ser proteínas ortólogas<sup>10</sup>.

#### 4.2.3.2 Comparación de las secuencias

Para corroborar si la homología en cuanto a funcionalidad se asociaba a una similitud en el genoma y/o en los aminoácidos que componen dichas proteínas, se ha llevado a cabo una alineación de las secuencias de ambos virus, obtenidas a partir de la base de datos de nucleótidos de *GenBank* del NIH, mediante programas de *Multiple Sequence Aligment*, tanto del genoma completo como de los aminoácidos de las proteínas. Las secuencias de referencia utilizadas son NC\_001802.1 para el VIH-1 y NC\_001436.1 para el HTLV-1. Los resultados obtenidos en el programa Jalview se encuentran recogidos en la **tabla 2A** y las alineaciones se encuentran en el **Anexo**.

El porcentaje de identidad, casi del 50%, y SCORE entre las secuencias genómicas completas de ambos virus está dentro de los rangos esperados para dos especies de virus que pertenecen a distintos géneros dentro de la familia *Retroviridae*. Según el ICTV, las diferencias entre géneros se basan en la relación de las TI y las subunidades TM de Env. Esto concuerda con los resultados obtenidos, que sugieren que entre las proteínas estructurales existe mucha más relación y se encuentran mayormente conservadas que las proteínas accesorias. Igualmente, las regiones conservadas no presentan un porcentaje de relación muy alto, lo que explicaría las diferencias en la clasificación por géneros y en los papeles que desempeñan las proteínas accesorias en cada virus.

La comparación de la cantidad de pares de bases entre las secuencias nucleicas tanto de ambos virus como de las diferentes proteínas, presentes en la **tabla 2B**, permite deducir la complejidad esperada para cada uno. Si bien es cierto que el genoma del VIH-1 es mayor al del HTLV-1, encontramos que las proteínas más relevantes en el proceso oncogénico del HTLV-1 están formadas por un mayor número de aminoácidos que las comparadas en el VIH-1.

<sup>10</sup> Proteínas que presentan las mismas funciones en diferentes especies y derivan de un gen ancestral común

Por ejemplo, si comparamos las proteínas antisentido de ambos virus, los pb de HBZ prácticamente triplican a los de ASP. Ambas presentan un bajo % de identidad, que, junto a una mayor longitud de aa, podría relacionarse con una mayor implicación en procesos de señalización de HBZ respecto ASP, al tener un mayor número potencial de dominios de interacción con distintas vías de señalización. Lo mismo sucede con Tax y Rex al compararlas con Tat y Rev, respectivamente. Estas 4 proteínas presentan un porcentaje de identidad y SCORE mayor que las antisentido, pero en ambos casos son más largas en el HTLV-1. De manera contraria sucede con Env, siendo la única que presenta más nucleótidos en el VIH-1 que en el HTLV-1, lo que podría asociarse hipotéticamente con el mayor tropismo celular del VIH-1, desarrollado en el siguiente punto.

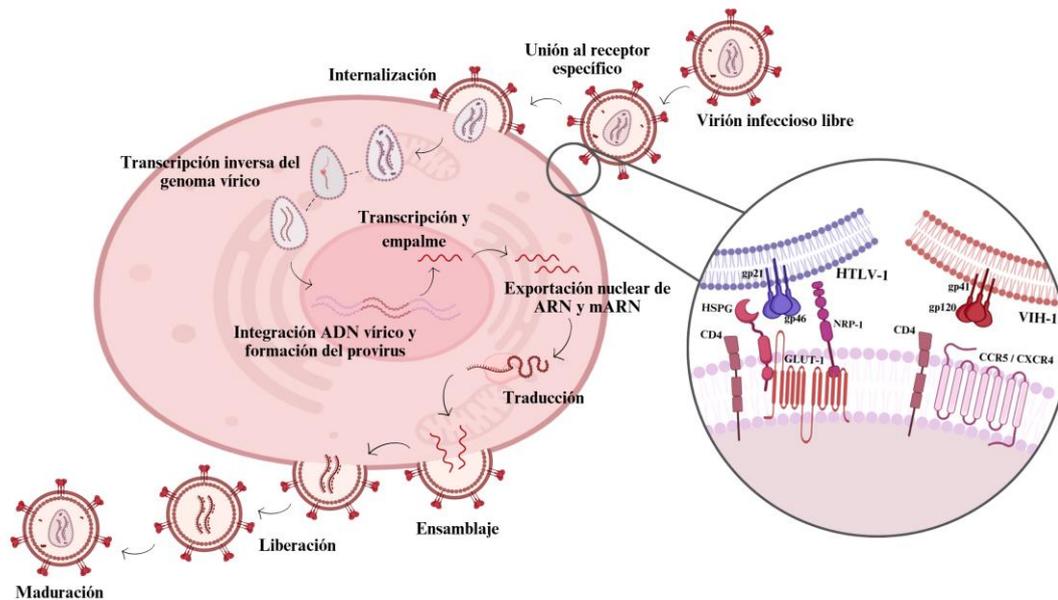
**Tabla 2.** A) Resultados obtenidos en el programa Jalview de los porcentajes de identidad y SCORE en la comparación tanto de las secuencias genómicas del VIH-1 y del HTLV-1 como de las secuencias aminoacídicas entre determinadas proteínas. El nivel de relación se representa de forma ilustrativa con el signo '+', siendo la cantidad de signos proporcional a la relación entre las secuencias. B) Comparación de los pares de bases de las secuencias de nucleótidos entre la secuencia completa de ambos virus y las secuencias de las proteínas.

A)	% DE IDENTIDAD	SCORE	NIVEL DE RELACIÓN
<b>Genomas completos VIH-1 – HTLV-1</b>	47.77%	189520.0	++++
<i>Proteínas</i>			
<b>Tat – Tax</b>	33.33%	20.0	+
<b>Rev – Rex</b>	16.67%	30.0	+
<b>ASP – HBZ</b>	15.38%	20.0	+/-
<b>Env – Env</b>	20%	70.0	+
<b>gag VIH-1 – gag/pro/pol HTLV-1</b>	20.56%	500.0	++
<b>pol VIH-1 – gag/pro/pol HTLV-1</b>	24.66%	3360.0	+++
<b>B)</b>			
<b>HTLV-1</b>	<b>n° pares de bases</b>	<b>VIH-1</b>	<b>n° pares de bases</b>
<b>Secuencia total</b>	8507 pb	<b>Secuencia total</b>	9181 pb
<i>Tax</i>	3179 pb	<i>Tat</i>	2593 pb
<i>Rex</i>	3235 pb	<i>Rev</i>	2683 pb
<i>HBZ</i>	2019 pb	<i>ASP</i>	569 pb
<i>Env</i>	1466 pb	<i>Env</i>	2570 pb
<i>Gag-pro-pol</i>	4386 pb	<i>Gag</i>	1502 pb
		<i>Pol</i>	3011 pb

#### 4.3 Similitudes y diferencias en el ciclo de replicación

La replicación de ambos virus es compleja y presenta una serie de etapas compartidas que se resumen en la **figura 4**. Todos los retrovirus siguen un ciclo que se inicia con la unión del virión infeccioso al receptor específico dando lugar a un cambio en la conformación de los receptores que permite la fusión de la envoltura del virus (3) – bicapa lipídica

formada por la membrana plasmática de la célula previamente infectada obtenida durante el proceso de liberación del virus (33) – con la membrana celular de la nueva célula diana. La bicapa lipídica contiene los complejos de la glicoproteína de la envuelta (Env), formada por trímeros de heterodímeros de la SU y la TM. Bajo la membrana se encuentran la matriz, formada por la MA, y la cápside, formada por la CA, con estructura cónica en el caso del VIH-1 e icosaédrica en el caso del HTLV-1 (33). La forma de la cápside se establece durante la maduración del virus y contiene el material genético condensado por la NC además de la TI, la IN y la PR.



**Figura 4.** Representación esquemática del ciclo de replicación de los Retrovirus, resaltando las principales diferencias durante el ingreso celular del VIH-1 y el HTLV-1. Creada con BioRender (<https://BioRender.com>) y Canva.

Ambos virus infectan de forma preferente a los linfocitos T CD4+ y son capaces de infectar otras células del SI como linfocitos T CD8+, macrófagos y CDs. El VIH-1, adicionalmente puede infectar células NK y algunas células del sistema nervioso como neuronas o células gliales, presentando un mayor tropismo celular que el HTLV-1. Pese al gran abanico celular del VIH-1, su infección está dirigida hacia linfocitos T ya activados debido a que expresan más correceptores y los factores de la célula huésped que restringen la replicación del virus, como los APOBEC, están mayormente inactivados (15). De la misma manera, solo destruye a los linfocitos T CD4+ tras la infección (41). De forma contraria, el HTLV-1 infecta a linfocitos no activados repercutiendo en su diferenciación y no los destruye, hecho clave en las diferencias entre ambas infecciones y las enfermedades relacionadas, desarrolladas en el punto 4.4.

Inicialmente, la subunidad SU de Env interacciona y se une a los receptores celulares diana, dando lugar a un cambio conformacional que permite la fusión de las membranas viral y celular, mediada por la TM. Además de CD4, cada virus tiene otros receptores específicos que participan en su entrada a la célula, condicionando en cierto modo, su tropismo celular.

La interacción de gp120 (Env SU) con los correceptores determinará el tropismo del VIH-1 en función de si se une a los receptores de quimiocinas C-C de tipo 5 (CCR5), a los receptores de quimiocinas C-X-C de tipo 4 (CXCR4) o si puede unirse a ambos (R5X4). Una vez unidos, gp41 (Env TM) induce la fusión de las membranas (33).

En el HTLV-1, los receptores pasan a ser los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG), la neuropilina-1 (NRP-1) y el transportador de glucosa de tipo 1 (GLUT1) (3). Cuando gp46 (Env SU) se une a HSPG reclutan a NRP-1. El complejo HSPG/NRP-1 da lugar a un cambio conformacional permitiendo la unión de GLUT1 a gp21 (Env TM) y resultando en la fusión de las membranas (33).

Una vez en el citoplasma celular, el ARN viral se transforma en ADN bicatenario (dsDNA) gracias a la transcripción inversa mediada por la TI y este es exportado al núcleo celular donde se integra en el genoma del huésped formando el provirus. La integración por parte de la IN se inicia con la escisión de dos nucleótidos de los extremos 3' en las cadenas de ADN víricas. Tras este procesamiento en 3', la IN realiza una escisión escalonada en el ADN diana y se transfiere la cadena. Los nucleótidos sobrantes son escindidos por la maquinaria de reparación del huésped, que también rellena los huecos y finaliza el proceso de unión de ambas cadenas, dando lugar al provirus (3).

Esta integración se da mayoritariamente de forma aleatoria, no obstante, en ambos casos se han descrito sitios de unión preferenciales como las regiones genéticas activas (42,43). Por un lado, se ha relacionado la integración del VIH-1 en genes asociados con la proliferación o regulación del ciclo celular con una mayor supervivencia y latencia del virus (44). Por otro lado, en el caso del HTLV-1, Melamed A. et al. (45) demostraron que la integración *in vitro* estaba asociada a sitios de unión de factores de transcripción específicos. STAT1, p53 y HDAC6 fueron los factores con mayor asociación, además de relacionarse la presencia de islas CpG con una mayor abundancia clonal. En el HTLV-1, la selección del sitio de integración del provirus podría relacionarse con la posterior capacidad de expresión y proliferación de este (45).

La transcripción del provirus da lugar a ARN víricos que al empalmarse se exportan hacia el citoplasma para formar las proteínas víricas por traducción (3). Env se sintetiza en el retículo endoplasmático como una poliproteína precursora, gp160 (VIH-1) o gp66 (HTLV-1), y es transportada hacia la membrana plasmática por el aparato de Golgi, proceso en el que se divide en SU y TM utilizando la proteasa de la célula huésped (33).

Al ensamblarse y empaquetar dos copias del genoma vírico (ssRNA(+)), los viriones saldrán de la célula por gemación<sup>11</sup>, formando el virión inmaduro. Una vez liberado, el virión madurará después de que las proteínas precursoras sean procesadas proteolíticamente por la proteasa viral. El procesamiento proteolítico de las proteínas Gag y Pol durante la liberación o justo tras esta da lugar a la diferente forma de las cápsides. Después de esta última fase, el virión maduro es capaz de infectar nuevas células, propagando así la infección (3).

---

<sup>11</sup> División celular desigual

### **4.3.1 Transmisibilidad**

Ambos virus presentan como único huésped el ser humano y tienen las mismas vías de transmisión; sexual, vertical y directa a través de fluidos (contacto directo o sangre mediante transfusiones). En los dos casos la infección es predominante en varones.

En el VIH-1 la vía de transmisión sexual es tanto la vía de transmisión principal (46) como una de las vías más eficientes de transmisión. En el caso del HTLV-1, la principal vía de transmisión es la de madre-hijo, probablemente debido al bajo diagnóstico del virus frente a las altas prevenciones en las otras vías. Sin embargo, la mayor tasa de transmisión del HTLV-1, es decir, la mayor velocidad de infección, la presenta la vía de transmisión sexual con un 60,4%, frente al 20% de la vía vertical (47), y la transmisibilidad del HTLV-1 – capacidad inherente del virus para propagarse – a través de transfusiones sanguíneas, fluctúa entre el 50-60% (48). La eficacia en estos procesos puede variar en función de la zona geográfica y el estado inmunológico.

### **4.3.2 Infección inicial**

La infección inicial del VIH-1 respecto a la del HTLV-1 presenta más relevancia en este punto al ser la responsable de la depleción del SI causada por este retrovirus, motivo por el cual se desarrolla en mayor medida en este apartado.

En las infecciones por transmisión sexual o por vía vertical por ambos virus, la primera línea de defensa son las células dendríticas, que internalizan el virus y lo mantienen inalterado en vesículas hasta que lo presentan a los linfocitos (3). Tras la infección inicial de las células dendríticas de la mucosa por partículas virales libres, estas CDs presentan al virus mediante una sinapsis infecciosa, aprovechando la sinapsis inmunológica que se forma durante la presentación del antígeno de las CDs a los linfocitos T CD4+ (33). En este proceso, las vesículas que contenían al virus no degradado se fusionan con la membrana de la célula dendrítica en el sitio de contacto entre ambas células y transfieren el virus a los CD4+ (15).

Durante la infección inicial es el único momento en el que el HTLV-1 se transmite por partículas virales libres ya que su efectividad en este tipo de transmisión es muy baja. Después, se transmite por contacto célula-célula y expansión clonal de los linfocitos infectados (6).

De manera adicional, la infección inicial por VIH-1 también podría tener lugar en un linfocito T de memoria ya que, al igual que las CDs, se encuentran en gran medida en las mucosas y presentan los receptores necesarios (CD4, CCR5 y/o CXCR4) (3).

#### **4.3.2.1 Depleción de linfocitos T por la infección del VIH**

En el caso del VIH-1, el virus se disemina de forma sistémica al llegar a los ganglios linfáticos. El pico de diseminación se da al llegar al tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT) donde se encuentran el 80% del total de células T efectoras y de memoria ya activadas (31).

Durante las primeras 2-6 semanas de infección se produce una disminución  $>80\%$  de las células T CD4<sup>+</sup> (efectoras y de memoria). Proceso que va acompañado de la involución del tejido linfoide asociado a GALT (placas de Peyer y folículos linfoides asociados al intestino) y la depleción de células NK, T $\gamma\delta$  y células T CD8<sup>+</sup>, responsables del mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial. Por tanto, la destrucción masiva de linfocitos T CD4<sup>+</sup> se da durante la infección aguda (15). Concretamente, los linfocitos implicados en el mantenimiento de la mucosa intestinal son los que producen IL-17 o IL-22, siendo los Th1 y los Th17 las subpoblaciones más afectadas (3).

No obstante, tan solo el 20% de las células T CD4<sup>+</sup> del GALT se encuentran infectadas por VIH. El otro 60% se cree que puede morir a través de mecanismos similares a los involucrados en la contracción de la expansión clonal T como los mediados por el sistema Fas/FasL o debido a la producción de citocinas como TNF- $\alpha$  (15).

Paralelamente a este proceso en GALT, la concentración de partículas virales alcanza su pico en sangre (carga viral plasmática) y produce una depleción en el resto de los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT). Durante estos procesos, las manifestaciones clínicas son las correspondientes a un cuadro gripal; fiebre, malestar y linfadenopatías en algunos pacientes (15).

El número de células T CD4<sup>+</sup> en sangre periférica se recompone parcialmente al cabo de unos meses gracias a la actuación del SI, pero el de GALT no. Esto explica la cantidad de productos microbianos presentes en la sangre (enteropatía y translocación microbiana) en pacientes con VIH conduciendo a una activación crónica del SI que provoca un aumento en la activación de los linfocitos T y B. Esta activación los hace susceptibles a nuevas infecciones y promueve su destrucción, resultando en una menor población de linfocitos T incapaz de recomponerse (15).

#### **4.3.3 Mecanismos de transmisión en el huésped**

Pese a la semejanza entre ambos ciclos retrovíricos, cabe destacar que el VIH-1 es capaz de replicarse más rápidamente, dando lugar a una mayor carga viral inicial, mientras que el HTLV-1 tiende a producir infecciones más lentas centradas en la transformación celular. Las tasas de mutaciones de ambos virus también varían, siendo de  $7 \times 10^{-6}$  por par de bases por ciclo de replicación para el HTLV-1 y de  $3,4 \times 10^{-5}$  para el VIH-1 (49).

Los virus pueden producir infecciones *de novo* al transmitirse mediante partículas virales libres o por contacto célula-célula. Aunque ambos virus usan los dos métodos de transmisión, el HTLV-1 es más eficiente en la transmisión célula-célula y el VIH-1 en la de partículas libres. Debido a esto, es común encontrar VIH-1 en plasma mientras que la presencia del HTLV-1 en productos sanguíneos acelulares es mínima. Un estudio demostró mediante *Virus Like Particles* (VLPs) que la infectividad por partículas libres era 1000 veces mayor en el VIH-1 que en el HTLV-1 (50). Otro estudio, demostró que la eficiencia de ambos virus aumentaba con la infección célula-célula, aunque de manera mucho más significativa para el HTLV-1 que para el VIH-1 (51). La transmisión intracelular (célula-célula) se puede dar a través de distintos mecanismos; sinapsis virológica, sinapsis infecciosa, biofilms virales y conductos intracelulares (*para más*

*información sobre estos mecanismos consultar ref. (33)).* Galloway et al. (52) demostraron que la transmisión célula-célula del VIH provocaba la muerte por piroptosis<sup>12</sup> de las células infectadas, mientras que la transmisión por partículas libres no.

Como se ha comentado anteriormente, el HTLV-1 utiliza la vía de transmisión por viriones libres durante la infección inicial a las CD4 de forma excepcional, después, su infectividad a través de este mecanismo es extremadamente baja (1 virión infectivo libre de  $10^5$ - $10^6$ ) (33). Adicionalmente, el HTLV-1 también puede proliferar por expansión clonal de los linfocitos infectados en los individuos (45), siendo este mecanismo clave en su fisiopatología.

Estos resultados sugieren que el VIH-1, a pesar de ser eficaz infectando de ambos modos, de forma preferente infecta por partículas libres mientras que el HTLV-1 se transmite por contacto célula-célula ya que sus partículas libres son muy poco infectivas. Esto estaría en línea con la gran activación del SI por parte del VIH-1 frente a los mecanismos de escape del HTLV-1, debido a que su transmisión no activa de forma tan notoria al SI.

#### **4.4 Enfermedades asociadas**

En ambos casos, las infecciones provocan enfermedades muy graves e incurables, que normalmente se ven agravadas por enfermedades oportunistas debido a la debilidad del SI.

La infección por HTLV-1 no solo está asociada a las enfermedades causadas por el propio virus sino también a varias patologías concomitantes como la aparición acelerada de procesos cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas u osteoporosis, y enfermedades inmunes como artritis, dermatitis seborreica o asma, asociadas con la activación persistente del SI (53). Asimismo, puede colaborar en la aparición de cánceres causados por otros oncovirus (53). En este trabajo solamente se desarrollará la LLTA debido a que es la única enfermedad neoplásica causada directamente por el virus. Mutaciones que alteren la expresión de Tax, LTR 5' o los epítomos de los linfocitos T pueden facilitar la oncogénesis de las células infectadas por HTLV-1 y colaborar con este proceso (3).

La linfocitopenia provocada por la infección del VIH-1 se debe a un conjunto de mecanismos que, como resultado, provocan la destrucción de los linfocitos T CD4. Entre ellos se encuentra la alteración de la homeostasis de los T CD4, provocada por una redistribución linfocitaria que retiene a los linfocitos en los órganos linfoides, además de un bloqueo en su regeneración, que, junto a la destrucción de estos de forma directa por los efectos citopáticos e indirecta tanto por los efectos de las proteínas virales 'tóxicas' para la célula (Env, Vpr y Tat), como por la acción del SI, provocan una gran depleción en este tipo de células (31). La hiperactivación crónica del sistema inmunitario contribuye a la progresión de la enfermedad y al agotamiento del SI de manera precoz, afectando a la proliferación y diferenciación de células inmunitarias (31). Pese a que el VIH-1 no infecta preferentemente a células epiteliales, estas se pueden infectar a través de la

---

<sup>12</sup> Muerte celular programada de tipo inflamatoria

integración del virus o de proteínas víricas presentes en el espacio extracelular, provocando cambios que pueden conllevar a su transformación maligna, o pueden verse afectadas por los antígenos del VIH-1 aun sin ser infectadas, provocando una inflamación que contribuye al mal funcionamiento del SI (32).

#### **4.4.1 Leucemia – Linfoma de los Linfocitos T del Adulto (LLTA)**

Según la 5ª edición de la Clasificación de las Neoplasias Linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad está clasificada dentro de las neoplasias de células T maduras y células NK como un tipo de leucemia (54), es decir, una neoplasia originada en los tejidos formadores de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y, en el caso de la LLTA, afectando principalmente a los linfocitos T.

Tan solo del 3-5% de los infectados por HTLV-1 llega a desarrollar LLTA, el resto de las infecciones cursan mayormente de forma asintomática (23). Según los datos del Instituto Nacional del Cáncer, aproximadamente 1,300 personas murieron a causa de LLTA en Estados Unidos el año 2024. Pese a representar solamente un 0,2% de las muertes totales a causa de cáncer, cabe destacar que la tasa de nuevos casos ha aumentado durante los últimos años (55). El riesgo de desarrollar esta enfermedad varía en función de la zona geográfica y del sexo, siendo mayor la incidencia en áreas endémicas como Japón, y en hombres (la ratio entre hombres y mujeres es de 1,5:1) (56). Estilos de vida que impliquen el consumo de alcohol y tabaco, entre otros, y las diferencias inmunológicas específicas de cada sexo también podrían afectar al desarrollo de la LLTA (57).

Debido al largo período de latencia, de entre 20 y 40 años, esta enfermedad es exclusiva de la población adulta, siendo la media de edad de aparición los 60 años y extremadamente rara en niños. La mayoría de los casos derivan de pacientes infectados en edades tempranas por transmisión durante la lactancia (58).

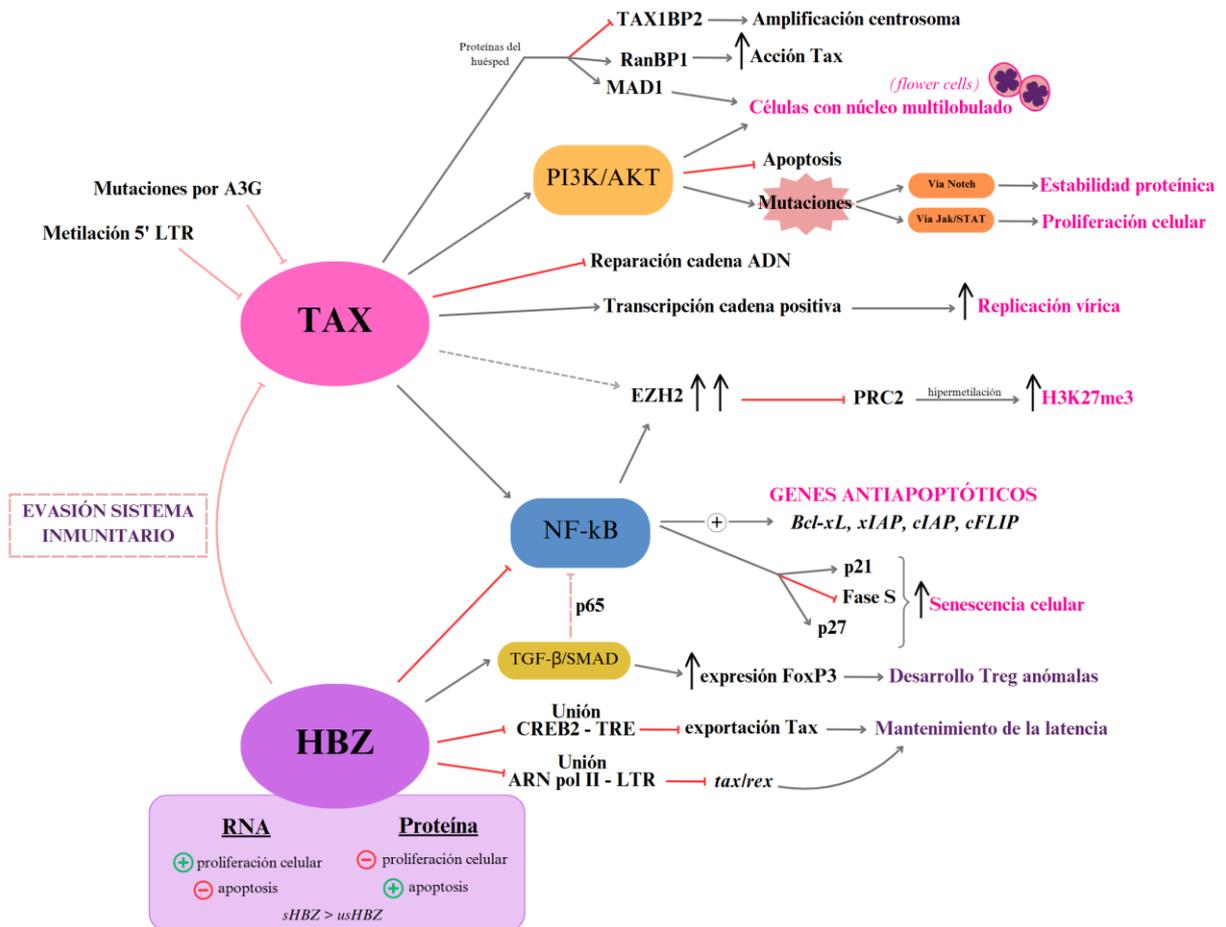
Siguiendo la clasificación de Shimoyama et al. (59), existen cuatro subtipos clínicos de LLTA en función de las manifestaciones clínicas del paciente: latente (5%), crónica (15%), aguda (60%) y de tipo linfoma (20%). Los dos primeros tienden a un pronóstico favorable mientras que el agudo, o de tipo leucemia, presenta una esperanza de vida inferior a un año.

La mayoría de las células LLTA expresan CD3, CD4, CCR4 (60) y CD25, pero no CD7 (59). En algunos casos se expresa también CD8, relacionados con un peor pronóstico (59). El inmunofenotipo más característico de estas células es la gran expresión de la cadena  $\alpha$  de la IL-2, reconocida por CD25 (59), y de Foxp3 (58). La expresión de estas moléculas es propia de las células T reguladoras (58).

##### **4.4.1.1 Papel de Tax y HBZ**

En el presente apartado se mencionan algunas de las vías de señalización y proteínas del huésped afectadas por las proteínas Tax y HBZ, protagonistas en el proceso de transformación de las células infectadas. La mayoría se recogen en la **figura 5**.

Estas dos proteínas presentan un papel crucial en el desarrollo de la LLTA (23). La metilación de LTR 5' detectada, en algunos casos, en las células de LLTA, concuerda con la silenciación de Tax en este tipo de células y con la constante expresión de HBZ. Debido a que la metilación en 5' silencia la transcripción de los genes de la cadena positiva (ya que Tax activa la transcripción a través de los TRE situados en la región U3 de las LTR), mientras que HBZ no se silencia porque la secuencia LTR 3' no se encuentra metilada y se transcribe a partir de la cadena negativa. Curiosamente, en algunos casos de LLTA Tax es silenciada casi por completo en las células LLTA mientras en otros, Tax se expresa de forma intermitente (3).



A3G: APOBEC3G, H3K27me3: H3K27 trimetilada, NF- kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras k de los linfocitos B, PRC2: complejo represivo polycomb 2. El color rojo indica inhibición de vías de señalización o procesos mientras que el gris y el verde indican su activación.

**Figura 5.** Representación de las principales funciones y vías de señalización que se ven afectadas por las proteínas Tax y HBZ del HTLV-1.

Mutaciones introducidas por A3G sobre estos genes provocan la formación de codones terminadores en la secuencia del provirus que son observadas con frecuencia en las secuencias de las células LLTA, concretamente, casi el 10% de estas mutaciones se encuentran en el gen *tax* (61). Pese a que Tax no es esencial para la leucemogénesis del HTLV-1, su expresión en cantidades mínimas o de forma intermitente también se ha asociado con inestabilidad genómica que contribuiría al desarrollo de LLTA (3).

Entre las vías de señalización que potencia Tax se encuentran la vía NF- $\kappa$ B y la cascada de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT, que dan lugar a la activación de genes antiapoptóticos e inhibición de la apoptosis (3). De manera curiosa, la vía NF- $\kappa$ B se encuentra activada en todas las células de LLTA, lo que sugiere que esta vía es capaz de activarse por otros mecanismos independientes de Tax o que las células transformadas retienen su activación cuando Tax se inactiva (62), manteniendo la célula infectada en un estado antiapoptótico.

Tanto Tax como NF- $\kappa$ B son capaces de inducir la expresión de EZH2, represor transcripcional del complejo represivo *polycomb 2* – sistema de represión génica a partir de procesos de metilación –, produciendo una acumulación de H3K27me3, implicada en la progresión clonal y relacionada con diversos procesos cancerígenos (62). La inhibición de la vía NF- $\kappa$ B o de los factores que la activan da lugar a una reducción del número de células T infectadas por HTLV-1 así como a la apoptosis de las células LLTA (62) por la capacidad que presenta la vía NF- $\kappa$ B para activar genes antiapoptóticos. No obstante, debido a la senescencia<sup>13</sup> producida por la hiperactivación de la vía NF- $\kappa$ B, la sobreexpresión de Tax es perjudicial para las células infectadas, motivo, entre otros, por el que su expresión se suprime o se da en patrones intermitentes. La expresión de Tax también implica la inactivación de p53 – proteína supresora de tumores – y la represión del gen de la ADN-polimerasa  $\beta$ , clave para la reparación del ADN defectuoso (23).

La activación de la vía PI3K/AKT se relaciona con la formación de núcleos multilobulados que confieren a la célula una “forma de flor”, clave para su diagnóstico, y con la aparición de mutaciones en distintas vías de señalización (62). Además, la interacción de Tax con proteínas del huésped puede acabar produciendo anomalías cromosómicas como, por ejemplo, la inactivación de TAX1BP2, proteína del huésped, que provoca la amplificación del centrosoma (3), entre otras mencionadas en la **figura 5**.

Debido a sus funciones, un equilibrio en la expresión de Tax es esencial para favorecer la supervivencia de la célula infectada, ya que su sobreexpresión comportaría la apoptosis celular al activar tanto el SI como las vías apoptóticas celulares.

Contrario a Tax, que activa la vía NF- $\kappa$ B tanto por la ruta clásica (mediada por la respuesta inmune) como por rutas alternativas, HBZ inhibe de forma selectiva la activación clásica de esta vía de señalización al impedir la interacción del factor de transcripción p65 con el ADN y favorecer la ubiquitinización y degradación de p65 (63). Este proceso modula la hiperactivación de NF- $\kappa$ B producida por Tax favoreciendo al escape del HTLV-1 frente al SI (22). A su vez, HBZ activa la transcripción de la TI de la telomerasa promoviendo la expansión de los telómeros, que se relaciona con procesos oncogénicos y con el retraso del envejecimiento celular (64).

La mayoría de las células LLTA expresan en gran medida la FoxP3, una proteína expresada de forma natural por los Treg y que se ve amplificada por la acción de HBZ sobre la vía TGF- $\beta$ /SMAD. Al activar esta vía, HBZ supera la supresión de TGF- $\beta$

---

<sup>13</sup> Proceso de envejecimiento celular

mediada por Tax y, consecuentemente, se da una regulación al alza de FoxP3 en las células T no activadas, alterando sus funciones y provocando el desarrollo de linfocitos Treg capaces de progresar y desarrollar neoplasias malignas (65). Por tanto, HBZ determina el inmunofenotipo de las células infectadas por HTLV-1 y LLTA al inducir la expresión de moléculas asociadas a los Treg como FoxP3, CCR4, la inmunoglobulina de linfocitos T y el dominio ITIM (66). También juega un papel clave en el mantenimiento de las células transformadas por el HTLV-1 y ayuda a escapar del SI al no ser una proteína diana de los CTL, a diferencia de Tax (22).

La activación de PDLIM2 – ligasa de la ubiquitina E3 – por HBZ, provoca la degradación proteasomal de Tax al inducir su poliubiquitinización (63), lo que explicaría, entre otros, el motivo por el que las células LLTA no expresan esta proteína. De manera contraria, PDLIM2 está regulada negativamente en las células LLTA (67). El mecanismo por el cual este gen se encuentra suprimido en algunos cánceres no se conoce, no obstante, en el caso del HTLV-1, este hecho favorece la oncogénesis mediada por Tax y la relación Tax/PDLIM2 podría relacionarse con el transcurso de la enfermedad (67). Por tanto, la reciente relación establecida entre la inhibición y la activación de PDLIM2 podría ser clave para el desarrollo de la LLTA, así como para posibles dianas terapéuticas, pero es necesaria más investigación en este campo.

En resumen, las ratios de Tax/HBZ regulan la proliferación y latencia del linfocito infectado. Siendo la LLTA una enfermedad con origen monoclonal, el provirus que consiga evadir al SI y convertirse en una célula maligna será el causante de la enfermedad al expandirse, normalmente, de manera clonal. El papel de Tax será clave para la transformación y alteraciones tanto de vías de señalización del huésped como de mutaciones genéticas y epigenéticas – cambios que activan o inactivan los genes sin alterar la secuencia de ADN – mientras que HBZ se encargará de mantener la latencia del provirus, así como de mantener unos niveles de Tax lo suficientemente bajos como para inadvertir al SI.

#### **4.4.1.2 Inestabilidad genómica y polimorfismos en el huésped asociadas a la LLTA**

No todas las personas infectadas enferman y se han descrito distintas alteraciones en genes del huésped relacionadas con la progresión a LLTA. Algunas de estas están recogidas en la **tabla 3** y se detallan a continuación.

Como ya se ha mencionado anteriormente, Tax y HBZ son las proteínas del HTLV-1 implicadas en la inestabilidad genómica que conduce a la formación de células LLTA. Varios genes implicados en la regulación de la fase G1/S del ciclo celular se encuentran alterados, mayormente con deleciones, en las formas más agresivas de la enfermedad y se relacionan con una supervivencia menor. La gran cantidad de polimorfismos estructurales encontrados en las células LLTA refleja la inestabilidad genómica de este tipo de células que, junto con las alteraciones de los genes supresores de tumores, dan lugar a la expansión clonal de las células tumorales (62).

El polimorfismo *IFN-γ* +874 A/T produce un aumento en la producción de *IFN-γ*, dando lugar a una progresión de la infección asintomática por HTLV-1 hacia una infección sintomática inflamatoria que podría derivar en enfermedades graves como la PET/MAH (68). La sobreexpresión de *IFN-γ* debida al genotipo A/T también se encuentra asociada a otras infecciones virales como la del VIH al aumentar la expresión de CCR5, receptor celular del virus (68,69).

Según los estudios consultados, el nombre de metilaciones se encuentra proporcionalmente relacionado con la gravedad de la enfermedad. Varios genes incluidos en la **tabla 3** se encuentran hipermetilados en la mayoría de las células LLTA. La mayoría de estos cambios conllevan la inactivación de los genes y están asociados a diversos tipos de cánceres (70). Generalmente, los genes metilados presentan funciones relacionadas con la supresión tumoral (*APC*) o la regulación del ciclo celular (*p16*, *DAPK*, *p73*, *MGMT*), al igual que los afectados con deleciones (70,71). Asimismo, la pérdida de los genes *MHC-1* se ha observado en aproximadamente el 90% de los casos de LLTA, contribuyendo a la evasión del sistema inmunitario (62), y los individuos con los alelos *HLA-A26*, *-B4002*, *-B4006* y *-B4801* parecen estar más predispuestos genéticamente a desarrollar LLTA debido a un mecanismo de evasión del SI en el que se evita la producción de CTL CD81 gracias a la imposibilidad de estos *HLA* para reconocer a Tax (72).

**Tabla 3.** Mutaciones observadas en las células LLTA que conducen a inestabilidad genómica y al desarrollo de la enfermedad.

		<i>Tipo de alteración y lugar</i>	<i>Consecuencia</i>
<b><i>Aumento de la expresión o acumulación</i></b>		Polimorfismo <i>IFN-γ</i> +874 A/T (↑ <i>IFN-γ</i> ) (68)	Inflamación y paso de enfermedad asintomática a sintomática (PET/MAH)
		H3K27me3 (62)	Progresión clonal y carcinogénesis
<b><i>Pérdida de función</i></b>	<b>Deleción o represión</b>	Genes supresores de tumores ( <i>p53</i> , <i>Rb</i> ) (62)	Carcinogénesis
		<i>CDKN2</i> ( <i>p15</i> , <i>16</i> ) (62)	Desregulación ciclo celular
		<i>MHC-I</i> (62)	Evasión SI
		<i>NRXN3</i> (62)	Suprimida en el 60% de los casos de LLTA
		ADN-polimerasa $\beta$ (23)	Acumulación de mutaciones
		MicroRNA-31 (73)	Activación aberrante de la vía <i>NF-<math>\kappa</math>B</i>
	<b>Hipermetilación</b>	Islas CpG (70)	↑ gravedad LLTA
		<i>HCAD</i> , <i>SHP1</i> (70)	
		Genes reguladores ciclo celular ( <i>DAPK</i> , <i>p73</i> , <i>MGMT</i> , <i>p16</i> ) (70)	
		BMP6 (74)	
		Gen supresor de tumores <i>APC</i> (71)	
	Antígeno CD26/DPPIV (70)		

El subtipo linfoma es el tipo de LLTA asociado a un mayor número de metilaciones, lo que sugiere que la acumulación de este tipo de cambios epigenéticos en ciertos genes favorece la progresión de la enfermedad y determina el subtipo de LLTA (70).

#### **4.4.2 Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)**

El curso de la enfermedad de una persona infectada por VIH-1 varía mucho entre individuos dependiendo de factores genéticos, tanto víricos como del hospedero, juntamente con factores ambientales y específicos del momento de la seroconversión. El sexo y el halotipo de *HLA* de la persona infectada podrían estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad. Las mujeres tienden a tener una menor viremia (75).

La infección por VIH se divide en 3 fases: infección primaria o aguda, fase crónica asintomática y SIDA (76).

Durante la infección aguda ya se establecen reservorios en linfocitos T CD4+ de memoria en reposo infectados por el VIH-1 que contienen provirus no defectuosos (31), dando lugar a la latencia del virus, que puede durar de 8 a 10 años en un individuo de progresión típica. Determinadas mutaciones pueden provocar la aceleración o el retraso del desarrollo del SIDA.

La infección primaria aparece entre la segunda y la sexta semana después de la infección y dura de 2-3 semanas. Durante esta fase, el paciente puede presentar síntomas y signos inespecíficos como fiebre o dolores musculares, llamados síntomas del síndrome retroviral agudo, que dan lugar a la confusión del proceso infeccioso con un cuadro gripal o mononucleosis. En esta fase, el VIH produce una destrucción masiva de los linfocitos T CD4+. Al entrar en la fase crónica asintomática, que puede durar hasta 10 años en un paciente con progresión típica, la carga viral sigue aumentando mientras disminuye la población de linfocitos T CD4+ pero no hay ni signos ni síntomas de la enfermedad. Una vez el recuento de estas células cae por debajo de las 200 células/ $\mu$ L el individuo entra en la última fase, el SIDA, en la que muere debido a infecciones oportunistas al cabo de 2 o 3 años si no se trata con TARGA. Esto se debe a que el VIH debilita tanto el sistema inmunitario que le impide combatir otras infecciones. Cuando el recuento de células T se encuentra por debajo de las 50 células/ $\mu$ L, el número de infecciones oportunistas aumenta provocando riesgo de muerte en la persona (41).

Entre las infecciones oportunistas asociadas a la infección por VIH y capaces de causar cáncer encontramos el Papilomavirus y las Hepatitis B y C. La aparición de tumores como el linfoma de células B o el sarcoma de Kaposi (77), entre otros, están asociados a la falta de mecanismos inmunológicos que en un paciente sano serían los responsables de la destrucción del tumor (41). Además, las proteínas gp120, Nef, p17, Tat y TI inducen estrés oxidativo capaz de contribuir a la oncogénesis y se pueden encontrar fuera de las células que las expresan (32). La activación crónica del SI que lleva a una inflamación continuada también provoca un entorno altamente oxidativo que favorece a la evolución cancerígena (76). Las proteínas Tat y gp120 son capaces de aumentar la expresión de E-cadherina –

molécula marcadora de la transición epitelial a mesenquimal – y de activar la vía del TGF- $\beta$ , lo que conduciría a una aceleración del proceso neoplásico (32). Gp120 también incrementa la glicolisis, provocando una propagación e invasión celular descontrolada de las células tumorales (32), contribuyendo al desarrollo de los procesos cancerígenos. Estudios demuestran los efectos carcinógenos de los antígenos y viriones del VIH-1 debido a su capacidad para activar diferentes vías que conducirían hacia la transformación maligna celular o la potenciación de esta durante la coinfección con otros oncovirus (32).

#### **4.4.2.1 Inestabilidad genómica y polimorfismos en el huésped en la infección por VIH**

Debido a la gran cantidad de errores introducidos por la TI, los provirus del VIH-1 tienen altos niveles de mutaciones, favoreciendo tanto a la resistencia a los fármacos como a la evasión del SI. Este hecho también provoca que existan múltiples cuasiespecies<sup>14</sup> del VIH (77).

La mayoría de los polimorfismos que afectan al VIH-1 se encuentran en los genes *HLA* y en los que codifican para los correceptores de las quimiocinas y sus ligandos. Estas mutaciones permiten determinar el desarrollo del síndrome. Por ejemplo, los alelos *HLA-B27* y *HLA-B57* se relacionan con una progresión lenta mientras que los portadores de los alelos *HLA* de clase I B\*35 o Cw\*04 progresan de forma más rápida hacia el SIDA (3).

Mutaciones en los genes *CCR5*, *CXCR4* o *CCR2*, reducen la tasa de progresión de la enfermedad (3). Por lo contrario, la mutación *CCR5 P1* ubicada en la región promotora de este gen se asocia a una progresión acelerada (3). Mutaciones en el residuo Lys258 de la IN dan lugar a una reducción de la transcripción del ARN vírico de manera que podrían estar relacionados con una mala integración del virus resultando en su latencia (42). La proteína Tat también presenta un gran papel en la inestabilidad genómica debido a que altera la reparación del ADN de la célula huésped (32), pudiendo intervenir en la acumulación de mutaciones que facilitan que más tarde se dé un proceso neoplásico, por otro virus u otras causas.

#### **4.5 Coinfección HTLV-1 y VIH-1**

La coinfección de HTLV-1 y VIH-1 favorece la infección por parte del VIH-1 a través de varios mecanismos. Por un lado, la activación de los linfocitos T CD4+ por parte del HTLV-1 favorece su posterior infección por el VIH-1 y la coinfección aumenta la expresión de los ARNm del HTLV-1 (78). Por otro lado, Tax estimula la replicación del VIH-1 al activar el LTR de este. Estos procesos resultan en una producción excesiva de linfocitos defectuosos provocando una aceleración en la depleción de las células T CD4+ y un progreso más rápido hacia el SIDA (76). Contrariamente al efecto que provoca sobre el VIH-1, hacen falta más estudios para determinar si la coinfección aumenta el riesgo de padecer LLTA (78).

---

<sup>14</sup> Conjunto de variantes genéticas de un mismo virus que existen dentro de un huésped formando una población heterogénea

De manera curiosa, la terapia antirretroviral no tiene el mismo efecto en ambos virus, siendo útil para controlar los niveles del VIH-1 pero afectando mínimamente a los del HTLV-1. De hecho, pacientes con coinfección y tratados con TARGA tienen una mayor posibilidad de padecer enfermedades neurológicas asociadas al HTLV-1 (76). Asimismo, la coinfección entre el HTLV-2 y el VIH-1 provoca efectos contrarios a los mencionados, produciendo una reducción en la progresión hacia el SIDA en los pacientes infectados por estos virus (78).

## 5. DISCUSIÓN

Los virus son microorganismos con una gran capacidad de adaptación al huésped que infectan. El reciente salto del VIH-1 a los humanos podría estar vinculado a su mayor virulencia. En contraste, el salto zoonótico del HTLV-1 ocurrió hace 50000 años, lo que podría haber favorecido su adaptación y coevolución con el huésped. Esto habría resultado en una menor virulencia y en la selección de estrategias de evasión del sistema inmunológico más sofisticadas, permitiendo la propagación viral sin causar destrucción celular. La clave en las diferencias entre las infecciones causadas por ambos virus está relacionada con su diversidad genética (79). Este hecho está en línea con los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica realizada y en el pequeño estudio exploratorio de su homología mediante el alineamiento de secuencias virales y sus proteínas.

Ambos virus tienen una organización genética similar al pertenecer ambos a la familia *Retroviridae*, destacando la presencia de los genes HBZ y ASP de las cadenas antisentido. A nivel genómico, los dos virus presentan un porcentaje de similitud cercano al 50%, hecho que permite clasificarlos, juntamente a otras características (organización genómica, tropismo, estrategia replicativa), dentro de la familia *Retroviridae*. No obstante, debido a la baja similitud entre las secuencias, los dos virus pertenecen a géneros distintos. El nivel de similitud entre proteínas accesorias y proteínas estructurales entre ambos virus es distinto, presentando las proteínas estructurales un % de similitud superior a las proteínas accesorias. En la tabla 1 se resumen las funciones de las proteínas accesorias de ambos virus, destacando la notable similitud en cuanto a funcionalidad entre las proteínas Tax – Tat, Rex – Rev y HBZ – ASP, a pesar de sus diferencias a nivel de secuencia de aminoácidos. Esto podría sugerir un origen evolutivo distinto o reflejar una presión evolutiva ejercida en un pasado distante, lo que habría favorecido una mayor especialización de las proteínas del HTLV-1 en la evasión del sistema inmunológico, concordando con la mayor complejidad que presentan la mayoría de sus proteínas frente a las del VIH-1.

Respecto al mecanismo de infección, ambos virus infectan de forma inicial las células dendríticas, que más tarde presentan el virus a los linfocitos T CD4+. Esto permite un gran control sobre el sistema inmunitario del huésped desde el inicio de la infección por la gran capacidad que tienen ambos virus para interferir después en la supervivencia de las células T. Existen diferencias significativas entre el tipo de linfocitos T a los que infecta cada virus y sus propiedades sobre ellos. Mientras que el HTLV-1 infecta a células T colaboradoras no activadas, teniendo la capacidad de inducir cambios en la expresión

de ciertas moléculas de estas células y afectar a su diferenciación, convirtiéndolas en Treg al provocar la expresión de FoxP3, el VIH-1 infecta a linfocitos tanto activados como en estado vegetativo, pero no posee la capacidad de producir cambios fenotípicos en las células infectadas.

Además, el HTLV-1 promueve la proliferación celular, por lo que juntamente con el poder transformador de sus genes, puede acabar provocando transformaciones malignas en las células, desarrollando la LLTA de origen monoclonal, motivo por el cual se le considera un oncovirus, mientras que el VIH-1 busca una rápida replicación y diseminación, que además, debido a múltiples factores en su infección, da lugar a una depleción masiva de los linfocitos T CD4+, imposibilitando la transformación celular y proliferación de los mismos para que acaben produciendo un linfoma. La implicación de la activación del SI en ambos casos también es diferente; por un lado, la senescencia de las células infectadas por el HTLV-1 atrae células del sistema innato como NK, neutrófilos y macrófagos. Siendo estos últimos altamente eficientes propagando el virus hasta las células T CD4+, el virus podría aprovechar la activación del SI como una estrategia de transmisión (23). Por otro lado, en cambio, la activación del SI por parte del VIH-1, pese a ser beneficiosa para el virus al aumentar el número de linfocitos activados y, por tanto, que pueden ser infectados por el virus, también provoca una gran disminución en este tipo de células al ser destruidas por el SI.

Respecto a las alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan a estas infecciones o que pueden ser inducidas directamente por estos virus, las que implican cambios en los alelos *HLA* tienen una gran relevancia en ambos casos debido a la importancia de estos genes para que el SI pueda reconocer y eliminar los agentes exógenos eficazmente. Cuando se produce una mutación en estos, los virus son capaces de evadir el SI y provocar una infección más persistente. Igualmente, la vía de señalización que se ve más afectada por estos retrovirus es la vía del NF- $\kappa$ B, sugiriendo una gran importancia en el desarrollo de cáncer en ambas infecciones (80).

Tras el estudio de los dos retrovirus, se podría confirmar la hipótesis inicialmente planteada en el trabajo, que sostiene que la principal diferencia en el desarrollo de las infecciones por ambos virus reside en la depleción del SI causada por la infección del VIH-1. De igual modo, no hay ningún estudio que abale esta hipótesis de forma directa, por lo que haría falta más investigación en este ámbito. Adicionalmente, después del análisis de ambos virus, considero que la hipótesis podría matizarse añadiendo la importancia de la distancia temporal en el salto de especie al ser humano entre ellos.

Esto plantea una nueva hipótesis para la que serán necesarias futuras investigaciones sobre si, en ausencia de tratamiento TARGA, el VIH-1 podría acabar evolucionando hacia una infección similar a la del HTLV-1 dentro de varios años, presentando una menor virulencia junto con el desarrollo de nuevos mecanismos de evasión inmunitaria. En este hipotético escenario, estas adaptaciones le conferirían una mayor permanencia en el huésped, permitiéndole quizás progresar hacia una enfermedad neoplásica, ya que, como se ha mencionado durante el trabajo, el virus posee capacidades mutagénicas que si se acumulasen podrían acabar en la transformación maligna de las células infectadas, del

mismo modo que ocurre en el HTLV-1 (81). También es imprescindible más investigación en los mecanismos de replicación de estos virus con tal de desarrollar nuevas terapias realmente eficaces en su eliminación y promover la igualdad de oportunidades entre los diferentes países con el fin de acabar con ambas pandemias.

Es importante destacar que este trabajo ha estado altamente limitado tanto por la ausencia de una parte experimental como por la necesidad de acotar las búsquedas debido a la complejidad de los procesos y a la gran cantidad de estudios disponibles. Por otro lado, el apartado de comparación de secuencias también se ha visto restringido, tanto por la falta de recursos como programas específicos para los análisis, como por la ausencia de un conocimiento más profundo que permitiera un desarrollo más detallado del tema. No obstante, se ha incluido este apartado, ya que he considerado interesante realizar de primera mano este tipo de análisis tan importantes en el estudio de virus. Aunque de forma limitada, esta comparativa a nivel de secuencias y análisis de proteínas me ha permitido tener un primer contacto con herramientas para el estudio de secuencias genómicas y de proteínas que no se han abordado de forma importante durante mis estudios de farmacia y que pueden ser relevantes de cara a un futuro profesional dentro del campo de la investigación.

## 6. CONCLUSIONES

- Morfológicamente los virus son muy similares, difiriendo solamente en la forma de la cápside. Genéticamente, presentan una estructura genómica parecida y una similitud del 47,77%. Las proteínas estructurales presentan una mayor homología que las proteínas accesorias, confiriéndoles las particularidades en sus infecciones.
- La virulencia del VIH-1 es mayor que la del HTLV-1 y podría estar relacionada con una menor coevolución con el huésped dado su más reciente salto zoonótico.
- El ciclo de replicación entre ambos retrovirus es muy similar pero los receptores específicos y el mecanismo de integración como provirus son los que determinan el curso de las enfermedades causadas.
- Durante la infección por VIH-1, los linfocitos T se destruyen, lo que imposibilita al virus causar directamente procesos neoplásicos al no disponer de suficiente tiempo para acumular las mutaciones necesarias para desarrollar un cáncer.
- El HTLV-1 es considerado un oncovirus por la capacidad directa que tiene de transformar las células infectadas y provocar el desarrollo de un proceso neoplásico. La inmortalización de las células infectadas es debida a la participación de las proteínas Tax y HBZ, por su regulación de vías antiapoptóticas y evasión del SI.
- Varias alteraciones genéticas están relacionadas con el desarrollo de las enfermedades provocadas por ambos virus, no obstante, las implicadas en el HTLV-1 se relacionan con un aumento en la gravedad de la LLTA mientras que en el VIH-1 modifican la velocidad con la que se progresa al estado de inmunodeficiencia.
- Las metilaciones y la modificación de la vía NF- $\kappa$ B están proporcionalmente relacionadas con una mayor gravedad de la LLTA y también están presentes en la infección por VIH-1, indicando que son procesos clave en el desarrollo de neoplasias.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Coffin JM, Fan H. The Discovery of Reverse Transcriptase. *Annu Rev Virol.* 2016;3:29-51.
2. Carrillo Maravilla E, Villegas Jiménez A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. *Rev Invest Clín.* 2004;56(2):130-3.
3. M. Howley P, M. Kinpe D, A. Damania B, I. Cohen J, P. Whelan S, O. Freed E. *Fields Virología: virus de ARN. 7ª.* Wolters Kluwer, editor. Vol. 3. Hospitalet de Llobregat, Barcelona; 2023.
4. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. 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.* 1982;79:2031-5.
5. International Committee on Taxonomy of Viruses. Taxonomy Browser [Internet]. 2024 [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://ictv.global/taxonomy>
6. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(6):485-96.
7. Cabrera ME, Peña C. Leucemia/linfoma T del adulto HTLV1, un desafío para el clínico. *Rev Fac Med Hum.* 2020;20(2):295-302.
8. Rosero Solarte F, Aguirre Castañeda C, Rosero Solarte M, Orjuela Zuluaga DL, Rosero Solarte A. Paraparesia espástica tropical en un paciente con HTLV-1. *Neurol Arg.* 2011;3(4):229-33.
9. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3(388):1-23.
10. Ramos JM, De Mendoza C, Aguilera A, Barreiro P, Benito R, Eiros JM, et al. Hospital admissions in individuals with HTLV-1 infection in Spain. *AIDS.* 2020;34(7):1019-27.
11. de Mendoza C, Ramos JM, Caballero E, Soriano V. Situación epidemiológica actual de la infección por VIH-2 y HTLV-1 en España. *Med Clin (Barc).* 2021;156(6):290-6.
12. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* enero de 2011;29(1):58-65.
13. ONUSIDA. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. 2024 [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
14. HIVinfo.NIH.gov. HIV Source [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/hiv-source>

15. Fainboim L. Introducción a la Inmunología Humana. 6ª. Médica Panamericana, editor. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires; 2011.
16. Díaz Martín D, Barcenilla Rodríguez H, Borrero Corte MJ, Álvarez-Mon Soto M. Funciones efectoras de los linfocitos T. *Medicine*. 2013;11(28):1742-51.
17. British Society for Immunology. Células T reguladoras (Tregs) [Internet]. [citado 21 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/celulas-t-reguladoras-tregs>
18. Filella X, Molina R, Ballesta A. Estructura y función de las citocinas. *Med Integral*. 2002;39(2):63-71.
19. Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5(S1):1-5.
20. Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the Origin of the African Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-I (HTLV-I) Subtypes. *Mol Biol Evol*. 2001;18(4):661-71.
21. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*. 2008;455(7213):661-4.
22. Zhao T, Matsuoka M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis. *Front Microbiol*. 2012;3(247):1-6.
23. Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma - A tale of two proteins: Tax and HBZ. *Viruses*. 2016;8(161):1-23.
24. Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J ichirou, Fujisawa J ichi, Matsuoka M. Transcriptional control of spliced and unspliced human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor (HBZ) gene. *J Virol*. 2008;82(19):9359-68.
25. Billman MR, Rueda D, Bangham CRM. Single-cell heterogeneity and cell-cycle-related viral gene bursts in the human leukaemia virus HTLV-1. *Wellcome Open Res*. 2017;2(87):1-28.
26. MacNamara A, Rowan A, Hilburn S, Kadolsky U, Fujiwara H, Suemori K, et al. HLA Class I Binding of HBZ Determines Outcome in HTLV-1 Infection. *PLoS Pathog*. 2010;6(9):e1001117.
27. Gazon H, Chauhan PS, Porquet F, Hoffmann GB, Accolla R, Willems L. Epigenetic silencing of HTLV-1 expression by the HBZ RNA through interference with the basal transcription machinery. *Blood Adv*. 2020;4(21):5574-9.
28. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:270-80.

29. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Diagn Biol.* 2003;52(1):07-18.
30. UniProt. P04608 · TAT\_HV1H2 [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P04608/entry>
31. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(3):216-26.
32. Isaguliants M, Bayurova E, Avdoshina D, Kondrashova A, Chiodi F, Palefsky JM. Oncogenic Effects of HIV-1 Proteins, Mechanisms Behind. *Cancers (Basel).* 2021;13(305):1-23.
33. Kalinichenko S, Komkov D, Mazurov D. HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. *Viruses.* 2022;14(152):1-20.
34. UniProt. P04618 · REV\_HV1H2 [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P04618/entry>
35. Staudt RP, Alvarado JJ, Emert-Sedlak LA, Shi H, Shu ST, Wales TE, et al. Structure, function, and inhibitor targeting of HIV-1 Nef-effector kinase complexes. *J Biol Chem.* 2020;295(44):15158-71.
36. Cassan É, Arigon-Chifolleau AM, Mesnard JM, Gros A, Gascuel O. Le dixième gène du VIH. *Médecine sciences.* 2017;33(5):484-5.
37. Zapata JC, Campilongo F, Barclay RA, DeMarino C, Iglesias-Ussel MD, Kashanchi F, et al. The Human Immunodeficiency Virus 1 ASP RNA promotes viral latency by recruiting the Polycomb Repressor Complex 2 and promoting nucleosome assembly. *Virology.* 2017;506:34-44.
38. Liu Z, Torresilla C, Xiao Y, Nguyen PT, Caté C, Barbosa K, et al. HIV-1 Antisense Protein of Different Clades Induces Autophagy and Associates with the Autophagy Factor p62. *J Virol.* 2019;93(2):e01757-18.
39. Viral Zone. Human T-cell leukemia virus type I [Internet]. [citado 9 de enero de 2025]. Disponible en: [https://viralzone.expasy.org/60?outline=all\\_by\\_species](https://viralzone.expasy.org/60?outline=all_by_species)
40. Viral Zone. Human immunodeficiency virus 1 [Internet]. [citado 9 de enero de 2025]. Disponible en: [https://viralzone.expasy.org/7?outline=all\\_by\\_species](https://viralzone.expasy.org/7?outline=all_by_species)
41. Shors T. *Virus: estudio molecular con orientación clínica.* Médica Panamericana, editor. Buenos Aires; 2009.
42. Winans S, Yu HJ, de los Santos K, Wang GZ, KewalRamani VN, Goff SP. A point mutation in HIV-1 integrase redirects proviral integration into centromeric repeats. *Nat Commun.* 2022;13(1474):1-12.

43. Gillet NA, Malani N, Melamed A, Gormley N, Carter R, Bentley D, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1–infected T-cell clones. *Blood*. 2011;117(11):3113-22.
44. Wagner TA, McLaughlin S, Garg K, Cheung CYK, Larsen BB, Styrchak S, et al. Proliferation of cells with HIV integrated into cancer genes contributes to persistent infection. *Science* (1979). 2014;345(6196):570-3.
45. Melamed A, Laydon DJ, Gillet NA, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CRM. Genome-wide Determinants of Proviral Targeting, Clonal Abundance and Expression in Natural HTLV-1 Infection. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003271.
46. Unidad de vigilancia de VIH I y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2023: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid; 2024 nov.
47. Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. *Front Microbiol*. 2012;3(222):1-12.
48. Gotuzzo E, Verdonck K, González E, Cabada M, Resumen S 1. Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): Una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2004;21(4):253-60.
49. Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses*. 2016;8(31):1-22.
50. Derse D, Hill SA, Lloyd PA, Chung H kyung, Morse BA. Examining Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Replication by Cell-Free Infection with Recombinant Virus Vectors. *J Virol*. 2001;75(18):8461-8.
51. Mazurov D, Ilinskaya A, Heidecker G, Lloyd P, Derse D. Quantitative Comparison of HTLV-1 and HIV-1 Cell-to-Cell Infection with New Replication Dependent Vectors. *PLoS Pathog*. 2010;6(2):e1000788.
52. Galloway NLK, Doitsh G, Monroe KM, Yang Z, Muñoz-Arias I, Levy DN, et al. Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 Is Required to Trigger Pyroptotic Death of Lymphoid-Tissue-Derived CD4 T Cells. *Cell Rep*. 2015;12:1555-63.
53. Ramos JM, de Mendoza C, Soriano V. HTLV-1 infection and health outcomes. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:407-8.
54. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-48.
55. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) [Internet]. 2024 [citado 21 de enero de 2025]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>

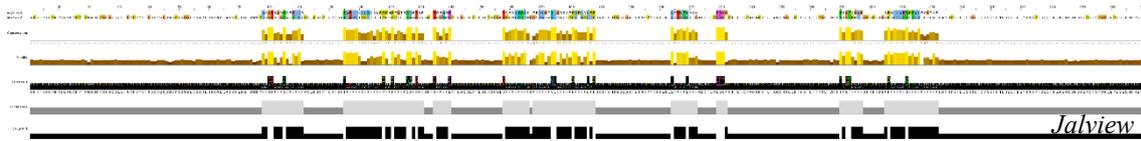
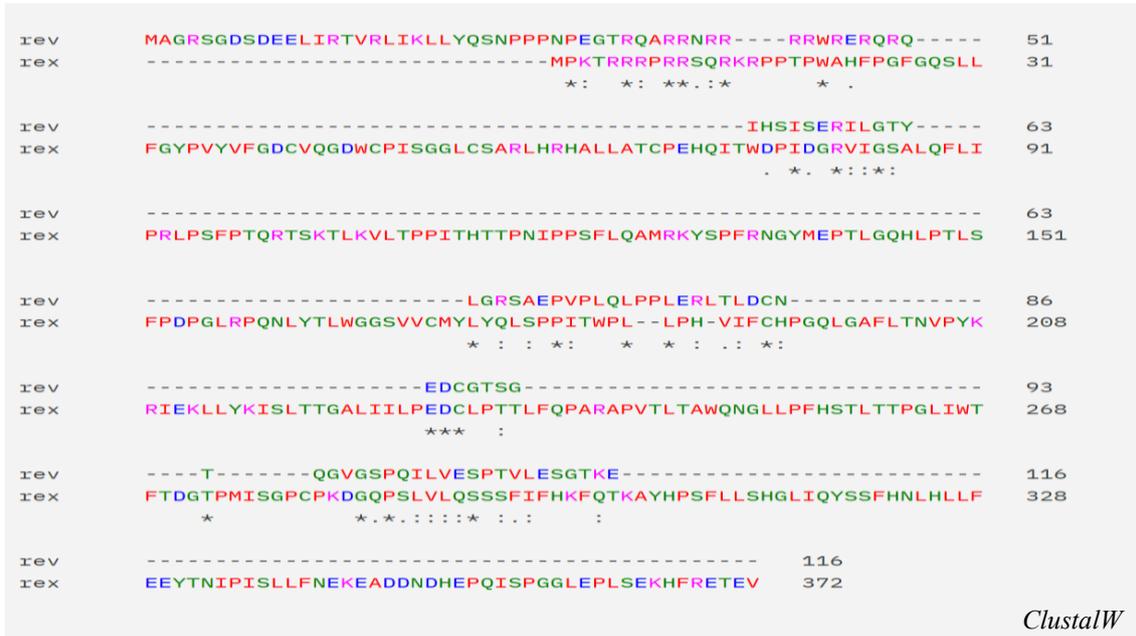
56. Jabbour M, Tuncer H, Castillo J, Butera J, Roy T, Pojani J, et al. Hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: A review. *Bone Marrow Transplant.* agosto de 2011;46(8):1039-44.
57. Satake M, Yamada Y, Atogami S, Yamaguchi K. The incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type 1 carriers in Japan. *Leuk Lymphoma.* 1 de junio de 2015;56(6):1806-12.
58. Qayyum S, Choi JK. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med [Internet].* febrero de 2014 [citado 21 de enero de 2025];138(2):282-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476526/>
59. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007;60:1373-7.
60. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Leucemia/linfoma de células T del adulto. Revisión de la literatura científica. *Actas Dermosifiliogr.* 1 de junio de 2018;109(5):399-407.
61. Yasunaga J ichirou. Viral, genetic, and immune factors in the oncogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol.* 1 de abril de 2023;117(4):504-11.
62. Watanabe T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood [Internet].* 2 de marzo de 2017;129(9):1071-81. Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/9/1071/1402508/blood692574.pdf>
63. Zhao T, Yasunaga JI, Satou Y, Nakao M, Takahashi M, Fujii M, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF-kappaB. *Blood [Internet].* 19 de marzo de 2009 [citado 17 de enero de 2025];113(12):2755-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064727/>
64. Thébault S, Basbous J, Hivin P, Devaux C, Mesnard JM. HBZ interacts with JunD and stimulates its transcriptional activity. *FEBS Lett [Internet].* 26 de marzo de 2004 [citado 17 de enero de 2025];562(1-3):165-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044019/>
65. Satou Y, Yasunaga J ichirou, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, et al. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog [Internet].* febrero de 2011 [citado 17 de enero de 2025];7(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21347344/>
66. Zhao T, Satou Y, Sugata K, Miyazato P, Green PL, Imamura T, et al. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- $\beta$  signaling through p300 coactivator. *Blood [Internet].* 18 de agosto de 2011 [citado 17 de enero de 2025];118(7):1865-76. Disponible en: <https://dx-doi-org.sire.ub.edu/10.1182/blood-2010-12-326199>
67. Yan P, Fu J, Qu Z, Li S, Tanaka T, Grusby MJ, et al. PDLIM2 suppresses human T-cell leukemia virus type I Tax-mediated tumorigenesis by targeting Tax into the

- nuclear matrix for proteasomal degradation. *Blood* [Internet]. 2009 [citado 17 de enero de 2025];113(18):4370-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19131544/>
68. Queiroz MAF, Azevedo VN, Amoras E da SG, Moura TCF, Guimarães Ishak M de O, Ishak R, et al. IFNG +874A/T polymorphism among asymptomatic HTLV-1-Infected individuals is potentially related to a worse prognosis. *Front Microbiol.* 18 de mayo de 2018;9(795).
  69. Liptrott NJ, Egan D, Back DJ, Owen A. IFN-g 874A.T Genotype Is Associated With Higher CCR5 Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells From HIV+ Patients. *Acquired Immune Deficiency Syndrome* [Internet]. 15 de diciembre de 2011;58(5):442-5. Disponible en: [www.jaids.com](http://www.jaids.com)
  70. Sato H, Oka T, Shinnou Y, Kondo T, Washio K, Takano M, et al. Multi-Step Aberrant CpG Island Hyper-Methylation Is Associated with the Progression of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Am J Pathol.* 2010;176(1):402-15.
  71. Yang Y, Takeuchi S, Tsukasaki K, Yamada Y, Hata T, Mori N, et al. Methylation analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res.* 2005;29(1):47-51.
  72. Yashiki S, Fujiyoshi T, Arima N, Osame M, Yoshinaga M, Nagata Y, et al. HLA-A\*26, HLA-B\*4002, HLA-B\*4006, and HLA-B\*4801 Alleles Predispose to Adult T Cell Leukemia: The Limited Recognition of HTLV Type 1 Tax Peptide Anchor Motifs and Epitopes to Generate Anti-HTLV Type 1 Tax CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;17(11):1047-61.
  73. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, et al. Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B pathway in Adult T-cell Leukemia. *Retrovirology.* 2011;8(S1):A128.
  74. Taniguchi A, Nemoto Y, Yokoyama A, Kotani N, Imai S, Shuin T, et al. Promoter methylation of the bone morphogenetic protein-6 gene in association with adult T-cell leukemia. *Int J Cancer.* 2008;123(8):1824-31.
  75. Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, Quinn TC, Veronese F, Greenblatt RM. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis.* 2002;35:313-22.
  76. Mulherkar TH, Gómez DJ, Sandel G, Jain P. Co-Infection and Cancer: Host-Pathogen Interaction between Dendritic Cells and HIV-1, HTLV-1, and Other Oncogenic Viruses. *Viruses.* septiembre de 2022;14(2037):1-31.
  77. Bekker LG, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(42):1-21.

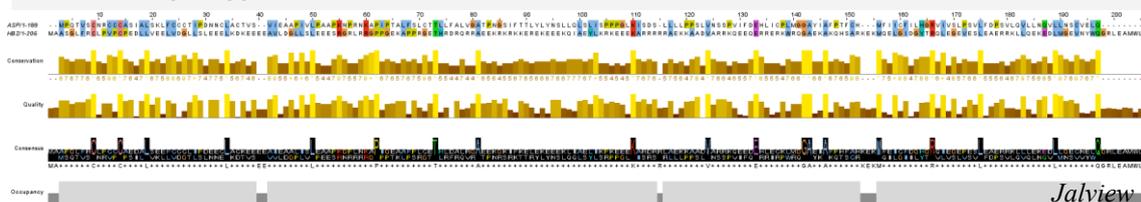
78. Nakahata S, Enriquez-Vera D, Jahan MI, Sugata K, Satou Y. Understanding the Immunopathology of HTLV-1-Associated Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2023;13(1543):1-14.
79. Ariën KK, Vanham G, Arts EJ. Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans? *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:141-51.
80. Aldecoa Bedoya F. El factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B en cáncer. *Horizonte Médico (Lima)*. 2023;23(1):e1987.
81. Moron-Lopez S, Urrea V, Dalmau J, Lopez M, Puertas MC, Ouchi D, et al. The Genome-wide Methylation Profile of CD4+ T Cells From Individuals With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Identifies Distinct Patterns Associated With Disease Progression. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(9):e256-64.

# ANEXO

## MSA de las proteínas Rev y Rex



## MSA de las proteínas HBZ y ASP



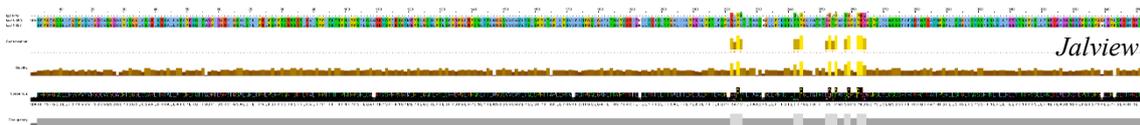


## MSA de las proteínas Tat, Tax y Tax de un provirus

tat	-----	0
tax	MAHFGFGQSLFLFGYPVYVFGDCVQGDWCPIISGGLCSARLHRHALLATCPEHQITWDPID	60
provirus	--HFGFGQSLFLFGYPVYVFGDCVQGDWCPIISGGLCSARLHRHALLATCPEHQITWDPID	58
tat	-----	0
tax	GRVIGSALQFLIPRLPSFPTQRTSKTLKVLTPPITHHTPNIPPSFLQAMRKYSFPRNGYM	120
provirus	GRVIGSALQFLIPRLPSFPTQRTSKTLKVLTPPITHHTPNIPPSFLQAVRKYSFPRNGYM	118
tat	-----	0
tax	EPTLGQHLPTLSFPDGLRPNLYTLWGGSVVCMYLYQLSPPITWPLLPHVIFCHPGQLG	180
provirus	EPTLGQHLPTLSFPDGLRPNLYTLWGGSVVCMYLYQLSPPITWPLLPHVVFCHPGQLG	178
tat	-----	0
tax	AFLTNPYKRIEKKLYKISLTTGALIILPEDCLPTTLFQPAPVTLTAWQNGLLPFHST	240
provirus	AFLTNPYKRIEELLYKISLTTGALIILPEDCLPTTLFQVAPVTLTAWQHGLLPFHST	238
tat	-----	0
tax	LTTPLGLIWTFTDGTPMISGCPKDGQPSLVLQSSSIFHFKFQTKAYHPSFLLSHGLIQYS	300
provirus	LTTPLGLIWTFTDGTPMISGCPKDGQPSLVLQSSSIFHFKFQTKAYHPSFLLSHGLIQYS	298
tat	-----KQPTSQPRGDPTGPKE-----	16
tax	SFHNHLHLLFEEYTNIPISLLFNEKEADDNDHEPQISPGGLEPLSEKHFRETEV	353
provirus	SFHNHLHLLFEEYTNIPISLLFNEKEADDNDHEPQISPGLEPPSEKHFRETEV	351

. :    : \* : . \*    :

*ClustalW*



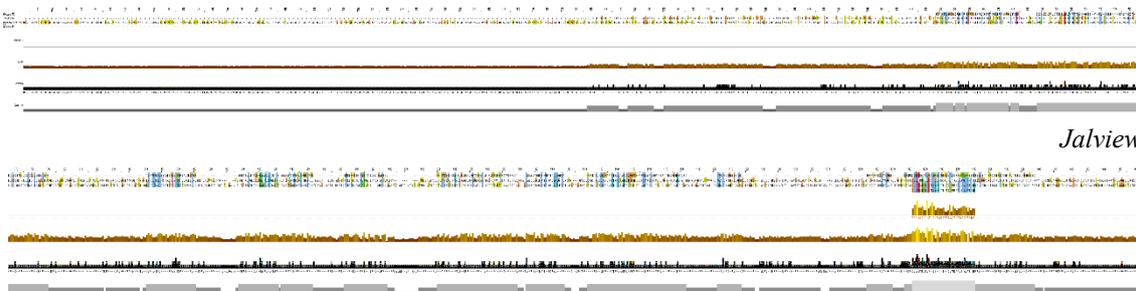
## MSA de los transcritos de gag, pro y pol de ambos virus

VIH1gag	MGARASVLSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKCLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCROI	60
polVIH1	-----	0
gag-pro-polHTLV1	MGQI-----FSRSAS-----PIRPPRGLAAHHWLNFLQAAAYRLEPGPSSYD--FHQL	46
LLTApo1	-----	0
VIH1gag	LGQLQPSLQGTSEELRSLYNTVATLYCVHORIEIKDTKEALDKIEEENKSK-KKAQQA	119
polVIH1	-----	0
gag-pro-polHTLV1	KKFLKIALETVPWICPINYSLLASLLPKGYP--GRVNEILHILIQTQAQIPSRPAPPPP	103
LLTApo1	-----	0
VIH1gag	ADTGH----SNQVSQNYPIVQNIQGG--MVHQAISPRTLNAWVKVV----EE---K	162
polVIH1	-----	0
gag-pro-polHTLV1	SSSTHPPDSDPQIPPPY--VEPTAPQVLPVMHPHGAPPNHRPWQMKDLQAIKQEVSQAA	161
LLTApo1	-----	0
VIH1gag	AFSPEVIMFSAL--SEGATPQDLNMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDVHPVHA	220
polVIH1	-----	0
gag-pro-polHTLV1	PGSPQFMQTIKRLAVQQFDPTAKDLQDLLQYLCS-----SLV-----ASLHH	202
LLTApo1	-----	0
VIH1gag	GPIAPGQMRPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNNPP-IPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYS	279
polVIH1	-----	0
gag-pro-polHTLV1	QQLD-SLISEAETRGITGYN-PLAGPLRVQANNPQQGLRREYQLWLAFAALPGSAKD	260
LLTApo1	-----	0
VIH1gag	TSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDCKTILKALGP	339
polVIH1	-----	0
gag-pro-polHTLV1	PSWASILQGLEEYPYHAFVERLNIALDNGLPEGTPKDPILRSLAYSANKECQKLLQARGH	320
LLTApo1	-----	0

VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	AA-TLEEMMTACQGVGGPGHKARVLAEAMSVQVNSATIMMQRGNFRNRQKIVKCFNCGKE ----- -----FF-----REDLAFLLQGKA TNSPLGDMRLRACQAWTPKD-KTKVLV-----VQPKKPP-----PNQPCFRGKA -----	398 13 363 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	GHTARNCRAPRKK--GCWKCGKEGHQMKDCTERQANFLGKIWPSYKGRPGNFLQSRPEPT REFSSEQTRAN-----SPTRRELQVWGRDNNS----- GHWSRDCTQPRPPPGPCPLCQDPTHWKRDPCRLKPTI-----PEPEPEEDALLLDLPADI -----	456 40 418 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	APPEESFRSGVETTPPQKQEPIDK---ELYPLTSL---R----- PSEAGADRQGT-V-----SFNFPQVTLWQRPLVTIKI-----GGQLKE PHPKNLHRGGG-LTSPPTLQQVLPNQDPTSILPVIPLDPARRPVIKAQIDTQTSHPKTI -----	490 77 477 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	-----SLFGNDPSSQ----- ALLDTGADDTVLEEMSLPGR--WPKMKMIGGIGGFIKV---RQY-----DQILIE ALLDTGADMTVLPIALFSSNTPLKNTSVLGGAGGQTQDHFKLTSLPVLIRLPFRTTPIVLT -----	500 121 537 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- ICGKKAIGTVLVGPTPVNIIGRLLTQIGCTLNFPISPIET--VP-----VKLKPMDG SC-----LVDTKNNWAIIGRDALQQCQGVLYLPEAKRPPVILPIQAPAVLGLLEHLPRP -----	500 173 590 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- PKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPVFAIKKDDSTKWRKLVDFR PEISQFPLNPERLQALQHLVRKALEAGHIEPY--TGPNNPVFPVKK-ANGTWRFIHDLR -----	500 233 647 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- ELNKRQDFWEVQLGIPHPAGLKK-KKSVTLVDVGDAYFSVPLDEDFRKYTAFTIPSIINN ATNSLTIIDLSSSSPGPPDLSSLPPTLAHLQTIIDLKDAFFQIPLPKQFQPYFAFTVPQQCN -----	500 292 707 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- ETPGIRYQYNVLPQGWKGSIPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIYIYQYMDLQVGSLEIGQ YGPGRYAWRVLPQGFKNSTLFEMQLAHILQPIRQAFPQCTILQYMDILLASPSHADL -----	500 352 767 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- HRTKIEELRQHLLRWGLTTPDKKHQKEP-PFLWMGYELHPDKWTVQP-IVLPEKDSWTVN QLL-SEATMASLISHGLPVSENKQQTPTGRIKFLGQIISP NHLTYDAVPKVPISRWALP -----	500 410 826 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- DIQKLVGKLNWASQIYPGIKVR---QLCKLLRGTKALTEVIPLTEEALELAENR----- ELQALLGEIQWVSKGTPTLRQPLHSLYCALQRHTDPRDQIY-LNPSQVQSLVQLRQALSQ -----	500 462 885 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- -----EILKEPVHGVYDPSKDLIAEIQKQGQGWTYQIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHT NCRSRLVQTLPLLAGIIMLTG-TTTVVVFQSKQWPLVWLHAPLPHTSQCWPWGQLLASAV -----	500 517 944 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- ND-----VKQLTEAVQKITTESIV-IWGTKPKFKL--PIQKETW LLLDKTYTLQSYGLLQCTIHHNISTQTFNQFIQTSDHPSVPILLHSHRFKNLGAQTGELW -----	500 553 1004 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- ETWWTEYWQATWIPEWFEVNTPLVWKLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANRETCLGKAGYV NTF---LKTTA-P---LAPVKALM-PVFTLSPVIINTAPCLFSDGSTSQAAYILWDKHI -----	500 613 1055 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- TNRGRQKVVTLTDTTNQKTELQAIYALQ--DSGLEVNIVTDSQYA-----LGIQIA LSQ-RSFPPLPPPKSAQRAELLLHGLSSARSWRCLNIFLDSKLYHYLRTLALGTFQG -----	500 663 1114 0
VIH1gag polVIH1 gag-pro-polHTLV1 LLTApo1	----- QPDSSEELVNQIEQLIKKEKVVYLAWPAHKGIGGNEQV-DKLVSAQ-IRKVLFLDGIQ RS---SQAPFQALLPRLRSKVVYVHHSHTNLPDISRLNALT DALLITPVLLQSPA- -----	500 721 1170 0

VIH1gag	-----	500
polVIH1	KAQDEHEKYHSNWRAMASDFNLPPVVAKEIVASCDKCOLKGEAM--HGQ--VDCSPGI	775
gag-pro-polHTLV1	--DLHSFTHCGQTAL-TLQGATTEASNILRSCHACRKNPQHMPQGHIRRGLLPNHI	1226
LLTApo1	-----	0
VIH1gag	-----	500
polVIH1	WQLDCTHLEGVILVAVHVASG---YIEAEVIPAETGQETAYF-LLKLAGRWPVKTIHT	830
gag-pro-polHTLV1	WQGDITHFYKNTLYRLHVWVDTFSGAISATQKRKETSSEAISSLLQAIAYLGKPSYINT	1286
LLTApo1	-----	0
VIH1gag	-----	500
polVIH1	DNGSNFTGATVRAACWWAGIKQEFGIPYNPQSQGVVESMNKELKKIIGQVRDQAEHLKT-	889
gag-pro-polHTLV1	DNGPAYISQDFLNMCTSLAIRHTHTVPYNPTSSGLVERSNGILKTLLEYFTDKPDLPM	1346
LLTApo1	-----GLVERSNGILKTLLEYFTDKPDLPM	27
VIH1gag	-----	500
polVIH1	-AVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIVDIATDIQTKELQKQITKIQNFRVY--YRDSR	946
gag-pro-polHTLV1	NALSIALWTIN--HLNVLTNCHKT-RWQLHHSPLRQPIPETHSLSNKQTHWYYFKLPGLN	1403
LLTApo1	NALSIALWTIN--H-----	39
VIH1gag	-----	500
polVIH1	NPLWKGPAKLLWKGEGAVVIQDNSD-IKVVPRRKAKIIRDYKQMGDDCVASRQDED--	1003
gag-pro-polHTLV1	SRQWKGPQEQALQEAAGAALIPVSASSAQWIPWRLKRA-ACPRPVGK-PADPKEKDHQHH	1461
LLTApo1	-----	39
VIH1gag	- 500	
polVIH1	- 1003	
gag-pro-polHTLV1	G 1462	
LLTApo1	- 39	

*ClustalW*



*Jalview*

### Secuencias de aminoácidos de las proteínas utilizadas para la alineación de las secuencias:

Proteínas del VIH-1: NC\_001802.1

Proteínas del HTLV-1: NC\_001436.1

HBZ del HTLV-1: LC192520.1

Proteína Tax de un provirus: S67443.1

Gen pol aislado de un paciente con LLTA: S80619.1