



Rol de la Interleucina-17 en la inmunopatogénesis de la Paraparesia Espástica Tropical: Revisión Sistemática 1993-2014

Gina Marcela Roa Córdoba

Artículo de revisión para optar al título de Microbióloga y Bioanalista

Asesor

Juan Carlos Hernández , Doctor (PhD) en Ciencias Básicas Biomédicas

Universidad de Antioquia
Escuela de Microbiología

Microbiología y Bioanálisis

Medellín, Antioquia, Colombia

2016

Cita		Roa Córdoba (1)
Referencia	(1)	Roa Córdoba GM. Rol de la Interleucina-17 en la inmunopatogénesis de la Paraparesia Espástica Tropical: Revisión Sistemática 1993-2014 [Trabajo de grado profesional]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2016.
Estilo		
Vancouver/ICMJE		
(2018)		



Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: José Ricardo Velasco Vélez

Jefe departamento: Natalia Eugenia Valencia López

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Rol de la Interleucina-17 en la inmunopatogénesis de la Paraparesia Espástica Tropical: Revisión Sistemática 1993-2014

Role of IL-17 in the pathogenesis of Tropical Spastic Paraparesis: Systematic Review 1993-2014

Resumen

Se estima que en el mundo existen entre 5 y 10 millones de individuos infectados con el virus Linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1, del inglés Human T-lymphotropic virus 1) (1), quienes tienen un riesgo de hasta 5% de desarrollar Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía asociada a HTLV-1, (TSP/HAM, del inglés Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I associated myelopathy); ésta es una enfermedad inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC), cuya patogénesis aún no es clara, pero se cree que factores virales y del hospedero como la carga proviral y la respuesta inmune, particularmente citoquinas proinflamatorias, juegan un rol importante en la patogénesis y progresión de la enfermedad (2). El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica sobre la interleucina 17 y su rol en la patogénesis de la TSP/HAM.

Abstract

There are an estimated 5 to 10 million HTLV-1 infected individuals worldwide (1), their lifetime risk of developing Tropical Spastic Paraparesis (TSP/HAM) is 3-5%, and it is the most common clinical manifestation of the virus. TSP/HAM is an inflammatory disease of the central nervous system (CNS), whose pathogenesis process is not yet clear, but it is believed that the viral and host factors as the proviral load and the immune response, particularly proinflammatory cytokines, play a major role in disease progression (2). The aim of this paper is to review existing evidence about the interleukin-17 and its rol in the pathogenesis of TSP/HAM.

Introducción

El virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) es un retrovirus tipo C del género *Deltaretrovirus* y la subfamilia *Orthoretrovirinae* (2,3). Se transmite por vía vertical, contacto sexual y vía parenteral (4–7); y puede dar origen a una variedad de desórdenes inmunológicos, neurológicos, cutáneos, oftalmológicos, reumatológicos, neumológicos, oncogénicos (8–10), de los cuales la Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía asociada a HTLV-1 (TSP/HAM, del inglés Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I associated myelopathy) es uno de los más importantes (2,11,12).

El HTLV-1 está presente en grupos poblacionales a través del mundo, y se estima que hay entre 5 y 10 millones de infectados (1,13), (resultados basados en en 1.5 billon de individuos procedentes áreas endémicas de HTLV-1 con datos epidemiológicos fiables disponibles) (1); sin embargo, la prevalencia sigue siendo desconocida en la población general (1,14). Es endémico en el Caribe, África SubSahara, Papua New Guinea, Australia, Sur de Japón y Sur-América (1,2,15), en alguno de los cuales la seroprevalencia puede llegar hasta el 10% (1,2,15,16).

Colombia es zona endémica para la infección con HTLV-1 (15,17,18). Se han reportado casos de TSP/HAM, especialmente, en pacientes afrodescendientes procedentes de la costa pacífica, donde la prevalencia se encuentra entre 7,5%(1) y 10% (16), y un riesgo de progresión de un estado asintomático a uno sintomático entre 0,25% y 4% (16).

La TSP/HAM es una neuropatía progresiva crónica, con una fase inflamatoria caracterizada por infiltración linfocitaria perivascular de la médula espinal, seguida por una etapa en la que prevalecen cicatrices, atrofia y neurodegeneración (19,20), originando lesiones dispersas de desmielinización difusa, particularmente, en la región cervical-inferior y superior-torácica de la médula espinal, (6,15,19,21–23).

Los pacientes con TSP/HAM presentan anormalidades biomecánicas, funcionales y sensoriales (13,24–26), que se caracterizan por la disminución de la fuerza de los músculos de la cintura pélvica, debilidad espástica progresiva de las extremidades inferiores, alteraciones de la marcha, espasticidad, acortamiento muscular y/o

hipomovilidad articular, predisponiendo a estos individuos a dolor generalizado y anomalías posturales (13,19,24–26); por lo anterior es necesario adaptaciones para las actividades diarias (muletas, andadores, aparatos ortopédicos, sillas de ruedas, etc.) (13). El tratamiento es deficiente y no hay una vacuna disponible, dando un pronóstico pobre en términos de supervivencia (17), capacidad de trabajo (18) y calidad de vida; haciendo inmenso el costo social y económico para el individuo, su familia, la comunidad y el sistema de salud (15).

Aunque la enfermedad, directamente, no es una gran amenaza para la vida, la esperanza de vida se acorta sustancialmente (19), así por ejemplo, un estudio de cohortes, en Martinica, Francia, encontró que pacientes con TSP/HAM viven 15 años menos que una persona promedio (19,27).

En TSP/HAM la situación funcional gravemente incapacitante, definida por una puntuación media de 6 en la escala expandida del estado de incapacidad (EDSS: 0-10 puntos, del inglés *Expanded Disability Status Scale*), -caracterizada por asistencia intermitente o unilateral constante (bastón, muleta, prótesis), requerida para caminar 100 metros con o sin descanso -, se alcanza entre los 6 y los 11 años tras la infección inicial (6,28); mientras la dependencia a silla de rueda se alcanza tras 21 años de la infección (19). Por otro lado y de acuerdo a la Puntuación de Discapacidad Motora de Osame, (OMDS del inglés *Osame's Motor Disability Score*), se ha definido TSP/HAM como deteriorada en aquellos pacientes cuyo OMDS empeore más de 3 grados en cuatro años, y como TSP/HAM estable si el OMDS no se altera o empeora sólo un grado en cuatro años (29).

Cabe decir, que si bien TSP/HAM se caracteriza por una progresión lenta, se ha reportado que el 21.5% de los pacientes tiene una progresión rápida con severa discapacidad después de dos años de inicio de los síntomas (20,27), fenómeno que se relaciona con mayor edad de inicio de los síntomas, transmisión parenteral de HTLV-1, alta carga viral, y títulos altos de anticuerpos (20,27).

La patogénesis de la TSP/HAM no se ha esclarecido y no hay ningún modelo animal satisfactorio de la enfermedad, sin embargo, se han planteado varios mecanismos por los cuales se produce (2,19,30); la más probable, en la actualidad (2,19,30),

dice que el daño a neuronas y glía es producido por citoquinas tales como interferones y TNF α , liberadas por linfocitos T infectados por HTLV-1 o en respuesta a antígenos del virus (2,19,30); recientemente, se ha reportado que los linfocitos T infectados de pacientes con TSP/HAM, expresan mayor ARNm de IL-17 asociada al perfil Th17, en comparación a linfocitos T no infectados, sugiriendo la participación de los linfocitos Th17 y la IL-17 en la progresión de la infección por HTLV-1 y la gravedad de TSP/HAM (31).

Ahora bien, en la actualidad no existe un estudio que revise sistemáticamente las últimas investigaciones relacionadas con la inmunopatogénesis de TSP/HAM y que presente los avances referentes al rol de la IL-17. Así, por medio una búsqueda exhaustiva y reproducible de la literatura científica se examinó y sintetizó la información disponible para responder a la pregunta, **¿Cuál es el rol de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la Paraparesia Espástica tropical, según lo referenciado en la literatura científica publicada entre 1993 y 2014?**, de modo que apoye la toma de decisiones acerca de la dirección de nuevas investigaciones en el área y contribuyan al diseño de estrategias antirretrovirales, vacunas o tratamientos más efectivos.

MÉTODOS:

Tipo de estudio: Revisión sistemática de literatura.

Tras una búsqueda exhaustiva y reproducible de la literatura científica, se examinó y sintetizó la información disponible sobre la IL-17 y su papel en la inmunopatogénesis de la PET/HAM.

Protocolo de investigación: Entre el 08/02/2015 y 18/07/2015 se realizó una búsqueda, sensible y específica, de estudios originales (estudios experimentales, de cohortes, de casos y controles, y transversales), publicados en inglés y español, entre 1993-2014, en las siguientes fuentes de información: Biblioteca Virtual en Salud, Scielo, EBSCO, Embase, PubMed, Science Direct, Scopus, Springer, Proquest, Wiley, OpenGrey usando los términos de búsqueda HTLV-1, TSP/HAM, inmunopatogénesis, interleuquina-17, ATL y sus sinónimos y/o equivalentes en inglés y español (entendiendo equivalentes como los términos MeSH y DeCS encontrados).

Una vez realizada la búsqueda en las diferentes fuentes de información, se procedió a realizar una pre-selección de estudios, a partir del análisis de título y resumen, verificando el cumplimiento o no de los criterios de inclusión (*tabla 1*); tras este primer filtro se verificó el cumplimiento o no de los criterios de selección en el texto completo de los estudios para seleccionar los estudios que se valorarían; así, los estudios seleccionados se sometieron a un proceso de evaluación de la calidad metodológica, para lo cual se utilizaron las listas de chequeo del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* para estudios experimentales y estudios observacionales, presentadas en "SIGN 50: A guideline developer's handbook"(32), para Estudios Transversales se usó la escala propuesta por Berra et. al. 2008 (33); aceptando estudios de calidad metodológica alta y aceptable: Estudios Experimentales (> 8, y 5-8), Estudios de Cohorte (>10, y 7-10), Estudios de Casos y Controles ((> 8, y 5-8), respectivamente; y para Estudios transversales (Alta: si la mayoría de los enunciados resumen se responden como "muy bien" o "bien"; Media/Aceptable: si la validez interna es calificada como "regular" o la mayoría de los enunciados resumen se responden como "bien" o "regular"; y Baja: si la validez

interna es calificada como mal” o la mayoría de los enunciados resumen se responden como “regular” o “mal”)(33)

Posteriormente se procedió a revisar las referencias bibliográficas de los estudios incluidos, en búsqueda de estudios que cumplieran con los criterios de selección y aplicando el proceso de selección previamente explicado (ver figura 1).

Los artículos que no estaban en versión completa, primeramente, se solicitaron al sistema de bibliotecas de la Universidad de Antioquia; y en los casos que no se recibió respuesta, se procedió a enviar carta de solicitud directamente al autor.

Finalmente, los estudios fueron presentados por síntesis narrativa

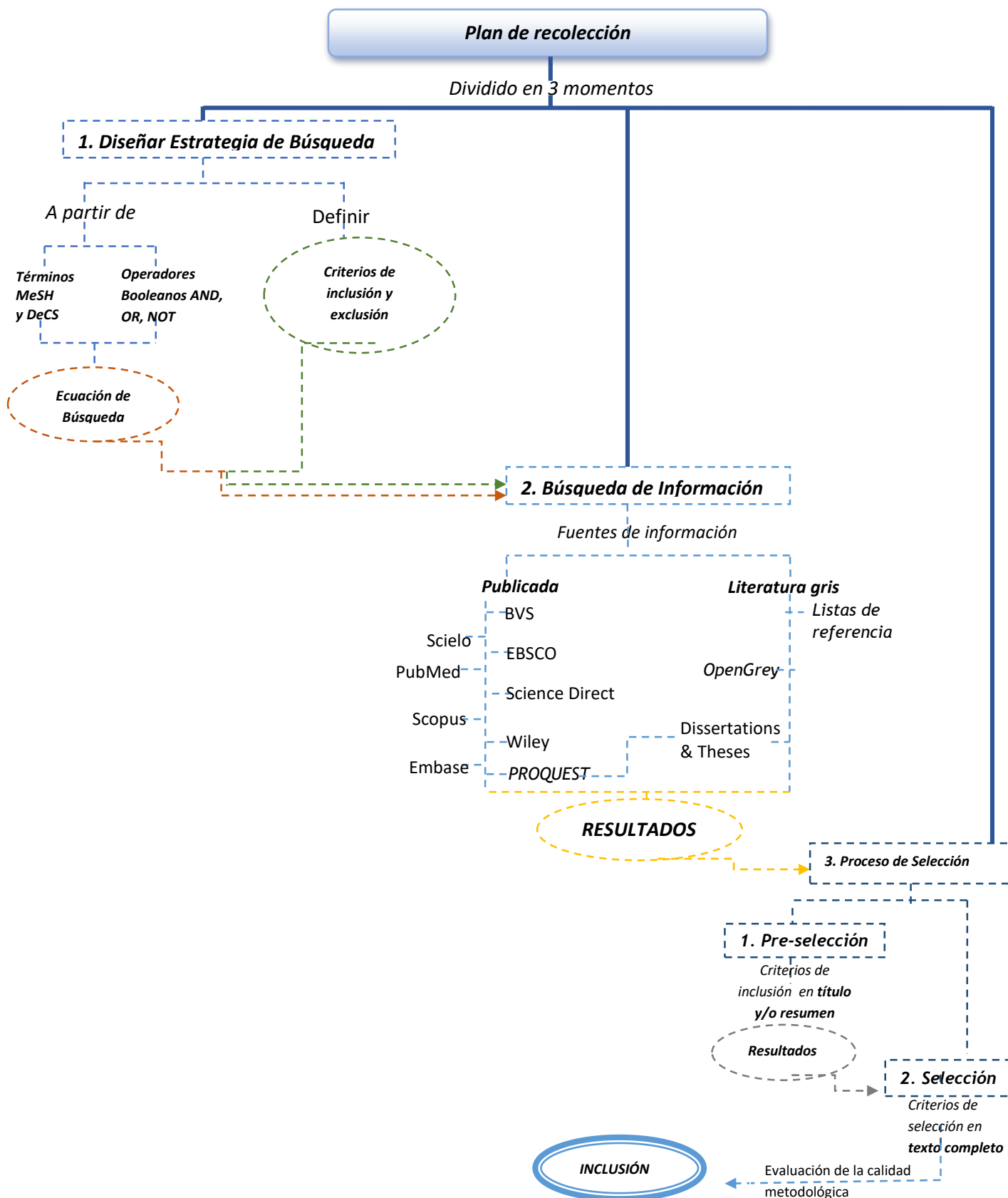
. **Figura 1.** Plan de Recolección

Figura 2. Proceso de Selección

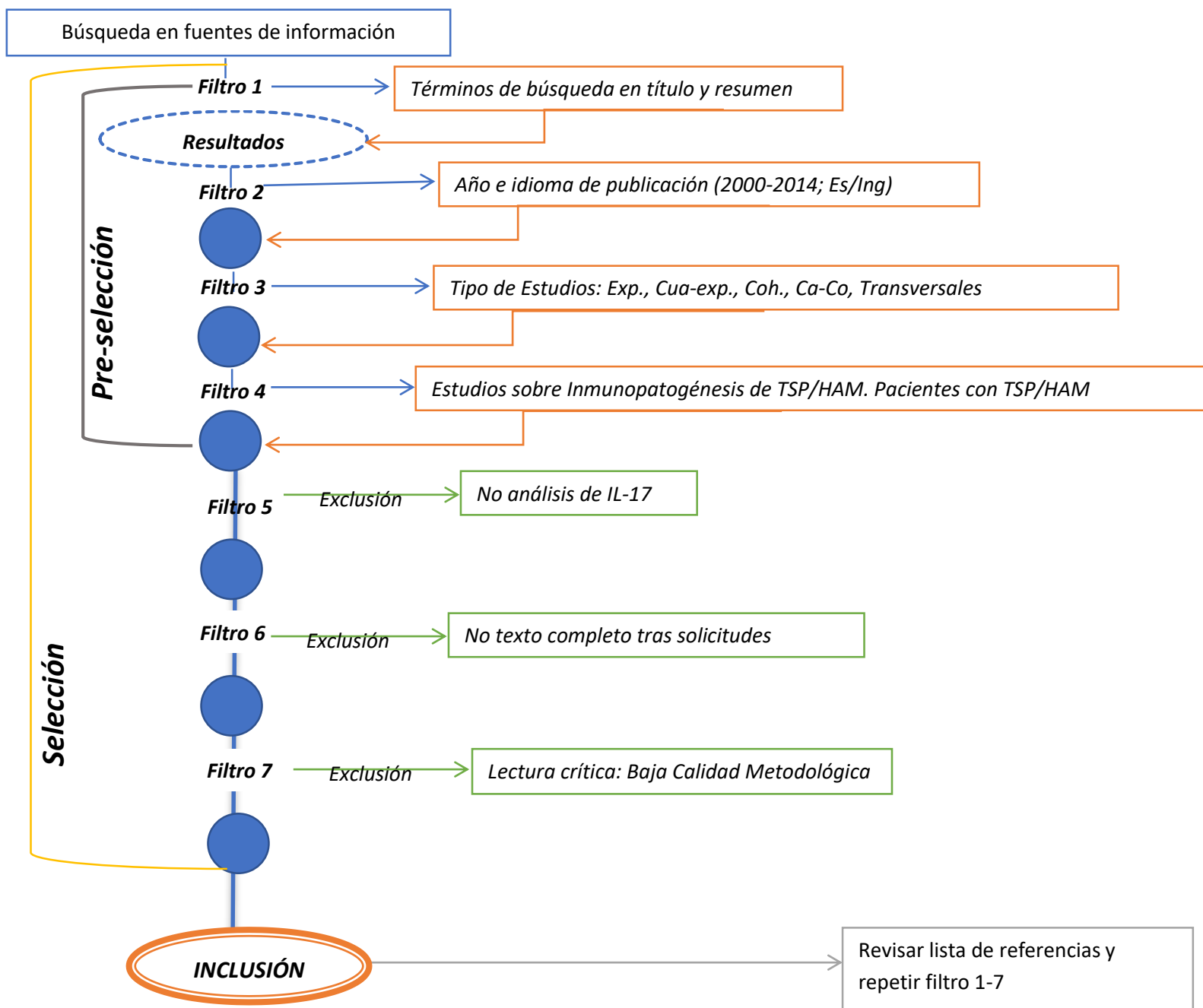


Tabla 1. Criterios de Selección

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Estudios con términos de búsqueda en título y/o resumen	Versión duplicada de un mismo estudio
Fecha de publicación: 1993-2014	Estudios donde HTLV-1 no esté asociado a PET/HAM
Idioma: Inglés, español	Estudios que no analizaron/cuantificaron IL-17
Tipo de estudio: Estudios originales (Experimentales, cuasi-experimentales, cohortes, casos y controles, estudios trasversales)	Baja calidad según valoración metodológica
Participantes: Que involucren pacientes con PET/HAM	Artículos que aún tras contactato con autores y solicitud a la Universidad de Antioquia, no fue posible encontrarlos en texto completo
Que evalúen la patogénesis/inmunopatogénesis de PET/HAM	
Que evalúen IL-17 en enfermedades similares a PET/HAM, por ejemplo, otras mielopatías	

Tabla 2. Control de sesgos

Posible sesgo	Control
Sesgo de Selección	Diseño previo de estrategia de búsqueda donde, de manera clara y objetiva, se definieron criterios de inclusión y exclusión
Sesgo de Observador	Un revisor se encargó de realizar el proceso de pre-selección y selección de las publicaciones a estudiar, (2 veces, no consecutivas y espaciadas dos semanas), en caso de discrepancia se remitiría el caso a un segundo revisor
Sesgo de publicación	Utilización de varias bases de datos, agotando las diferentes formas de búsqueda. Búsqueda en referencias de artículos. Fuentes de información de literatura gris
Sesgo de Disponibilidad	Capacitación en búsqueda en bases de datos y gestores bibliográficos. Contacto directo con autores, y solicitud de artículos al sistema de bibliotecas de la Universidad de Antioquia
Sesgo por Idioma de Publicación	Busqueda de estudios publicados en inglés y español

Resultados

A partir de los términos consultados en DeCS y MESH, se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para cada base datos; una vez ejecutadas las búsquedas se realizó un doble proceso de selección, ejecutado por un revisor (Ver tabla 2: Control de sesgos); al final del cual se evaluó la calidad metodológica de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Así, la búsqueda primaria arrojó un total de 948 estudios, tras ingresarlos al gestor de referencias Mendeley y eliminar duplicados se conservan 424 estudios, entre los que se encontraban memorias de reuniones científicas, de las cuales se extrajeron referencias de utilidad para la investigación, para un total de 463 artículos. De éstos se identificaron 256 artículos relevantes, definidos como aquellos que estudiaron la inmunopatogénesis de TSP/HAM o aquellos que estudiaron IL-17 en enfermedades similiares a TSP/HAM que podrían incluir grupos de pacientes con TSP/HAM para comparación, por ejemplo Esclerosis múltiple. De éstos, 26 estudiaron la IL-17, (incluyendo aquellos que estudiaron IL-17 en enfermedades similiares a TSP/HAM y que podrían incluir grupos de pacientes con TSP/HAM, los cuales seguían en el estudio en espera de respuesta de los autores), finalmente, tras excluir aquellos estudios que no fue posible encontrar en texto completo y realizar la evaluación de la calidad metodológica, usando las guías SIGN50, se incluyen 8 artículos, (ver tabla 3).

Los artículos se excluyeron por, al menos, una de las siguientes razones: a. Diseño de estudio inapropiado (n=73); b. Idioma (n=1); c. Otra (noticias, congresos, duplicados, manuales): (n=47); d. No estudiaron la inmunopatogénesis de TSP/HAM (86); d. No se evaluó IL-17 (n=230); d. No encontrados texto completo, tras solicitud a autores (n=65) e. Baja calidad metodológica (n=0). Las diferentes etapas de la búsqueda se explican en las figuras 1 y 2.

Todos los estudios incluidos fueron publicados en inglés, entre 2004 y 2013, estudiaron la inmunopatogénesis de TSP/HAM y estudiaron la IL-17 en células infectadas con HTLV-1 y/o en células de pacientes con TSP/HAM, ensayo clínico controlado (n=3), estudio transversal (n=5); con una calidad metodológica alta y aceptable.

En cuanto al estudio de la relación entre IL-17 y TSP/HAM, los estudios no presentaron evidencias que permitan esclarecer el rol de la interleuquina en la patogénesis de la enfermedad; los estudios incluidos se centraron en la medición de IL-17 en diferentes fluidos de pacientes con TSP/HAM o líneas celulares infectadas con HTLV-1. Pese a las diferencias en cuanto tipo de estudio, muestras y métodos, se obtuvieron resultados comparables entre sí, en base al tipo de muestra y método de detección utilizado: en su mayoría encontraron IL-17 disminuida o indetectable, en comparación con los grupos controles de cada estudio; por su parte, los estudios que emplearon métodos moleculares obtuvieron mediciones de IL-17 mayores a los de los grupos de control de cada estudio. Ver tabla 3.

Finalmente, en general los estudios incluidos presentan una baja calidad en la comunicación de estudios, que dificultan la evaluación de la calidad metodológica de los mismos; llevándolos a obtener puntuaciones, relativamente, bajas debido a la ambigüedad de la información presentada.

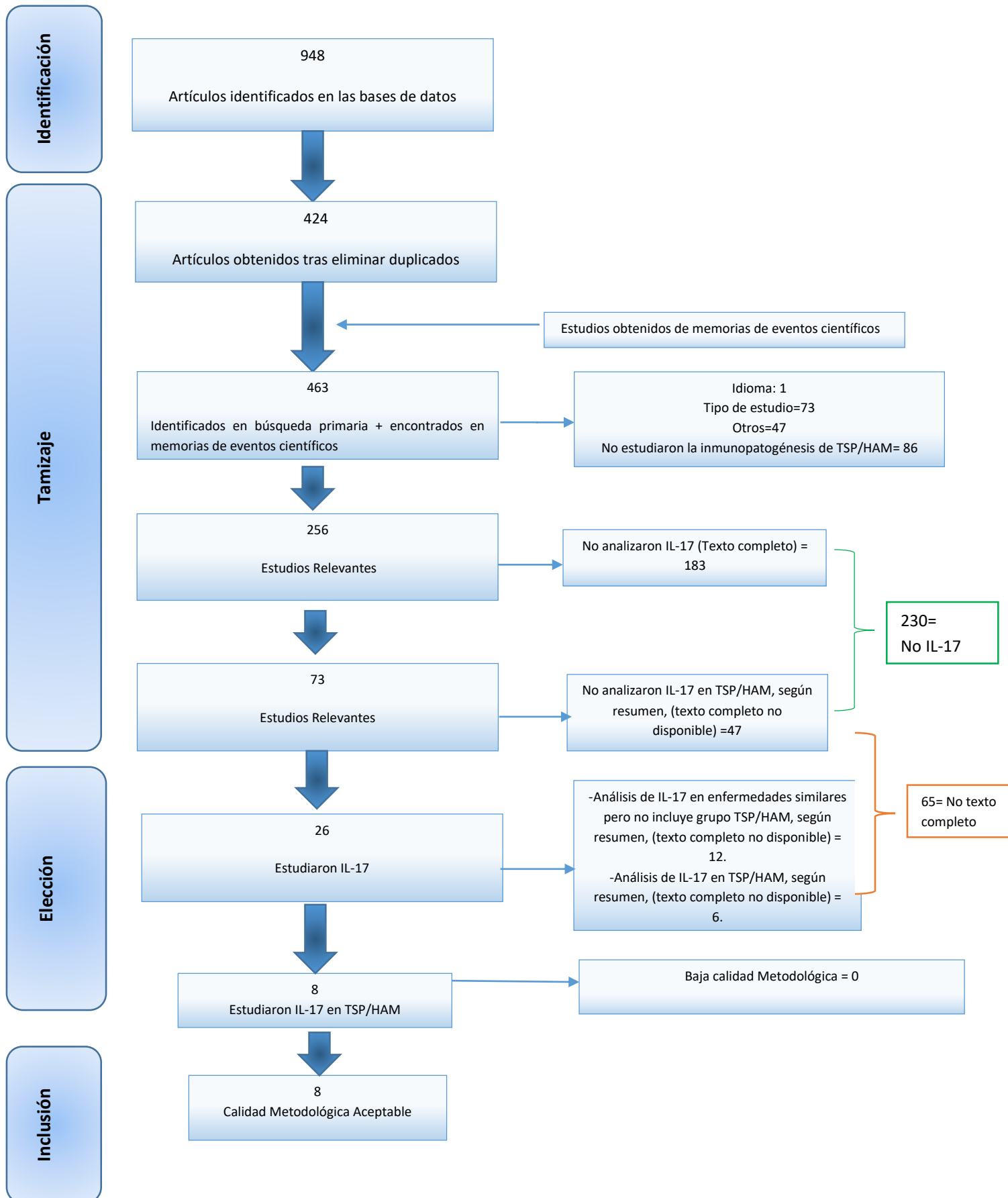


Tabla 3 Evaluación de la calidad metodológica

Revisor	Autor	Año de publicación	Tipo de Estudio	Calidad Metodológica
Marcela Roa	Dodon et. al.	2004	Ensayo clínico Controlado	Aceptable
	Yamano et. al.	2009	Ensayo clínico Controlado	Aceptable
	Moens et. al.	2012	Ensayo clínico Controlado	Aceptable
	Trindade et. al.	2012	Estudio Transversal	Aceptable
	Sato et. al.	2013	Estudio transversal	Alta
	Sarkis et. al.	2013	Estudio transversal	Aceptable
	Leal et. al.	2013	Estudio de Transversal	Alta
	Ando et. al.	2013	Estudio Transversal	Alta

Tabla 4. Resultados artículos incluidos

Autor	Año	Título	Muestra	Método	Conclusión IL-17 ¹
Dodon et. al.	2004	Tax protein of human T-cell leukemia virus type 1 induces interleukin 17 gene expression in T cells.	Linfocitos T de Donante Sano	qRT-PCR	Diferencias estadísticamente significativas
			Linfocitos T de TSP/HAM		
			Cultivo celular línea infectada (HUT-102)		
Yama no et. al.	2009	Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder.	Linfocitos T ² de Donantes sanos	-Citometría de flujo	Sin diferencias estadísticamente significativas
			Linfocitos T ² de TSP/HAM	- RT-PCR	
			Linfocitos T ² de ATL ³		
Moens et. al.	2012	Ascorbic Acid Has Superior Ex Vivo Antiproliferative, Cell Death-Inducing and Immunomodulatory Effects over IFN- α in HTLV-1-Associated Myelopathy.	PBMC ⁴ de Donante sanos	Citometría de flujo	-
			PBMC ⁴ de PA ⁵		
			PBMC ⁴ de TSP/HAM		
			Líneas celulares infectadas (MT2, MT4)		
Trinda de et. al.	2012	Leukotrienes Are Upregulated and Associated with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Neuroinflammatory Disease	PBMC ⁴ de Donante sanos	ELISA	Sin diferencias estadísticamente significativas
			PBMC ⁴ de PA ⁵		
			PBMC ⁴ de TSP/HAM		
Sato et. al.	2013	CSF CXCL10, CXCL9 and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis	LCR ⁶ de TSP/HAM	ELISA	-
			LCR ⁶ de PA ⁵		

¹ Diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de IL-17 en TSP/HAM sobre los niveles en Portadores asintomáticos y/o donantes sanos.

² Linfocitos T CD4+CD25+CCR4+

³ Leucemia de células T del adulto

⁴ Mononucleares de sangre Periférica

⁵ Portador asintomático

⁶ Líquido Cefalorraquídeo

Tabla 4. Resultados artículos incluidos

Autor	Año	Título	Muestra	Método	Conclusión IL-17 ⁷
Sarkis et. al.	2013	Increased osteopontin expression in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (TSP/HAM) patient cells is associated with IL-17 expression	Linfocitos T CD4+ de Donantes sanos	qRT-PCR	Diferencias estadísticamente significativas
			Linfocitos T CD4+ de PA ⁵		
			Linfocitos T CD4+ de TSP/HAM		
Leal et. al.	2013	Expansion in CD39+ CD4+ immunoregulatory t cells and rarity of Th17 cells in HTLV-1 infected patients is associated with neurological complications.	PBMC ⁴ de Donantes sanos	ELISA	Sin diferencias estadísticamente significativas
			PBMC ⁴ de PA ⁵		
			PBMC ⁴ de TSP/HAM		
Ando et. al.	2013	Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy	Linfocitos T CD4+ de PA ⁵	Citometría de flujo	Sin diferencias estadísticamente significativas
			Linfocitos T CD4+ TSP/HAM		

⁷ Diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de IL-17 en TSP/HAM sobre los niveles en Portadores asintomáticos y/o donantes sanos.

Discusión

La inflamación es la respuesta protectora inmediata del cuerpo a las invasiones de patógenos, entre otras situaciones (34). Si es aguda suele acompañarse de infiltración transitoria de leucocitos, la eliminación de señales de peligro y, finalmente, la reparación de tejidos (34); mientras que la inflamación persistente y no controlada ha sido implicada en la patogénesis de varias enfermedades caracterizadas por pérdida de la homeostasis, tales como autoinmunidad, cánceres y enfermedades neurodegenerativas (35), convirtiéndose en un estimulador importante en la progresión de muchas enfermedades crónicas (34,35).

La TSP/HAM es una condición neurodegenerativa que se caracteriza por lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) (2,36,37); su patogénesis sigue sin esclarecerse y la atención se ha centrado en la respuesta inmune celular y humoral implicada tanto en el control de la infección por HTLV-1 (2,36,37), como en el desarrollo de alteraciones inflamatorias en estos pacientes (36).

Una serie de investigaciones en el tema han propuesto, que la respuesta inmune específica contra el virus puede conducir a daño espectador tisular en el SNC a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias (2,31,37). Así por ejemplo, los niveles de IL-2, IFN- γ , y TNF- α se encuentran aumentados en la infección por HTLV-1 (2,31,36) y contribuyen al daño neurológico en pacientes con TSP/HAM, así como en otras condiciones neuroinflamatorias (36).

La familia de interleuquina (IL) -17 es un subconjunto de citoquinas proinflamatorias (38), que juegan un papel crítico tanto en las respuestas inflamatorias agudas y crónicas (34), y se ha asociado a la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias con similitudes clínicas a TSP/HAM como la esclerosis múltiple (36); por lo anterior se ha planteado la participación en su patogénesis (31), hipotizando que los linfocitos Th17, y con ellos la IL-17, aumentarían en TSP/HAM como ocurre en otras enfermedades inflamatorias (36).

La IL-17 es producida, principalmente, por linfocitos Th17 (31,38); existiendo, en la actualidad, al menos seis isoformas (de A a F), que tienen la habilidad de modular la función inmune (38), al promover la producción local de prostaglandinas y

citoquinas tales como IL-6 e IL-8, así como también G-CSF, MCP-1 y Gro α , en células epiteliales, endoteliales y fibroblásticas (39); promoviendo así el reclutamiento de monocitos y neutrófilos y la expansión de los linajes mieloides granulocíticos y macrófagos (39).

Recientes investigaciones han estudiado la asociación entre IL-17 y HTLV-1 (29,35–37,39–42), así por ejemplo, Dodon et. al. 2004, observaron una alta expresión de ARNm de IL-17, en líneas celulares infectadas con HTLV-1 (HUT102, 979 \pm 30 copias), así como en linfocitos T de pacientes con TSP/HAM (68 \pm 10 copias), siendo al menos 12 veces más alta que en líneas celulares no infectadas (Jurkat cells), y linfocitos T de donantes sanos, en donde fue indetectable o máximo 4 \pm 0,9 copias, sin estimulación (39). Adicionalmente, midieron el nivel de ARNm de Tax, los cuales estaban correlacionados con los de IL-17 con una relación IL-17/Tax similar en células HUT102 y linfocitos de pacientes con TSP/HAM, 7,3 y 6,8, respectivamente (39); concluyendo así que la proteína Tax de HTLV-1, está involucrada en la regulación de la expresión de IL-17(39).

Del mismo modo, Sarkis et. al. 2013 encontraron niveles de ARNm de IL-17 en células de portadores asintomáticos y pacientes con TSP/HAM, significativamente más altos ($p < 0,5$), que los encontrados en donantes sanos (indetectable) (43), los cuales se corresponden con niveles altos de Tax, siendo mayores en pacientes con TSP/HAM (43). Adicionalmente, proponen la participación de la Osteopontina (OPN) como otro elemento en la regulación de la expresión de IL-17 (43); una proteína secretada que tiene propiedades pleiotrópicas incluyendo la inflamación y la inmunidad durante la infección viral (43); lo anterior basados en investigaciones previas que encontraron que la proteína viral Tax desencadena la expresión de OPN en la línea celular HUH-7 (43) y que además OPN se ha relacionado con el desarrollo de patologías que comparten similitudes clínicas con TSP/HAM como la esclerosis múltiple (43) así como con otras relacionadas con Th17, tales como uveítis y artritis (43). La OPN es sintetizada por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo células relacionadas con la respuesta inmune como linfocitos T y macrófagos, así como células epiteliales, endoteliales, de músculo liso, fibroblastos,

y células tumorales (44); y puede unirse a un gran número de receptores, que directa o indirectamente activan vías de señalización (44).

Sarkis et. al. 2013, acorde a hallazgos previos, encontraron niveles altos de ARNm de OPN en células de pacientes con TSP/HAM que se corresponden con los niveles de Tax y que son significativamente diferentes, al compararlos con los niveles de donantes sanos (43). Se hipotiza entonces, que en linfocitos humanos OPN induce la expresión de ROR γ , el cual es un transactivador específico de linaje de linfocitos Th17, que induciría entre otras, la expresión de IL-17 (43); concordante a Tax, OPN e IL-17 los niveles de ROR γ se encontraron altos en pacientes con TSP/HAM y con diferencias estadísticamente significativas al compararlos con donantes sanos (43).

Estos dos estudios evaluaron la expresión de IL-17 en células infectadas, sin someterlas a estímulos exógenos, de modo que la regulación de la expresión de la citoquina fue influenciada por la expresión de Tax en el contexto de la infección con HTLV-1(39,42)

Sin embargo, los resultados no son similares en todas las investigaciones, tal y como se evidencia en la tabla 3, no todos los estudios incluidos lograron demostrar una asociación entre la IL-17 y la infección con HTLV-1, pues aun cuando fue posible detectarla, se encontró en muy bajos niveles (35–37,40), y no pudieron establecer una diferencia estadísticamente significativa sobre las células de donantes sanos, lo anterior aun cuando fueron tratadas con estimulantes exógenos PMA/ionomicina o CdCl₂⁸, y con ello se esperaba aumentar la producción intracelular de la citoquina (43).

Así, de los 8 estudios incluidos, sólo dos pudieron detectar IL-17 con valores mayores a los del grupo control (39,43). Cabe mencionar que el estudio de Moens et. al. 2012, busca comparar la actividad antiproliferativa, inducción de muerte y efecto inmunomodulador del ácido ascórbico (AA) sobre INF α en TSP/HAM, razón por la cual se entendería que se encontraran los niveles de IL-17 bajos o indetectables, en caso de que la IL-17 tenga un rol en la inmunopatogénesis de TSP/HAM y el AA tuviese un efecto modulador sobre ella; pero si bien se menciona

⁸ Cloruro de cadmio

que se hicieron determinaciones de IL-17 en células no tratadas, no se presenta información sobre dichas determinaciones, de este modo en dicho estudio, no se evidencia la presencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IL-17 en pacientes con TSP/HAM sobre los niveles en donantes sanos y portadores asintomáticos y (37).

Por otro lado, las mediciones de IL-17 hechas por Sato et. al. 2013, corresponden a ensayos realizados en búsqueda de marcadores candidatos en pacientes con TSP/HAM, si bien, se supone las mediciones también se realizaron en portadores asintomáticos, dichos resultados no se presentan, y por tanto no fue posible evidenciar la presencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IL-17 en pacientes con TSP/HAM sobre los niveles en portadores asintomáticos (29).

Las discrepancias entre los estudios incluidos podrían deberse a varias razones entre las que se encuentra: a) el tipo de estudio bajo la cual se desarrolló la investigación, b) la forma cómo se eligieron los pacientes y/o muestras, c) el tratamiento que se les dio a las muestras y d) el método utilizado para la cuantificación y/o detección de la IL-17.

La tabla 1 muestra que los estudios incluidos tienen diseños diferentes, los cuales a su vez tienen niveles de evidencia diferentes (45), en función de la forma en que se hacen las mediciones; en este orden de ideas los estudios transversales, dado que se obtiene únicamente una medición de las exposiciones y eventos en los sujetos de estudio en un momento dado (45), resultados de IL-17 podrían deberse a variaciones y/o situaciones en los participantes en el momento de la toma de la muestra, y no necesariamente al comportamiento habitual; respaldando lo anterior, en la detección de citoquinas proinflamatorias en células de TSP/HAM, se ha encontrado una fuerte variabilidad entre pacientes, como se ha descrito anteriormente por otros grupos (37,46,47).

Si bien lo anterior podría ser una razón para excluir estudios de este tipo, se optó por incluirlos porque son muy útiles para estudiar eventos de baja prevalencia y/o enfermedades de larga duración o cuyas manifestaciones se desarrollan

lentamente, tal y como es el caso de TSP/HAM, con el fin, entre otras cosas, de la generación de hipótesis de trabajo (45).

Sobre el tipo de muestra, se ha encontrado una reducción del número de linfocitos Th17 en sangre periférica de pacientes con TSP/HAM; contrario a lo que hipotizaron, Leal et. al. 2013, encontraron un reducido número de linfocitos Th17 en pacientes con TSP/HAM combinado con un incremento en la frecuencia de linfocitos T CD4+ con fenotipo CD39+CD25+, que se asemeja a resultados obtenidos en investigaciones previas, donde demostraron que IL-2, media la expansión de linfocitos T CD4+ que expresan CD25, FoxP3, y carecen de CD127, los cuales tienen un efecto negativo sobre los linfocitos Th17 (36). En este sentido, la reducción en la frecuencia de linfocitos Th17 y aumento de linfocitos TCD4+ con fenotipo represivo resultaría en una reducción de la tasa de linfocitos Th17 y linfocitos CD39+CD25+CD4+ en pacientes con TSP/HAM; polarizando la respuesta inmune hacia un perfil Th1, con expresión de niveles significativamente altos de IFN γ , TNF α e IL-2 (36).

Apoyando lo anterior, Sarkis et al. 2013 presentaron una producción inicial débil de IL-17, quienes lo atribuyeron a una baja producción de citoquinas por células de sangre periférica comparado con células del sitio de inflamación, basados en investigaciones previas (42,48). Por su parte Trindade et. al. 2012, al respecto, concluyen algo similar expresando que los bajos niveles de citoquinas en pacientes con TSP/HAM pueden reflejar la respuesta inflamatoria atenuada en el sistema nervioso central después de largos periodos de manifestaciones de TSP/HAM (41).

De este modo, es necesario el análisis exhaustivo de linfocitos Th17 en el SNC para comprobar si dicha reducción Th17 se limita a la sangre periférica o si estas alteraciones se ven en los sitios donde se está dando el proceso inflamatorio (36); en este sentido se podrían tener niveles de IL-17 bajos o indetectables en muestras de sangre periférica pero altos en muestras de líquido cefalorraquídeo (43).

En este sentido, además del tipo de muestra, a la hora de elegir la población de estudio es necesario tener en cuenta la severidad de la enfermedad y/o tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas (41).

Sato et al. 2013, midieron IL-17 en muestras de LCR, siendo detectable en 1/8 pacientes con TSP/HAM (>3 pg/ml), pero se consideraron insignificantes (4 pg/ml) (29). Resultados similares encontraron Ando et. al. 2013, quienes no detectaron IL-17 en LCR de pacientes con TSP/HAM (35); sin embargo, a partir de estos resultados no es posible concluir si en pacientes con TSP/HAM existe una reducción generalizada de linfocitos Th17; los resultados pudieron ser por los factores antes mencionados.

El tratamiento de las muestras, es también una muy probable razón para la discrepancia entre los estudios, investigaciones anteriores plantearon que con la estimulación con sustancias tales como PMA e ionomicina, las células podrían expresar IL-17 (19); de modo que la producción de IL-17 detectada podría estar relacionada con el estímulo exógeno y no con la variable de interés.

En cuanto al método de detección, como se observa en la tabla 3, los estudios utilizaron para la detección métodos moleculares para detectar el ARNm de IL-17 e inmunológicos para detectar la proteína; los dos estudios que encontraron diferencias significativas entre los niveles de IL-17 de pacientes con TSP/HAM y donantes sanos, emplearon para la medición métodos moleculares que presentan mayor sensibilidad y especificidad; por otro lado, cabe decir que el hecho que no se detecte la proteína no elimina la probabilidad de que no se esté llevando a cabo la transcripción de genes de IL-17; de modo que si las mismas muestras fueran analizadas con métodos moleculares se podrían obtener resultados comparables, en cuanto al nivel de interleuquina; en caso de ser cierto lo anterior, podría atribuirse a la falta de factores y o elementos que permiten la traducción *in vivo* y que no se proporcionaron *in vitro*.

Algo común a los estudios con niveles de IL-17 bajos o indetectables (29,35,36,40,41) es la expresión de citoquinas del perfil Th1, tal y como se ha reportado en otras investigaciones (31); dichos resultados llevaron a concluir que a diferencia de otros desórdenes inflamatorios que exhiben un perfil de citoquinas Th17 concomitante a Th1, TSP/HAM es un desorden inmune en el que predominan citoquinas Th1(29,35).

Para lo anterior, Sarkis et.al. 2013, proponen una explicación alternativa a la propuesta por Leal et. al. 2013, exponen que si bien a través de sus estudios demostraron que Tax induce la expresión de IL-17, ello no va en contra del desarrollo de citoquinas de perfil Th1; basados en estudios sobre la plasticidad de linfocitos Th17 durante enfermedades inflamatorias, postulan que IFN γ y demás citoquinas que causan daño inflamatorio autoinmune se originan a partir de linfocitos Th17, haciendo referencia a una conversión, dentro del sitio de inflamación, de éstos en Th1 (Th1 ex fenotipo Th17), y no de linfocitos Th1 convencionales (43); sin embargo es pertinente llevar a cabo nuevas investigaciones en el tema para esclarecer la relevancia de dicho fenómeno en contexto de TSP/HAM (43).

CONCLUSIÓN

Se ha logrado un avance acerca del rol de la IL-17 en la patogénesis de TSP/HAM; sin embargo, aún quedan vacíos que llenar. Hasta el momento se ha evidenciado la participación de la proteína Tax de HTLV-1 (39,43), así como de otros elementos tales como la OPN (43), en la regulación de la expresión de ARNm de IL-17, pero los resultados no son suficientes ni homogéneos para concluir y/o esclarecer totalmente su rol.

Se ha establecido un predominio de citoquinas de perfil Th1 en pacientes con TSP/HAM, sin embargo se desconoce si son producidos por linfocitos Th1 convencionales o producto de la conversión de linfocitos Th17 a Th1, por el fenómeno de plasticidad celular (43); o si bien, el predominio de linfocitos Th1 es debido a un incremento en la frecuencia de linfocitos TCD4+ con fenotipo CD39+CD25+, fenotipo represivo que actuaría negativamente sobre linfocitos Th17 reduciéndolos y polarizando la respuesta inmune hacia un perfil Th1 (36).

Es necesario, entonces, llevar a cabo investigaciones en el tema con un mayor número de participantes y teniendo en cuenta todas las variables que puede afectar la detección de la citoquina, progresión de la enfermedad, muestras, tratamientos de muestras y métodos.

Referencias bibliográficas

1. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Mar 5];3:388. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3498738&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Bangham CRM. HTLV-1. eLS John Wiley Sons Ltd [Internet]. 2011; Available from: www.els.net
3. Martinez-Nieto O, Isaza-Ruget M, Rangel-Espinosa N, Morales-Reyes OL. [Human T-lymphotropic virus (HTLV I/II) seroprevalence amongst blood-donors in a hospital Bogota, Colombia, between 1999 and 2004]. *Rev Salud Publica* [Internet]. 2007/10/27 ed. 2007;9(2):253–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962843>
4. Dominguez MC, Torres M, Tamayo O, Criollo W, Quintana M, Sanchez A, et al. [Autoimmune syndrome in the tropical spastic paraparesis/myelopathy associated with human T-lymphotropic virus infections]. *Biomedica*. 2009/05/26 ed. 2008;28(4):510–22.
5. García V. F. Caracterización Molecular y Genómica del Proceso de Integración de Provirus del Virus Linfotrófico Humano (HTLV) Tipo I. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2006;30(115):155–70.
6. Carod A. FJ. Inmunopatogénesis y tratamiento de la mielopatía asociada al virus linfotrófico humano de células T (HTLV-I). *Rev Neurol*. 2009;48(3).
7. Machigashira N, Yoshida Y, Wang S, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis with pseudohypoparathyroidism. *Neurology* [Internet]. 2001/01/10 ed. 2001;56(1):104–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148245>
8. Johnson JM, Harrod R, Franchini G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukaemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Pathol*. 2001/08/08 ed. 2001;82(3):135–47.

9. Carod-Artal FJ, Melo M, Alves R, Brenner C, del Negro MC. [Potentially treatable subacute forms of infection due to the HTLV-1]. *Rev Neurol* [Internet]. 2000/08/19 ed. 2000;31(1):32–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10948579>
10. Cavrois M, Gessain A, Gout O, Wain-Hobson S, Wattel E. Common human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) integration sites in cerebrospinal fluid and blood lymphocytes of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis indicate that HTLV-1 crosses the blood-brain barrier via clonal HT. *J Infect Dis* [Internet]. 2000/09/09 ed. 2000;182(4):1044–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979898>
11. Calzada-Sierra DJ, Gomez-Fernandez L. [Tropical spastic paraparesis due to HTLV-1. A case report]. *Rev Neurol* [Internet]. 2001/06/28 ed. 2001;32(5):498–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426415>
12. Khan RB, Bertorini TE, Levin MC. HTLV-1 and its neurological complications. *Neurologist*. 2003/06/14 ed. 2001;7(5):271–8.
13. Sá KN, Macêdo MC, Andrade RP, Mendes SD, Martins J V, Baptista AF. Physiotherapy for human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: review of the literature and future perspectives. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. Dove Press; 2015 Jan [cited 2015 May 7];8:117–25. Available from: </pmc/articles/PMC4346360/?report=abstract>
14. Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, Taylor GP. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS Rev* [Internet]. Jan [cited 2015 Mar 11];11(4):205–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940947>
15. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* [Internet]. 2005 Sep 5 [cited 2015 Mar 10];24(39):6058–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155612>
16. Salcedo-Cifuentes M, Dominguez MC, Garcia-Vallejo F. [Genome

- epidemiology and tropical spastic paraparesis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1]. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2012/01/21 ed. 2011;30(5):422–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262268>
17. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF. HTLV in the Americas. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2006 Jan [cited 2015 May 7];19(1):7–8. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892006000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 18. Medina EA, Orduz R, Morales OL, Martínez O, Baldión M, Isaza MA. Leucemia/linfoma T del adulto en pacientes infectados con HTLV-1: reporte de dos casos de Colombia. *Biomédica*. Instituto Nacional de Salud; 2013 May 27;33(4):519–25.
 19. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015;1(June):15012. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201512>
 20. Croda MG, de Oliveira ACP, Vergara MPP, Bonasser F, Smid J, Duarte AJ da S, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2015 May 3];269(1-2):133–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258264>
 21. Mendell, Douglas, Bennett. *Virus Linfotrópicos de células T humanos de los tipos I y II. Enfermedades Infecciosas, principios y prácticas*. 7a ed. 2012.
 22. Rosero F, Aguirre C, Orjuela DL, Rosero M. Paraparesia Espástica Tropical en un paciente con HTLV-I. *Rev Med Risaralda* [Internet]. 2010;16(2). Available from: <http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/821/387>
 23. Lima CL, Rabolini G, Menna-Barreto M, Dos Santos EB, Koff WJ. Urodynamic alterations in patients with HTLV-1 infection. *Int Braz J Urol* [Internet].

- 2005/03/08 ed. 2002;28(5):452–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15748372>
24. Borges J, Baptista AF, Santana N, Souza I, Kruschewsky RA, Galvão-Castro B, et al. Pilates exercises improve low back pain and quality of life in patients with HTLV-1 virus: a randomized crossover clinical trial. *J Bodyw Mov Ther* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Mar 16];18(1):68–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411152>
 25. Amiri M, Nafissi S, Jamal-Omidi S, Amiri M, Fatehi F. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on reducing spasticity in patients suffering from HTLV-1-associated myelopathy. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 May 7];31(6):547–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462141>
 26. Martins JVP, Baptista AF, Araújo A de QC. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 May 3];70(4):257–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323336>
 27. Okayama A. [Natural history of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection]. *Rinsho Byori* [Internet]. 2005;53(9):837–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235837>
 28. Puccioni-Sohler M, Gasparetto E, Cabral-Castro MJ, Slatter C, Vidal CM, Cortes RD, et al. HAM/TSP: association between white matter lesions on magnetic resonance imaging, clinical and cerebrospinal fluid findings. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 May 3];70(4):246–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510735>
 29. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. San Francisco: Public Library of Science; 2013 Oct;7(10):e2479. Available from: <http://www.plosntds.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journa>

l.pntd.0002479&representation=PDF

30. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012;3(November):1–10.
31. Fuzii HT, da Silva Dias GA, de Barros RJS, Falcão LFM, Quaresma JAS, HT F, et al. Immunopathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Life Sci [Internet]*. 2014 May 28 [cited 2015 Mar 22];104 (1-2):9–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2014.03.025>
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. 1-62 p. Available from: www.sign.ac.uk
33. Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada M-D, Sánchez E. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales. *Gac Sanit.* 2008;22(5):492–7.
34. Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal.* 2013 Dec;25(12):2335–47.
35. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain [Internet]*. Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8512, Japan; 2013;136(9):2876–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt183>
36. Leal FE, Ndhlovu LC, Hasenkrug AM, Bruno FR, Carvalho KI, Wynn-Williams H, et al. Expansion in CD39+ CD4+ immunoregulatory t cells and rarity of Th17 cells in HTLV-1 infected patients is associated with neurological complications. *PLoS Negl Trop Dis [Internet]*. Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA., United States; 2013;7(2):1. Available from: <http://ezproxy.eafit.edu.co/login?url=http://search.proquest.com/docview/128>

8313115?accountid=45662

37. Moens B, Decanine D, Menezes SM, Khouri R, Silva-Santos G, Lopez G, et al. Ascorbic Acid Has Superior Ex Vivo Antiproliferative, Cell Death-Inducing and Immunomodulatory Effects over IFN- α in HTLV-1-Associated Myelopathy. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. San Francisco: Public Library of Science; 2012 Jul;6(7):1–15. Available from: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001729>
38. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2002 Jan [cited 2015 Sep 21];71(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781375>
39. Dodon MD, Li Z, Hamaia S, Gazzolo L. Tax protein of human T-cell leukaemia virus type 1 induces interleukin 17 gene expression in T cells. *J Gen Virol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2015 Sep 23];85(Pt 7):1921–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218177>
40. Yamano Y, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Azakami K, Hasegawa D, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* [Internet]. Department of Molecular Medical Science, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan. yyamano@marianna-u.ac.jp; 2009 Jan [cited 2015 Sep 6];4(8):1. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2715877&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. B.C. T, C.A. S, L.D.d.F. N, T.M. M, M.T. P, O.M. T, et al. Leukotrienes Are Upregulated and Associated with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Neuroinflammatory Disease. *PLoS One* [Internet]. San Francisco: Public Library of Science; 2012 Dec;7(12). Available from: <http://ezproxy.eafit.edu.co/login?url=http://search.proquest.com/docview/1327185665?accountid=45662>
42. Sarkis S, Belrose G, Peloponese J-M, Olindo S, Césaire R, Mesnard J-M, et

- al. Increased osteopontin expression in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patient cells is associated with IL-17 expression. *J Clin Virol* [Internet]. CNRS, Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologies pour la Santé (CPBS), UMR 5236, F-34293 Montpellier, France.; 2013 Sep;58(1):295–8. Available from: <http://ezproxy.eafit.edu.co/login?url=http://search.proquest.com/docview/1420166650?accountid=45662>
43. S. S, G. B, J.-M. P, S. O, R. C, J.-M. M, et al. Increased osteopontin expression in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patient cells is associated with IL-17 expression. *J Clin Virol* [Internet]. A. Gross, CPBS, UMR5236, 34293 Montpellier Cedex 5, France: Elsevier Science; 2013 Sep [cited 2015 May 3];58(1):295–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52615793>
 44. García de Alba C, Gaxiola M, Cisneros J, Pardo A, Selman M. Evaluación del posible papel de la osteopontina como marcador biológico en la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*; 18(3):187–94.
 45. Encuestas transversales. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 1999, Editorial Ciencias Médicas; 45(2).
 46. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A, et al. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis*. 2004 Mar;4:7.
 47. P.K.C. G, T. I, E. H, A.J. M, B. A, K.G. G, et al. High circulating frequencies of tumor necrosis factor alpha- and interleukin-2-secreting human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD4+ T cells in patients with HTLV-1-associated neurological disease. *J Virol* [Internet]. C.R.M. Bangham, Department of Immunology, Imperial College London, St. Mary's Campus, London W2 1PG, United Kingdom, United States; 2003 Sep;77(17):9716–22.

Available

from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC187419/?tool=pubmed>

48. Chen G, Zhang X, Li R, Fang L, Niu X, Zheng Y, et al. Role of osteopontin in synovial Th17 differentiation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):2900–8.

Anexo A: Estrategia de Búsqueda

Base de Datos	Ecuación	Resultado	Límites
BVS (16/05/2015)	(ab:(("ATLV" OR "HTLV-1" OR "HTLV-I" OR "Human T Cell Leukemia Virus I" OR "Human T-Cell Leukemia Virus I" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "Human T Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T-Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T Cell lymphotropic virus type I" OR "Human T-Cell lymphotropic virus type I" OR "HTLV I Infection" OR "HTLV I Antigens")) AND (ab:(("Paraparesia Espástica Tropical" or "Tropical Spastic Paraparesis" or "Mielopatía Asociada a HTLV-I" or "HTLV-I-Associated Myelopathy" or "Htlv-1-Associated Myelopathy" or "Tropical Spastic Paraplegia" or "TSP/HAM"))) AND (ab:(IL-17 OR "Interleukin-17" OR "IL-17" OR "CTLA-8") OR AB:(physiopathology OR neuropathogenesis OR IMMUNOPATHOGENESIS OR immunology OR PATHOGENESIS OR PATHOGENY OR ETIOLOGY)) AND NOT (mj:(("Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma" OR "Human T Cell Leukemia Lymphoma" OR "Leukemia Lymphoma, Adult T Cell" OR "Adult T-Cell Leukemia" OR "ATL")))	161	Año: 1993-2014 Idioma: Inglés y español
Scielo (19/05/2015)	("Tropical Spastic Paraparesis" or "Paraparesia Espástica Tropical" or "HTLV I Associated Myelopathy" or "Htlv-1-Associated Myelopathy" or "TSP/HAM") AND ("HTLV-1" OR "HTLV-I" OR "Human T Cell Leukemia Virus I" OR "Human T-Cell Leukemia Virus I" OR "Human T lymphotropic virus 1" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "Human T Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T-Cell lymphotropic virus type I" OR "Virus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1") AND (ab:(physiopathology OR neuropathogenesis OR IMMUNOPATHOGENESIS OR immunology OR PATHOGENESIS OR PATHOGENY OR ETIOLOGY) or (IL-17 OR "Interleukin-17" OR "IL-17" OR "CTLA-8")) AND NOT (ti:(("Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma" OR "Human T-Cell Leukemia-Lymphoma" OR "Adult T-Cell Leukemia" OR "ATL"))	13	Año: 1993-2014 Idioma: Inglés y español
PubMed (17/05/2015)	((("Paraparesis, Tropical Spastic"[Mesh] OR "Paraparesis, Tropical Spastic/etiology"[Mesh] OR "Paraparesis, Tropical Spastic/immunology"[Mesh] OR "Paraparesis, Tropical Spastic/pathology"[Mesh] OR "Paraparesis, Tropical Spastic/physiology"[Mesh] OR "Paraparesis, Tropical Spastic/physiopathology"[Mesh] OR "Paraparesis, Tropical Spastic/virology"[Mesh]) AND ("Human T-lymphotropic virus 1"[Mesh] OR "Human T-lymphotropic virus 1/etiology"[Mesh] OR "Human T-lymphotropic virus 1/immunology"[Mesh] OR "Human T-lymphotropic virus 1/pathogenicity"[Mesh] OR "Human T-lymphotropic virus 1/physiology"[Mesh]) AND (physiopathology[Title/Abstract] OR immunology[Title/Abstract] OR PATHOGENESIS[Title/Abstract] OR ETIOLOGY[Title/Abstract]) NOT ("Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell"[Mesh] OR "Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/etiology"[Mesh] OR "Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/immunology"[Mesh] OR "Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/pathology"[Mesh] OR "Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/physiology"[Mesh] OR "Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/physiopathology"[Mesh] OR "Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/virology"[Mesh])) OR	155	Fecha de publicación del 01/01/1993 al 31/12/2014, Inglés, Español

	((("Human T-Cell lymphotropic virus type I"[Title/Abstract] OR "HTLV-I"[Title/Abstract] OR "HTLV I Infections"[Title/Abstract] OR "Human T-Cell lymphotropic virus type 1"[Title/Abstract] OR "Human T lymphotropic virus 1"[Title/Abstract] OR "Human T lymphotropic virus type I"[Title/Abstract] OR "HTLV-1"[Title/Abstract] OR "Human T-Cell Leukemia Virus I"[Title/Abstract]) AND ("Htlv-1-Associated Myelopathy"[Title/Abstract] OR "Htlv-1-Associated Myelopathies"[Title/Abstract] OR "HTLV I Associated Myelopathy"[Title/Abstract] OR "TSP/HAM"[Title/Abstract]) AND (physiopathology[Title/Abstract] OR immunology[Title/Abstract] OR PATHOGENESIS[Title/Abstract] OR ETIOLOGY[Title/Abstract]) NOT ("Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma "[Title] OR "Adult T-Cell Leukemia-Lymphomas"[Title] OR "HTLV I Associated T Cell Leukemia Lymphoma"[Title] OR "Human T-Cell Leukemia-Lymphoma"[Title] OR "Adult T-Cell Leukemia"[Title] OR "Adult T-Cell Leukemias"[Title] OR "ATL"[Title]))		
SpringerLink (19/05/2015)	((("Tropical Spastic Paraparesis" OR "HTLV I Associated Myelopathy" OR "Htlv-1-Associated Myelopathy" or "Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Associated Myelopathy" or "Tropical Spastic Paraplegia" or "TSP/HAM") AND ("Human T-Cell lymphotropic virus type I" OR "HTLV-I" OR "HTLV I Infections" OR "Human T-Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T lymphotropic virus 1" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "HTLV-1" OR "Human T-Cell Leukemia Virus I") AND ((physiopathology AND IMMUNOPATHOGENESIS OR immunology AND PATHOGENESIS OR PATHOGENY AND ETIOLOGY OR neuropathogenesis)))	57	Fecha de publicación del 01/01/1993 al 31/12/2014, Inglés, Español Artículos
Science Direct (20/05/2015)	TITLE-ABSTR-KEY ("Paraparesia Espástica Tropical" or "Tropical Spastic Paraparesis" or "HTLV I Associated Myelopathy" or "Htlv-1-Associated Myelopathies" or "Htlv-1-Associated Myelopathy" or "TSP/HAM") and TITLE-ABSTR-KEY("HTLV-1" OR "HTLV-I" OR "Human T lymphotropic virus 1" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "Human T Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T Cell lymphotropic virus type I") and TITLE-ABSTR-KEY(physiopathology OR neuropathogenesis OR IMMUNOPATHOGENESIS OR immunology OR PATHOGENESIS OR PATHOGENY OR ETIOLOGY) OR TITLE-ABSTR-KEY("Interleukin-17" OR "IL-17" OR "CTLA-8")and NOT TITLE("Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma " OR "HTLV I Associated T Cell Leukemia Lymphoma" OR "HTLV-Associated Leukemia-Lymphomas" OR "Human T-Cell Leukemia-Lymphoma" OR "ATL")	37	Búsqueda expert: Journals 1993-2014
EBSCO	TX (("ATLV" OR "HTLV-1" OR "HTLV-I" OR "Human T Cell Leukemia Virus I" OR "Human T lymphotropic virus 1" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "Human T Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T Cell lymphotropic virus type I") AND TX (("Spastic Paraparesis, Tropical" or "Tropical Spastic Paraparesis" or "HTLV-I-Associated Myelopathy" or "Htlv-1-Associated Myelopathies" or "Htlv-1-Associated Myelopathy" or "Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Associated Myelopathy" or "Tropical Spastic Paraplegia" or "TSP/HAM")) NOT TI (("Adult T-Cell Leukemia" OR "Human T-Cell Leukemia-Lymphoma" OR "Adult T-Cell Leukemias" OR "ATL")) AND TX ((physiopathology OR neuropathogenesis OR IMMUNOPATHOGENESIS OR immunology OR PATHOGENESIS OR PATHOGENY OR ETIOLOGY)) AND TX (("Interleukin-17" OR "IL-17" OR "CTLA-8"))	64	Búsqueda AVANZADA: Fecha de publicación: 1993-2014 Todas las bases de datos

<p>Scopus (21/5/2015)</p>	<p>(TITLE-ABS-KEY ("Paraparesis, Tropical Spastic" OR "Spastic Paraparesis, Tropical" OR "Tropical Spastic Paraparesis" OR "Parapareses, Tropical Spastic" OR "Tropical Spastic Parapareses" OR "HTLV I Associated Myelopathy" OR "Myelopathy, HTLV-I-Associated" OR "Myelopathy, Htlv-1-Associated" OR "Htlv-1-Associated Myelopathies" OR "Myelopathies, Htlv-1-Associated" OR "Htlv-1-Associated Myelopathy" OR "Tropical Spastic Paraplegia" OR "TSP/HAM") AND TITLE-ABS-KEY ("ATLV" OR "HTLV-1" OR "HTLV-I" OR "Human T Cell Leukemia Virus I" OR "Human T lymphotropic virus 1" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "Human T Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T Cell lymphotropic virus type I") AND ABS ("physiopathology" OR "neuropathogenesis" OR "IMMUNOPATHOGENESIS" OR "immunology" OR "PATHOGENESIS" OR "PATHOGENY" OR "ETIOLOGY") OR ALL ("Interleukin-17" OR "IL-17" OR "CTLA-8") AND NOT TITLE ("Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma " OR "Human T Cell Leukemia Lymphoma" OR "Leukemia, Adult T-Cell" OR "Adult T-Cell Leukemia" OR "T-Cell Leukemia-Lymphoma, HTLV-I-Associated" OR "ATL"))</p>	161	<p>Busqueda AVANZADA: Fecha de publicación: 1993-2014 Tipo de documento (artículos, artículos impresos, conferencias) Idioma: inglés y español</p>
<p>Wiley (21/5/2015)</p>	<p><i>("Spastic Paraparesis, Tropical" or "Tropical Spastic Paraparesis" or "HTLV-I-Associated Myelopathy" or "Htlv-1-Associated Myelopathies" or "Htlv-1-Associated Myelopathy" or "Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Associated Myelopathy" or "Tropical Spastic Paraplegia" or "TSP/HAM" in All Fields AND "ATLV" OR "HTLV-1" OR "HTLV-I" OR "Human T Cell Leukemia Virus I" or "Human T lymphotropic virus 1" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "Human T Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T Cell lymphotropic virus type I" in All Fields AND physiopathology OR neuropathogenesis OR IMMUNOPATHOGENESIS OR immunology OR PATHOGENESIS OR PATHOGENY OR ETIOLOGY in All Fields NOT "Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma" OR "Human T Cell Leukemia Lymphoma" OR "Leukemia, Adult T-Cell" OR "Adult T-Cell Leukemia" OR "T-Cell Leukemia-Lymphoma, HTLV-I-Associated" OR "ATL" in Article Titles AND "Interleukin-17" OR "IL-17" OR "CTLA-8" in FullText between years 1993 and 2014)</i></p> <p><i>("Spastic Paraparesis, Tropical" or "Tropical Spastic Paraparesis" or "HTLV-I-Associated Myelopathy" or "Htlv-1-Associated Myelopathies" or "Htlv-1-Associated Myelopathy" or "Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Associated Myelopathy" or "Tropical Spastic Paraplegia" or "TSP/HAM" in All Fields AND "ATLV" OR "HTLV-1" OR "HTLV-I" OR "Human T Cell Leukemia Virus I" or "Human T lymphotropic virus 1" OR "Human T lymphotropic virus type I" OR "Human T Cell lymphotropic virus type 1" OR "Human T Cell lymphotropic virus type I" in All Fields AND physiopathology OR neuropathogenesis OR IMMUNOPATHOGENESIS OR immunology OR PATHOGENESIS OR PATHOGENY OR ETIOLOGY in Abstract NOT "Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma" OR "Human T Cell Leukemia Lymphoma" OR "Leukemia, Adult T-Cell" OR "Adult T-Cell Leukemia" OR "T-Cell Leukemia-Lymphoma, HTLV-I-Associated" OR "ATL" in Article Titles between years 1993 and 2014)</i></p>	86	<p>Búsqueda avanzada. Año de publicación (1993-2014); Journals Idioma: inglés español</p>

EMBASE 21/5/2015	<p>(('spastic paraparesis, tropical' OR 'tropical spastic paraparesis'/exp OR 'tropical spastic paraparesis' OR 'htlv-i-associated myelopathy' OR 'htlv-1-associated myelopathies' OR 'htlv-1-associated myelopathy'/exp OR 'htlv-1-associated myelopathy' OR 'human t-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy' OR 'tropical spastic paraplegia' OR 'tsp/ham' AND ('atlv' OR 'htlv-1' OR 'htlv-i' OR 'human t cell leukemia virus i' OR 'human t lymphotropic virus 1' OR 'human t lymphotropic virus type i' OR 'human t cell lymphotropic virus type 1' OR 'human t cell lymphotropic virus type i') AND (physiopathology:ab OR neuropathogenesis:ab OR immunopathogenesis:ab OR immunology:ab OR pathogenesis:ab OR pathogeny:ab OR etiology:ab) NOT ('adult t-cell leukemia-lymphoma':ti OR 'human t cell leukemia lymphoma':ti OR 'leukemia, adult t-cell':ti OR 'adult t-cell leukemia':ti OR 't-cell leukemia-lymphoma, htlv-i-associated':ti OR 'atl':ti) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [1993-2014]/py NOT 't cell leukemia'/de) OR ('spastic paraparesis, tropical' OR 'tropical spastic paraparesis'/exp OR 'tropical spastic paraparesis' OR 'htlv-i-associated myelopathy' OR 'htlv-1-associated myelopathies' OR 'htlv-1-associated myelopathy'/exp OR 'htlv-1-associated myelopathy' OR 'human t-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy' OR 'tropical spastic paraplegia' OR 'tsp/ham' AND ('atlv' OR 'htlv-1' OR 'htlv-i' OR 'human t cell leukemia virus i' OR 'human t lymphotropic virus 1' OR 'human t lymphotropic virus type i' OR 'human t cell lymphotropic virus type 1' OR 'human t cell lymphotropic virus type i') AND ('interleukin-17' OR 'il-17' OR 'ctla-8') NOT ('adult t-cell leukemia-lymphoma':ti OR 'human t cell leukemia lymphoma':ti OR 'leukemia, adult t-cell':ti OR 'adult t-cell leukemia':ti OR 't-cell leukemia-lymphoma, htlv-i-associated':ti OR 'atl':ti) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [1993-2014]/py NOT 't cell leukemia'/de))</p>	155	Búsqueda avanzada. Año de publicación (1993-2014); Journals Idioma: inglés español
OpenGrey (28/06/2015)	(HTLV-1 OR HTLV-I OR Human T Cell Leukemia Virus I OR Human T Lymphotropic virus type I OR HTLV I Infection OR HTLV I Antibodies OR Antibodies, HTLV I OR T Cell Leukemia Virus I Antigens, Adult) lang:"en"	16	Idioma: Inglés y español, año de publicación
PROQUEST (9/07/2015)	("ATLV" OR "Human T lymphotropic Virus 1" OR "Human T Lymphotropic Virus Type I" OR "Adult T cell leukemia/lymphoma Virus I" OR "Human T-cell Leukemia virus type 1" OR "HTLV-I" OR "HTLV-1" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type I") and ("Spastic Paraparesis, Tropical" OR "HTLV I Associated Myelopathy" OR "HTLV I Associated Myelopathy Tropical Spastic Paraparesis" OR "ham/tsp") and ("IL-17 OR "Interleukin-17" OR "IL-17" OR "CTLA-8")	43	Año de publicación: (1993-2014) Idioma: Inglés y español Tipo de Documento: Incluir(Artículo, Artículo principal, tesis, Información General, Noticias, Conferencias) Excluir: (Revisiones, reseñas literarias)