



HAL
open science

Modulation de la fonctionnalité des cellules dendritiques humaines par le rétrovirus HTLV-1

Auriane Carcone

► **To cite this version:**

Auriane Carcone. Modulation de la fonctionnalité des cellules dendritiques humaines par le rétrovirus HTLV-1. Biologie cellulaire. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2023. Français. NNT : 2023ENSL0018 . tel-04192492

HAL Id: tel-04192492

<https://theses.hal.science/tel-04192492>

Submitted on 31 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Numéro National de Thèse : 2023ENSL0018

THESE

en vue de l'obtention du grade de Docteur, délivré par
l'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE LYON

Ecole Doctorale N° 340
Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire

Discipline : Sciences de la vie et de la santé

Soutenue publiquement le 17/05/2023, par :
Auriane CARCONE

Modulation de la fonctionnalité des cellules dendritiques humaines par le rétrovirus HTLV-1

Devant le jury composé de :

Dr BEIGNON Anne-Sophie	Directrice de recherche CNRS	CEA Fontenay-aux-Roses	Rapporteure
Pr WILLEMS Luc	Professeur	GIGA-Cancer, Liège	Rapporteur
Dr HALARY Franck	Chargé de recherche, Inserm	CR2TI, Nantes	Examinateur
Dr PIQUE Claudine	Directrice de recherche, CNRS	Institut Cochin, Paris	Examinatrice
Pr FAURE Mathias	Professeur des universités, Lyon1	CIRI, Lyon	Examinateur
Dr DUTARTRE Hélène	Chargée de recherche, Inserm	CIRI, Lyon	Directrice de thèse

Laboratoire d'accueil

CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie

Ecole Normale Supérieure de Lyon – Université Claude Bernard Lyon 1 – Inserm

U1111 – CNRS UMR5308

46 Allée d'Italie 69364 Lyon Cedex 07

Équipe Oncogénèse Rétrovirale

Directrice de thèse : Dr Hélène Dutartre

Co-Encadrante : Dr Chloé Journo

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier les différents membres de mon jury de thèse. Je remercie plus particulièrement le Dr Anne-Sophie Beignon et le Pr Luc Willems pour le temps que vous avez consacré à cette évaluation et pour vos remarques pertinentes. Je remercie également le Dr Franck Halary et le Dr Claudine Pique d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Enfin, je remercie le Pr Mathias Faure d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie également les membres de mon comité de suivi de thèse : le Dr Sylvain Baize et le Dr Arnaud Moris. Votre suivi, vos encouragements, ainsi que vos remarques pertinentes au long de ma thèse ont permis à ce projet de développer tout son potentiel, ainsi que de faire naître de nouvelles collaborations.

Je remercie l'ENS de Lyon et le département de Biologie de m'avoir permis de bénéficier de financements pour réaliser le projet de recherche qui me plaisait. Je tiens à remercier chaleureusement le Dr Hélène Dutartre pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour ton encadrement scientifique et humain au cours de ces 4 années. Je te remercie également de m'avoir accordé l'opportunité de présenter mes travaux lors de congrès nationaux et internationaux. Grâce à ta confiance et à ces opportunités j'ai pu développer ma maturité scientifique tout en menant ce projet à bien. Je remercie également grandement le Dr Chloé Journo pour son co-encadrement. Merci de m'avoir fait bénéficier de ton expertise scientifique mais aussi pédagogique, qui m'a permis de appréhender ce métier passionnant d'enseignant-chercheur. Je vous remercie enfin toutes les deux pour avoir partagé avec moi vos connaissances scientifiques au cours de nos discussions biblio enrichissantes.

Je souhaiterais terminer ce paragraphe par une pensée émue pour le Pr Renaud Mahieux. Je t'ai d'abord en tant connu que directeur du département lorsque je suis arrivée à l'ENS, et je te remercie d'avoir suivi mon parcours entre l'ENS et l'EPFL jusqu'à m'accueillir au sein du laboratoire. Tu nous as transmis ta passion pour la recherche, tes connaissances impressionnantes, mais aussi ton sens de l'humour. Je suis reconnaissante d'avoir pu te connaître et partager ces moments avec toi, tu m'as énormément appris.

Je remercie également les différents collaborateurs de ce projet, en premier lieu le Dr Franck Mortreux qui m'a permis de réaliser l'étude de RNAseq, m'aidant à développer ce sujet qui m'intéressait depuis longtemps. Merci au Dr Sandrine Alais pour ses conseils précieux tout au long de ma thèse, et également pour son aide pour les manips. Je remercie enfin le Dr Cyrille Mathieu de m'avoir offert régulièrement ses conseils et son écoute, ainsi que pour m'avoir aidée dans la réalisation des manips impliquant le virus de la rougeole. Merci enfin de m'accueillir avec le sourire et avec enthousiasme dans ton équipe, je saurai me montrer à la hauteur !

Je souhaite remercier également les membres des différentes plateformes techniques et administratives, en particulier le plateau de cytométrie, et Sophie et Victor pour les bons moments passés au sous-sol. Je remercie également énormément les membres de l'équipe administrative du CIRI pour leur aide, en particulier Clara, Marie-Aimée, et surtout Sandrine dont l'aide immense a été plus que précieuse et déterminante ces dernières semaines.

Je remercie plus que chaleureusement tous les membres passés et actuels de l'équipe Oncogénèse Rétrovirale, plus particulièrement Samuel qui m'a accompagnée depuis longtemps maintenant. Tu as partagé avec moi la charge d'être le fossile du labo. Merci pour les innombrables bons moments, les fous rires, les longues journées passées en culture. Merci d'avoir été mon voisin de bureau pendant tout ce temps, et j'espère que nous resterons en contact dans nos nouvelles vies respectives. Et comme d'habitude passe le bonjour à Lulu ! Un immense merci également à Thomas, pour être mon double au quotidien, et pour s'être montré mon digne successeur. Merci pour ton soutien, ton humour, tes conseils scientifiques avisés, et ton implication pour nos enseignements communs. Ton aide a été plus que précieuse ces derniers mois, et je te remercie tout simplement d'avoir été là pour moi. Et pareil, passe le bonjour à mon allié de l'ombre ! Je remercie également Lucas et Hanane pour leur bonne humeur et leur écoute ces derniers mois.

Merci également aux anciens du labo : Elodie, Yousef, Maria-João, Brice, Brenda, Aude, Alicia, Elise, Coline, Laurine, et Elina. En particulier merci aux stagiaires que j'ai eu le plaisir d'encadrer, j'espère que ma formation vous aura été utile. Parmi les anciens, je remercie en particulier la désormais Dr Janelle Gauthier pour avoir été ma co-thésarde pendant plusieurs années. Tu as été présente dans les bons comme dans les mauvais moments, et aujourd'hui nous voilà, enfin au bout de nos thèses ! Nous en avons des souvenirs du labo, mais je ne peux évidemment pas écrire ces remerciements sans mentionner les inoubliables courses de tabourets nocturnes au labo. Un grand, très grand merci également à Thomy, le troisième membre de notre incroyable groupe de musique, pour ton aide, ton écoute et nos nombreux fous rires depuis plus d'un an maintenant et cette fameuse discussion sur le Tax-M22. Je remercie enfin tout particulièrement Gustave, Karim, Julien et Inés, les anciens de la dream team pour les incroyables moments passés autour d'un café, d'une pizza, d'un plateau d'échecs, d'une bière toujours, et surtout des incomparables tacos de Samuel.

Je souhaite remercier tous mes amis et collègues thésards, au premier rang desquels évidemment Audrey, pour son amitié sincère depuis notre arrivée à l'ENS. Nous avons traversé de nombreuses aventures ensemble, en passant par la Suisse, et ton amitié m'a énormément aidée et poussée vers le haut pendant toutes ces années. Je te souhaite évidemment un futur radieux, aux côtés de Sylvain que je remercie pour sa gentillesse et son écoute. Je remercie également les autres thésards de l'équipe EVIR, Solène, Johan et Maureen pour leur bonne

humeur et leur soutien dans les moments difficiles, tous ensemble nous arriverons au bout de nos thèses respectives. Merci également à Lola et Alexandre de m'accueillir à bras ouverts et de me faire sentir la bienvenue dans l'équipe, je vous revaudrai ça en gâteaux ! Je tiens également à remercier tous les membres de la meilleure équipe d'ACE de l'univers pour leur amitié, leur écoute, mais aussi leurs talents culinaires : Amélie (à toujours plus de crêpes !), Noëmi, Baptiste, Lucie, Kylian, Lionel, Séverine, Nicolas, Adèle pour ne citer qu'eux.

Mes remerciements vont également aux différents membres du CIRI ou du LBMC qui ont pu m'apporter leurs conseils et leur bonne humeur au cours de cette thèse, particulièrement nos voisins les LR et les REVE pour la bonne ambiance et les karaokés (surtout en période de Noël !). Merci également Xuan-Nhi pour ton aide scientifique précieuse. Merci enfin aux autres collègues HTLV-istes Léa, Paul, Julien, ainsi que le Dr Vincent Mocquet pour les apports scientifiques et surtout humains qui ont égayé ma thèse.

Je remercie également tous les membres de l'IVPC que j'ai appris à connaître au cours de l'année écoulée. Je remercie tout particulièrement le Dr Jocelyn Turpin, le Dr Maxime Ratinier, le Dr Philippe Marianneau et Marie-Pierre Confort, ainsi que les autres chercheurs de l'institut pour leurs discussions scientifiques, leur curiosité vis-à-vis de mon travail, et leurs conseils bienveillants. Merci enfin et surtout aux thésards de m'avoir accueillie à bras ouverts : Adrien, Mehdi, Maëva, Marie, Colin, et tous les autres. Je vous remercie du fond du cœur pour les moments que j'ai pu passer avec vous, votre écoute, et vos conseils. Vous êtes les amis et collègues rêvés et je vous souhaite tout le meilleur pour la suite.

Je souhaite remercier tous les membres du département de Biologie, mes anciens professeurs devenus collègues d'enseignement, qui m'ont soutenue et poussée depuis mon arrivée à l'ENS il y a maintenant presque 8 ans. Je remercie tout particulièrement le Pr Marie Sémon et le Pr François Roudier pour leur soutien et leurs encouragements. Merci infiniment de m'avoir fait confiance pour mener à bien ma mission d'enseignement, et d'avoir pris le temps de me rassurer. Je tiens également à remercier le Pr Nathalie Davoust de m'avoir permis de progresser dans les différents enseignements d'immunologie, en m'accordant de nouvelles responsabilités. Merci enfin à tous les membres de l'équipe enseignante du département pour m'avoir montré l'exemple et m'avoir permis de faire mes preuves dans vos différentes UE. Merci aussi pour nos conversations enrichissantes humainement et scientifiquement. Je remercie également le personnel du département de Biologie, avec une pensée particulière pour Ghislaine, Florence, Laurence et Najah, pour leur accompagnement au cours de toutes ces années. Florence, je te remercie énormément pour ton écoute attentive et pour m'avoir permis de bénéficier d'un endroit calme où travailler ces derniers mois.

Je tiens également à remercier tous les étudiants et étudiantes que j'ai eus comme élèves depuis 4 ans. J'espère vous avoir apporté des connaissances profitables, et j'espère avoir contribué à vous laisser un bon souvenir de vos années d'études à l'ENS.

J'ai enfin une pensée pour tous mes professeurs de collège, lycée, prépa, de l'ENS et de l'EPFL, ainsi que mes différents encadrants de stage, qui m'ont poussée à suivre ma passion pour la biologie, me permettant d'arriver à défendre aujourd'hui ma thèse. Merci d'avoir cru en moi.

Je souhaite à présent remercier tous mes amis qui ne sont pas directement liés au laboratoire. Je pense plus particulièrement aux membres du Club Rock, dont Adriana, Robin, Delphine et Pierre pour tous les bons moments passés ensemble autour de la danse. Les souvenirs des galas et de nos soirées dansantes resteront parmi les meilleurs moments de mon parcours à l'ENS. Je remercie également Auriane, Clara, Noah, Robin, et les indétronables Guillaume et Antoine pour leur amitié sincère et les bons moments de ces dernières années, ainsi que pour m'avoir permis de me surpasser au badminton. Je remercie enfin mes amies de longue date Cécile et Léonor, les moments passés avec vous sont toujours précieux.

Enfin un grand merci à ceux que je ne peux pas nommer car tout simplement trop nombreux, et qui m'ont apporté leur soutien et leur amitié à de nombreuses occasions.

Je souhaite enfin remercier ma famille, au premier rang desquels mes parents et ma petite sœur adorée unique et préférée, Laurine (peut-être future Dr elle-même qui sait !). Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études et de vous être intéressés encore et encore à mon sujet de recherche malgré mes explications parfois (souvent ?) obscures. Je sais que vous êtes fiers de moi et ça n'a pas de prix. Je remercie également toute ma famille étendue, mes oncles et tantes, cousins et cousines, et mes grands-parents, qui peuvent me voir aujourd'hui ou non. Votre amour et vos encouragements m'ont permis d'en arriver ici aujourd'hui.

Pour finir je terminerai par un immense merci à celui qui réussit l'exploit de faire partie de toutes les catégories précédentes à la fois, en plus de réussir l'exploit de me supporter au quotidien. Benjamin, merci pour ton amour et ton soutien inconditionnels. Grâce à toi, à tes encouragements et à tes bons petits plats, je suis arrivée au bout (presque !) de cette thèse. J'ai hâte de commencer ce nouveau chapitre de notre vie commune.

À notre futur,

Table des matières

Résumé	10
Summary	11
Liste des figures et tables	12
Liste des abréviations.....	14
Avant-propos	20
INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	23
I. Description du rétrovirus HTLV-1.....	25
A. Découverte et phylogénie.....	25
B. Epidémiologie et modes de transmission	28
C. Tropisme cellulaire.....	30
D. Structure et organisation génomique.....	30
1. Structure de la particule virale	30
2. Organisation génomique	31
E. Cycle viral	37
1. Entrée	37
2. Etapes précoces post-entrée	39
3. Etapes tardives.....	40
F. Transmission virale	42
1. Transmission par le virus libre	42
2. Transmission par contact cellule-cellule	43
a. Synapse virologique	43
b. Biofilm viral	46
c. Conduits cellulaires	48
3. Production d'exosomes	48
4. Dissémination par expansion clonale.....	50
G. Pathologies associées à HTLV-1 et lien avec la réponse immunitaire	52
1. Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL).....	53
a. Physiopathologie	53
b. Traitements	56

2.	Myélopathie associée à HTLV-1/Paraparésie spastique tropicale (HAM/TSP) ..	58
a.	Physiopathologie	58
b.	Traitements	60
3.	Autres pathologies.....	62

II. État de la réponse immunitaire dans l'infection à HTLV-1 et implication pour les pathologies..... 65

A.	Mise en place de la réponse lymphoïde	66
1.	Activation de lymphocytes T naïfs.....	66
a.	Présentation des antigènes par les molécules du CMH	66
b.	Les signaux nécessaires à l'activation d'un lymphocyte T naïf	68
2.	Les acteurs cellulaires de la réponse T.....	69
a.	Les lymphocytes T auxiliaires	69
b.	Les lymphocytes T cytotoxiques	73
c.	Les lymphocytes T régulateurs.....	73
B.	Etat de la réponse immunitaire adaptative dans l'infection à HTLV-1.....	75
1.	État de la réponse T cytotoxique	75
2.	État de la réponse T régulatrice.....	77
3.	Conclusion et questions en suspens	78
C.	Les cellules dendritiques dans la réponse immunitaire	80
1.	Sous-types de cellules dendritiques humaines	81
a.	Cellules dendritiques conventionnelles	83
b.	Cellules dendritiques plasmacytoïdes.....	85
c.	Cellules dendritiques dermales et de Langerhans.....	87
d.	Cellules dendritiques inflammatoires et dérivées de monocytes.....	89
2.	Maturation et rôle des cellules dendritiques dans l'immunité innée.....	90
a.	Internalisation des antigènes pour présentation.....	90
b.	Détection des signaux de danger	93
c.	Voies de signalisation induites lors de la maturation des DC	99
i.	Réponse induite par la voie des MAPK.....	101
ii.	Réponse NF-κB et production de cytokines pro inflammatoires.....	105
iii.	Réponse interféron et production de cytokines antivirales.....	108
d.	Expression de marqueurs de costimulation	111
e.	Acquisition des capacités de migration	113

f.	Changement de programme métabolique	114
3.	Comparaison de la réponse immunitaire induite par des cellules dendritiques immunogènes ou tolérogènes	117
D.	Détournement des fonctions des cellules dendritiques par les virus	122
E.	Modifications de la réponse immunitaire innée dans l'infection à HTLV-1	129
1.	Infection des cellules myéloïdes	129
2.	Altérations des fonctions des cellules myéloïdes	131
3.	Conclusion et questions en suspens	135
Problématique et objectifs de la thèse		136
RESULTATS		137
I.	Article en préparation.....	138
	Introduction.....	139
	Material and Methods	140
	Results.....	144
	Figure Legends.....	150
	References.....	181
II.	Résultats complémentaires	185
A.	Optimisation de la transduction par Tax de cellules dendritiques dérivées de monocytes et application à l'étude du flux autophagique.....	185
1.	Introduction	185
2.	Matériel et méthodes	188
3.	Résultats	192
4.	Conclusion et discussion	196
B.	Modifications phénotypiques induites par HTLV-1 dans les cellules dendritiques conventionnelles	198
1.	Introduction	198
2.	Matériel et méthodes	198
3.	Résultats	200
4.	Conclusion et discussion	203

DISCUSSION ET PERSPECTIVES	205
A. Discussion des résultats obtenus	206
B. Perspectives à court terme.....	213
ANNEXES.....	217
I. Revues.....	218
II. Communications orales et posters	218
Références bibliographiques	255

Résumé

Modulation de la fonctionnalité des cellules dendritiques humaines par le rétrovirus HTLV-1

Le virus HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus Type-1) est responsable d'une infection chronique le plus souvent asymptomatique, qui peut évoluer vers deux pathologies sévères : la leucémie/lymphome T de l'adulte, et la paraparésie spastique tropicale. Les mécanismes permettant cette chronicité et gouvernant la progression vers ces pathologies ne sont pas complètement élucidés.

De par leur rôle de sentinelles et de chefs d'orchestre de la réponse immune, les cellules dendritiques représentent une cible particulière du virus HTLV-1 pour échapper à cette réponse. Dans ce travail, nous avons analysé *in vitro* la fonctionnalité des cellules dendritiques dérivées de monocytes humains (MDDC) exposées à HTLV-1. Nous avons démontré que dans ces conditions, la réponse innée associée à la maturation des MDDC et à la production de cytokines est incomplète, malgré une capture virale importante. De plus, les MDDC exposées perdent la capacité de répondre à une restimulation. L'analyse phénotypique par cytométrie en flux et RNAseq montre une dérégulation de la réponse antivirale, ainsi que de certaines voies métaboliques spécifiques. L'absence de réponse des MDDC est indépendante de la capture virale ou de la production d'IL-10, et ne nécessite pas de contact direct entre les MDDC et les cellules productrices de particules virales de HTLV-1. Enfin, l'expression de la protéine virale Tax dans les MDDC modifie le flux autophagique, ce qui pourrait contribuer à leur défaut de maturation.

L'ensemble de nos résultats suggère que l'exposition à HTLV-1 dérégule spécifiquement certaines voies de signalisation des MDDC, induisant *in fine* un état de tolérance permettant au virus d'échapper à la réponse immunitaire innée.

Mots clés : Virus T-lymphotrope humain de type 1, Cellule dendritique, Maturation, Immunotolérance, RNAseq.

Summary

HTLV-1 Retrovirus Modulates the Functionality of Human Dendritic Cells

Infection by the Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) leads to a chronic and mostly asymptomatic infection that evolves in 5-10% of the infected individuals in one of two severe diseases: adult T-cell leukemia/lymphoma, or HTLV-1-associated myelopathy. The underlying mechanisms governing the maintenance of chronicity or progression towards one or the other disease are not fully described yet.

Dendritic cells (DC) are a subset of immune cells responsible for sensing infection and orchestrating the immune response. As so, dendritic cells can be targeted by HTLV-1 to escape this immune response. In this work, we analyzed *in vitro* the functionality of monocyte-derived DC (MDDC) exposed to HTLV-1. We showed that in contrast to other viruses used as controls, HTLV-1 exposure failed to induce the complete maturation of MDDC, despite an important viral capture. Moreover, HTLV-1-exposed MDDC showed a decreased ability to respond to a secondary stimulation. MDDC phenotypical analysis using flow cytometry and RNAseq highlighted a deregulation of the antiviral response as well as of certain metabolic pathways. The lack of responsiveness of MDDC was independent from viral particles capture, IL-10 production or direct tight contact with HTLV-1-producing cells. Expression of the viral protein Tax in MDDC also modulated the autophagic flux, potentially contributing to the maturation defect of MDDC.

Together, our results suggest a specific deregulation of MDDC signaling pathways after exposure to HTLV-1. This provides new insights on how interaction of HTLV-1 with DC jeopardize their functions to shift towards a tolerant environment favorable to the chronic infection.

Keywords: Human T-Lymphotropic virus type 1, Dendritic Cell, Maturation, Immunotolerance, RNAseq.

Liste des figures et tables

Figure 1. Phylogénie simplifiée des rétrovirus.....	27
Figure 2. Carte de la prévalence de HTLV-1, de son origine et de sa propagation.	29
Figure 3. Schéma de la particule virale de HTLV-1.	31
Figure 4. Schéma des séquences codantes du provirus de HTLV-1 et des ARNm produits après transcription.	32
Figure 5. Cycle viral de HTLV-1 en lymphocyte T CD4+.	38
Figure 6. Modèle de la sélection des clones HTLV-1 in vivo.....	40
Figure 7. Modes de transmission de HTLV-1.....	42
Figure 8. Images obtenues par microscopie confocale des trois modes de transmission de HTLV-1 par contact cellule-cellule.....	43
Figure 9. Description de la synapse virologique permettant la transmission de HTLV-1.....	45
Figure 10. Modèle de la formation et transmission du biofilm viral de HTLV-1 en lymphocyte T infecté.....	47
Figure 11. Description des conduits cellulaires permettant la transmission de HTLV-1.	49
Figure 12. Dissémination du virus HTLV-1 dans l'organisme au cours du temps.....	51
Figure 13. Résumé des différentes pathologies associées à l'infection par HTLV-1.	52
Figure 14. Cellules T CD4+ « en fleurs » caractéristiques de l'ATLL.....	54
Figure 15. Représentation schématique de l'évolution de l'oncogenèse induite par HTLV-1 au cours du temps.....	55
Figure 16. Carte des organes affectés par les pathologies associées à HTLV-1.....	61
Figure 17. Origine hématopoïétique des différentes cellules immunitaires.....	65
Figure 18. Présentation antigénique par les DC sur les molécules de CMH.	67
Figure 19. Les trois signaux nécessaires à l'activation d'un lymphocyte T naïf par une DC..	68
Figure 20. Bilan des réponses T induites en fonction du signal fourni par les DC.....	72
Figure 21. Bilan de l'état des réponses T cytotoxique et régulatrice chez les patients infectés par HTLV-1.....	79
Figure 22. Le rôle central des DC dans la réponse immunitaire.....	81
Figure 23. Localisation des populations de cellules dendritiques présentes chez l'humain. ...	85
Figure 24. Les différentes voies classiques de l'internalisation des antigènes.	92
Figure 25. Les différents TLR chez l'humain.	96
Figure 26. Caractéristiques de la maturation des cellules dendritiques.	100

Figure 27. Les voies de signalisation induites lors de la maturation des DC.....	101
Figure 28. Représentation simplifiée de la voie de signalisation MAPK dans les DC.....	104
Figure 29. Représentation simplifiée de la voie de signalisation NF- κ B dans les DC.	106
Figure 30. Représentation simplifiée de la signalisation IRF et IFN-I dans les DC.....	109
Figure 31. Description des points de contrôles cellulaire médiés par des ligands de costimulation ou de coinhibition.	112
Figure 32. Représentation schématique des voies métaboliques de phosphorylations oxydatives, glycolyse aérobie, et glycolyse anaérobie en lien avec la maturation des DC. ..	115
Figure 33. Description des caractéristiques de la tolérance immunitaire.....	121
Figure 34. Description du mécanisme d'autophagie.....	186
Figure 35. Efficacité de transduction des MDDC par des lentivecteurs codant Tax.	192
Figure 36. Expression des marqueurs de maturation des MDDC transduites par les différents lentivecteurs.	193
Figure 37. Exemple de western blot de caractérisation du flux autophagique.....	194
Figure 38. Paramètres de caractérisation du flux autophagique en cellules dendritiques dérivées de monocytes.	194
Figure 39. Analyse du flux autophagique dans des MDDC exprimant Tax.	195
Figure 40. Pureté des cDC après isolation par billes magnétiques.	201
Figure 41. Quantification de la capture des différentes sous-populations de cDC exposées aux lignées chroniquement infectées par HTLV-1.	201
Figure 42. Quantification de l'expression des marqueurs de maturation des différentes populations de cDC exposées aux lignées chroniquement infectées par HTLV-1.	203
Tableau 1. Marqueurs permettant la caractérisation des différentes populations de cellules dendritiques humaines.....	82
Tableau 2. Résumé de la susceptibilité des différentes sous-populations de cellules myéloïdes à l'infection par HTLV-1 ainsi que de leurs altérations de la réponse immunitaire.	134
Tableau 3. Plasmides utilisés pour la production de lentivecteurs.....	189

Les figures autres que les figures de résultats ont été réalisées à l'aide de BioRender.com et exportées sous licence permettant la publication.

Liste des abréviations

A

AHR = Aryl hydrocarbon receptor
AIM2 = Absent in melanoma 2
ALV = Avian Leukosis Virus
AMPK = Adenosine monophosphate-activated protein kinase
AP-1 = Activator protein 1
APC = Antigen Presenting Cells
ATF2 = Activating transcription factor 2
ATG = Autophagy related
ATLL = Adult T-cell Leukemia/Lymphoma
ATP = Adenosine triphosphate
AZT = Zidovudine

B

Bcl-6 = B-cell lymphoma 6
BCR = B-cell Receptor
BDCA = Blood dendritic cell antigen
bis-POM-PMEA = adefovir dipivoxil
BLV = Bovine Leukemia Virus
BTLA = B and T lymphocyte attenuator

C

CA = Capside
CADM1 = Cell Adhesion Molecule 1
CARD = Caspase activation and recruitment domains
CCL = CC Chemokine Ligand
CCR = CC Chemokine Receptor
CD = Cluster of Differentiation
cDC1/2 = Conventional Dendritic Cells Subtype 1/2
CDP = Common dendritic cells progenitor
cGAMP = Cyclic GMP-AMP
cGAS = Cyclic GMP-AMP synthase
CLEC9 α = C-type lectin receptor 9A
CLR = C-type lectin receptor
CMH-I/II = Complexe majeur d'histocompatibilité de type I/II
CRE = cAMP-responsive element
CREB = Cyclic AMP Response Element Binding protein
CTL = Cytotoxic T lymphocyte
CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
CXCL = C-X-C motif chemokine Ligand
CXCR = C-X-C motif chemokine Receptor

D

DAI = DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors
DAMP = Danger/Damage associated molecular patterns
DC = Cellules dendritiques / Dendritic Cells
DC-SIGN = DC-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin
DDIT4 = DNA-damage-inducible transcript 4 protein
DEG = Differentially Expressed Genes

E

EBV = Epstein Barr Virus
ELK = ETS like-1 protein
Env = Enveloppe
ENTV = Enzootic Nasal Tumor Virus
EpCAM = Epithelial cell adhesion molecule
ERK = Extracellular signal-Regulated Kinase,

F

Fc receptor = Récepteur à fragment constant d'immunoglobulines
FCS = Fetal calf serum
FeLV = Feline Leukemia Virus
FIV = Feline Immunodeficiency Virus
FoxP3 = Forkhead box P3

G

GaLV = Gibbon ape Leukemia Virus
GLUT1 = Glucose Transporter 1
GM-CSF = Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor
GMP-AMP = Guanosine monophosphate-Adénosine monophosphate
gp = glycoprotein

H

HAM/TSP = HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis
HBV = Hepatitis B Virus
HBZ = HTLV-1 bZIP factor
HCV = Hepatitis C Virus
HIV = Human Immunodeficiency Virus
HLA-DR = Human leukocyte antigen-DR
HPV = Human Papillomavirus
HSPGs = Heparin Sulfate Proteoglycans
HSV-1 = Herpes Simplex Virus 1
HTLV-1/4 = Human T-Lymphotropic Virus Type 1/4
HVEM = Herpes virus entry mediator

I

IAV = Influenza A Virus
ICAM-1 = Intercellular Adhesion Molecule 1
ICOS = Inducible T cell co-stimulator
ICOS-L = Inducible T cell co-stimulator ligand
ID-2 = Inhibitor of DNA binding 2
IDO-1 = Indoleamine 2,3-dioxygenase
IFI16 = γ -interferon-inducible protein 16
IFN = Interferon
I κ B = Inhibitor of NF- κ B
IKK = I κ B kinase
IL = Interleukin
IL-6ST = Interleukin 6 Cytokine Family Signal Transducer
IN = Intégrase
infDC = Inflammatory Dendritic Cells
IRF = Interferon Regulatory Factors
ISG = Interferon stimulated genes
ITAM/ITIM = Immunoreceptor tyrosine-based activation/inhibition motif

J

JAK = Just Another Kinase
JSRV = Jaagsiekte Sheep Retrovirus
JNK = c-JUN N-terminal kinase

K

KoRV = Koala Retrovirus

L

LASV = Lassa Virus
LC = Langerhans Cells
LFA-1 = Lymphocyte Function-associated Antigen 1
LGP-2 = Laboratory of Genetics and Physiology 2
lncRNA = long non-coding RNA
LPS = Lipopolysaccharide
LT = Lymphocyte T
LTRs = Long Terminal Repeats

M

MA = Matrice
MAPK = Mitogen-activated protein kinase
MAPKK/MEK = MAPK kinase
MAPKKK/MEKK = MAPKK kinase
MAVS = Mitochondrial antiviral-signaling protein

MDA-5 = Melanoma Differentiation-Associated protein 5
mDC = Myeloid Dendritic Cells, synonyme de cDC
MDDC = Monocyte-Derived Dendritic Cells
MEF2 = Myocyte enhancer factor-2
MEK = MAP/ERK kinase
MFI = Median Fluorescence Intensity
MKK = MAP kinase kinase
MMR = Macrophage mannose receptor
MMTV = Mouse Mammary Tumor virus
MOI = Multiplicity of Infection
MOPV = Mopeia Virus
MTOC = Microtubule-Organizing Center
MuLV = Murine Leukemia Virus
MyD88 = Myeloid differentiation primary response 88

N

NC = Nucléocapside
NEMO = NF- κ B Essential Modulator, synonyme de IKK γ
NFAT = Nuclear Factor of Activated T-cells
NF- κ B = Nuclear Factor- κ B
NIK = NF- κ B-inducing kinase
NK = Natural Killer lymphocyte
NLR = Nod-like Receptor
NLRP/NALP = NLR family pyrin domain containing
NOD = Nucleotide-binding oligomerization domain
NRP-1 = Neuropilin-1

O

ORF = Open Reading Frame

P

PAMP = PAMP associated molecular patterns
PBMC = Peripheral blood mononuclear cells
PD-1 = Programmed cell death 1
PD-L1/2 = Programmed cell death-ligand 1/2
pDC = Plasmacytoid Dendritic Cells
PFA = Paraformaldehyde
PI3K = Phosphatidylinositol 3-kinase
poly(I :C) = Polyinosinic:polycytidylic acid
PR = Protéase
PRR = Pattern Recognition Receptors
PVL = Proviral Load
PTLV-1/4 = Primate T-Lymphotropic Virus Type 1/4

PYD = Pyrin domain

R

R848 = Resiquimod

Rab15 = Ras-related protein 15

RAR α = Retinoic acid receptor α

RIG-I = Retinoic acid inducible gene-I

RIPK2 = Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2

RLR = RIG-I-like Receptor

ROR γ T = RAR-related orphan receptor gamma

ROS = Reactive Oxygen Species

RSV = Rous Sarcoma Virus

RT = Transcriptase inverse/Rétro transcriptase

RxRE = Rex Responsive Element

S

SAMHD1 = Sterile alpha motif and histidine-aspartate domain-containing protein 1

SEM = Standard Error of the Mean

SFV = Simian Foamy Virus

SHP = SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase

SIV = Simian Immunodeficiency Virus

sLex = sialyl Lewis X

SLR = Selective Autophagy Receptors

SQTSM-1/p62 = Sequestosome 1

SRE = Serum Response Element

STAT = Signal transducer and Activator of Transcription

STING = Stimulator of Interferon Genes

STLV-1/4 = Simian T-Lymphotropic Virus Type 1/4

SU = Sous-unité de surface de la protéine d'enveloppe

Syk = Spleen tyrosine protein kinase

V

VCAP-AMP-VECP = vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, prédnisone/doxorubicine, ranimustine, prédnisone/vindésine, étoposide, carboplatine, prédnisone

T

TAK1 = Tat-associated kinase

TBK1 = Tank-binding kinase 1

TCR = T-cell Receptor

T_{FH} = Follicular helper T Lymphocyte

TGF- β = Transforming Growth Factor β

T_H = Lymphocyte T auxiliaire (T helper lymphocyte)

TIM = T cell Ig domain and mucin domain

TIR = Toll/IL-1 receptor domain

TLR = Toll-like Receptor

TM = Sous-unité transmembranaire de la protéine d'enveloppe

TNF = Tumor Necrosis Factor

TRADD = Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein

TRAF = Tumor necrosis factor receptor-associated factors

TRAIL = Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand

Treg = Lymphocyte T régulateur

TRIF = TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β

V

VSV = Vesicular Stomatitis Virus

W

WAS = Wiskott-Aldrich Syndrome protein

WEHV = Walleye Epidermal Hyperplasia Virus

Z

ZIKV = Zika Virus

Avant-propos

Mes travaux de thèse ont débuté en septembre 2019 après avoir obtenu le double Master Biosciences délivré par l'École Normale Supérieure de Lyon (France) et le Master en Bioingénierie délivré par l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suisse). J'ai effectué mon stage de Master 2 au sein de l'équipe Oncogénèse Rétrovirale puis j'ai poursuivi ces travaux en thèse sous la direction du Dr Hélène Dutartre en bénéficiant du co-encadrement du Dr Chloé Journo, grâce à une bourse de thèse de l'ENS de Lyon. Pour ma quatrième année de thèse, j'ai bénéficié d'un financement d'ATER au département de Biologie de l'ENS de Lyon. J'ai ainsi continué mon activité de recherche en parallèle d'une activité d'enseignement correspondant à 192h annuelles. Au cours de cette année, j'ai assuré des enseignements très diversifiés, notamment en immunologie, microbiologie, bioinformatique, génomique à destination d'étudiants de L3 et M1.

L'équipe Oncogénèse Rétrovirale s'intéresse au rétrovirus oncogène HTLV-1, et développe plusieurs axes de recherche permettant de mieux comprendre les particularités de cette infection. Mon projet de thèse s'est inscrit dans la continuité de travaux précédents visant à étudier les modifications de la réponse immunitaire innée induites par HTLV-1, et m'a permis de continuer à travailler dans le domaine d'étude des interactions hôte-pathogène qui avait soutenu mes stages précédents. Des travaux précédents menés notamment dans l'équipe ont montré que l'infection chronique par HTLV-1 induisait des dysfonctionnements du système immunitaire, notamment des cellules dendritiques qui présentent des phénotypes et des fonctions altérées. L'infection par HTLV-1 permettrait ainsi d'inhiber la réponse immunitaire adaptative spécifique du virus.

Le cœur de mon projet a ainsi consisté à exposer des cellules dendritiques dérivées de monocytes primaires humains à des lignées de lymphocytes T humains chroniquement infectés par HTLV-1. J'ai mis en œuvre plusieurs méthodes pour analyser les modifications des cellules dendritiques exposées à HTLV-1, principalement une étude phénotypique par cytométrie en flux et une étude transcriptomique par RNAseq. Ce manuscrit de thèse présente donc le résultat de mes 4 années de travaux visant à étudier les altérations des cellules dendritiques humaines, et se structure de la façon suivante.

Dans un premier temps, l'introduction bibliographique présentera une revue non exhaustive de la littérature encadrant mon projet de thèse. Je commencerai par présenter le rétrovirus oncogène HTLV-1 ainsi que ses pathologies associées et leurs caractéristiques. Je discuterai également des mécanismes particuliers de sa dissémination et sa persistance. Je présenterai ensuite la réponse immunitaire humaine et les altérations de celle-ci observées au cours de l'infection à HTLV-1. Je détaillerai plus particulièrement la réponse des cellules dendritiques, ainsi que les procédés permettant leur activation et leurs fonctions effectrices, permettant de situer le cadre de ce travail.

Mes résultats de thèse principaux seront présentés sous la forme d'un article scientifique en préparation que je signe en premier auteur. Des résultats préliminaires de deux projets annexes seront présentés par la suite. Le premier porte sur l'optimisation d'une méthode de transduction des cellules dendritiques dérivées de monocytes par des lentivecteurs. Je présenterai également les résultats préliminaires d'application de ce système à l'étude des modifications du flux autophagique induites par HTLV-1 dans les cellules dendritiques. Le deuxième projet a pour but d'étendre à d'autres populations de cellules dendritiques primaires humaines l'analyse de l'exposition à HTLV-1.

Enfin la discussion de l'ensemble des mes résultats de thèse permettra de remettre mes principaux résultats en perspective de l'infection par HTLV-1 *in vivo* et de proposer un modèle de l'intégration de ces résultats dans la pathogenèse de HTLV-1.

Ma thèse a également été l'occasion de présenter mes travaux au cours de différents congrès nationaux et internationaux, bien que l'organisation et le déroulement de ceux-ci aient été fortement perturbés par la crise sanitaire liée au Covid-19. Les différents congrès auxquels j'ai eu l'occasion de participer ainsi que les posters présentés le cas échéant sont présentés en annexe.

Pour finir, j'ai eu l'opportunité d'écrire une revue discutant des facteurs de restriction associés à l'infection par HTLV-1. J'ai également participé à l'écriture d'une seconde revue discutant de l'infection par HTLV-1 au sein des cellules myéloïdes. Ces deux revues sont présentées en annexe de ce manuscrit.

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

I. Description du rétrovirus HTLV-1

A. Découverte et phylogénie

Le virus T-lymphotrope humain de type 1 (abrégé HTLV-1 pour *Human T-Lymphotropic virus type 1*) appartient à la famille des *Retroviridae* (nom usuel rétrovirus), et plus précisément à la sous-famille des *Orthoretrovirinae* et au genre des Deltarétrovirus. Les principaux rétrovirus sont présentés sur la **Figure 1**. Les rétrovirus se caractérisent par un cycle viral particulier au cours duquel le génome viral ARN est rétro transcrit en ADN complémentaire qui est intégré au génome de la cellule hôte. Le génome viral intégré est appelé provirus, et la mesure quantitative de l'intégration de ce provirus au sein d'un type cellulaire est appelée charge provirale (Manns et al., 2017). Nous reviendrons plus en détails sur le cycle viral de HTLV-1 au paragraphe I. E. Cycle viral.

HTLV-1, identifié pour la première fois en 1980 dans l'équipe de Robert Gallo, (Poiesz et al., 1980), fait partie des premiers rétrovirus humains identifiés, et provient du passage du singe à l'humain d'un virus STLV-1 (*Simian T-Lymphotropic virus type 1*) (Watanabe et al., 1985) il y a plusieurs dizaines de milliers d'années. STLV-1 infecte en effet plusieurs espèces de singes de l'Ancien Monde. Plusieurs transmissions enzootiques ont certainement eu lieu au cours des migrations ayant accompagné l'histoire humaine et sont à l'origine des différents sous-types de HTLV-1 observables aujourd'hui (présentés sur la **Figure 2**, Van Dooren et al., 2001; Vandamme et al., 1998).

HTLV-1 fait partie de la catégorie des rétrovirus oncogènes, une association qui était déjà connue pour d'autres espèces depuis plusieurs décennies et la découverte du virus du sarcome de Rous en 1911, un Alpharétrovirus responsable de sarcomes chez le poulet (pour revue voir Weiss & Vogt, 2011). Plusieurs rétrovirus oncogènes animaux ont par la suite été identifiés (présentés sur la **Figure 1**), dont les virus de la leucémie du gibbon (GaLV, pour *Gibbon Ape Leukemia Virus*) et le virus du sarcome du singe laineux (WMSV, *Woolly monkey sarcoma virus*) affectant les primates non-humains (Kawakami et al., 1972; Wolfe et al., 1971), amenant à suspecter l'existence de virus similaires chez l'humain (Gallagher & Gallo, 1975). HTLV-1 a quant à lui été isolé peu après à partir d'une lignée cellulaire T CD4+ dérivée du sang d'un patient présentant un lymphome T cutané (Poiesz et al., 1980). En 1982, Yoshida et al. ont démontré la présence de ce virus dans les lignées cellulaires MT-1, dérivée du sang d'un patient présentant une leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL pour *Adult T-cell Leukemia/Lymphoma*), ainsi que dans la lignée MT-2 obtenue par coculture de lymphocytes

sains avec des cellules ATLL (Miyoshi et al., 1981; Yoshida et al., 1982). Cette étude a également démontré la présence d'ADN proviral dans des lymphocytes primaires de plusieurs patients ATLL, appuyant l'association de HTLV-1 avec cette maladie et fournissant une première indication de sa capacité de transformation (Yoshida et al., 1982). HTLV-1 est donc ainsi le premier, et pour l'instant le seul rétrovirus oncogène humain à avoir été mis en évidence. Nous reviendrons plus en détail sur cette leucémie ainsi que sur les autres pathologies associées à HTLV-1, dont la myélopathie associée à HTLV-1/Paraparésie spastique tropicale (HAM/TSP, pour *HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis*) dans le paragraphe I. G. Pathologies liées à HTLV-1.

D'autres virus HTLV-2 à -4 ainsi que les virus simiens apparentés STLV-2 à -4 ont été ensuite mis en évidence (**Figure 1**). HTLV-2, découvert peu après HTLV-1, est responsable d'une infection chronique et serait associé à différentes maladies neurologiques (Araujo & Hall, 2004; Kalyanaraman et al., 1982). HTLV-3 et HTLV-4 ont quant à eux été identifiés en 2005 en Afrique et sont également responsables d'une infection chronique (Mahieux & Gessain, 2011). Ils sont cependant beaucoup moins décrits et n'ont pour l'instant pas été associés à des pathologies (LeBreton et al., 2014; Mahieux & Gessain, 2011).

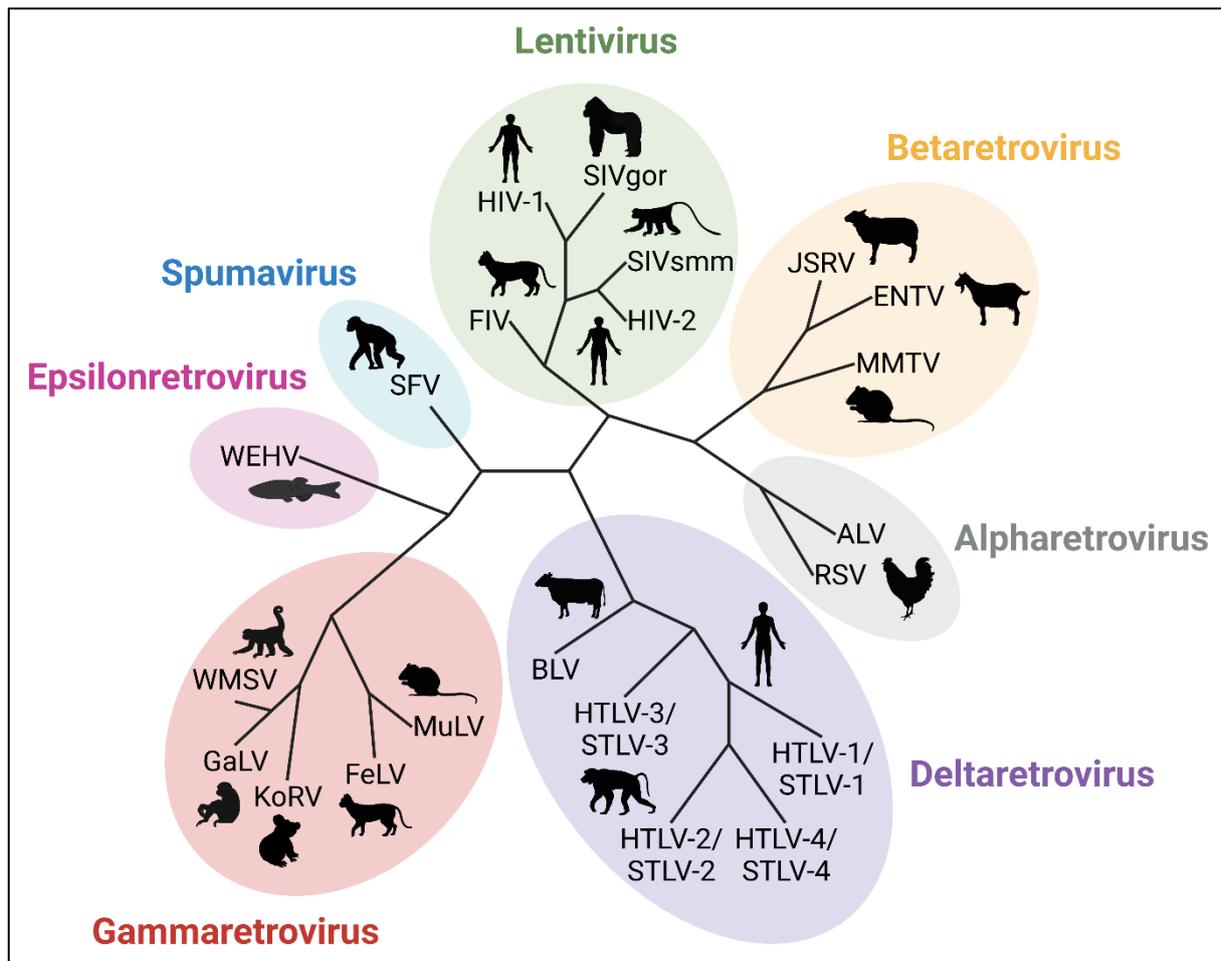


Figure 1. Phylogénie simplifiée des rétrovirus.

Au sein des rétrovirus, HTLV-1 appartient au genre des Deltaretrovirus, au même titre que BLV (Virus de la leucose bovine, ou *Bovine Leukemia Virus*) et que les différents PTLV-1 à -4 (*Primate T-Lymphotropic virus*) qui regroupent les virus T-lymphotropes simiens ainsi que les virus apparentés chez l'humain. HTLV-1 est le seul rétrovirus oncogène humain décrit mais d'autres rétrovirus oncogènes existent chez différents animaux, tels que ALV (Virus du sarcome aviaire, ou *Avian Leukosis Virus*) et RSV (virus du sarcome de Rous, ou *Rous Sarcoma Virus*) affectant le poulet, BLV, ENTV (Virus enzootique de l'adénocarcinome nasal, ou *Enzootic Nasal Tumor Virus*) et JSRV (Rétrovirus jaagsiekte du mouton, ou *Jaagsiekte Sheep Retrovirus*) affectant les bovins et petits ruminants d'élevage, ou GaLV et WMSV affectant les primates non-humains.

Autres abréviations utilisées : HIV/SIV/FIV (Virus de l'immunodéficience humaine/simienne/féline, ou *Human/Simian/Feline Immunodeficiency Virus*) ; MMTV (Virus de la tumeur mammaire de la souris, ou *Mouse Mammary Tumor virus*) ; SFV (Virus spumeux simien, ou *Simian Foamy Virus*) ; WEHV (Virus de l'hyperplasie épidermique du sandre, ou *Walleye Epidermal Hyperplasia Virus*) ; MuLV/FelLV (Virus de la leucémie murine/féline, ou *Murine/Feline Leukemia Virus*) ; KoRV (Rétrovirus du koala, ou *Koala Retrovirus*).

Représentation schématique inspirée de Coffin et al., 2021, ICTV Virus Taxonomy Profile: *Retroviridae* 2021.

B. Epidémiologie et modes de transmission

Le nombre de personnes infectées par HTLV-1 est généralement estimé entre 5 et 10 millions dans le monde mais ces chiffres sont très probablement sous-estimés du fait de la difficulté de diagnostic et de la répartition géographique très hétérogène à la surface du globe présentée dans la **Figure 2** (Gessain & Cassar, 2012). HTLV-1 présente ainsi des foyers d'endémicité au Japon, en Afrique subsaharienne, en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, au Moyen-Orient, et enfin en Océanie (pour revue voir Afonso et al., 2019).

Il existe trois modes de transmission du virus HTLV-1 : par voie sexuelle, sanguine ou de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement prolongé. La réduction de l'incidence de HTLV-1 passe donc par des mesures ciblant ces différentes voies de transmission (World Health Organization, 2021). Ainsi dans de nombreux pays le dépistage de HTLV-1 lors des transfusions sanguines a permis de diminuer sa transmission (E. L. Murphy, 2016). En France le dépistage de HTLV-1 lors des dons du sang est systématique pour les nouveaux donneurs depuis 1991.

Le risque de transmission de HTLV-1 de la mère à l'enfant augmente avec la durée de l'allaitement, et est considéré comme élevé au-delà de 12 mois (Paiva et al., 2018). Cependant, les contraintes économiques présentes dans les pays en voie de développement ne permettent souvent pas aux familles de disposer d'une alternative à l'allaitement maternel. Pour cibler la transmission de la mère à l'enfant le Japon propose une analyse sérologique systématique de la mère afin de proposer des alternatives à l'allaitement naturel en cas de résultat positif, mais c'est un des rares pays à le faire en raison du prix de telles campagnes (Kowada, 2023).

Enfin la réduction de l'incidence de HTLV-1 passe aussi par la sensibilisation du grand public, avec des campagnes d'ampleur différente suivant les pays (campagnes importantes au Brésil et au Japon). En France métropolitaine, HTLV-1 demeure peu connu du grand public et même des médecins malgré la présence du virus sur le territoire, en particulier dans les départements et régions d'outre-mer ainsi qu'au sein des populations issues de l'immigration de zones d'endémicité.

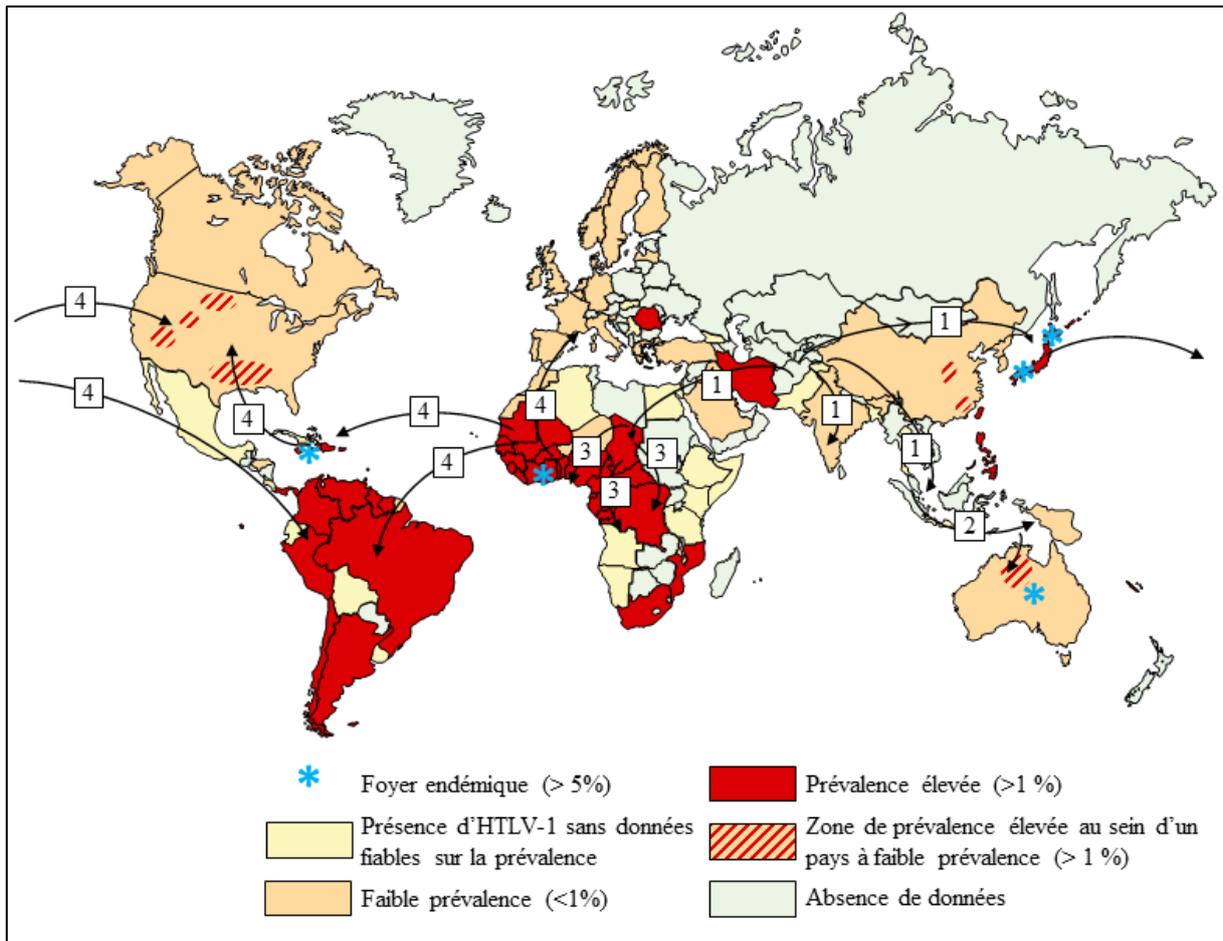


Figure 2. Carte de la prévalence de HTLV-1, de son origine et de sa propagation.

Les couleurs indiquent la prévalence de HTLV-1 à l'échelle d'un pays, sachant qu'à l'intérieur d'un pays l'infection à HTLV-1 peut être limitée à certains groupes ou à une zone géographique restreinte. Les flèches numérotées indiquent les mouvements de populations associés à la transmission interspécies. Les premiers PTLV seraient originaires de primates africains ayant migré en Asie centrale où STLV-1 serait apparu (1) puis se serait ensuite répandu et transmis à l'humain dans toute l'Asie et en Afrique. Le passage du singe à l'humain en Indonésie chez des populations ayant ensuite migré en Mélanésie a donné naissance au sous-type HTLV-1c (2). En Afrique, HTLV-1 a continué de produire plusieurs transmissions à l'humain à l'origine des sous-types 1a, 1b, 1d, 1e, 1f et 1g (3). Enfin, des migrations humaines plus récentes liées au commerce triangulaire, aux colonisations et à la mobilité contemporaine ont permis l'introduction du HTLV-1a dans le Nouveau Monde, en Europe, et à plus large échelle (4). À noter que la transmission interspécies est également toujours en cours en Afrique centrale.

Carte établie à partir des données de Afonso et al., 2019; European Centre for Disease Prevention and Control. et al., 2015; Gessain and Cassar, 2012; Van Dooren et al., 2001; Verdonck et al., 2007.

C. Tropisme cellulaire

In vivo, les cibles principales du virus sont les lymphocytes T CD4⁺ (Richardson et al., 1997). Cependant, d'autres types cellulaires peuvent également être infectés, tels que les monocytes, les cellules dendritiques, les neutrophiles ou les cellules épithéliales, qui ont été mis en évidence comme infectés *in vivo* (de Castro-Amarante et al., 2015; Furuta et al., 2017; Macatonia et al., 1992; Nascimento et al., 2011). Une faible proportion de la charge provirale se retrouve également dans les lymphocytes T CD8⁺ dits cytotoxiques (Nagai et al., 2001).

Une étude récente a démontré l'infection par HTLV-1 de cellules souches hématopoïétiques en démontrant la présence des mêmes sites d'intégration entre différentes populations cellulaires (lymphocytes T, B, monocytes et neutrophiles) et à différents temps d'étude, indiquant que les cellules souches hématopoïétiques, dont la différenciation est à l'origine des différentes populations de cellules sanguines, contribuent à la persistance du virus *in vivo* (Furuta et al., 2017). Ainsi, pour ces populations cellulaires issues de l'hématopoïèse, il peut être difficile de déterminer si le provirus intégré provient d'une infection *de novo* de la cellule différenciée, ou bien d'une infection de son progéniteur avant différenciation.

D. Structure et organisation génomique

1. Structure de la particule virale

HTLV-1 est un virus enveloppé de 80-100 nm de diamètre. La particule virale, ou virion présenté en **Figure 3**, contient deux molécules d'ARN de polarité positive identiques recouverts de la protéine de nucléocapside (NC) et associées aux enzymes virales (transcriptase inverse, intégrase et protéase). La protéine de capsid (CA) s'auto assemble pour former la capsid autour de cet ensemble. La capsid est recouverte de l'enveloppe constituée d'une bicouche lipidique dérivée de la membrane de la cellule hôte, et la protéine de matrice (MA) recouvre la membrane interne de l'enveloppe. Enfin, les glycoprotéines d'enveloppe (SU pour le domaine de surface et TM pour le domaine transmembranaire) sont enchâssées dans la bicouche lipidique. La structure tridimensionnelle de la particule virale de HTLV-1 est encore l'objet de nombreuses interrogations. Une piste de réponse est apportée par l'étude de Cao et al. qui ont étudié par électro-tomographie des particules virales libres produites par une lignée T CD4⁺ chroniquement infectée par HTLV-1 (Cao et al., 2015). La capsid de HTLV-1 serait ainsi de forme polyédrique, au contraire de la capsid conique de HIV-1, mais ces résultats doivent être

pris avec précaution dans l'attente de nouvelles études (Cao et al., 2015). En particulier, Cao et al. ont utilisé pour leur étude des particules virales purifiées à partir du surnageant de culture, mais de nombreuses études indiquent que la particule virale libre de HTLV-1 ne serait pas la structure responsable de l'infectiosité (pour revue voir Gross & Thoma-Kress, 2016). Nous discuterons plus en détails de la transmission de HTLV-1 dans le paragraphe I. F. Transmission virale.

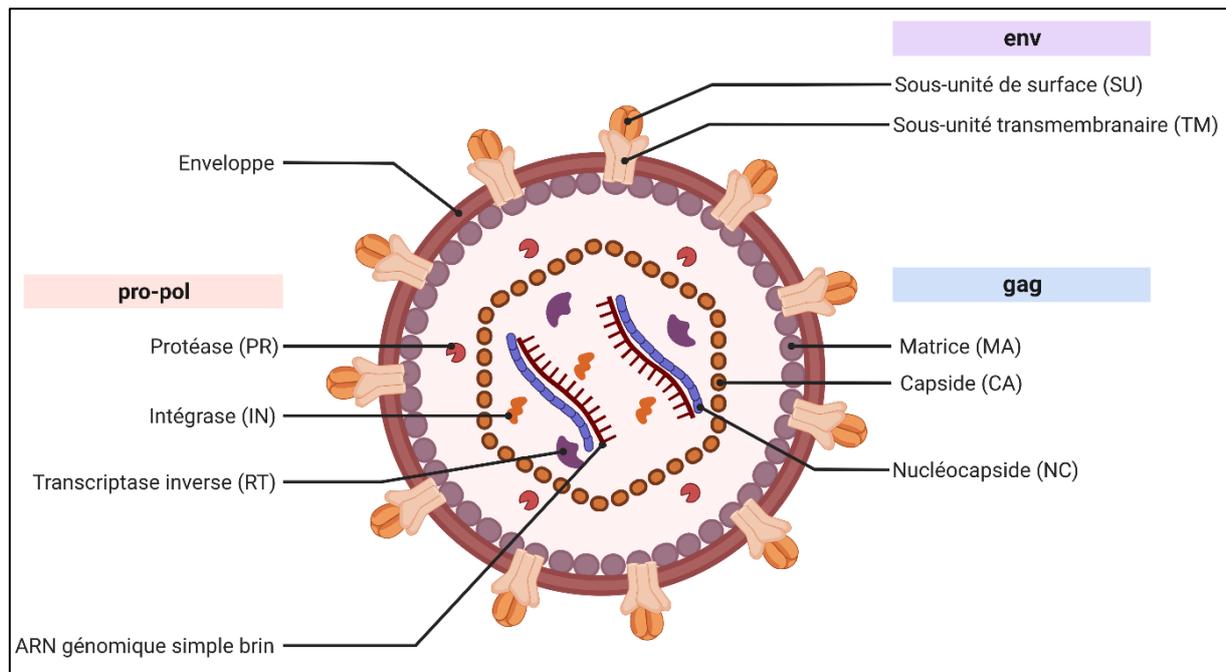


Figure 3. Schéma de la particule virale de HTLV-1.

La particule virale de HTLV-1 contient deux molécules d'ARN viral enchâssées dans la protéine de nucléocapside et associées aux protéines virales transcriptase inverse, protéase et intégrase. Ce complexe est compris dans un ensemble formé des protéines de capsid (CA) puis de matrice (MA). La particule virale est ensuite enveloppée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule infectée dans laquelle sont insérées les protéines d'enveloppe SU et TM (pour domaine de surface ou domaine transmembranaire). Représentation schématique inspirée de Verdonck et al., 2007.

2. Organisation génomique

Le provirus est la forme du virus intégré dans le génome de la cellule hôte. Malgré la relative petite taille de son génome (9 kb), HTLV-1 comporte de nombreuses protéines structurales, enzymatiques, régulatrices et auxiliaires, dont la transcription est permise par plusieurs épissages alternatifs ainsi que par le codage sur le brin antisens (pour revue voir Boxus & Willems, 2009; J. L. Martin et al., 2016; Verdonck et al., 2007). Une représentation simplifiée des séquences codantes du génome de HTLV-1 est présentée dans la Figure 4. Le provirus est

constitué de séquences codant les protéines structurales et enzymatiques Gag, Pol, Pro et Env communes aux rétrovirus, ainsi que d'une région pX unique au génome des virus PTLV, codant les protéines régulatrices et auxiliaires. Le génome codant est flanqué de deux régions LTRs (Régions terminales répétées ou *Long Terminal Repeats*) qui contiennent les séquences promotrices de la transcription, dont des sites de fixation du facteur de transcription CREB (Protéine se fixant à l'élément de réponse à l'AMP cyclique ou *Cyclic AMP Response Element Binding protein*), ainsi que des séquences de fixation du transactivateur viral Tax permettant de renforcer la transcription des gènes viraux (pour revue voir Kashanchi & Brady, 2005).

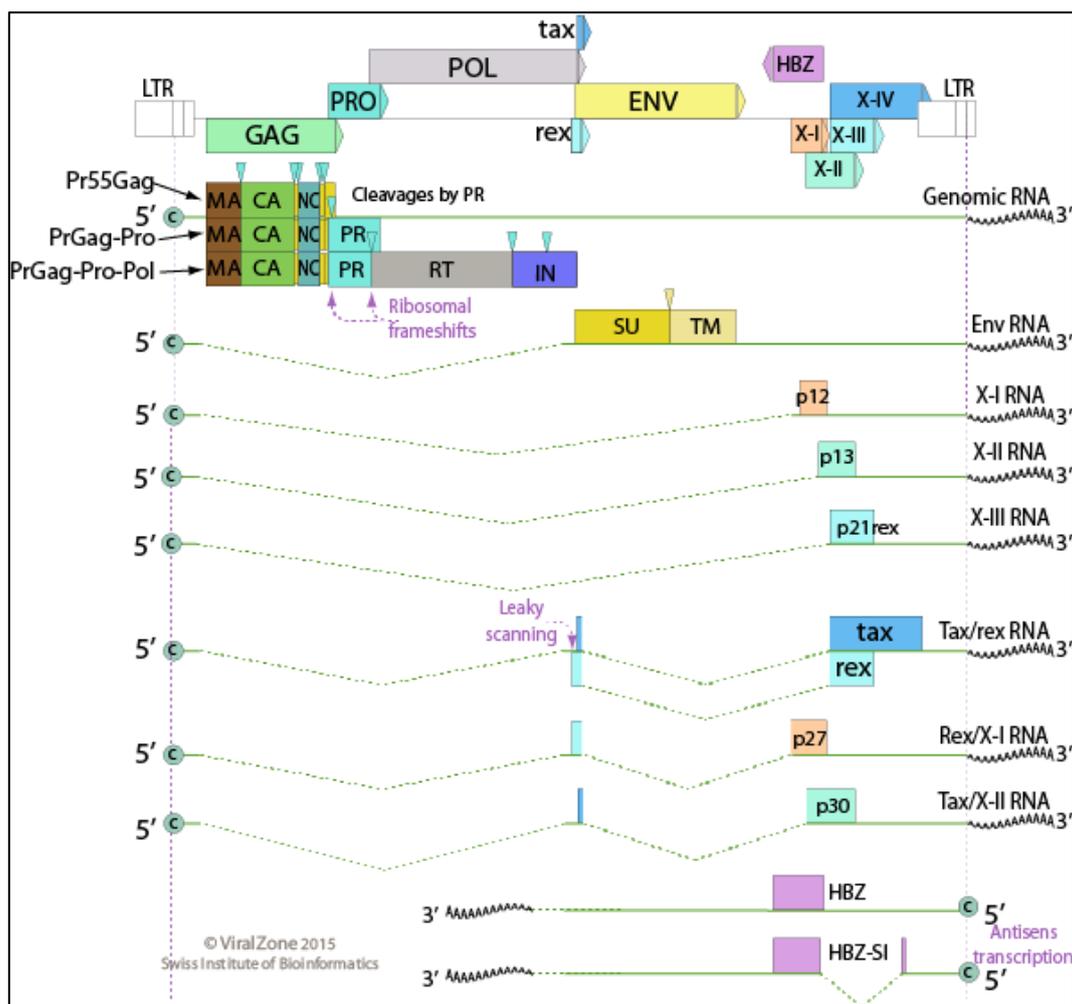


Figure 4. Schéma des séquences codantes du provirus de HTLV-1 et des ARNm produits après transcription.

Le génome de HTLV-1 est flanqué de deux régions promotrices (LTRs). La transcription sens à partir du LTR 5' est à l'origine de la production de plusieurs transcrits, permettant la production des protéines structurales (MA, CA, NC, SU, TM), de la protéase, la transcriptase inverse, l'intégrase, et des protéines régulatrices et auxiliaires Tax, Rex, p12, p13 et p30. La transcription antisens à partir du LTR 3' permet l'expression de la protéine régulatrice HBZ. Image issue de ViralZone, *Primate T-Lymphotropic Virus 1* ~ ViralZone, n.d.

Gag :

Cette région code pour une grande polyprotéine qui est clivée par la protéase virale pour former les protéines structurales matrice p19 (MA), capsid p24 (CA), et nucléocapsid p15 (NC).

Pro, Pol :

Cette région code pour des protéines enzymatiques nécessaires au cycle viral : la protéase p14 (PR), la transcriptase inverse p95 (RT) et l'intégrase (IN). Ces protéines sont également présentes dans la particule virale et délivrées au moment de l'entrée dans la cellule cible.

Env :

Cette région code pour les protéines membranaires présentes à la surface de la particule virale. Ces protéines comprennent deux sous-unités, la sous-unité de surface gp46 (SU) et la sous-unité transmembranaire gp21 (TM). L'ARN codant pour la glycoprotéine d'enveloppe est traduit sous la forme d'un précurseur polyprotéique qui est ensuite clivée par des protéases cellulaires présentes au niveau du Golgi pour former les deux sous-unités.

pX :

Cette région spécifique aux PTLV est située en 3' du génome contient les ORFs (Cadre ouvert de lecture, ou *Open Reading Frame*) correspondant aux protéines régulatrices et auxiliaires. Ces protéines ont de nombreuses fonctions dans le cycle viral, l'oncogénèse associée à HTLV-1, ou dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte (pour bilan voir [Figure 4](#)). Dans ce paragraphe, nous présenterons de façon succincte les fonctions de ces protéines associées au cycle viral, puis nous détaillerons leurs interférences avec la réponse immunitaire de l'hôte plus bas dans ce manuscrit (au cours des sections II. A. et D. Etat de la réponse immunitaire dans l'infection à HTLV-1).

On retrouve dans la région pX les ORFs correspondant aux protéines Tax, Rex, p12 (qui est à l'origine de la protéine p8 par clivage), p13, et p30. Le cas de la protéine HBZ (HTLV-1 bZIP factor) est particulier puisque cette protéine est traduite à partir de transcrits antisens épissés ou non, produits à partir du promoteur LTR en 3' (Gaudray et al., 2002).

Tax (ou p40) est connue comme étant l'oncoprotéine majeure de HTLV-1, et a de nombreuses fonctions. Tax permet tout d'abord la transactivation du génome viral via le recrutement de facteurs CREB sur les LTRs proviraux (Sodroski et al., 1984). D'autre part, Tax perturbe de

nombreuses voies cellulaires : elle active entre autres les voies de signalisation cellulaires NF- κ B (Facteur kappa-B nucléaire, ou *Nuclear Factor- κ B*) (Chan & Greene, 2012; Chevalier et al., 2012; Zhi et al., 2011) et IRF3 et 4 (Facteurs de régulation des interférons, ou *Interferon Regulatory Factors*) (Suzuki et al., 2010), qui seront présentées plus largement dans les sections suivantes de ce manuscrit. Tax interagit également avec des régulateurs du cycle cellulaire et des voies d'apoptose ainsi qu'avec la machinerie de réparation de l'ADN (Chevalier et al., 2012; Marriott & Semmes, 2005; Nicot, 2015; Tripp et al., 2005; Zhi et al., 2011).

Les propriétés oncogènes de Tax ont été démontrés *in vivo* puisque l'expression transgénique de Tax dans des thymocytes de souris est suffisante pour induire, après une période de latence, des leucémies ou lymphomes présentant des fortes ressemblances cliniques avec l'ATLL (Grossman et al., 1995; Hasegawa et al., 2006). De façon intéressante, l'expression ectopique de Tax dans des drosophiles transgéniques induit un phénotype de transformation des ommatidies ainsi que la prolifération des hémocytes circulants, ce qui en fait un modèle d'étude *in vitro* pertinent pour l'oncogenèse induite par Tax (Shirinian et al., 2015). D'autres études chez l'humain suggèrent cependant que Tax ne serait pas suffisante pour la transformation de lymphocytes T primaires, et l'ensemble des transcrits ou protéines virales serait nécessaire (Bellon et al., 2010; N. Yamamoto et al., 1982).

HBZ est l'autre protéine majeure impliquée dans le processus d'oncogenèse. Tax et HBZ contribuent toutes les deux à la persistance du virus dans l'organisme, ainsi qu'à l'expression des gènes viraux et à l'oncogenèse (Bangham, 2023; Vandermeulen et al., 2021). Ainsi, la suppression de l'expression de HBZ par des protéines à doigts de zinc (ZFP ou *Zinc Finger Proteins*) permet de diminuer la viabilité et la prolifération de lignées cellulaires dérivées de lymphocytes leucémiques d'un patient ATLL, indiquant l'effet pro tumoral de HBZ (Scott et al., 2023).

Tax et HBZ peuvent cependant avoir des rôles antagonistes, comme cela a pu être montré pour l'activation de la voie NF- κ B. HBZ induit ainsi la dégradation de p65, le facteur de transcription de la voie NF- κ B (Zhao et al., 2009). Dans le modèle de drosophiles transgéniques, la surexpression de HBZ prévient l'activation de la voie NF- κ B induite par Tax (Akkouche et al., 2021). Ainsi, l'expression de HBZ permettrait de contrebalancer l'hyperactivation de la voie NF- κ B par Tax et donc de limiter la sénescence induite par NF- κ B (Zhi et al., 2011).

Rex (ou p27) possède un domaine de liaison à l'ARN et permet l'épissage et le transport des ARN messagers (ARNm) dans le cytoplasme. Rex cible spécifiquement les ARNm viraux de HTLV-1 puisque ceux-ci portent un motif RxRE (Elément de réponse à Rex, ou *Rex Responsive Element*) sur lequel Rex se fixe pour induire leur export (Gröne et al., 1994, pour revue voir Baydoun et al., 2008). Au cours des premiers cycles de transcription qui suivent la primo-infection, Rex permet l'export des ARNm doublement épissés codant pour les protéines régulatrices de la région pX. Plus tardivement, Rex réduit l'épissage des ARNm aux formes non (Gag-Pro-Pol et ARN génomique) ou simplement épissées (Env) permettant l'expression des protéines structurales et l'encapsidation du génome viral dans les nouveaux virions en formation (Hidaka et al., 1988; J. L. Martin et al., 2016). Des études plus récentes montrent que la régulation de l'export des ARNm viraux serait cependant plus complexe, avec notamment l'identification de différentes isoformes de Rex exprimées différemment au cours de l'infection (Rende et al., 2015).

p12 induit le recrutement de la machinerie de transcription cellulaire au niveau des LTRs viraux, favorisant ainsi la réplication virale. p12, et son produit de clivage p8, contribuent également à l'induction de la prolifération de la cellule infectée (pour revue voir Bai & Nicot, 2012). p12 stimule la voie d'activation et de prolifération des lymphocytes T induite par les facteurs de transcription de la famille NFAT (facteur nucléaire des lymphocytes T activés, ou *Nuclear Factor of Activated T-cells*) (Nicot et al., 2001). Enfin, p8 et p12 permettent également l'activation de STAT5 (Transducteur de signal et activateur de la transcription 5, ou *Signal transducer and Activator of Transcription 5*) qui contribue également à la prolifération cellulaire (Bai & Nicot, 2012).

p30 est une protéine nucléaire et permet également de réguler la transcription virale en modulant l'interaction entre Tax et la machinerie de transcription cellulaire, résultant en l'inhibition de la transcription en 5' et l'établissement de la latence virale (Baydoun et al., 2008, pour revue voir Bai & Nicot, 2012). p30 régule également des gènes cellulaires impliqués dans la régulation du cycle cellulaire des lymphocytes T (pour revue voir Bai & Nicot, 2012).

p13 localise à la membrane des mitochondries où elle perturbe la polarisation membranaire et augmente la génération de ROS (Espèces réactives de l'oxygène, ou *Reactive Oxygen Species*, Silic-Benussi et al., 2009). p13 a été montrée comme ayant également une activité pro

apoptotique, qui permet donc de limiter la prolifération des cellules infectées et balance ainsi la prolifération induite par les autres protéines virales, cette balance étant cruciale pour le maintien de l'infection chronique (Hiraragi et al., 2005). Enfin, en présence de Tax, p13 est ubiquitinyllée ce qui provoque sa translocation nucléaire et lui permet d'une part d'inhiber l'activité transactivatrice de Tax, mais aussi d'inhiber l'export des ARNm de Tax et Rex, limitant ainsi leur expression (Bai & Nicot, 2012).

Expression des protéines Tax et HBZ dans les cellules infectées :

L'expression de Tax et de HBZ dans des cellules infectées dérivées de lymphocytes T CD4+ issus d'individus infectés par HTLV-1 est transitoire, sous la forme de pics étant plus importants en fréquence et durée pour HBZ que pour Tax (Billman et al., 2017; Mahgoub et al., 2018). Des études *in vitro* sur des cellules isolées de patients HTLV-1 ont montré que l'induction de pics de réactivation du brin sens du provirus peut se produire suite à un stress cellulaire tel que la privation en glucose, (Bangham, 2023; Billman et al., 2017; Kulkarni et al., 2018; Mahgoub et al., 2018). Ces résultats ont été confirmés par le suivi en temps réel d'une culture de lymphocytes T CD4+ exprimant Tax mais cela reste à démontrer *in vivo* (Bangham, 2023; Ramanayake et al., 2022).

Chez des patients ATLL on ne retrouve en général pas d'expression de Tax, du fait d'une extinction de la transcription du brin sens de l'ADN, et ce malgré la présence de cellules leucémiques, ce qui indiquerait que Tax ne serait pas nécessaire à la persistance et à la prolifération des lymphocytes transformés (Giam & Semmes, 2016; Watanabe, 2017). HBZ en revanche est transcrit dans les cellules leucémiques et contribuerait donc à la prolifération des cellules transformées (Satou et al., 2006).

E. Cycle viral

Une partie importante des étapes du cycle viral de HTLV-1 n'est pas complètement décrite (notamment la séquence des événements de décapsidation et de transcription inverse, d'import nucléaire, et les mécanismes d'encapsidation), et sont présentées par analogie avec le cycle viral de HIV-1, un autre rétrovirus pour lequel de nombreuses études sont disponibles. Ce cycle viral est présenté dans la **Figure 5**, et les étapes non élucidées sont indiquées par un point d'interrogation. Les étapes du cycle de réplication du virus avant l'intégration du provirus sont appelées étapes précoces, par opposition aux étapes tardives liées à l'expression du provirus intégré (pour revue voir J. L. Martin et al., 2016).

1. Entrée

Le cycle viral démarre par l'attachement de la particule virale à la cellule cible, ce qui se fait via la reconnaissance spécifique de la protéine de membrane SU et du récepteur cellulaire (**Figure 5**). Dans le cas de HTLV-1, la particule virale est transmise par contact cellule-cellule plutôt que par dissémination du virus libre, ce que nous détaillerons à la section I. F. Transmission virale. Trois récepteurs cellulaires différents ont été identifiés pour HTLV-1 : GLUT1 (Transporteur de Glucose 1, ou *Glucose Transporter 1*), NRP-1 (Neuropiline-1 ou *Neuropilin-1*, aussi connue sous le nom BDCA4 pour Antigène des cellules dendritiques sanguines 4, ou *Blood dendritic cell antigen 4*) et les récepteurs HSPGs (Protéoglycans à héparane sulfate, ou *Heparin Sulfate Proteoglycans*), dont l'expression est retrouvée sur de nombreux types cellulaires (Jones et al., 2005; Lambert et al., 2009; Manel et al., 2003). En plus de ces récepteurs, la lectine de surface DC-SIGN (Non-intégrine spécifique des DC liant la molécule d'adhésion intercellulaire 3 ou *DC-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin*) a été identifiée comme étant un récepteur d'entrée important dans les cellules dendritiques, en collaboration avec GLUT1 (Ceccaldi et al., 2006; Jain et al., 2009).

La sous-unité SU de la particule virale de HTLV-1 se fixe dans un premier temps aux récepteurs HSPG, permettant le rapprochement de NRP-1 ce qui enclenche un changement conformationnel de SU. Le changement conformationnel de SU permet tout d'abord une meilleure fixation au récepteur ainsi que la concentration de particules virales à la surface de la cellule (pour revue voir Jones et al., 2011). Cela permet également l'exposition du domaine TM et son interaction avec GLUT1 ce qui permet d'initier la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique de la cellule cible (Lambert et al., 2009).

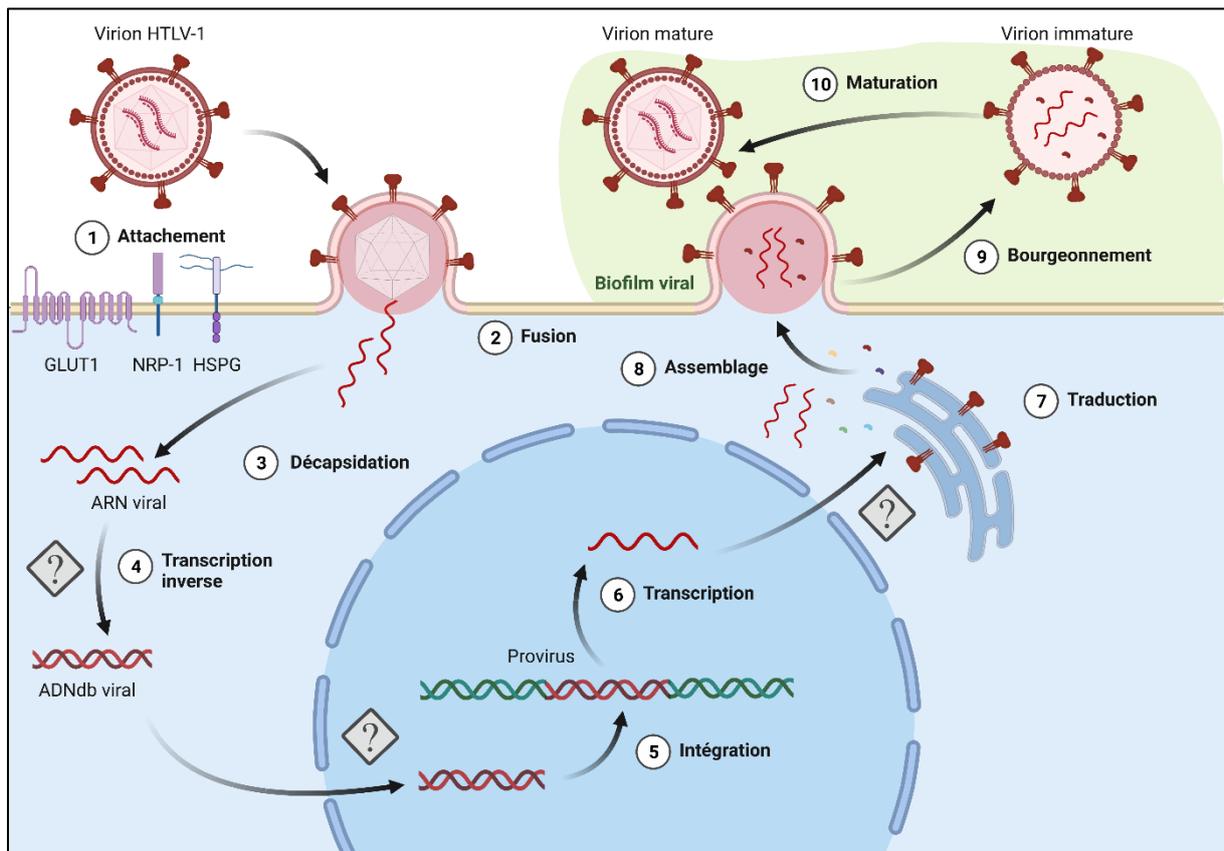


Figure 5. Cycle viral de HTLV-1 en lymphocyte T CD4+.

Notre connaissance du cycle de répllication de HTLV-1 demeure parcellaire et certaines étapes, indiquées par des points d'interrogation, sont basées sur notre connaissance du cycle viral de HIV-1, un autre rétrovirus. La liaison de HTLV-1 à ses récepteurs cellulaires (1) permet des changements conformationnels aboutissant à la fusion du virion avec la membrane plasmique (2). Les deux copies du génome ARN sont libérées dans le cytoplasme (3) et converties en ADN double brin par la transcriptase inverse contenue dans la particule virale. La séquence exacte des événements de la décapsidation à la transcription inverse reste à élucider, tout comme les mécanismes permettant l'import nucléaire de l'ADN double brin. L'ADN viral est alors intégré sous forme de provirus dans le génome de la cellule hôte par l'intégrase virale (5). Les étapes tardives du cycle viral reposent alors sur la transcription du provirus (6) permettant la production d'ARN messagers épissés et traduits en protéines (7). Les nouvelles particules virales sont formées par assemblage des ARN et des protéines virales (8) puis bourgeonnent hors de la cellule hôte (9). Ces virions immatures sont ensuite maturés par l'action de la protéase virale (10). Adapté de Carcone et al., 2022.

2. Etapes précoces post-entrée

Après fusion membranaire, la capsid virale contenant l'ARN viral et les protéines transcriptase inverse, intégrase et protéase est libérée dans le cytoplasme (**Figure 5**). Les deux copies du génome ARN sont alors rétro transcrites en ADN double brin par la transcriptase inverse. Au contraire de HIV-1, pour lequel la concomitance des événements de décapsidation à la transcription inverse est connue, des études chez HTLV-1 sont nécessaires pour déterminer si la transcription inverse se fait ou non en parallèle de la décapsidation, et si l'intégrase de HTLV-1 peut interagir avec la transcriptase inverse dès les premières étapes de rétrotranscription. Des événements de recombinaison nécessitant l'infection d'une cellule par plusieurs virions pourraient avoir lieu durant la transcription inverse du génome de HTLV-1 et ces recombinaisons seraient à l'origine de l'émergence des souches de HTLV-1 nord-africaines (Desrames et al., 2014).

Le complexe de pré intégration, contenant l'ADN double brin ainsi que l'intégrase, est alors importé dans le noyau cellulaire selon un mécanisme non élucidé, puis l'ADN double brin est intégré au génome cellulaire pour former le provirus (**Figure 5**). On appelle clone un ensemble de cellules sœurs possédant le même site d'intégration du provirus, et donc issues de la division clonale d'une cellule mère possédant ce site. Il a été démontré que le site d'intégration de HTLV-1 au moment de la primo infection est aléatoire et ne semble pas cibler de régions chromosomiques préférentielles (Cook et al., 2014). Cependant, les sites d'intégration observés chez des patients HAM/TSP chroniquement infectés ne semblent cette fois pas aléatoires et seraient compris dans des régions transcriptionnellement actives (Niederer et al., 2014). Une étude récente de Melamed et al a complété ces observations en démontrant que la survie de clones persistant *in vivo* chez des patients HTLV-1 asymptomatiques dépendait majoritairement de la combinaison de trois paramètres (présentés dans la **Figure 6**) caractérisant le site d'intégration du provirus : la probabilité de survie du clone augmente avec la distance génomique aux télomères, ainsi qu'avec la distance radiale au centre de noyau mais diminue lorsque l'intensité locale de transcription augmente (Melamed et al., 2022). Ainsi, bien que l'intégration du provirus au moment de l'infection soit aléatoire au sein de régions actives transcriptionnellement, la persistance *in vivo* des cellules portant ce site d'intégration dépend de plusieurs facteurs présentés en **Figure 6**.

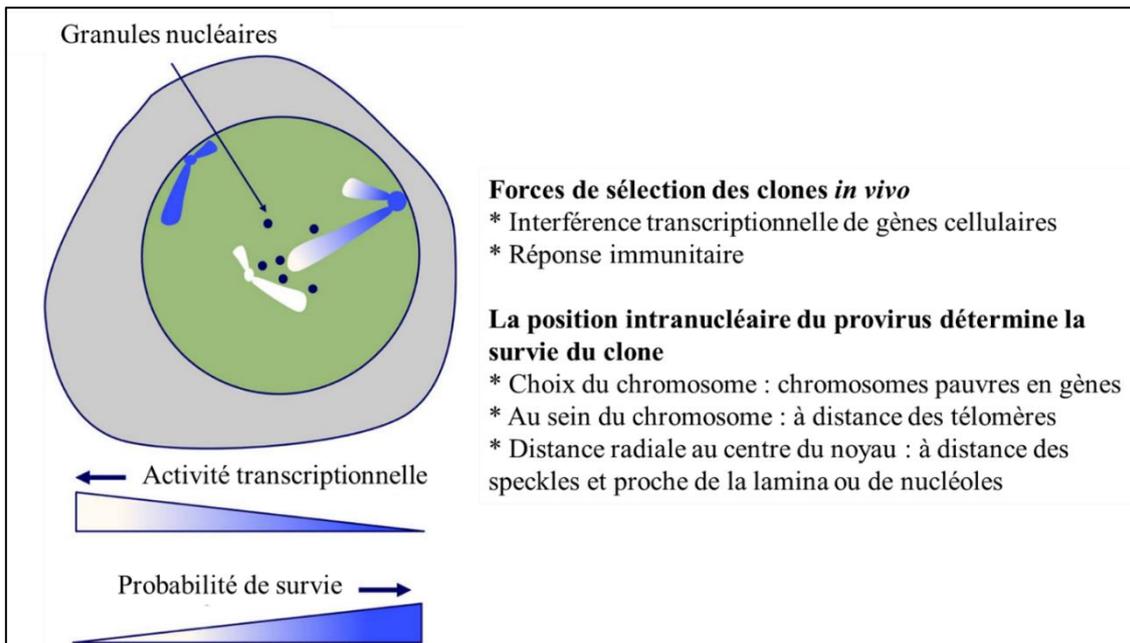


Figure 6. Modèle de la sélection des clones HTLV-1 *in vivo*.

Selon ce modèle, proposé par Melamed et al., 2022, un clone T infecté aura de plus grandes chances de survie si le provirus est intégré dans une région génomique transcriptionnellement réprimée du noyau (typiquement proche de la lamina nucléaire ou de la périphérie nucléolaire). Indépendamment de cette activité transcriptionnelle, la distance génomique du provirus au centromère ainsi que la distance radiale au centre du noyau déterminent la survie du clone, la probabilité de survie du clone étant plus importante pour un provirus éloigné du centromère et éloigné des granules nucléaires. Les granules nucléaires, ou nuclear speckles, sont formés par le regroupement de granules inter chromatiniens contenant des facteurs d'épissage et sont situés au centre du noyau.

3. Etapes tardives

Les étapes tardives du cycle viral nécessitent l'expression des gènes viraux à partir du provirus intégré (Figure 5). Les différents ARN messagers produits (ARNm) sont épissés puis exportés dans le cytoplasme grâce à la protéine virale Rex, puis traduits et les protéines sont clivées ou non pour former les différentes protéines structurales (Env, Gag) et les protéines RT, IN et PR contenues dans la particule virale (Pro, Pol). Les protéines Gag sont traduites dans le cytoplasme et sont adressées à la membrane plasmique selon des mécanismes à élucider (Barnard et al., 2005, pour revue voir J. L. Martin et al., 2016). Les protéines d'enveloppe sont quant à elles traduites au niveau du réticulum endoplasmique et adressées au travers de l'appareil de Golgi le long de la voie de sécrétion avant d'arriver à la surface membranaire. Elles acquièrent de plus des glycosylations au cours de ce transit. L'ARNm non épissé,

correspondant à l'ARN génomique, est également exporté du noyau pour être incorporé dans les nouvelles particules virales en formation (pour revue voir J. L. Martin et al., 2016).

Une fois assemblées, les nouvelles particules virales bourgeonnent de la cellule infectée sous forme immature, et leur maturation est nécessaire pour obtenir des particules infectieuses (**Figure 5**). Cette maturation fait intervenir la protéase virale qui clive Gag en les trois protéines de nucléocapside (NC), capsid (CA) et matrice (MA) (pour revue voir J. L. Martin et al., 2016).

Le cycle de réplication du virus est la cible de la réponse immunitaire de l'hôte visant à éliminer l'infection. En plus des réponses immunitaires innée et adaptative contre HTLV-1, qui seront plus largement détaillées dans la suite de ce manuscrit, on peut également distinguer une immunité intrinsèque constituée de mécanismes cellulaires de défense antivirale (pour revue voir Carcone et al., 2022; Prochasson et al., 2020). Parmi ces mécanismes, les facteurs de restriction sont des protéines cellulaires reconnaissant et interférant de façon spécifique avec certaines étapes du cycle de réplication viral. Ces facteurs de restriction ont été identifiés et sont particulièrement étudiés chez HIV-1 (Colomer-Lluch et al., 2018). HTLV-1 appartenant à la même famille que HIV-1, plusieurs auteurs ont ainsi évalué l'activité antivirale contre HTLV-1 de plusieurs facteurs de restriction connus de HIV-1. Les résultats de ces études ne permettent pas de dessiner de tendance générale, puisque l'on retrouve des facteurs de restriction de HIV-1 actifs contre HTLV-1 ; d'autres inactifs, et d'autres enfin dont l'activité est toujours débattue (ces aspects ont été plus longuement discutés dans la revue *Is the HTLV-1 Retrovirus Targeted by Host Restriction Factors?* présentée en annexe, Carcone et al., 2022).

F. Transmission virale

1. Transmission par le virus libre

In vitro, les cellules infectées par HTLV-1 produisent peu de particules virales qui sont de plus faiblement infectieuses, ce qui constitue une différence majeure par rapport à HIV-1 (Derse et al., 2001, 2004) (Figure 7). *In vivo* on peut également remarquer une très faible concentration en particules virales dans le plasma d'individus infectés, qu'ils soient asymptomatiques ou non (Demontis et al., 2015). Une étude a cependant montré que des particules virales libres étaient capables d'infecter des cellules dendritiques (Jones et al., 2008), mais cette observation à première vue contradictoire sera discutée au vu des nouveaux éléments apportés dans la partie suivante. Ces observations suggèrent donc l'existence d'une autre mode de transmission *in vivo*. La transmission efficace de HTLV-1 nécessiterait donc un contact cellulaire étroit entre une cellule infectée donneuse et une cellule non infectée receveuse.

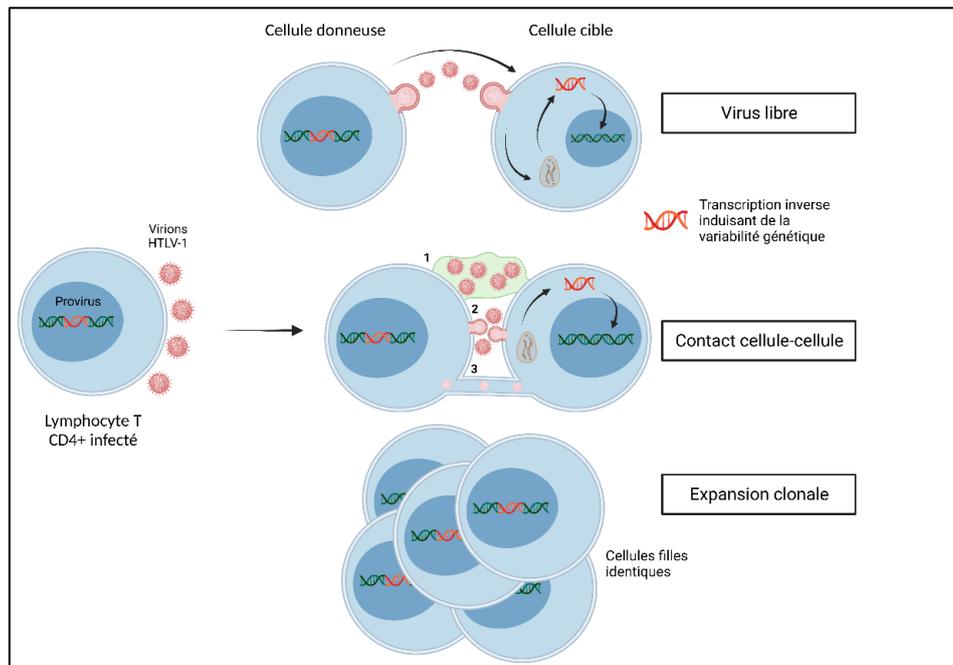


Figure 7. Modes de transmission de HTLV-1.

La cellule donneuse productrice est un lymphocyte T CD4+ infecté contenant un provirus intégré. Les cellules infectées produisent peu de virions qui sont de plus faiblement infectieux. La transmission par virus libre (haut) est donc considérée comme un mode de transmission peu efficace dans le cas de HTLV-1. La dissémination virale se fait donc plutôt via une transmission cellule-cellule (milieu). Les contacts cellule-cellule permettent la transmission par le biofilm viral (1), la synapse virologique (2) ou les conduits cellulaires (3). L'ARN viral est rétro transcrit en ADN dans la cellule hôte par la transcriptase inverse, introduisant des mutations ponctuelles et donc une variabilité génétique. L'ADN viral est ensuite intégré dans le génome cellulaire. Les cellules T CD4+ infectées conservant leur capacité de division, la prolifération clonale des cellules infectées permet la génération de cellules filles contenant des séquences provirales et sites d'intégration identiques (bas). Adapté de Carcone et al. 2022.

2. Transmission par contact cellule-cellule

En l'absence de virus libre infectieux, la transmission du virus HTLV-1 se fait majoritairement par contact cellule-cellule direct, et ce suivant trois mécanismes qui ont été démontrés *in vitro* et sont présentés dans la **Figure 7** :

- la synapse virologique
- le biofilm viral
- les conduits cellulaires

Des images de microscopie preuves de concept de ces mécanismes sont présentées dans la **Figure 8** (pour revue voir Gross & Thoma-Kress, 2016; Kalinichenko et al., 2022; Shimauchi et al., 2019).

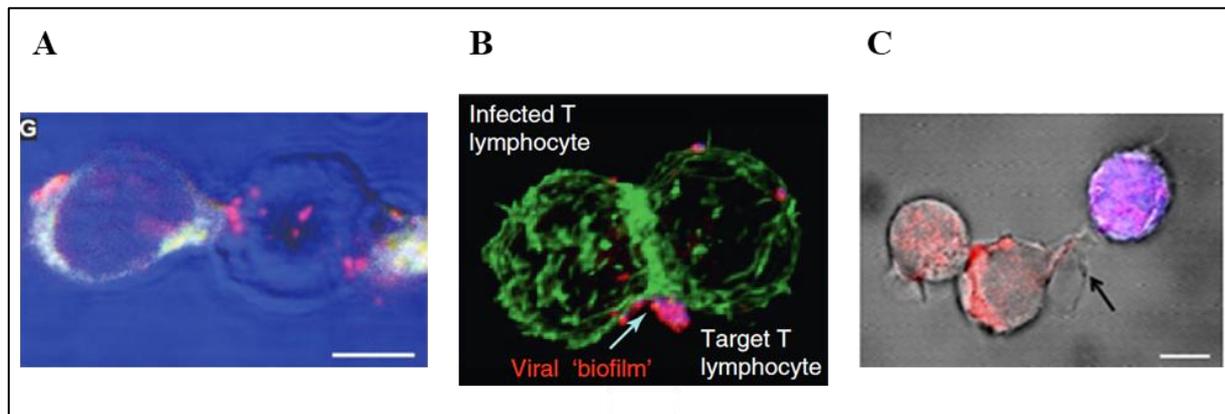


Figure 8. Images obtenues par microscopie confocale des trois modes de transmission de HTLV-1 par contact cellule-cellule.

(A) Synapse virologique : Contact cellulaire entre un lymphocyte T CD4+ infecté (gauche) et un lymphocyte T CD4+ non infecté (droite) issus de patient HTLV-1. Vert : lymphocyte infecté par HTLV-1 ; Rose : Gag p19 transféré dans la cellule cible à la synapse. Barre d'échelle 5 μ m. Issu de Igakura et al., 2003.

(B) Biofilm viral : Transfert de biofilm viral dérivé de matrice extracellulaire entre un lymphocyte T CD4+ infecté et un lymphocyte T CD4+ non infecté de patient infecté par HTLV-1. Issu de Thoulouze & Alcover, 2011.

(C) Conduits cellulaires : la protéine virale p8 est transférée d'une cellule Jurkat transfectée par p8-HA vers une cellule Jurkat non transfectée (violet). p8 est marquée en rouge par son étiquette HA. Barre d'échelle 5 μ m. Issu de Van Prooyen et al., 2010.

a. Synapse virologique

La synapse virologique, définie par analogie à la synapse neurologique ou immunologique (mise en place lors de la présentation antigénique entre une cellule présentatrice d'antigène et un lymphocyte T), est un espace de contact stable entre deux cellules où les particules

bourgeonnement de la cellule infectée et se concentrent de façon dirigée vers la cellule cible non infectée. La synapse virologique respecte les critères consensuels pour avoir droit à une telle dénomination, à savoir un contact stable et de distance étroite entre deux cellules sans fusion de celles-ci, ainsi que le transfert dirigé de matériel d'une cellule donneuse à une cellule cible receveuse au niveau de ce contact, impliquant localement la réorganisation du cytosquelette (Piguet & Sattentau, 2004).

La polarisation du MTOC (Centre organisateur des microtubules, ou *Microtubule-Organizing Center*), ainsi que l'interaction d'ICAM-1 (Molécule d'adhésion intercellulaire 1 ou *Intercellular Adhesion Molecule 1*) à son ligand LFA-1 (Antigène associé à la fonction des lymphocytes ou *Lymphocyte Function-associated Antigen 1*) sont également des caractéristiques partagées par la synapse immunologique et la synapse virologique. Néanmoins la synapse immunologique implique en plus des paramètres précédents la repolarisation du MTOC dans la cellule cible ainsi que l'interaction entre le TCR (Récepteur des cellules T ou *T-cell Receptor*) et le complexe présentateur d'antigène CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité abrégé également *MHC* pour *Major Histocompatibility Complex*). L'absence de ces observations dans la synapse décrite pour HTLV-1 a conduit à un consensus vers la nouvelle dénomination de synapse virologique (Igakura et al., 2003). La synapse virologique de HTLV-1 a été mise en évidence en 2003 par Igakura et al qui ont montré la formation de contacts cellulaires étroits, polarisés, et permettant la transmission du virus, entre des cellules T CD4+ isolées de patients HAM/TSP et des cellules T CD4+ de donneur sain (Igakura et al., 2003). On peut noter qu'HTLV-1 est ainsi le premier virus pour lequel l'existence d'une synapse virologique a été démontrée, observation qui a par la suite été étendue à d'autres rétrovirus (HIV-1) ou herpesvirus (HSV-1, *Herpes simplex virus 1*) (Abaitua et al., 2013; Garcia & Piguet, 2006). D'autres études ont par la suite permis de mieux caractériser cette synapse virologique présentée dans la **Figure 9**.

La synapse virologique se met en place avec l'accumulation au niveau de la membrane plasmique de l'ARN et des protéines (Gag, Env) virales et est stabilisée par la liaison ICAM-1/LFA-1. En parallèle, la polarisation du MTOC a lieu dans la cellule infectée et est médiée par deux mécanismes redondants. D'une part l'interaction ICAM-1/LFA-1 induit directement la polarisation du MTOC via la voie de signalisation Ras-MEK/ERK (Nejmeddine et al., 2009). D'autre part, la protéine virale Tax induit l'expression d'ICAM-1, permettant l'établissement d'interactions ICAM-1/LFA-1 plus nombreuses. Tax active également le facteur de transcription CREB permettant l'expression de la petite protéine G GEM qui favorise

les contacts entre une cellule T infectée et une cellule non infectée (Chevalier et al., 2014). Nejmeddine et al ont montré que la signalisation CREB permet d'induire la polarisation du mTOC, mais la capacité de GEM à induire cette polarisation reste à déterminer (Nejmeddine et al., 2009). La polarisation du MTOC favorise en retour le trafic des ARN et protéines virales à la synapse, entretenant la synapse virologique (pour revue voir Gross & Thoma-Kress, 2016; Kalinichenko et al., 2022). Le transfert de particules virales au travers de la synapse virologique est détecté dès 1h après le début de la détection des protéines virales à la zone de contact intercellulaire (Majorovits et al., 2008).

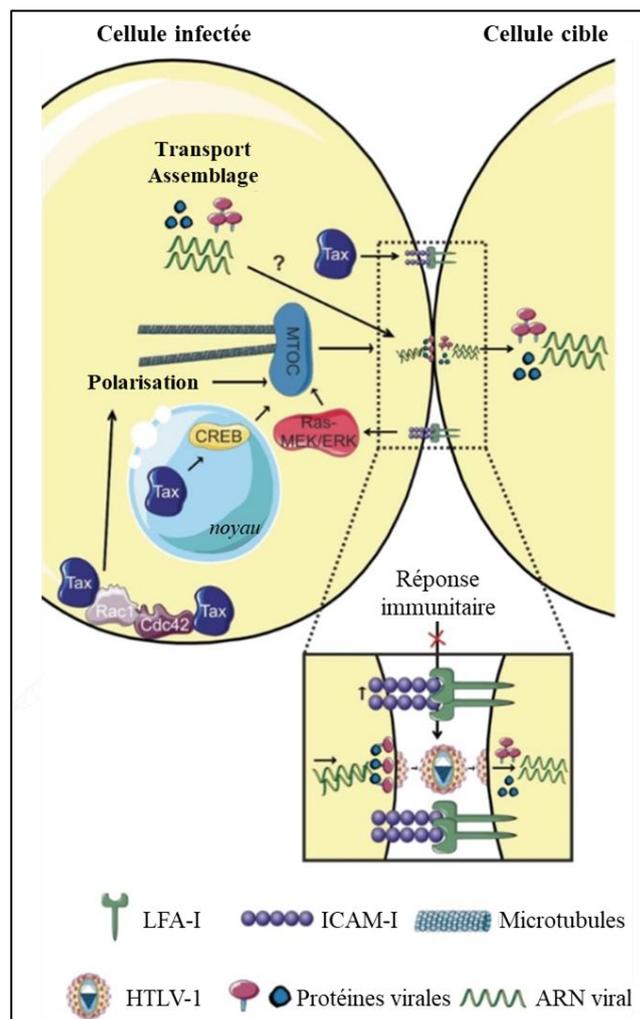


Figure 9. Description de la synapse virologique permettant la transmission de HTLV-1.

La synapse virologique est un espace de contact stable et polarisé permettant le transfert des particules virales d'une cellule infectée à une cellule cible. L'ARN et les protéines virales s'accumulent à la zone de contact intercellulaire où a lieu l'interaction entre ICAM-1 et son ligand LFA-1. L'expression de la protéine virale Tax, ainsi que l'interaction ICAM-1/LFA-1 induit la polarisation du MTOC, augmentant le trafic viral à la synapse. L'induction de polarisation du cytosquelette implique l'activation par Tax et ICAM-1 des voies de signalisation CREB et Ras-MEK/ERK. Les particules virales bourgeonnent à la synapse ce qui permet leur dissémination à la cellule cible. Issu de Gross et Thoma-Kress, 2016.

b. Biofilm viral

Le biofilm viral, défini par analogie au biofilm bactérien, correspond à l'accumulation de particules virales à la surface des cellules infectées au sein de structures dérivées de la matrice extracellulaire riches en protéines et polysaccharides (pour revue voir Gross & Thoma-Kress, 2016; Maali et al., 2020 et la figure bilan **Figure 10**).

Pais-Correia et al. ont pour la première fois décrit ces structures similaires à un biofilm bactérien à la surface de lymphocytes T CD4+ de lignées chroniquement infectées par HTLV-1 ou issus de patients infectés par HTLV-1 (Pais-Correia et al., 2010). La composition du biofilm viral de HTLV-1 a ensuite été étudiée plus en détails, et plusieurs études ont montré que les particules virales s'accumulent en surface des cellules infectées dans de la matrice extracellulaire enrichie en glycoprotéines viro-induites (Gross & Thoma-Kress, 2016; Mazurov et al., 2012; Millen et al., 2019; Pais-Correia et al., 2010). Le biofilm contient ainsi des composants habituels de la matrice extracellulaire tels que l'agrane ou le collagène IV, ainsi que des polysaccharides (Assil et al., 2019; Millen et al., 2019). De plus, le biofilm viral est enrichi en galectine-3 et en tetherine, qui sont des protéines adaptatrices pouvant permettre de retenir les particules virales à la surface des cellules infectées (Gross & Thoma-Kress, 2016). On retrouve enfin dans le biofilm viral des récepteurs cellulaires de surface glycosylés, à l'exemple d'ICAM-1, tandis que les récepteurs CD43 et CD45 glycosylés permettent la concentration du biofilm, autorisant ainsi sa transmission (Maali et al., 2020; Mazurov et al., 2012). Les différents composants du biofilm viral sont présentés dans la **Figure 10**.

Tax joue un rôle crucial dans l'induction d'expression de composants du biofilm viral. Tax est par exemple connu pour activer l'expression d'ICAM-1 à la surface des cellules infectées (Tanaka et al., 1995). Une autre étude a également montré que Tax induit l'expression de collagène IV en lignée lymphocytaire T CD4+ et dans des cellules de patients, et que l'extinction de l'expression de collagène IV dans des cellules infectées par HTLV-1 diminue la transmission virale (Millen et al., 2019).

Le biofilm viral est une structure primordiale pour l'infectiosité des cellules infectées, puisque le fait de détacher le biofilm des cellules par action mécanique ou biochimique abolit de 80% la transmission des particules virales (Pais-Correia et al., 2010). Le biofilm est également capable de se détacher naturellement des cellules infectées, ce qui pourrait participer à la transmission virale. Alais et al. ont de plus démontré que le biofilm détaché de lignées lymphocytaires infectées est capable d'infecter des cellules dendritiques, alors que les particules

virales libres non contenues dans du biofilm ne le sont pas (Alais et al., 2015). Ce résultat permet de réconcilier l'observation faite par Jones et al montrant que des particules virales libres étaient infectieuses (Jones et al., 2008), puisque ces travaux ne faisaient pas la différence entre les particules virales libres ou comprises dans du biofilm, au contraire de l'étude de Alais et al. Ainsi, l'infectiosité observée dans l'étude de Jones et al serait le fait de biofilm viral comprenant des virions HTLV-1 détaché de la cellule infectée et se retrouvant dans le surnageant de culture.

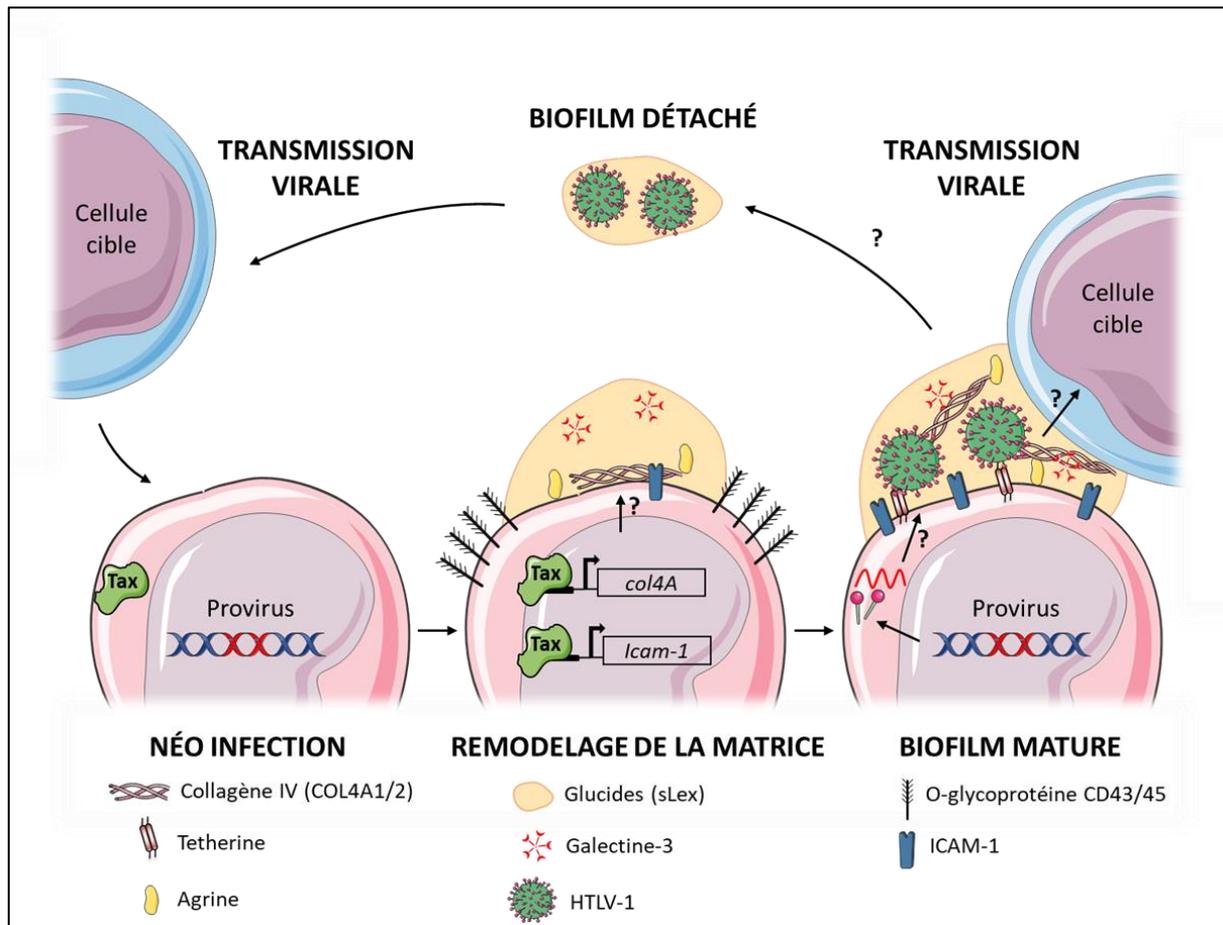


Figure 10. Modèle de la formation et transmission du biofilm viral de HTLV-1 en lymphocyte T infecté.

À la suite de la néo infection, le lymphocyte T infecté subit un remodelage de sa matrice extracellulaire sous l'influence de l'expression du provirus, en particulier de Tax. Parmi ces composants se trouvent des glucides (**sialyl Lewis X** ou sLex), des protéines polymériques (agrine, **collagène IV**), des protéines adaptatrices (Galectine-3, Tetherine) et la protéine **ICAM-1**. Les composants surexprimés par l'expression de Tax sont représentés en **gras**. La production de nouvelles particules virales associées à cette matrice extracellulaire forme le biofilm viral, qui peut être transmis à une cellule cible non infectée par contact cellulaire direct ou une fois relâché dans le milieu extracellulaire suivant des mécanismes dont les détails restent à élucider. Issu de Maali et al. 2020.

c. Conduits cellulaires

Les conduits cellulaires, aussi appelés nanotubes, sont des protrusions membranaires dirigées reliant la cellule infectée donneuse et la cellule cible et produites en grand nombre par les cellules infectées par HTLV-1 (**Figure 11**). Il s'agit de fines structures (200 nm de diamètre) de longueur supérieure à 5 µm (Omsland et al., 2018) contenant de l'actine mais pas de tubuline. La mise en place des conduits cellulaires se fait très rapidement dans les minutes suivant la mise en contact des cellules infectées avec des cellules cibles (Van Prooyen et al., 2010), et résulterait de la croissance dirigée de filopodes vers la cellule cible. Le transfert de particules virales le long de nanotubes avait déjà été démontré pour plusieurs rétrovirus (Lehmann et al., 2005) avant leur mise en évidence pour HTLV-1 par Van Prooyen et al en 2010 qui ont de plus montré le trafic de particules virales le long de ces conduits selon un mouvement qualifié de « surfing » (Van Prooyen et al., 2010). La protéine virale p8, mais pas sa forme non clivée p12, augmente la formation de ces conduits et donc la transmission virale (Van Prooyen et al., 2010). La protéine p8 elle-même peut naviguer dans ces conduits jusqu'à la cellule cible et ainsi la modifier directement, par exemple en inhibant l'activation de la réponse immunitaire, comme expliqué plus haut, ou en induisant l'expression de LFA-1 à la surface de la cellule cible (Van Prooyen et al., 2010). Les interactants cellulaires de p8 permettant la mise en place des conduits et la transmission restent encore à déterminer (pour revue voir Kalinichenko et al., 2022). Ainsi, la transmission de HTLV-1 par les conduits cellulaires permet un mode de dissémination supplémentaire tout en échappant à la réponse immunitaire de l'hôte.

3. Production d'exosomes

Le contact étroit nécessaire à la transmission des particules virales est également une opportunité de transfert d'autres constituants cellulaires qui pourraient jouer un rôle au cours de l'infection. En particulier, les cellules infectées produisent de grandes quantités de vésicules extracellulaires appelées exosomes qui aident au processus de transmission virale, fournissent des outils de communication intercellulaire (Anderson et al., 2016; Jaworski et al., 2014; Otaguiri et al., 2018; Pinto et al., 2019, 2021).

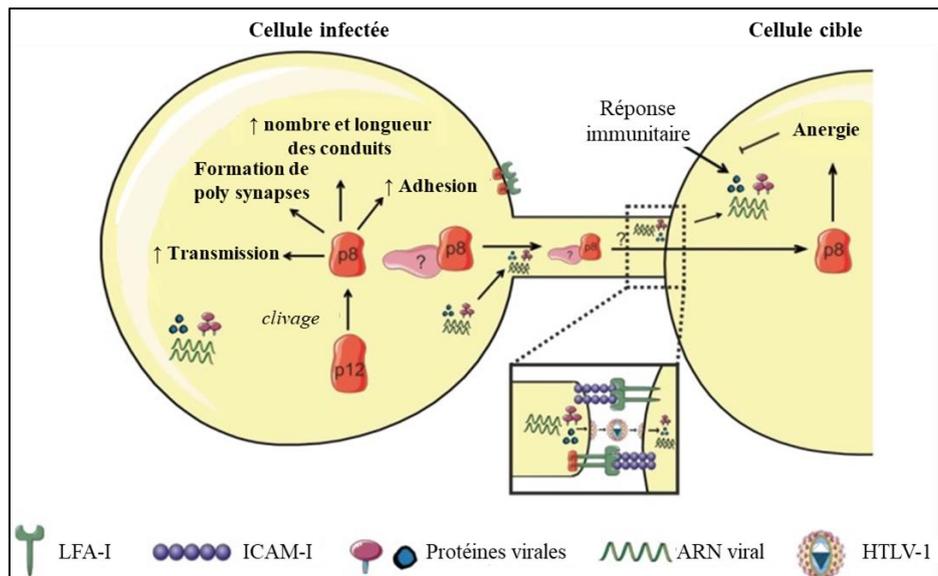


Figure 11. Description des conduits cellulaires permettant la transmission de HTLV-1.

La protéine virale p8 induit le regroupement de LFA-1 à la surface de la cellule, provoquant l'adhésion membrane-membrane par la liaison à son ligand ICAM-1. p8 augmente également le nombre et la longueur des conduits cellulaires observés. Enfin, p8 est transférée à la cellule cible via ces conduits, et serait impliquée dans l'inhibition de la réponse immunitaire de la cellule T cible. Issu de Gross et Thoma-Kress, 2016.

La production d'exosomes par des cellules infectées par HTLV-1 a été démontrée pour des lignées T CD4+ dérivées de patients ATLL (Jaworski et al., 2014; Pinto et al., 2021). Ces exosomes contiennent différentes protéines virales (Tax, HBZ et gp61, précurseur de gp46) ainsi que l'ARN messager de Tax/Rex (Jaworski et al., 2014; Otaguiri et al., 2018; Pinto et al., 2019). Les exosomes produits par ces lignées ont la capacité de remodeler des cellules cibles non infectées. Pinto et al. ont ainsi démontré que bien que les exosomes ne soient pas infectieux *per se*, ils modifient la cellule cible de façon à faciliter les contacts cellule-cellule, ce qui favoriserait donc l'infection (Pinto et al., 2019). Une étude similaire a montré que les exosomes contenant l'ARNm de Tax/Rex modifient les lymphocytes T CD4+ non infectés en orientant la production de cytokines vers un profil pro inflammatoire (Otaguiri et al., 2018; Pinto et al., 2021).

Enfin la production d'exosomes a également été observée chez des individus infectés par HTLV-1 asymptomatiques et HAM/TSP, et ces exosomes contiendraient les protéines virales Tax et HBZ ainsi que des marqueurs de stress métabolique et mitochondrial (Anderson et al., 2018; Jeannin et al., 2018). La présence des protéines virales dans les exosomes est cependant difficilement détectable *in vivo*.

De nombreuses familles virales utilisent des exosomes contenant des composants viraux à plusieurs fins : augmenter la persistance virale, détourner la réponse immunitaire, ou augmenter la sensibilité à l'infection de cellules naïves (pour revue voir Anderson et al., 2016). Le rôle des exosomes a également été extensivement étudié dans le cas des cancers. Il a notamment été démontré que les cellules cancéreuses produisent plus d'exosomes, et que ceux-ci sont capables de modifier leur microenvironnement pour promouvoir l'angiogenèse, induire la résistance aux traitements, favoriser la migration tissulaire et enfin médier l'échappement à la réponse immunitaire (pour revue L. Zhang & Yu, 2019). La production d'exosomes par les cellules infectées par HTLV-1 pourrait ainsi permettre le contrôle de la réponse immunitaire permettant l'infection chronique, et les résultats de mes travaux de thèse présentés par la suite permettront de discuter de ce rôle immunomodulateur des exosomes de HTLV-1.

4. Dissémination par expansion clonale

Nous avons décrit précédemment la transmission de HTLV-1 par différents mécanismes de néoinfection. En plus de cette néoinfection, la division par mitose des cellules infectées contenant un provirus intégré, appelée expansion clonale, contribue également à la dissémination du virus (présenté dans la **Figure 7**, bas, ou dans la **Figure 12**, Wattel et al., 1995). L'étude de l'abondance et de la diversité des clones dans des cellules de patients nous permet d'identifier le poids relatif de l'expansion clonale ou de la néoinfection dans la charge virale.

L'analyse des séquences de HTLV-1 n'a révélé que peu de variations nucléotidiques au sein des différents clones présents chez un individu, ce qui n'est pas observé pour d'autres rétrovirus, en particulier HIV-1, dont la transcriptase inverse introduit plus d'erreurs que celle de HTLV-1 (Gessain et al., 1992; Mansky, 2000; Wattel et al., 1995). La transcriptase inverse de HTLV-1 demeure cependant moins fidèle que l'ADN polymérase cellulaire (Mansky, 2000), ce qui suggère que la dissémination de HTLV-1 *in vivo* se fait principalement par expansion clonale plutôt que par néoinfection. D'autre part, l'utilisation d'un traitement inhibant l'intégrase (Barski et al., 2019) ou la transcriptase inverse de HIV-1 chez des patients HTLV-1 n'a pas permis d'observer de diminution de la charge provirale chez ces patients (Taylor et al., 2006), alors que ce dernier inhibiteur permet d'inhiber partiellement la néoinfection par HTLV-1 *in*

in vitro (Pasquier et al., 2018). Ces résultats vont donc également dans le sens d'une dissémination de HTLV-1 se faisant majoritairement par expansion clonale.

Certains clones infectés peuvent être suivis chez un individu infecté pendant plus d'une dizaine d'années ; on a pu estimer que la majorité des clones est présente tout au long de la vie de l'individu infecté par HTLV-1 (Rowan et al., 2020) (Figure 12).

Plusieurs études se sont également attelées à la définition de l'index d'oligoclonalité permettant une quantification rigoureuse de la clonalité chez les patients infectés par HTLV-1 (Bangham et al., 2014; Gillet et al., 2011). La mesure de cet index d'oligoclonalité a permis de démontrer que des individus asymptomatiques ou atteints de HAM/TSP présentent un profil polyclonal, c'est-à-dire marqué par la présence de nombreux clones sans clone majoritaire. En revanche, les patients ATLL présentent un profil monoclonal ou oligoclonal, c'est-à-dire avec un ou quelques clones majoritaires (le lien entre la clonalité et les pathologies observées sera détaillé plus longuement dans le paragraphe suivant).

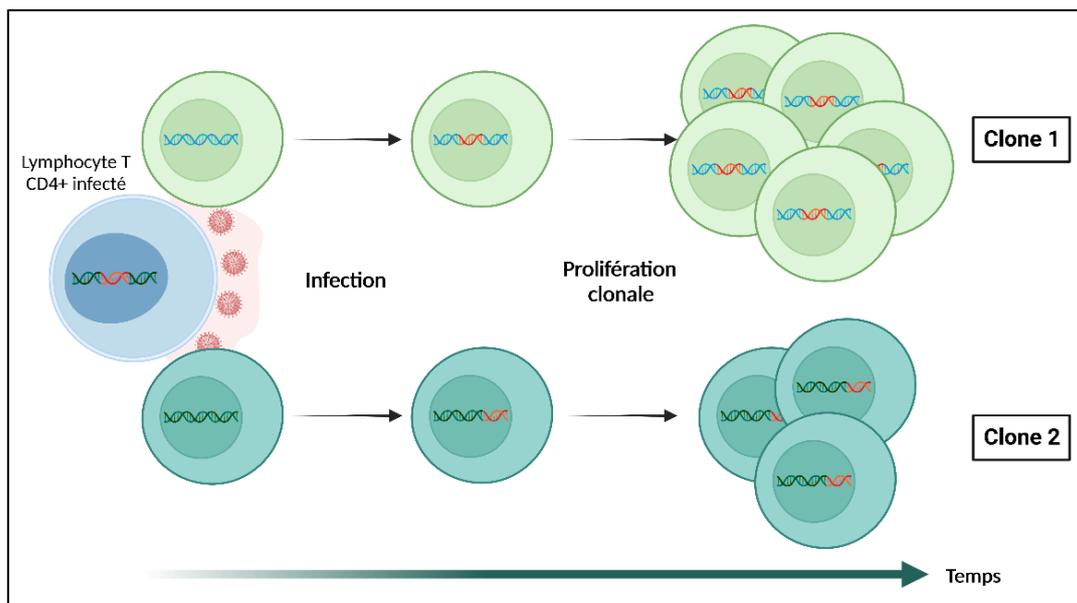


Figure 12. Dissémination du virus HTLV-1 dans l'organisme au cours du temps.

La néo infection de lymphocytes T CD4+ génère des sites d'intégration différents entre les différents clones. La prolifération clonale des cellules infectées conduit alors au cours du temps à l'obtention de différents clones correspondant à différents sites d'intégration. Ces clones pourront ensuite participer au processus d'oncogenèse.

G. Pathologies associées à HTLV-1 et lien avec la réponse immunitaire

HTLV-1 provoque des infections chroniques le plus souvent asymptomatiques, mais l'infection peut évoluer chez 5 à 10% des patients vers deux pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas de traitement satisfaisant : la leucémie/lymphome T de l'adulte (couramment abrégée ATLL, *Adult T-cell Leukemia/Lymphoma*) ou la myélopathie associée à HTLV-1, aussi appelée paraparésie spastique tropicale (abrégée HAM/TSP pour *HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*). En plus de ces deux pathologies, plusieurs autres syndromes inflammatoires touchant différents organes ont été associés à HTLV-1, y compris chez des patients considérés comme asymptomatiques. Enfin, les patients ATLL peuvent également présenter des pathologies neurologiques de plus ou moins forte intensité (pour revue voir Jordan et al., 2022). Un résumé des différentes pathologies associées à HTLV-1 est proposé en **Figure 13**, et la **Figure 16** présente une carte des différents organes touchés par des pathologies associées à HTLV-1.

Pour l'ensemble des pathologies associées à HTLV-1, des augmentations de la charge provirale ont été démontrées comme constituant un facteur de risque élevé pour la progression de la maladie (Iwanaga et al., 2010; Nagai et al., 1998).

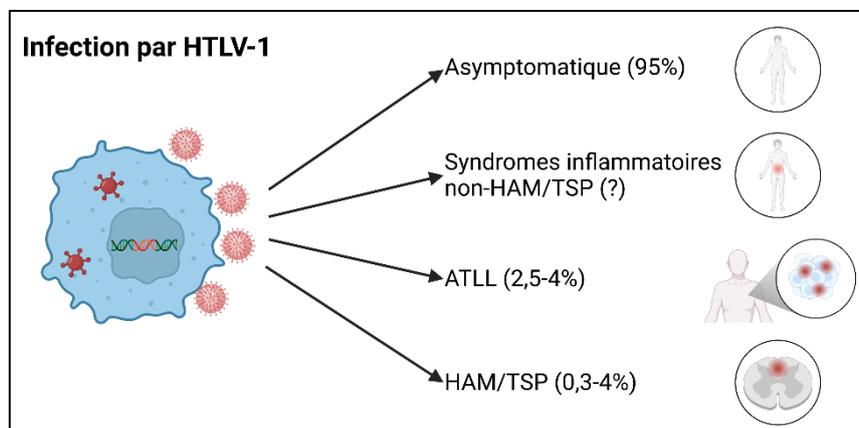


Figure 13. Résumé des différentes pathologies associées à l'infection par HTLV-1.

L'infection par HTLV-1 est chronique et majoritairement asymptomatique, mais est également à l'origine de la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) et de la myélopathie associée à HTLV-1/paraparésie spastique tropicale (HAM/TSP). D'autres syndromes inflammatoires sont associés à l'infection par HTLV-1, y compris chez les individus asymptomatiques.

1. Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)

a. Physiopathologie

L'ATLL apparaît chez l'adulte après une longue période d'infection chronique de plusieurs dizaines d'années : la période de latence clinique est estimée à 60 ans au Japon et 40 ans en Jamaïque (Hanchard, 1996; Takatsuki et al., 1996). L'ATLL se caractérise par la prolifération maligne de lymphocytes T CD4+ infectés par HTLV-1. On estime le risque pour un patient HTLV-1 de développer un ATLL à 2,5-4% au cours de sa vie, avec une plus forte incidence au Japon (Mehta-Shah et al., 2017).

Il existe 4 sous-types d'ATLL définis par la combinaison de plusieurs paramètres cliniques comprenant entre autres le pourcentage de lymphocytes T anormaux, la taille des ganglions lymphatiques, la calcémie ou le taux de lactate déshydrogénase dans le sang (Shimoyama & al., 1991). Ces sous-types sont définis par la classification de Shimoyama de 1991 et sont appelés formes aiguë, lymphomateuse, chronique, ou indolente/latente (on retrouve également souvent le terme anglais de *smoldering* pour cette dernière forme). Les formes aiguë et lymphomateuse de la maladie sont les plus agressives avec une médiane de survie d'environ 10 mois après le début de la maladie (Katsuya et al., 2015), et représentent 60 à 80% des cas d'ATLL (Mehta-Shah et al., 2017). Les formes chronique et latente ont une progression plus lente associée à une médiane de survie d'environ 45 mois et peuvent également évoluer vers la forme aiguë (Imaizumi et al., 2020; Katsuya et al., 2015).

Les cellules T CD4+ leucémiques de patients ATLL présentent un noyau multilobé caractéristique dit de "cellules en fleur" (Mehta-Shah et al., 2017; Uchiyama et al., 1977) (**Figure 14**). Ces cellules expriment également des marqueurs de surface appartenant aux familles des CD (*Cluster of differentiation* ou classe de différenciation), ou CCR (*CC Chemokine Receptor* ou Récepteur aux chimiokines CC) : CD2, CD4 ; CD5, C25 et CCR4 (Mehta-Shah et al., 2017). Le récepteur CCR7 est quant à lui exprimé à la surface des lymphocytes leucémiques de patients atteints des formes agressives d'ATLL mais pas de ceux atteints de formes latente (Kagdi et al., 2017). On peut également noter l'expression par ces cellules de la molécule d'adhésion CADM1 (Molécule d'adhésion cellulaire 1, ou *Cell Adhesion Molecule 1*) qui peut donc être utilisée comme marqueur des cellules infectées (Nakahata & Morishita, 2012; Sasaki et al., 2005). L'expression de CADM1 corrèle également avec la charge provirale ainsi qu'avec l'expression de Tax (Manivannan et al., 2016).

Les cellules leucémiques se caractérisent également par l'absence des marqueurs CD7 et CD8, la perte de l'expression de CD7 étant associée à la progression vers l'ATLL (Kagdi et al., 2017; Mehta-Shah et al., 2017). Enfin, les lymphocytes T CD4⁺ isolés de patients ATLL expriment des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 (Interleukine 10) ou le TGF- β (Facteur de croissance transformant β ou *Transforming Growth factor* β) permettant le recrutement de lymphocytes T régulateurs, dont la fonction immunosuppressive sera discutée plus bas dans ce manuscrit (Mori et al., 1996; Niitsu et al., 1988; Sawada et al., 2017).

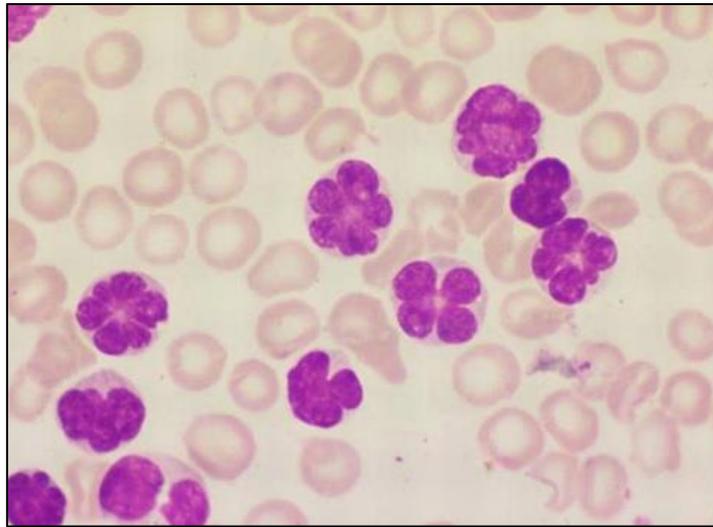


Figure 14. Cellules T CD4⁺ « en fleurs » caractéristiques de l'ATLL.

Observation au microscope optique avec coloration Giemsa de cellules T CD4⁺ leucémiques issues d'un patient ATLL, permettant la visualisation du noyau plurilobé en forme caractéristique de fleur.

Image issue de "Flower cells of leukemia," 2010, Blood.

Le développement de l'ATLL se caractérise par la prolifération maligne d'un ou de quelques clones de lymphocytes T CD4+ infectés par HTLV-1. Le déroulement de l'oncogenèse induite par HTLV-1 est présenté sur la **Figure 15** (pour revue voir Bangham, 2023). Les cellules transformées par HTLV-1 perdent fréquemment l'expression des protéines codées par le brin sens du provirus, dont Tax, ce qui permettrait de limiter leur reconnaissance par la réponse immunitaire et leur élimination (pour revue voir Watanabe, 2017 ; Bangham, 2023).

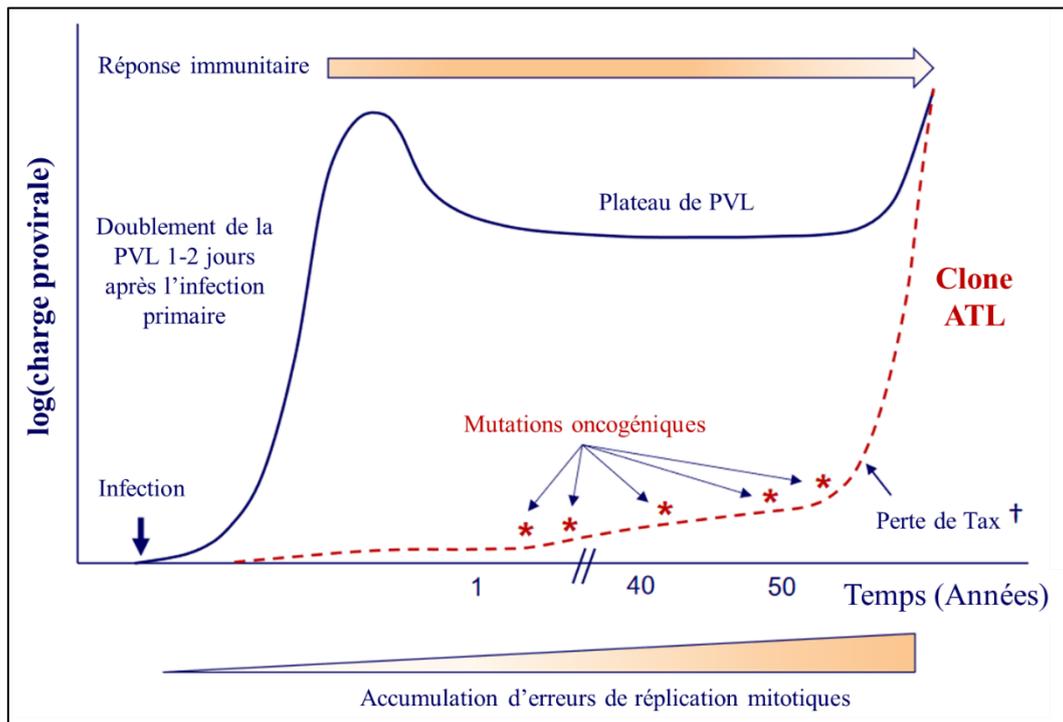


Figure 15. Représentation schématique de l'évolution de l'oncogenèse induite par HTLV-1 au cours du temps.

HTLV-1 persiste dans l'organisme durant la phase d'infection chronique par division cellulaire des clones T infectés ainsi que par infection de nouveaux clones. HBZ est exprimé environ 50% du temps tandis que Tax est exprimé par pics intermittents. La balance entre cette réplication virale et la réponse immunitaire de l'hôte, en particulier la réponse cytotoxique, permet d'atteindre un point d'équilibre de la PVL, mais l'efficacité de la réponse immunitaire diminue au cours du développement de l'ATLL. La principale source de l'apparition de mutations oncogéniques est constituée des erreurs de réplication mitotique. En plus de cela, Tax exerce un effet oncogène direct.

† L'expression de Tax est perdue dans environ 40% des cas d'ATLL, probablement du fait de la pression de sélection infligée par la réponse immunitaire. Issu de Bangham, 2023.

b. Traitements

Il n'existe à l'heure actuelle toujours pas de traitement satisfaisant pour les patients atteints d'ATLL, et le traitement proposé en première intention est une combinaison de molécules à effet chimio thérapeutique visant à éliminer les cellules infectées ou à réduire leur prolifération (Cook & Phillips, 2021). Plusieurs générations de chimiothérapies ont été testées au Japon et les thérapies combinées VCAP-AMP-VECP (pour vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, prédnisone / doxorubicine, ranimustine, prédnisone / vindésine, étoposide, carboplatine, prédnisone) montrent en général un taux de réponse plus élevé, mais la survie à long terme reste faible (Mehta-Shah et al., 2017; Tsukasaki et al., 2007).

Les avancées cliniques récentes se concentrent également au Japon, avec notamment l'augmentation des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques ainsi que l'utilisation autorisée du mogamulizumab (un anticorps monoclonal dirigé contre CCR4) et du lenalidomide (un médicament immunomodulateur) (Cook et al., 2019).

Un des traitements particulièrement suivis en essai clinique est le mogamulizumab, un anticorps monoclonal ciblant CCR4 exprimé par les cellules en prolifération (Sakamoto et al., 2018). Son utilisation a été autorisée au Japon en combinaison avec les chimiothérapies car il permet une meilleure réponse au traitement (Ishida et al., 2015). Cependant le traitement anti-CCR4 présenterait une toxicité élevée et serait associé à un plus grand rejet du greffon lors des transplantations allogéniques de cellules souches hématopoïétiques du fait de la suppression des lymphocytes T régulateurs induits par l'anticorps ; son utilisation est donc à évaluer au cas par cas en combinaison avec les autres traitements et n'est pas généralisée à l'heure actuelle (Fuji & Shindo, 2016).

Le lenalidomide est une drogue immunomodulatrice dont les essais cliniques ont montré des résultats encourageants en absence de toxicité pour les patients ATLL traités (Ogura et al., 2016), et de futurs essais cliniques sont envisagés pour confirmer son activité anti tumorale.

Plusieurs antirétroviraux utilisés pour lutter contre HIV-1 sont également capables d'inhiber la transmission de HTLV-1 *in vitro*, notamment les inhibiteurs de transcriptase inverse azidothymidine (AZT) et adefovir dipivoxil (bis-POM-PMEA), et des inhibiteurs d'intégrase dont le raltegravir (Barski et al., 2019; Macchi et al., 2011; Pasquier et al., 2018; Seegulam & Ratner, 2011). De nombreuses études ont évalué l'efficacité de la combinaison de ces inhibiteurs avec une thérapie IFN- α (*Interféron alpha*, reconnu pour son action antivirale) avec des résultats souvent contradictoires : l'étude de Kinpara et al. a ainsi montré que le traitement

AZT/IFN- α induit l'apoptose des cellules infectées tandis que Macchi et al. ont montré une absence de réponse au traitement chez des patients ATLL réfractaires à la chimiothérapie (Kinpara et al., 2013; Macchi et al., 2017). Une hypothèse actuelle serait donc un effet antiviral du traitement AZT/IFN sur les cellules infectées par HTLV-1 mais non malignes. La combinaison des traitements AZT/IFN avec l'administration de trioxyde d'arsenic a également montré des résultats intéressants et est étudiée en essai clinique (Dassouki et al., 2015; Kchour et al., 2009). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour définir précisément l'effet de ces traitements et les cellules ciblées, ainsi que leur cytotoxicité.

Une stratégie de traitement est la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques issues d'un donneur sain. Une étude rétrospective au Japon, qui compte le plus grand nombre de patients ayant eu accès aux essais cliniques de cette thérapie a montré que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez des patients ATLL était associée à une meilleure survie à long terme (Ishida et al., 2012). En dehors du Japon, une étude européenne semble montrer les mêmes résultats encourageants, mais le nombre de patients traités par ces thérapies hors du Japon demeure très faible, à cause notamment de la difficulté à trouver des donneurs compatibles, les patients ATLL étant souvent issus de groupe ethniques minoritaires (Bazarbachi et al., 2014). Cependant la transplantation a conduit également au développement d'un rejet du greffon fatal chez certains patients, avec le développement d'une maladie greffon contre hôte (en anglais *graft versus host disease*) (Ishida et al., 2012; Utsunomiya et al., 2001).

Enfin d'autres pistes de recherche sont envisagées au stade préclinique du fait de nouvelles avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'ATLL (Cook et al., 2019; Cook & Phillips, 2021). Sont ainsi envisagés des inhibiteurs des voies cellulaires NF- κ B ou de la protéine kinase C et d'IRF4, bien qu'une étude de Ratner et al n'ait pas montré de bénéfice pour les patients ATLL d'un ajout d'un inhibiteur de la voie NF- κ B à la chimiothérapie combinée classique (Ratner et al., 2016).

2. Myélopathie associée à HTLV-1/Paraparésie spastique tropicale (HAM/TSP)

a. Physiopathologie

L'association entre l'infection à HTLV-1 et la myélopathie s'est faite par l'observation de la séropositivité des patients en 1985 dans les Caraïbes, et a été confirmée l'année suivante au Japon (Gessain et al., 1985; Osame et al., 1986). La phase de chronicité avant le développement des symptômes de l'HAM/TSP est généralement plus courte que pour l'ATLL, à savoir de quelques années contre les plusieurs dizaines d'années évoquées précédemment (Gout et al., 1990). On peut subdiviser les patients HAM/TSP en deux sous-groupes selon la progression rapide ou non de la maladie, et il a été rapporté une évolution beaucoup plus rapide de la maladie chez les patients ayant acquis l'infection par voie sanguine (Martin et al., 2010; Nakagawa et al., 1995). Le risque cumulé de développer une HAM/TSP est estimé entre 0,3% au Japon et 4% dans les populations Afro-caribéennes (Harding et al., 2022).

L'HAM/TSP est une maladie dégénérative du système nerveux central liée à une neuro inflammation qui se caractérise par une paralysie des membres inférieurs associée à une incontinence urinaire, et des douleurs dorsales (pour revue voir Aghajanian et al., 2020). Au niveau tissulaire, ces symptômes se reflètent dans des dommages importants des tissus neuronaux, avec une démyélinisation et l'atrophie de la moelle épinière (Nozuma & Jacobson, 2019).

Une étude histopathologique a permis de mettre en évidence l'infiltration de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans le système nerveux central, à la fois dans le cerveau et dans la moelle épinière, provoquant des lésions tissulaires (Aye et al., 2000; Iwasaki et al., 1992).

Différentes études ont montré une augmentation de la concentration plasmatique de cytokines pro inflammatoires chez les patients HAM/TSP, notamment les cytokines suivantes : IL-6, IL-1 β , TNF- α (Facteur de nécrose tumorale, ou *Tumor Necrosis Factor*) ou IFN- γ (*Interféron gamma*) (Amorim et al., 2014; Neco et al., 2017; Santos et al., 2004). Ces résultats ont récemment été complétés par l'étude poussée de la qualité de la réponse inflammatoire chez ces patients (Rocamonde et al., 2021). Cette étude a ainsi montré l'existence d'une sensibilité plus importante de la réponse inflammatoire chez des patients HAM/TSP par rapport à des individus asymptomatiques, confirmant le lien entre cette pathologie et la réponse inflammatoire. Ainsi, au contraire de l'ATLL, la réponse immunitaire est orientée vers une réponse pro inflammatoire chez les patients souffrant de HAM/TSP.

Le passage des lymphocytes dans le système nerveux central nécessite donc qu'ils franchissent la barrière hématoencéphalique. Dans cette optique, une étude a montré que les cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique expriment les récepteurs d'entrée de HTLV-1 et peuvent être productivement infectées par HTLV-1 ce qui conduit à leur perte d'expression des protéines de jonctions serrées (Afonso et al., 2008). La perte d'intégrité jonctionnelle de la barrière hématoencéphalique au cours de l'infection permettrait donc d'expliquer l'infiltration de lymphocytes infectés dans le système nerveux central.

Les lymphocytes T CD4⁺ infectés expriment également le récepteur à chimiokines CXCR3 (Récepteur à chimiokine CXC de type 3 ou *CXC chemokine receptor type 3*) qui est connu pour permettre la migration lymphocytaire lorsqu'engagé par ses ligands CXCL9 et CXCL10 (Ligand de chimiokine à motif CXC 9/10 ou *CXC motif chemokine ligand 9/10*) (Stanford & Issekutz, 2003). Or CXCL9 et CXCL10 sont retrouvées dans le plasma et dans le liquide céphalo-rachidien de patients HAM/TSP à une concentration plus élevée que chez les individus asymptomatiques ou non infectés par HTLV-1 (Chaves et al., 2016; Neco et al., 2017; Sato et al., 2013). De plus les niveaux de ces chimiokines sont corrélés avec la progression de la maladie ou la charge provirale (Chaves et al., 2016; Sato et al., 2013).

Ces observations amènent donc au modèle suivant pour la physiopathologie de l'HAM/TSP : la perte d'intégrité de la barrière hématoencéphalique permettrait à des lymphocytes infectés de se retrouver dans le système nerveux central où ils induiraient la sécrétion des cytokines pro inflammatoires ainsi que des chimiokines CXCL9 et CXCL10 qui permettraient le recrutement de nouveaux lymphocytes infectés. Cela contribuerait donc à la mise en place de la neuro inflammation chronique.

Une signature basée sur l'expression de marqueurs d'activation des lymphocytes T et de la β 2-microglobuline (un composant du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 dont le rôle sera discuté dans la partie II) a permis la caractérisation des patients atteints de HAM/TSP (Harding et al., 2022). Cette signature a été utilisée de façon rétrospective et a permis d'identifier des individus asymptomatiques avec une signature similaire aux HAM/TSP, certains de ces patients (2 sur 10) ayant même évolué vers le stade HAM/TSP au cours de l'étude (Harding et al., 2022). Cette signature immuno-virale pourrait donc à terme constituer un facteur prédictif du risque de l'évolution des individus asymptomatiques vers le stade HAM/TSP.

Malgré l'absence d'expression de Tax généralement observée au cours de l'infection, on retrouve chez les patients HAM/TSP une réponse T cytotoxique dirigée contre Tax, et cette forte réponse est considérée comme participant au développement de la maladie (Nozuma & Jacobson, 2019). Il y a également des évidences directes de l'induction par Tax de la production d'IFN- γ par les cellules de patients (Araya et al., 2014).

b. Traitements

Comme dans le cas de l'ATLL, on ne dispose pas aujourd'hui de traitements satisfaisants pour l'HAM/TSP, et les essais cliniques sont peu nombreux. Les thérapies proposées aux patients HAM/TSP se concentrent sur la diminution des signes cliniques et consistent généralement en la prise de corticostéroïdes.

Les traitements aux corticostéroïdes, principalement prednisolone, ont été utilisés lors de plusieurs études, et ont montré une amélioration rapide de l'état clinique chez certains patients, mais ces effets tendent à s'estomper dès l'arrêt du traitement, et un traitement au long terme pourrait amener à des conséquences secondaires néfastes (F. Martin et al., 2014). L'utilisation de corticostéroïdes en traitement de première intention est donc toujours débattue, et les recommandations se basent donc au cas par cas, suivant en particulier le profil rapide ou non de progression des symptômes du patient (Araujo et al., 2021).

Pour les autres thérapies envisagées, il y a là aussi un manque de données pour établir des recommandations. Une étude de traitement à l'IFN- α a montré une amélioration des symptômes moteurs rapidement après traitement, mais on ne sait pas si cet effet serait conservé à long terme, et les effets secondaires étant nombreux, le traitement est souvent mal toléré par les patients (Izumo et al., 1996). Le consensus actuel ne va donc pas dans le sens d'une généralisation de ce traitement (Araujo et al., 2021).

D'autres études se sont penchées sur l'efficacité de traitements antirétroviraux, dont l'AZT, discuté plus haut dans le cadre de l'ATLL, qui a montré une efficacité importante pour augmenter la capacité de marche des patients (Sheremata et al., 1993). Cependant, une étude randomisée contrôlée utilisant l'AZT en combinaison avec la lamivudine, un autre inhibiteur de la transcriptase inverse, n'a montré aucune amélioration clinique significative (Taylor et al.,

2006). Les résultats de futures études sur d'autres antirétroviraux sont donc attendus pour permettre leur recommandation pour une utilisation thérapeutique.

Plusieurs études en cours visent également à étudier l'efficacité d'anticorps monoclonaux contre l'IL-15, CD25 ou CCR4, et ces résultats seront à considérer pour les incorporer aux thérapies précédentes (Araujo et al., 2021; F. Martin et al., 2014).

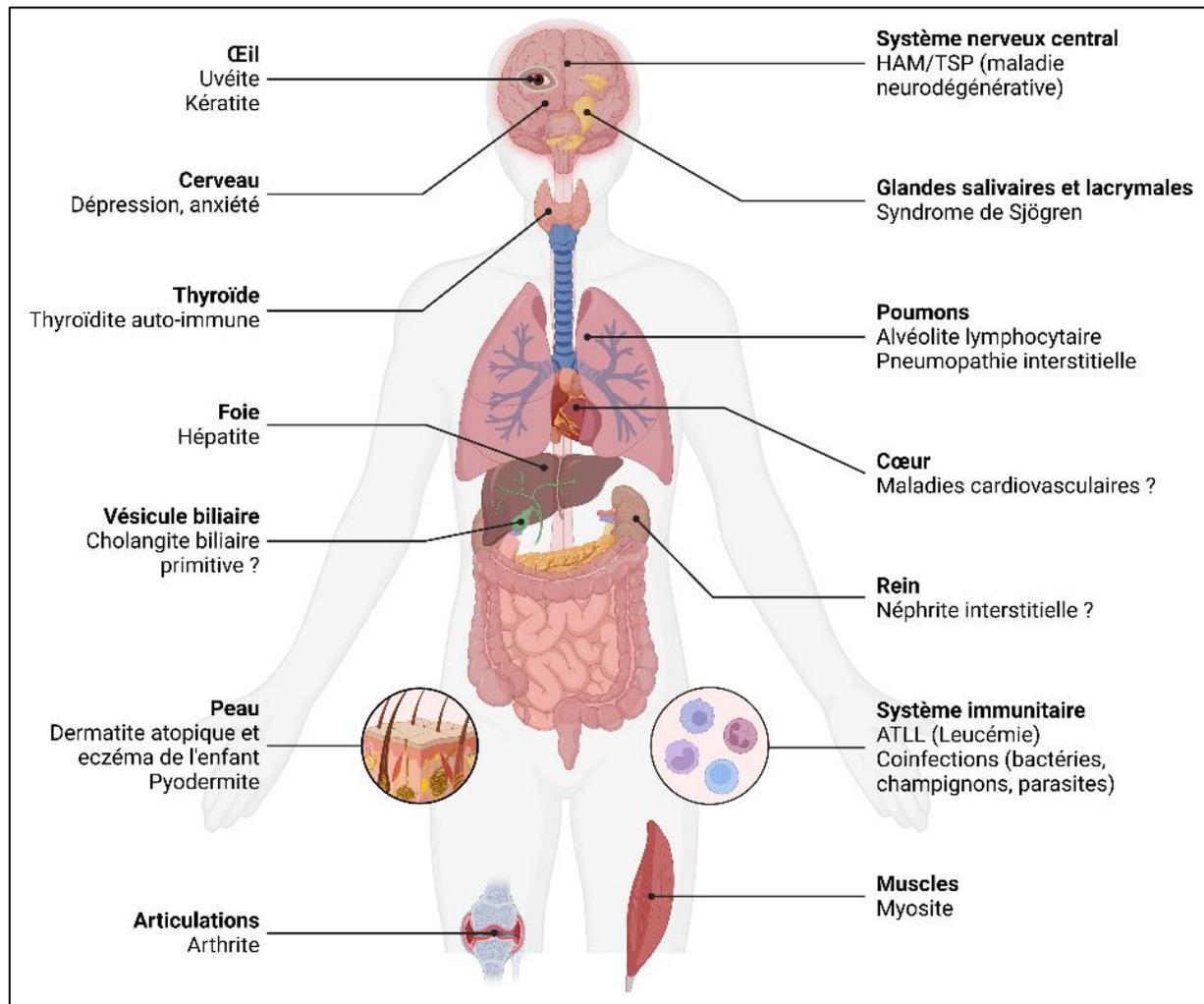


Figure 16. Carte des organes affectés par les pathologies associées à HTLV-1.

3. Autres pathologies

HTLV-1 est associé à d'autres pathologies inflammatoires regroupées plus communément sous le nom de maladies inflammatoires non HAM/TSP associées à HTLV-1. Ces maladies peuvent toucher différents organes (**Figure 16**) et différentes études ont entre autres pu décrire les pathologies suivantes : uvéite, dermatite, polyarthrite, néphrite, bronchiectasie et myosite (Deguchi & Amemiya, 2003; Guérin et al., 1995; LaGrenade et al., 1990; Mochizuki et al., 1992; Smadja et al., 1995; Sugimoto et al., 1987, pour revue voir F. Martin et al., 2014). Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration des glandes salivaires et lacrymales par des cellules lymphoïdes, et dont la prévalence est particulièrement élevée parmi les patients HAM/TSP (H. Nakamura et al., 1997). Au-delà de cette association, il a récemment été démontré que HTLV-1 est directement impliqué dans la pathogénie du syndrome de Sjögren (H. Nakamura et al., 2022).

Il y a pour l'instant peu d'études permettant de relier ces maladies inflammatoires à des mécanismes cellulaires. Une étude récente a cependant montré une production plus importante de la cytokine pro inflammatoire IFN- γ chez les patients atteints de maladies inflammatoires non HAM/TSP par rapport aux patients complètement asymptomatiques (Prates et al., 2021).

En plus de cela les individus infectés par HTLV-1, y compris asymptomatiques, sont connus pour être à risque pour de nombreuses coinfections virales, du fait notamment de voies de transmission communes, comme cela peut notamment être observé avec HIV-1, HCV (Virus de l'hépatite C ou *Hepatitis C Virus*) ou HPV (Papillomavirus human, ou *Human Papillomavirus*) (Blas et al., 2012; Pereira et al., 2020; Schechter et al., 1994). Les coinfections HTLV-1/HIV-1 ont en particulier été largement étudiées dans les diverses zones d'endémicité ou populations touchées, et sont associées à un taux de mortalité plus élevé que celui des patients HIV-1 mono infectés (Montaño-Castellón et al., 2022).

On observe également chez les patients HTLV-1 une plus grande fréquence d'infections bactériennes à *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium leprae*, les agents étiologiques respectifs de la tuberculose et de la lèpre. La présence de HTLV-1 est associée à une sévérité augmentée des cas de tuberculose et le serait également avec les cas de lèpre (Rosadas & Taylor, 2022). HTLV-1 pourrait également augmenter la persistance et les signes cliniques d'infections opportunistes, l'infection la plus décrite étant celle par le parasite intestinal *Strongyloides stercoralis*, responsable de la strongyloïdose (Rosadas & Taylor, 2022; Ye et al., 2022).

La prévalence de ces différentes pathologies parmi les patients HTLV-1 est encore peu connue, et là encore le traitement repose sur des traitements symptomatiques.

Dans la continuité de ces observations, une méta-analyse récente a démontré que le risque ajusté de décès, toutes causes confondues, est plus élevé pour des individus infectés par HTLV-1, y compris asymptomatiques, que pour des personnes non infectées (Schierhout et al., 2020). Ces dernières observations soulignent également de nombreuses zones d'ombre dans l'étude des pathologies liées à HTLV-1, en particulier au regard des maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires, métaboliques, et enfin mentales. Ces dernières en particulier sont certainement largement sous-estimées malgré leur impact sociétal dévastateur, et quelques études comparatives récentes, réalisées au Brésil, montrent une prévalence nettement plus élevée des cas de dépression et d'anxiété chez les individus infectés par HTLV-1, symptomatiques ou non (Rocha-Filho & Goncalves, 2018; Souza et al., 2021).

L'ensemble de ces observations illustre la nécessité d'une approche pluridisciplinaire des individus infectés par HTLV-1 et a contribué ces dernières années à changer notre regard sur le cas des individus asymptomatiques qui souffrent bel et bien d'un état général inflammatoire. Ces observations soulignent également le manque de connaissances en profondeur de la physiopathologie de HTLV-1 et nous amènent à changer de regard pour nous tourner vers d'autres acteurs de la réponse immunitaire que les lymphocytes T CD4+. C'est cette dernière approche que j'ai essayé d'investiguer au cours de mes travaux de thèse en étudiant plus particulièrement les cellules dendritiques qui sont à la croisée des acteurs de la réponse immunitaire, et que nous allons à présent décrire plus en détails.

II. État de la réponse immunitaire dans l'infection à HTLV-1 et implication pour les pathologies

La réponse immunitaire regroupe l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme mis en œuvre dans le but d'éliminer un pathogène infectant l'hôte. La réponse immunitaire innée est déclenchée rapidement après l'arrivée du pathogène, et est opposée en cela à l'immunité adaptative qui se met en place plus tardivement car nécessite entre autres des divisions cellulaires pour permettre ses mécanismes effecteurs.

Les différentes cellules du système immunitaire proviennent d'une cellule souche unique appelée cellule souche hématopoïétique ou d'un précurseur d'origine embryonnaire présent dans les tissus qui subit des divisions asymétriques pour donner naissance à des progéniteurs pluripotents qui sont eux-mêmes à l'origine des différentes cellules spécialisées (une représentation simplifiée de l'hématopoïèse est proposée dans la [Figure 17](#)). On reconnaît deux grands lignages au sein de ce processus qui sont les lignages lymphoïde ou myéloïde. Les acteurs cellulaires de la réponse innée sont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques (DC), les granulocytes (comprenant les neutrophiles, éosinophiles et basophiles), les mastocytes, qui appartiennent au lignage myéloïde, et les lymphocytes innés (dont les lymphocytes NK, ou *Natural Killer*) qui appartiennent au lignage lymphoïde. Les acteurs cellulaires de la réponse adaptative sont les lymphocytes B et T (comprenant les T CD4+ et les T CD8+), qui appartiennent au lignage lymphoïde.

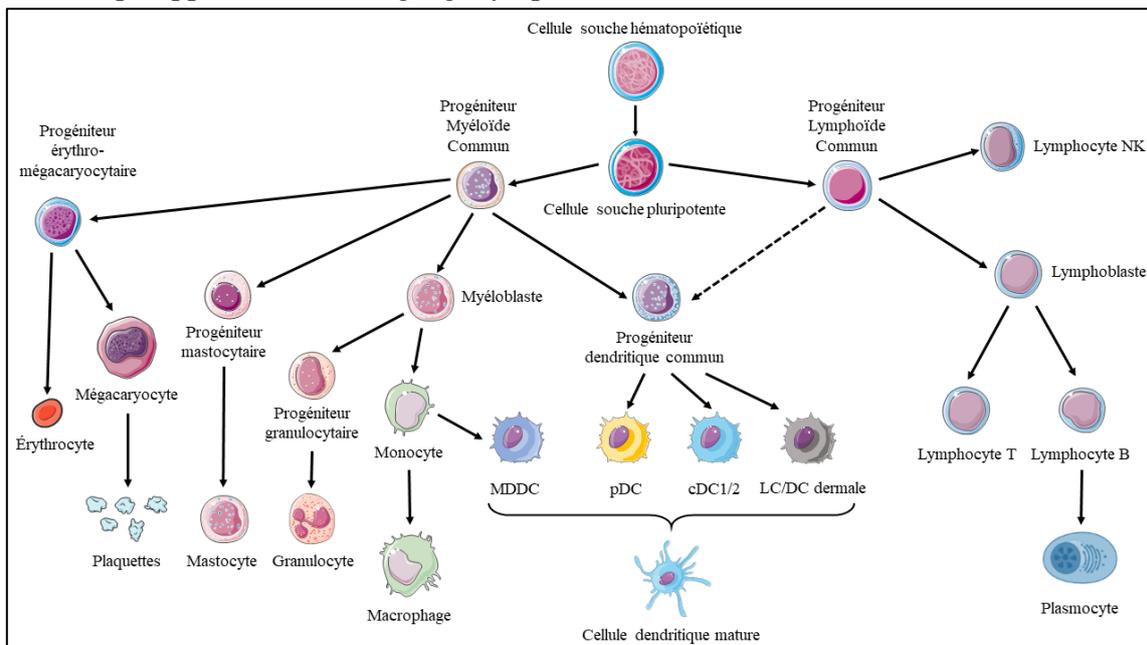


Figure 17. Origine hématopoïétique des différentes cellules immunitaires.

Les divisions asymétriques de la cellule souche hématopoïétique génèrent les progéniteurs des lignages myéloïde et lymphoïde, à l'origine des cellules immunitaires spécialisées.

HTLV-1 a pour cible principale les lymphocytes T CD4+ *in vivo*, c'est donc pour cela que les études portant sur les altérations de la réponse immunitaire par le virus ont été faites principalement en cellules lymphoïdes, et en lymphocytes T CD4+ plus particulièrement. Nous allons donc dans un premier temps présenter brièvement l'activation de la réponse T, avant de détailler les modifications de cette réponse observées dans l'infection à HTLV-1.

A. Mise en place de la réponse lymphoïde

1. Activation de lymphocytes T naïfs

a. Présentation des antigènes par les molécules du CMH

L'activation d'un lymphocyte T naïf nécessite l'implication d'une DC, qui est une cellule présentatrice d'antigènes (APC pour *antigen presenting cells*). Les antigènes sont de petits fragments issus de la dégradation des pathogènes qui activent les populations de lymphocytes T naïfs. Les DC sont les APC les plus compétentes, les seules à permettre l'activation des lymphocytes T naïfs (Cella et al., 1997; Inaba et al., 1997). La qualité de la réponse T est également liée à la restimulation par les APC des lymphocytes T mémoire. Par souci de concision, nous ne détaillerons pas la réponse mémoire dans ce manuscrit et nous concentrerons sur l'activation des lymphocytes T naïfs.

Les antigènes capturés par les DC sont processés pour être présentés sur des molécules appelées CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité, ou *MHC pour Major Histocompatibility Complex*) de classe I ou II qui sont présentes à la surface des DC (J. Banchereau & Steinman, 1998; Théry & Amigorena, 2001, pour revue voir Pishesha et al., 2022). La présentation d'un antigène sur une molécule de CMH-I ou CMH-II dépend de la voie d'entrée de cet antigène dans la cellule et implique la présentation à une population spécifique de lymphocytes T naïfs (**Figure 18**, pour revue voir Blum et al., 2013).

Le CMH-I est exprimé par toutes les cellules nucléées de l'organisme et permet la présentation à des lymphocytes T CD8+ naïfs. Les antigènes présentés sur les molécules de CMH-I sont des antigènes présents dans le milieu intracellulaire et peuvent donc provenir par exemple de l'infection par un virus intracytoplasmique.

Le CMH-II est exprimé uniquement par les APC, donc par les cellules dendritiques. Le CMH-II permet la présentation antigénique aux lymphocytes T CD4+ naïfs. Les antigènes présentés sur

les molécules de CMH-II sont des antigènes exogènes capturés dans le milieu extracellulaire ou des produits intracellulaires dérivés de l'autophagie (Crotzer & Blum, 2009; Paludan et al., 2005).

Certaines sous-populations de DC sont capables de capturer des antigènes extracellulaires puis de les transloquer depuis les endosomes vers le cytoplasme, permettant ainsi de rejoindre la voie de présentation des antigènes intracellulaires et de présenter l'antigène sur le CMH-I afin d'activer un lymphocyte T CD8⁺ naïf. Cette voie très particulière de présentation est appelée présentation croisée (ou *cross presentation*) et est l'apanage de sous-populations particulières de DC dont feraient partie les cDC1, les DC dermales et les cellules de Langerhans, qui seront présentées à la section II. C. 1. Sous-types de cellules dendritiques (Joffre et al., 2012).

L'expression des molécules de CMH est fortement augmentée à la surface des DC au cours de leur activation induite par les différents stimuli inflammatoires (Cella et al., 1997, pour revue voir J. Banchereau & Steinman, 1998). Cette forte expression des molécules de CMH, associée à l'expression de molécules de costimulation, permet aux DC de devenir des APC très compétentes (J. Banchereau & Steinman, 1998).

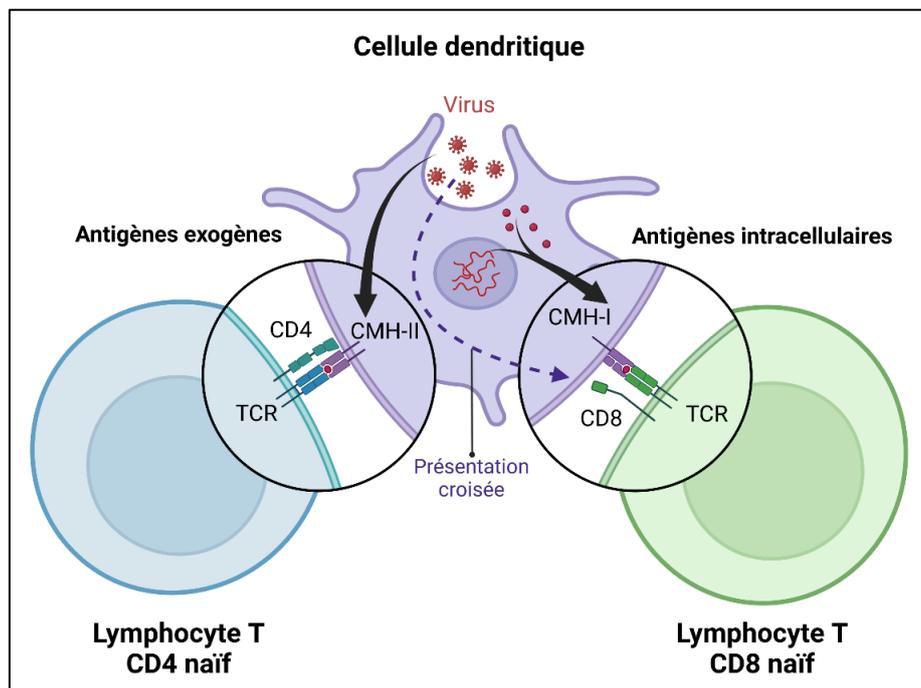


Figure 18. Présentation antigénique par les DC sur les molécules de CMH.

Les DC, au titre de cellules présentatrices d'antigènes, expriment les molécules de CMH-I et CMH-II qui permettent de présenter les antigènes aux lymphocytes T naïfs. Les antigènes intracellulaires provenant de l'infection sont présentés aux lymphocytes T CD8⁺ par le CMH-I. Les antigènes extracellulaires capturés dans le milieu sont présentés aux lymphocytes T CD4 par le CMH-II. Certaines sous-populations de DC sont capables de présenter des antigènes extracellulaires sur les molécules de CMH-I par la présentation croisée.

b. Les signaux nécessaires à l'activation d'un lymphocyte T naïf

L'activation des lymphocytes T naïfs par une DC au cours d'une synapse immunologique fait intervenir trois signaux détaillés dans la **Figure 19**. L'intégration de ces trois signaux détermine la différenciation et la polarisation de la réponse T induite.

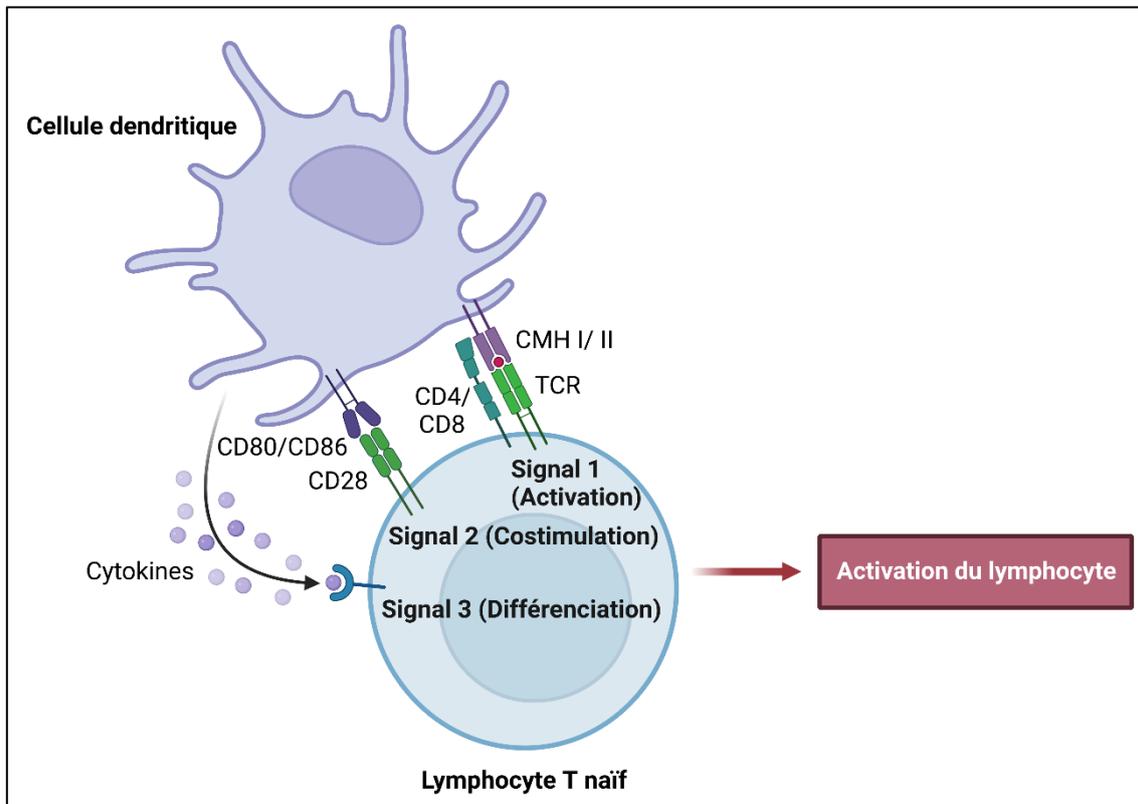


Figure 19. Les trois signaux nécessaires à l'activation d'un lymphocyte T naïf par une DC. L'activation complète d'un lymphocyte T naïf par une DC nécessite trois signaux. Le premier signal (activation) est fourni par l'interaction du récepteur TCR avec le complexe CMH. Le deuxième signal (costimulation) est fourni par l'interaction de ligands et récepteurs de costimulation ou coinhibition. Enfin le troisième signal est fourni par l'environnement cytokinique et permet la différenciation du lymphocyte T et l'orientation de la réponse immunitaire adaptative.

- Le premier signal, ou signal d'activation, est fourni par la liaison du récepteur TCR d'un lymphocyte T naïf par l'antigène dont il est spécifique présenté sur une molécule de CMH. Au cours de cette liaison il y a également engagement du corécepteur CD4 ou CD8 du lymphocyte T, qui est associé au TCR, avec la molécule de CMH de classe correspondante. Ce signal permet d'assurer la spécificité antigénique de la réponse immunitaire. Bien qu'indispensable à l'activation des lymphocytes T naïfs, ce premier signal n'est pas suffisant pour l'activation complète, puisque des lymphocytes T naïfs activés uniquement par engagement du TCR sont anergiques (Jenkins & Schwartz, 1987).

- Le deuxième signal, ou signal de survie ou de costimulation, est donné par l'engagement de molécules de costimulation exprimées par la DC à leur récepteur exprimé sur le lymphocyte T naïf. Plusieurs exemples de molécules de costimulation pouvant donner ce deuxième signal seront détaillées à la section II. C. 2. d. Expression de marqueurs de costimulation. Le cas le plus courant consiste cependant en l'engagement du récepteur CD28 des lymphocytes T naïfs par les molécules de costimulation CD80/CD86. Ce deuxième signal est souvent uniquement envisagé comme un signal de stimulation de la prolifération des lymphocytes T, de par l'engagement de molécules de costimulation, mais ce signal peut également être fourni par des molécules de coinhibition qui induiront cette fois-ci une réponse T atténuée (pour revue voir Bakdash et al., 2013).

- Le troisième signal, ou signal de différenciation, est un signal cytokinique fourni par la DC et participant à diriger la différenciation du lymphocyte T naïf activé en la sous-population adaptée à ce contexte inflammatoire particulier. Il existe en effet plusieurs sous-populations de lymphocytes activés dits effecteurs, chacune possédant ses spécificités, et permettant de lutter contre une situation pathologique donnée. Nous allons à présent détailler ces différentes sous-populations qui sont également présentées dans la [Figure 20](#).

2. Les acteurs cellulaires de la réponse T

a. Les lymphocytes T auxiliaires

Les lymphocytes T auxiliaires (*T helper lymphocyte*, abrégé LT_H) proviennent de la différenciation de lymphocytes T $CD4^+$ naïfs et permettent de médier la réponse immunitaire contre les différents dangers potentiels. Les LT_H ont ainsi pour fonction, entre autres, d'aider à la production d'anticorps par les lymphocytes B, d'activer la réponse des lymphocytes T cytotoxiques, et d'activer la réponse effectrice des cellules de l'immunité innée, dont les macrophages. Il existe plusieurs classes de LT_H définies par leur spécialisation vers l'élimination d'une classe de pathogène donnée, ce qui se traduit par la production d'un profil cytokinique donné : les lymphocytes T helper 1 ($TH1$), $TH2$, $TH17$, et T folliculaires helper (TFH) (pour revue voir Sallusto, 2016; Schmitt & Ueno, 2015). Ces différentes classes de LT_H se différencient à partir des lymphocytes T $CD4^+$ naïfs suivant le signal 3, ou signal cytokinique fourni par la DC. Les différentes classes de LT_H sont donc également associées à un profil

cytokinique particulier induisant leur différenciation en lien avec l'expression de facteurs de transcription spécifiques à chaque classe (K. M. Murphy & Weaver, 2017; Schmitt & Ueno, 2015). La **Figure 20** présente l'ensemble des caractéristiques de ces sous-populations.

En plus de ces 5 sous-types communément admis, d'autres sous-populations ont été plus récemment identifiées, telles que les T_H9 et les T_H22, définies par leur production respective des cytokines IL-9 et IL-22 (Trifari et al., 2009). Les fonctions de ces deux derniers sous-types ne seront pas détaillées ici mais ont été passées en revue par plusieurs auteurs (pour revue voir Schmitt & Ueno, 2015).

Les lymphocytes T_H1 et T_H2 ont été les premières classes décrites chez la souris en 1986 par Mosmann et al. sur la base de leur profil cytokinique (Mosmann et al., 1986), d'où leur nom. Leur existence a peu après été confirmée chez l'humain (Romagnani, 1991).

Les lymphocytes T_H1 se caractérisent par la production d'IFN- γ , d'IL-2, et de TNF- α . (Abbas et al., 1996; Romagnani, 1991). Les T_H1 permettent en particulier l'immunité antivirale et antibactérienne par le recrutement et l'activation d'autres populations cellulaires effectrices au site de l'inflammation, notamment les macrophages, les lymphocytes NK (*Natural Killer*), et les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques (dont le rôle sera détaillé au paragraphe suivant) (Del Prete, 1992; Luckheeram et al., 2012; Romagnani, 1997). La réponse T_H1 est donc ainsi souvent qualifiée de réponse immunitaire à médiation cellulaire. L'activation des macrophages, permet également la dégradation des pathogènes persistant dans des vésicules intracytosoliques (Del Prete, 1992; Luckheeram et al., 2012).

Les lymphocytes T_H1 sont induits par la présence des cytokines IFN- γ et IL-12 qui induisent le facteur de transcription T-bet (Protéine à séquence T exprimée les lymphocytes T, ou *T-box expressed in T cells*) par l'intermédiaire des facteurs de transcription STAT1 et STAT4 (Hsieh et al., 1993; Mullen et al., 2001).

Les lymphocytes T_H2 se caractérisent par la production d'IL-4, d'IL-5, et d'IL-13 (Abbas et al., 1996; Romagnani, 1991). Cette réponse est efficace contre les pathogènes extracellulaires, en particulier contre les vers parasites (helminthes) (Del Prete, 1992; Romagnani, 1997). Les lymphocytes T_H2 stimulent la sécrétion d'IgE par les lymphocytes B, qui a un effet antiparasitaire et intervient également dans les réponses allergiques (Del Prete, 1992). La réponse T_H2 active les granulocytes basophiles et éosinophiles ainsi que les mastocytes, provoquant leur dégranulation (Luckheeram et al., 2012; Romagnani, 1997). La réponse T_H2 est donc appelée réponse immunitaire humorale, en opposition avec la réponse T_H1.

Les lymphocytes T_{H2} sont induits par la présence d'IL-4 qui induit le facteur de transcription GATA-3 (Protéine se liant à la séquence GATA 3, ou *GATA-binding protein 3*) par l'intermédiaire de STAT6 (Kaplan et al., 1996; Kurata et al., 1999; Shimoda et al., 1996; Zheng & Flavell, 1997).

Les lymphocytes T_{H17} ont été identifiés plus tardivement en 2005 par l'identification d'une sous-population de L_{T_H} exprimant fortement l'IL-17, d'où leur nom (Harrington et al., 2005; H. Park et al., 2005). Les lymphocytes T_{H17} sont impliqués dans la réponse immunitaire antifongique et antibactérienne (principalement contre des bactéries extracellulaires), et permettent également le maintien de l'homéostasie du microbiote intestinal. Les lymphocytes T_{H17} sont pour cela spécialisés dans le recrutement et l'activation des neutrophiles (Kolls & Lindén, 2004; O'Quinn et al., 2008; Schmitt & Ueno, 2015).

La différenciation des lymphocytes T_{H17} est induite par la présence d'IL-6, d'IL-23 et de TGF- β , qui induit le facteur de transcription ROR γ T (Récepteur gamma orphelin lié au RAR, ou *RAR-related orphan receptor gamma*) par l'intermédiaire de STAT3 (Ivanov et al., 2006; Mangan et al., 2006; McGeachy et al., 2007; X. O. Yang et al., 2007).

Les lymphocytes T_{FH} ont été identifiés au début des années 2000 et se caractérisent par la production d'IL-21 (Breitfeld et al., 2000; Chtanova et al., 2004). Les lymphocytes T_{FH} produisent également de l'IL-4, et participent à l'activation des lymphocytes B en aidant à la commutation de classe des immunoglobulines (Ig), permettant la sécrétion d'Ig spécialisées (Breitfeld et al., 2000; Reinhardt et al., 2009). Les lymphocytes T_{FH} se caractérisent également par leur expression du récepteur de surface ICOS (Akiba et al., 2005).

Les lymphocytes T_{FH} sont induits par la sécrétion d'IL-6, d'IL-12, d'IL-21, et de TGF- β par la DC, qui induit le facteur de transcription Bcl-6 (Protéine du lymphome B 6, ou *B-cell lymphoma 6*) par l'intermédiaire de STAT3 (R. I. Nurieva et al., 2008; Schmitt et al., 2013; Schmitt & Ueno, 2015).

On peut ici remarquer que la présence d'IL-6 induit le facteur de transcription STAT3 qui induit lui-même Bcl-6, engageant le lymphocyte T CD4⁺ naïf vers un programme T_{FH}. La présence d'IL-23 en plus dans le contexte cytokinique menant à la différenciation des T_{H17}, active également STAT3, ce qui soutient son activation et permet d'activer en plus le facteur de transcription ROR γ T, permettant la différenciation en T_{H17} (R. Nurieva et al., 2007; Zhou et al., 2007).

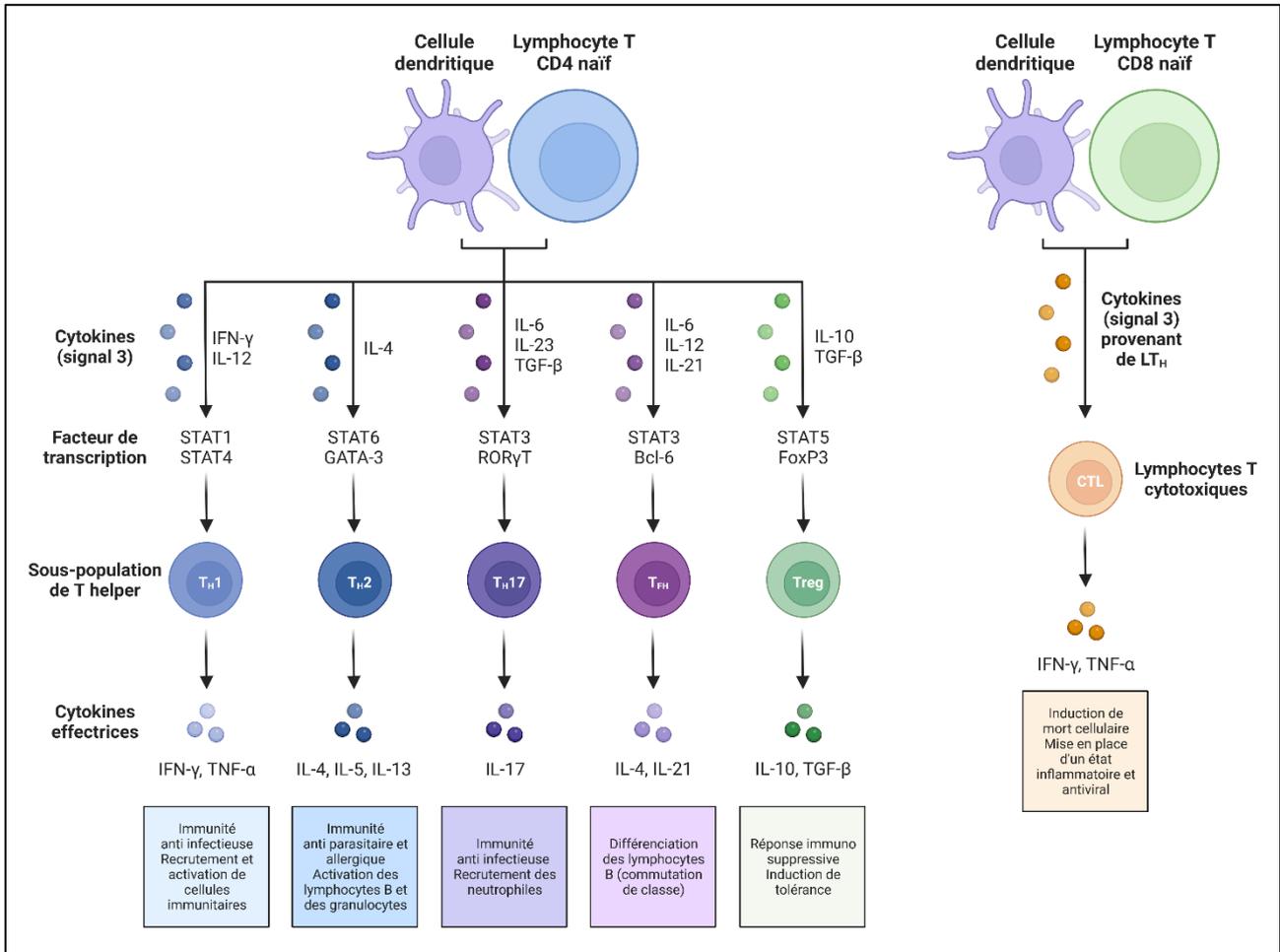


Figure 20. Bilan des réponses T induites en fonction du signal fourni par les DC.

Le signal cytokinique fourni par les DC au moment de l'activation des lymphocytes T naïfs permet d'orienter la réponse T. Les lymphocytes auxiliaires proviennent de la différenciation de lymphocytes T CD4 naïfs (Gauche). Il existe différentes sous-populations de lymphocytes T auxiliaires permettant d'activer des réponses immunitaires spécifiques d'un pathogène. La réponse T régulatrice permet d'inhiber la réponse immunitaire. Les lymphocytes T cytotoxiques (Droite) proviennent de la différenciation de lymphocytes T CD8 naïfs, sont capables d'induire la mort cellulaire et participent à l'inflammation.

b. Les lymphocytes T cytotoxiques

Au contraire des classes de lymphocytes décrites précédemment, les lymphocytes T cytotoxiques sont issus de la différenciation de lymphocytes T CD8+. Leur activation par les DC se fait par les 3 mêmes signaux décrits précédemment. Il est cependant à noter que le troisième signal, ou signal cytokinique, est fourni par l'action de lymphocytes T CD4+ auxiliaires en plus de la DC impliquée.

Les lymphocytes T cytotoxiques, aussi appelés CTL (pour *Cytotoxic T lymphocyte*) sont ainsi dénommés car ils provoquent la mort de la cellule cible infectée (pour revue voir Barry & Bleackley, 2002) (**Figure 20**). Cette cytotoxicité est permise par la sécrétion de granules contenant des enzymes lytiques (perforine et granzyme B) induisant la formation de pores dans la membrane plasmique de la cellule cible ainsi que l'induction de mort cellulaire par apoptose ou nécrose. Les CTL expriment également le ligand FasL du récepteur Fas. L'engagement par la cellule cible du récepteur Fas par FasL exprimé par les CTL déclenche également la voie de l'apoptose par clivage des caspases. L'ensemble de ces mécanismes contribue donc à éliminer la cellule cible. Les CTL activés produisent également de nombreuses cytokines antivirales ou pro inflammatoires telles que l'IFN- γ ou le TNF- α entretenant l'environnement cytotoxique et permettant l'activation de nouveaux CTL. La trop forte activation de la réponse cytotoxique peut donc ainsi créer également des dommages aux tissus sains environnants et être préjudiciable pour l'hôte si elle n'est pas contenue.

c. Les lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs, ou Treg, sont caractérisés par leur fonction immunosuppressive permettant de contrebalancer la suractivation du système immunitaire qui pourrait être provoquée par les lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques (pour revue voir Josefowicz et al., 2012) (**Figure 20**). Les Treg sont également impliqués dans la suppression de l'autoimmunité. La population de lymphocytes Treg a été identifiée chez la souris en 1995 puisque la déplétion de cette population conduit au développement de pathologies autoimmunes (Sakaguchi et al., 1995). De plus, un traitement de ces souris par des immunogènes connus induit une réponse immunitaire forte dirigée contre ces antigènes (Sakaguchi et al., 1995). Ces observations ont ainsi permis de démontrer que la population ainsi identifiée, qui sera plus tard nommée Treg, permet d'inhiber la réponse immunitaire et contribue au maintien de la tolérance face aux antigènes du soi. Les lymphocytes Treg ont par la suite également été décrits chez l'humain, et

identifiés dans la circulation ou au sein des organes lymphoïdes secondaires (Baecher-Allan et al., 2001; Stephens et al., 2001)

Les Treg, comme les T auxiliaires, proviennent de la différenciation de lymphocytes T CD4+ naïfs, qui est orientée par la production des cytokines TGF- β et d'IL-10 par les DC dans le cas des Treg. Les Treg expriment le facteur de transcription FoxP3 (*Forkhead box P3*), induit par STAT5, et sécrètent des cytokines anti inflammatoires, dont l'IL-10, qui permettent d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T et leur production de cytokines, de façon à maintenir la tolérance immunitaire (Burchill et al., 2007). La réponse Treg permet également de réduire l'inflammation des tissus (Josefowicz et al., 2012; Schmitt & Ueno, 2015).

Les cytokines TGF- β et IL-10 sont donc caractéristiques de l'induction d'une réponse Treg immunosuppressive, et nous aurons l'occasion de rediscuter du rôle de ces cytokines dans le cas de l'infection par HTLV-1.

L'enzyme IDO-1 (Indoleamine 2,3-dioxygénase) produite par les DC, appartenant à la voie du métabolisme du tryptophane, permet également la régulation des réponses T effectrices et l'induction et l'activation de lymphocytes T régulateurs (Baban et al., 2009; Munn, 2011). L'expression d'IDO-1 est induite chez les DC par la voie non-canonique de NF- κ B, indiquant un rôle important de cette voie (qui sera présentée à la section II. C. 2. c. Voies de signalisation induites lors de la maturation des DC) dans la régulation de la réponse immunitaire (Tas et al., 2007).

B. Etat de la réponse immunitaire adaptative dans l'infection à HTLV-1

Nous avons déjà discuté des dérégulations immunitaires retrouvées dans les deux pathologies associées à HTLV-1 que sont l'ATLL et l'HAM/TSP dans le paragraphe consacré à ces pathologies. Nous pouvons donc retenir que les différentes pathologies associées à HTLV-1 sont associées à de nombreux dérèglements de la réponse immunitaire, et nous allons à présent essayer de relier ces défauts à des défauts de la réponse des lymphocytes T. Nous pouvons également rappeler que les lymphocytes T CD4+ infectés par HTLV-1 sont maintenus dans un état hyperprolifératif qui participe à l'apparition des signes cliniques (Itoyama et al., 1988).

1. État de la réponse T cytotoxique

Les patients infectés par HTLV-1 possèdent des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques capables de reconnaître plusieurs antigènes viraux (Bangham & Osame, 2005; Higuchi et al., 2022). La quantification de la réponse T cytotoxique dirigée contre les lymphocytes T CD4+ exprimant Tax ou HBZ a montré que les cellules infectées exprimant Tax sont une cible importante de la réponse T cytotoxique (Hanon et al., 2000) et sont rapidement éliminées par la réponse immunitaire cytotoxique (Kattan et al., 2009; Rowan et al., 2014). La réponse cytotoxique dirigée contre HBZ est quant à elle inférieure à la réponse observée contre des cellules exprimant Tax (Rowan et al., 2014). Ces différentes observations démontrent donc que l'efficacité de la réponse cytotoxique contre les cellules infectées par HTLV-1 dépend fortement des antigènes viraux reconnus, et le contrôle de l'expression des protéines virales, constituerait une stratégie de subversion de la réponse immunitaire (Asquith et al., 2005).

L'expression intermittente de Tax par pics d'expression que nous avons décrite précédemment serait donc un moyen pour HTLV-1 de limiter la destruction des cellules infectées par la réponse immunitaire cytotoxique (Billman et al., 2017). D'autre part, Kozako et al. ont démontré que des patients ATLL possèdent significativement moins de lymphocytes T CD8+ spécifiques de Tax que des individus asymptomatiques (Kozako et al., 2006). De plus, ces mêmes lymphocytes T cytotoxiques de patients ATLL présentent une expression réduite de perforine et granzyme en réponse à une stimulation par Tax en comparaison des T CD8+ issus d'individus asymptomatiques (Kozako et al., 2006). Ces observations suggèrent donc que la perte de fonction des lymphocytes T cytotoxiques de patients infectés par HTLV-1 pourrait contribuer au développement de l'ATLL. D'autres études menées sur des lymphocytes T CD8+

spécifiques de Tax isolés de patients HAM/TSP n'ont en revanche pas montré de différence dans l'activité T cytotoxique entre les patients HAM/TSP et des individus asymptomatiques (Abdelbary et al., 2011; Asquith et al., 2005). Ces études ont cependant uniquement porté sur des CTL spécifiques de Tax et nous ne pouvons donc pas exclure que la réponse cytotoxique d'autres CTL, notamment ceux spécifiques de HBZ, puisse être responsable de la forte réponse immunitaire observée chez les patients HAM/TSP (Nozuma et al., 2020).

Au niveau moléculaire, la protéine virale p12 de HTLV-1 interfère avec la présentation antigénique nécessaire à l'induction de l'immunité adaptative en induisant la dégradation du CMH-I (J. M. Johnson et al., 2001). Le fragment p8 est quant à lui recruté à la synapse immunologique et inhibe la signalisation TCR liée à l'activation des lymphocytes T (Fukumoto et al., 2009; Verdonck et al., 2007). p12/p8 pourraient donc ainsi contribuer à la perte de fonction des CTL chez les patients HTLV-1.

Les altérations de fonction des lymphocytes T cytotoxiques peuvent être étudiées également en lien avec leur expression de marqueurs d'épuisement (aussi présentés en **Figure 31**), dont l'induction est représentative d'une réponse immunitaire à tendance tolérogène.

Les lymphocytes T CD8⁺ de patients ATLL expriment plus fortement le récepteur inhibiteur PD-1 (Récepteur de mort cellulaire programmée 1, ou *Programmed cell death 1*) que les lymphocytes issus de donneurs asymptomatiques, qui l'expriment eux-mêmes plus que des T CD8⁺ de patients non infectés (Kozako et al., 2009). De plus, environ 20% des CTL de patients ATLL expriment le ligand de coinhibition PD-L1 associé à PD-1 (Ligand du récepteur de mort cellulaire programmée 1 et 2, ou *Programmed cell death-ligand 1 and 2*), alors que son expression n'est pas observée chez des porteurs asymptomatiques (Kozako et al., 2009). CD160, un autre ligand considéré comme un marqueur d'épuisement au même titre que PD-1, est exprimé plus fréquemment sur des lymphocytes T CD8⁺ de patients ATLL ou asymptomatiques, et son expression est plus importante à la surface des T CD8⁺ spécifiques de HTLV-1 (Chibueze et al., 2014). Le blocage de CD160 ou de son ligand HVEM (Médiateur de l'entrée du virus de l'herpès, ou *Herpes virus entry mediator*) dans les T CD8⁺ spécifiques de HTLV-1 a également conduit à une plus grande production de perforine, démontrant l'inhibition de l'activité cytotoxique de ces cellules induite par CD160 (Chibueze et al., 2014). L'induction de l'axe PD-1/PD-L1 et de l'axe CD160/HVEM dans les CTL de patients ATLL pourrait donc favoriser l'échappement de HTLV-1 au contrôle par la réponse immunitaire.

L'expression de différents marqueurs de coinhibition a également été étudiée sur les lymphocytes T CD8⁺ de patients HAM/TSP avec des résultats parfois antagonistes. Les CTL de patients HAM/TSP expriment moins de PD-1 et de PD-L1 que ceux de porteurs asymptomatiques (Kozako et al., 2011). Une autre étude a cependant mis en évidence une expression de PD-1 identique sur les CTL spécifiques de Tax de patients ATLL et HAM/TSP, et supérieure à celle de porteurs asymptomatiques, suggérant un effet différent suivant les clones de CTL étudiés (Manuel, Sehgal, Connolly, et al., 2013). Dans cette étude, l'expression de PD-1 est également associée à une perte de fonctionnalité des CTL, sans démonstration d'une causalité (Manuel, Sehgal, Khan, et al., 2013). Le ligand de coinhibition TIGIT est également plus fortement exprimé sur les PBMC de patients HAM/TSP (Yasuma et al., 2016). En revanche, l'expression du récepteur inhibiteur TIM3 (Famille à domaine mucine et domaine Ig des cellules T, ou *T cell Ig domain and mucin domain*) est inhibée dans les lymphocytes T CD8⁺ de patients HAM/TSP et de porteurs asymptomatiques par rapport à des individus sains (Abdelbary et al., 2011). Cette étude n'a cependant pas mis en évidence de différence de l'activité cytotoxique des T CD8⁺ entre les patients HAM/TSP et les individus asymptomatiques, en contradiction avec les résultats précédents et allant également dans le sens d'une régulation de la réponse immunitaire par les ligands d'inhibition plus faible pour les patients HAM/TSP que pour les patients ATLL (Abdelbary et al., 2011). Ces différentes études suggèrent donc également une inhibition de la réponse CTL chez les patients HAM/TSP par l'intermédiaire de ligands de coinhibition. Cependant, la relative importance de cette inhibition chez les patients HAM/TSP par rapport aux patients ATLL reste à déterminer.

2. État de la réponse T régulatrice

Une analyse par cytométrie en flux de l'expression de FoxP3 sur les PBMC a mis en évidence une fréquence plus élevée de Treg chez les patients HTLV-1 asymptomatiques ou non toutes pathologies confondues (Satou et al., 2012). Cette observation est donc cohérente avec les symptômes observés chez les patients ATLL, et pourrait notamment corrélérer avec l'expression accrue de TGF- β observée chez ces patients, puisque nous avons vu que cette cytokine stimule la génération de Treg. Ces résultats apparaissent cependant comme plus surprenants dans le cas de patients HAM/TSP. Une analyse plus approfondie des PBMC de ces patients a cependant démontré que ces Treg FoxP3⁺ n'était pas suppresseurs chez les patients HAM/TSP uniquement, permettant de réconcilier ces observations avec le modèle (Satou et al., 2012).

De plus, la protéine virale HBZ a été montrée comme induisant la différenciation de lymphocytes T auxiliaires en Treg, ce qui contribue à l'état général d'immunotolérance (Futsch et al., 2018; Yamamoto-Taguchi et al., 2013).

3. Conclusion et questions en suspens

La réponse immunitaire T chez les patients infectés par HTLV-1 peut s'étudier suivant différents paramètres nous permettant de la relier au développement des pathologies induites par HTLV-1. Dans un premier temps, l'état de la réponse cytotoxique nous permet de montrer que les patients ATLL présentent moins de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, qui sont de plus moins fonctionnels. De plus, ces mêmes lymphocytes T CD8+ cytotoxiques de patients ATLL expriment fortement plusieurs marqueurs d'épuisement cellulaires, contribuant là encore à une perte de leur fonction. Les patients HAM/TSP cependant ne semblent pas avoir de diminution du nombre des CTL, bien que des analyses plus approfondies soient nécessaires. Les CTL de patients HAM/TSP exprimeraient cependant eux aussi des marqueurs d'épuisement, donc pourraient également être soumis à une diminution de fonction.

D'autre part, l'état de la réponse T régulatrice nous permet de bien séparer les patients atteints des deux maladies. Les patients ATLL présentent une forte induction de lymphocytes Treg qui sont responsables d'une action immunosuppressive, au contraire des patients HAM/TSP chez lesquels les Treg ne sont pas suppresseurs.

Ces différentes observations conduisent au modèle présenté en [Figure 21](#) qui, avec une vision simplifiée, oppose les maladies ATLL et HAM/TSP selon l'induction d'un état immunitaire général qualifié d'immunosuppresseur pour les patients ATLL en opposition avec un état pro inflammatoire chez les patients HAM/TSP.

L'étude plus précise des mécanismes permettant d'induire l'un ou l'autre des états pourrait permettre de mieux décrire les facteurs gouvernant la sortie de chronicité et le déclenchement de l'une ou l'autre des maladies, et présenterait d'importantes implications thérapeutiques.

Ces différentes observations menées sur les lymphocytes ne nous permettent cependant pas de comprendre entièrement les mécanismes sous-jacents à l'infection par HTLV-1 ainsi que les paramètres gouvernant la chronicité ou l'évolution vers l'une ou l'autre des pathologies. De plus, les stratégies thérapeutiques testées et ciblant la réponse immunitaire adaptative n'ont pas permis d'obtenir des résultats cliniques satisfaisants. Ces observations mettent donc en lumière la nécessité d'élucider les modifications de la réponse immunitaire pouvant intervenir dans

d'autres types cellulaires infectés par HTLV-1, en particulier dans les cellules myéloïdes qui sont les acteurs clés de la réponse immunitaire innée et de la liaison des différents axes de la réponse immunitaire. De telles modifications des cellules myéloïdes pourraient ainsi contribuer à la création d'un microenvironnement favorable à l'établissement de l'infection chronique dans le compartiment lymphocytaire, et nous allons maintenant nous y intéresser.

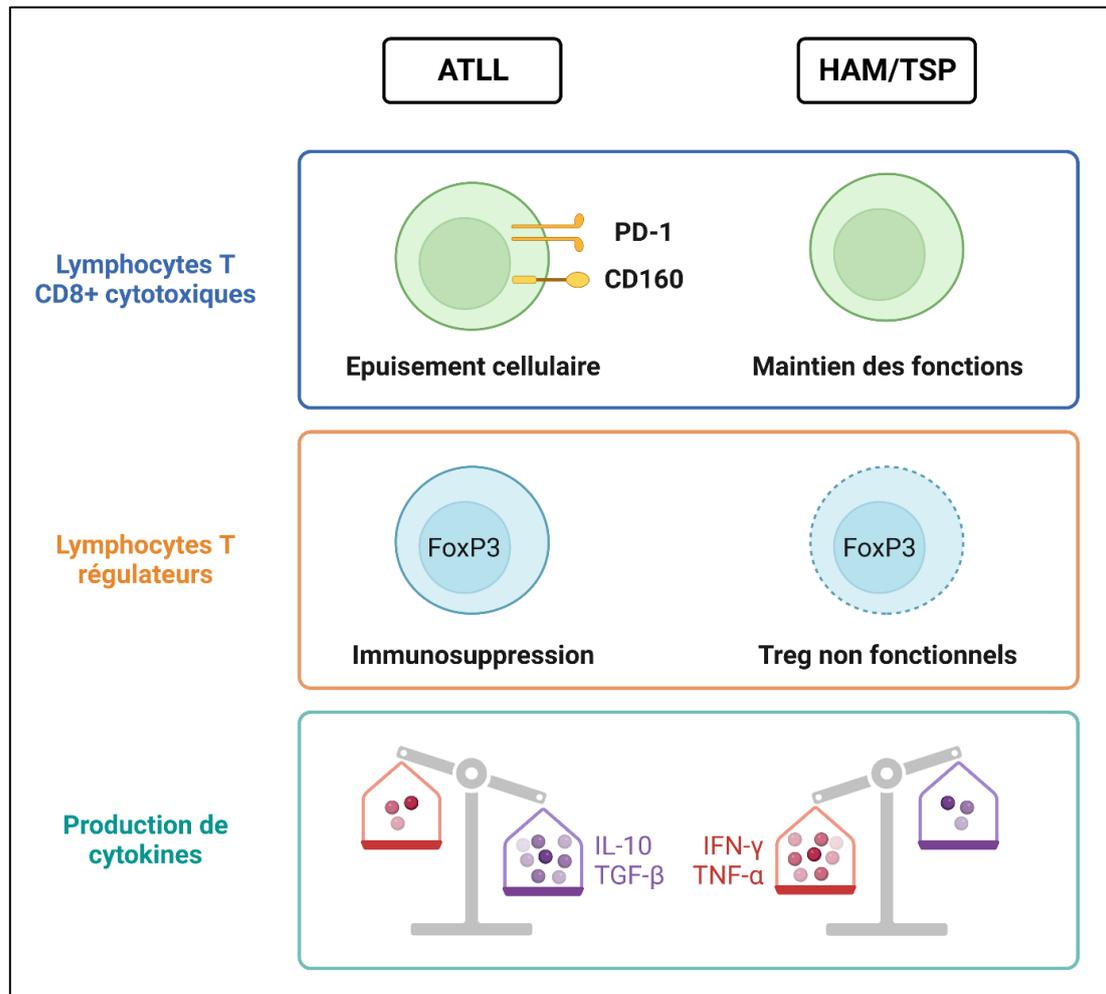


Figure 21. Bilan de l'état des réponses T cytotoxique et régulatrice chez les patients infectés par HTLV-1.

La réponse immunitaire T des patients ATLL se caractérise par une diminution du nombre et de la fonction des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques associés à leur expression de marqueurs d'épuisement cellulaire. De plus les patients ATLL présentent une forte induction de Treg responsables d'une action immunosuppressive. Les patients HAM/TSP à l'inverse présentent une réponse Treg non fonctionnelle et maintiendraient une forte réponse T cytotoxique. Cette dualité se reflète de façon très schématique dans l'opposition de profil cytokinique entre un profil immunosuppresseur (caractérisé par la présence de TGF- β et d'IL-10) chez les patients ATLL contre un profil pro inflammatoire (caractérisé par la présence d'IFN- γ et de TNF- α) chez les patients HAM/TSP. Enfin la réponse immunitaire des patients atteints de maladies inflammatoires non HAM/TSP est encore peu caractérisée, bien que la présence de cytokines pro inflammatoires soit admise.

C. Les cellules dendritiques dans la réponse immunitaire

Les cellules dendritiques (DC) sont issues de la différenciation de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse ou de précurseurs d'origine embryonnaire résidents dans les tissus, caractérisés par l'expression de CD34 (Collin & Bigley, 2018). Les DC sont communément classifiées comme faisant partie du lignage myéloïde, bien que de plus en plus d'études récentes démontrent que les DC, notamment les DC plasmacytoïdes, peuvent provenir de la différenciation de progéniteurs issus des deux lignages (pour revue voir Ziegler-Heitbrock et al., 2023). Les DC peuvent être circulantes, c'est-à-dire dans la circulation sanguine, ou bien résidentes dans les différents tissus de l'organisme (K. M. Murphy & Weaver, 2017).

Les DC sont une population cellulaire clé de la réponse immunitaire innée, puisqu'elles sont spécialisées dans la détection de pathogènes grâce à l'expression de nombreux récepteurs différents, ce qui leur vaut souvent le qualificatif de cellules sentinelles de l'immunité. Les DC sont présentes en l'absence de pathogènes sous un état appelé immature, puisque la reconnaissance d'un pathogène déclenche chez les DC un programme de changements transcriptomiques, phénotypiques et métaboliques appelé maturation, qui sera détaillé au cours de ce chapitre. Les DC matures sont alors capables de présenter des antigènes issus du pathogène détecté aux lymphocytes pour initier leur activation. Les DC sont donc ainsi les cellules faisant le lien entre l'immunité innée et l'induction d'une immunité adaptative spécifique à chaque contexte inflammatoire, ce qui leur vaut le qualificatif de « chef d'orchestre » de la réponse immunitaire. (voir schéma **Figure 22**, pour revue voir Dalod et al., 2014).

Les cellules dendritiques ont été découvertes en 1973 par Steinman & Cohn par l'étude des populations cellulaires adhérentes dans des extraits de rate et d'organes lymphoïdes secondaires de souris (Steinman & Cohn, 1973). Ces cellules se distinguaient par leur morphologie « en étoile » caractéristique, avec la présence de nombreux pseudopodes, ce qui leur a valu leur nom de cellules dendritiques. La caractérisation fonctionnelle de ces cellules a permis de montrer leur capacité de phagocytose mais surtout leur capacité d'activation des lymphocytes T (Inaba et al., 1983; Steinman & Witmer, 1978). Peu après, d'autres travaux ont montré que les DC se trouvent également dans le sang humain, et présentent des similitudes cytologiques et fonctionnelles avec les DC isolées chez la souris (Van Voorhis et al., 1982). La localisation non exhaustive des différentes populations de cellules dendritiques dans le corps humain est présentée dans la **Figure 23**.

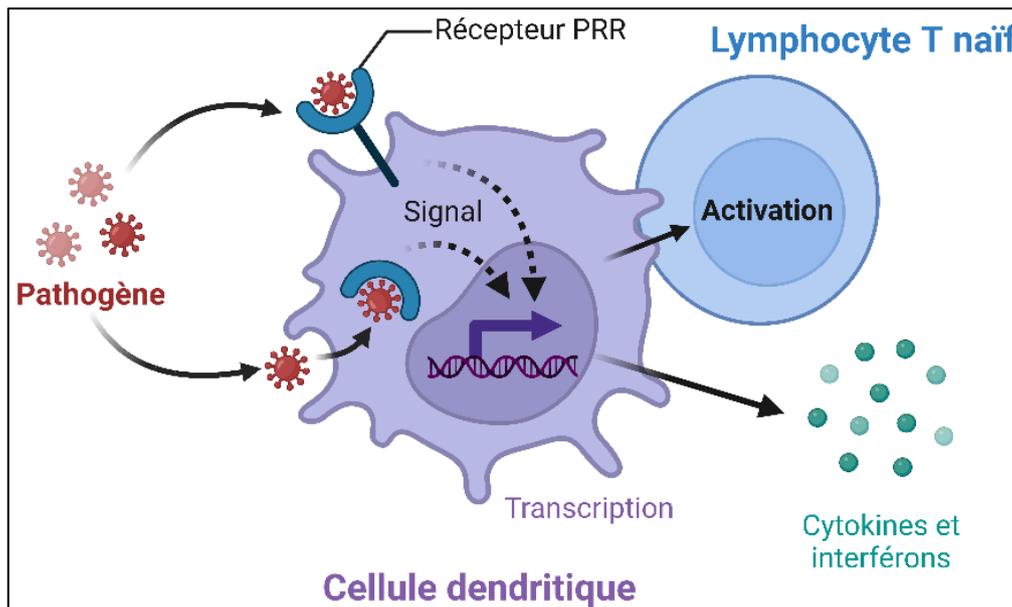


Figure 22. Le rôle central des DC dans la réponse immunitaire.

Les DC sont des cellules de l'immunité innée spécialisées dans la détection de motifs issus de pathogènes par les récepteurs PRR. Cette détection induit de nombreux changements transcriptomiques et phénotypiques des DC permettant la production de différents médiateurs de la réponse immunitaire. Les DC sont également responsables de l'activation des lymphocytes T naïfs, faisant ainsi le lien avec la réponse immunitaire adaptative.

1. Sous-types de cellules dendritiques humaines

Selon les différences de maturation, origine, et localisation dans l'organisme, les DC peuvent être catégorisées en plusieurs sous-populations (Figure 17, Figure 23). La classification des sous-populations de DC prend aussi en compte l'expression de marqueurs spécifiques, rapportés dans le Tableau 1. Cette classification des DC est toujours à l'heure actuelle l'objet de nombreuses recherches, et a fait l'objet de plusieurs revues récentes (pour revue voir Balan et al., 2019; Collin & Bigley, 2018). Pour la suite de cette discussion, nous nous focaliserons sur l'étude des sous-populations de DC humaines, mais l'on peut noter que des sous-populations similaires se retrouvent chez la souris, avec cependant des marqueurs différents.

De façon générale, les DC sont identifiées par l'expression de l'intégrine de surface CD11c (Metlay et al., 1990) ainsi que de HLA-DR (Antigène DR des leucocytes humains, ou *Human leukocyte antigen-DR*), un récepteur de la classe des CMH-II (Balan et al., 2019).

Les cellules dendritiques conventionnelles (cDC, parmi lesquelles on peut distinguer deux sous-populations que sont les cDC de type 1 ou 2) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) se retrouvent dans le sang et sont issues de la différenciation d'un progéniteur commun appelé CDP (Progéniteur commun des cellules dendritiques, ou *Common dendritic cells progenitor*). L'ensemble des cellules dendritiques du sang (cDC et pDC confondues) ne représente que 0,1 à 1% de l'ensemble des PBMC (Cellules mononucléées du sang périphérique, ou *Peripheral blood mononuclear cells*) (Orsini et al., 2012; Schäkel, 2009).

Tableau 1. Marqueurs permettant la caractérisation des différentes populations de cellules dendritiques humaines.

cDC : Cellules dendritiques conventionnelles

pDC : Cellules dendritiques plasmacytoïdes

InfDC : Cellules dendritiques inflammatoires

MDDC : Cellules dendritiques dérivées de monocytes

LC : Cellules de Langerhans

Synthèse proposée à partir des références suivantes : Balan et al., 2019; Collin and Bigley, 2018; Dzionek et al., 2002; Robbins et al., 2008; Sallusto and Lanzavecchia, 1994; Segura and Amigorena, 2013; Valladeau and Saeland, 2005; Wollenberg et al., 2002.

cDC1	CD141/BDCA3+ CD1c/BDCA1-	CLEC9a+ DEC205/CD205+	CD26+ XCR1+	SIRPa+
cDC2	CD1c/BDCA1+ CD141/BDCA3-	CD172a+ CLEC4A+	FCεR1+	SIRPa+
pDC	CD123+ BDCA2/CD303+	CD1a- CD1c-	CD45RA+ FCεR1+	
InfDC	CD1c/BDCA1+ CD11c+ CD206+	CD80+ CD86+ DC-SIGN/CD209+	HLA-DR+ CD1a+	CD172a+ CD11b+
MDDC	CD1a+ CD11c+ DC-SIGN/CD209+	CD80+ CD86+	HLA-DR+ CD40+	ICAM-1+ CD44+
LC	Langerin/CD207+E pCAM/TROP1+	CD1a+ CD1c/BDCA1+	CD11b+ CD172a+	E-Cadherin+
DC dermales	Langerin/CD207- EpCAM/TROP1-	CD1c/BDCA1+ DC-SIGN/CD209+	CD36+	CD206+

a. Cellules dendritiques conventionnelles

Les cDC, aussi parfois appelées DC myéloïdes (ou mDC), sont présentes à l'état basal dans le sang et dans les tissus lymphoïdes ou non lymphoïdes (à l'exemple de la peau, du foie, ou des poumons), comme indiqué sur la **Figure 23**. Les différents marqueurs permettant de distinguer les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 ou 2 (cDC1 ou cDC2) sont présentés dans le **Tableau 1**.

Les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 (cDC1) sont un sous-type rare, représentant environ 0,04% des PBMC en condition homéostatique (Schäkel, 2009). Elles se caractérisent par l'expression de différents marqueurs, en particulier CD141 (aussi connu sous le nom de BDCA3, Balan et al., 2019; Collin & Bigley, 2018). L'effet de l'expression de CD141 sur les cDC1 reste encore à caractériser mais son action anti-inflammatoire a déjà été définie sur d'autres types cellulaires ainsi que sur des DC dermales (détaillées plus bas dans ce manuscrit), et serait relié à la production d'IL-10 (Chu et al., 2012; Y.-H. Li et al., 2012).

Les cDC1 sont généralement considérées comme étant les DC responsables de la présentation croisée (Jongbloed et al., 2010), ce qui peut être relié à leur expression de la lectine CD205 (Shrimpton et al., 2009). De plus, les cDC1 sont les seules à exprimer fortement CLEC9 α (Protéine A de la famille 9 des récepteurs à lectines de type C, ou *c-type lectin receptor 9A*) (van der Aa et al., 2015). L'engagement de CLEC9 α par son ligand l'actine filamenteuse (F-actin) (J.-G. Zhang et al., 2012) facilite la captation de cellules nécrotiques et la présentation croisée de ces antigènes, permettant de relier la détection de cellules nécrotiques et la réponse immunitaire (Sancho et al., 2009; Zelenay et al., 2012).

Grâce à cette particularité, les cDC1 sont dorénavant admises comme étant essentielles dans la réponse immunitaire anti tumorale et plusieurs auteurs ont montré leur capacité à présenter des antigènes issus de cellules tumorales et à induire une réponse CTL (Cancel et al., 2019; E. W. Roberts et al., 2016). L'induction de réponse cytotoxique par les cDC1 serait dépendante de l'axe NF- κ B/IRF1, et ces résultats ont été confirmés en contexte physio pathologique chez des patients atteints de mélanome, ce qui ouvre des pistes encourageantes pour l'immunité anti tumorale (Ghislat et al., 2021).

En contexte infectieux, les cDC1 sont cruciales pour contrôler des nombreuses infections bactériennes et participent au recrutement de neutrophiles au site de l'infection (Janela et al., 2019). Les cDC1 permettent également de lutter contre des infections virales en contrôlant la

réplication des virus par l'induction d'une réponse cytotoxique contre les cellules infectées, notamment dans la réponse contre l'infection au virus de la grippe A (IAV, ou *Influenza A Virus*) (Ng et al., 2018). Une étude récente a également démontré que la stimulation des cDC1 murines par une séquence nucléotidique dérivée de l'ARN viral du virus Sendai induit leur recrutement aux organes lymphoïdes secondaires, et permet l'induction d'une réponse T CD8 cytotoxique (Fisher et al., 2022). Les cDC1 peuvent même être résistantes à l'infection productive par certains virus, notamment les virus enveloppés HIV-1, HIV-2, HSV-1 (Herpes Simplex Virus 1) et VSV (Vesicular Stomatitis Virus), au contraire des cDC de type 2 (Silvin et al., 2017).

Les cellules dendritiques conventionnelles de type 2 (cDC2) sont plus abondantes et représentent environ 0,6% des PBMC en condition homéostatique (Schäkel, 2009). Elles se caractérisent par l'expression de différents marqueurs, en particulier CD1c (aussi appelé BDCA1) qui est utilisé pour les identifier (Collin & Bigley, 2018). Les cDC2 sont aussi définies par l'absence des marqueurs utilisés pour définir les cDC1. Les cDC2 résidentes des tissus peuvent parfois être confondues avec des cellules de Langerhans ou des DC dermales, et peuvent en être distinguées par l'expression plus importante de CD1a par les cDC2 (Collin & Bigley, 2018).

Au sein des cDC2, on retrouve deux sous-populations distinguées par l'expression ou non de CD14, ce qui se traduit aussi au niveau fonctionnel puisque le sous-type CD14+ partagerait plus de similitudes avec les monocytes, notamment par une plus faible présentation antigénique et une production plus importante de cytokines (Heger et al., 2020; Villani et al., 2017).

Les cDC2 seraient susceptibles à l'infection productive par les virus HIV et IAV (Balan et al., 2019). Les cDC2 matures peuvent produire de nombreuses cytokines, dont l'IL-12, l'IL-23, l'IL-1 et le TNF- α , et sont capables de présenter des antigènes aux T CD4+ et d'induire une réponse T adaptée au pathogène détecté (Collin & Bigley, 2018; Leal Rojas et al., 2017; Sittig et al., 2016).

Les cDC2 semblent également avoir un rôle régulateur, et permettraient la mise en place d'une réponse régulatrice maintenant un microenvironnement tolérant dans l'intestin et le foie, deux organes où la présence importante d'antigènes issus de la flore intestinale requiert la mise en place d'une tolérance immunitaire (Bamboot et al., 2009; Watchmaker et al., 2014).

Enfin, les cDC2 sont également capables de réaliser la présentation croisée d'antigènes mais sont pour cela beaucoup moins efficaces que les cDC1 (Heger et al., 2020).

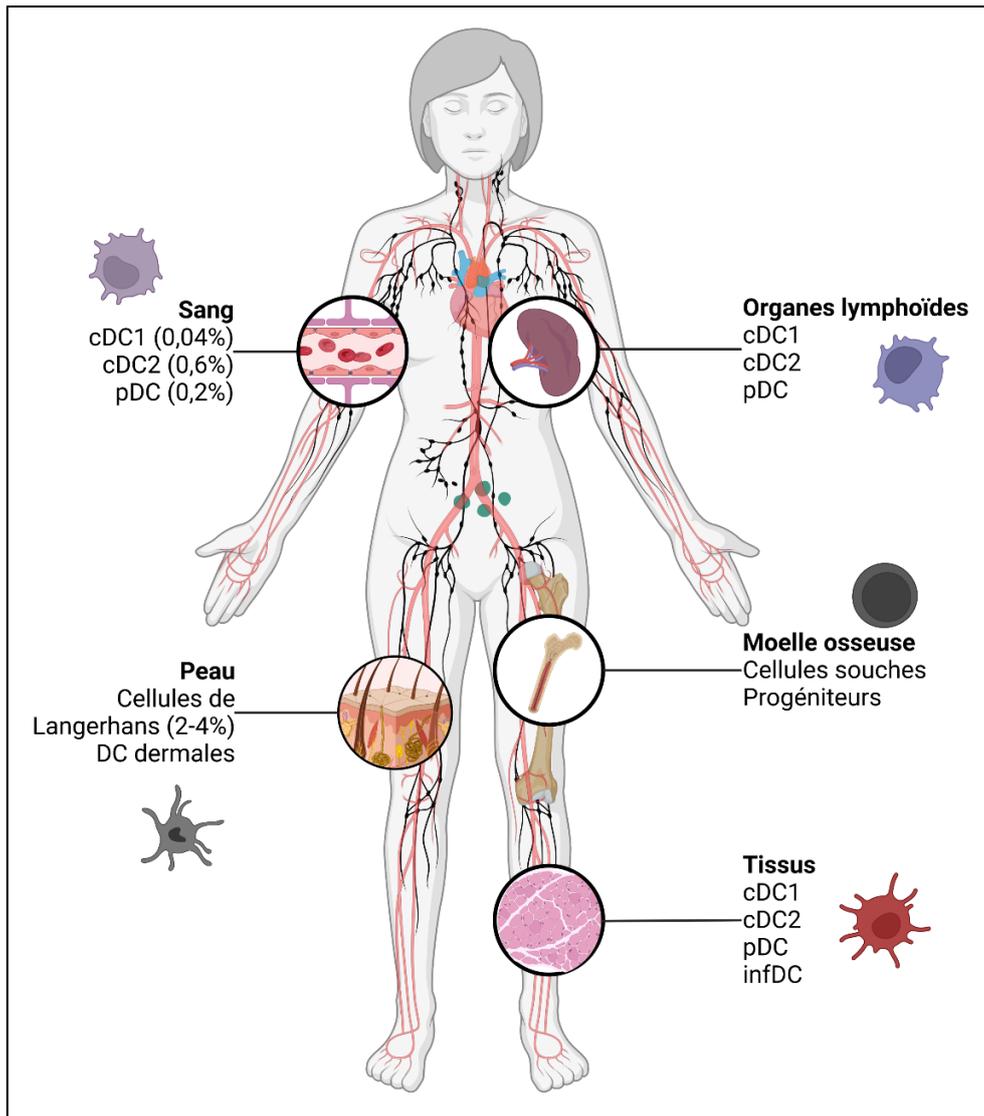


Figure 23. Localisation des populations de cellules dendritiques présentes chez l'humain. Les différentes sous-populations de cellules dendritiques sont représentées en regard de leur localisation au sein de l'organisme.

b. Cellules dendritiques plasmacytoïdes

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) ont été identifiées pour la première fois en 1958 au sein de ganglions lymphatiques (Lennert & Remmele, 1958) mais n'ont finalement été définitivement considérées comme des cellules dendritiques qu'à partir des travaux de Grouard dans les années 1990 (Grouard et al., 1997).

Les pDC se retrouvent également dans le sang où elles représentent environ 0,1-0,2% des PBMC en condition homéostatique et sont donc un sous-type rare de DC (Orsini et al., 2012; Schäkel, 2009). Enfin, la présence de pDC dans des tissus non lymphoïdes est encore débattue,

mais plusieurs études ont fait état de la présence de pDC dans les poumons, la muqueuse vaginale, ou la cornée, à l'état basal ou recrutées après infection (de Heer et al., 2004; Jamali et al., 2020; Lund et al., 2006) (**Figure 23**).

Les pDC se caractérisent par l'expression de différents marqueurs (**Tableau 1**), dont CD123, CD303/BDCA2, CD304/BDCA4 et CD45RA (Balan et al., 2019; Collin & Bigley, 2018). À la différence des autres sous-populations de DC, les pDC n'expriment pas CD11c (Balan et al., 2019). Différentes sous-populations de pDC ont été identifiées d'après l'expression différenciée des marqueurs CD2, CD5 et CD81, et ces différentes sous-populations seraient impliquées dans différentes composantes de la réponse immunitaire des pDC, certaines contribuant notamment majoritairement à la production d'IFN-I (Balan et al., 2019; Matsui et al., 2009).

Les pDC sont spécialisées dans la reconnaissance d'éléments viraux via les récepteurs Toll-like TLR7 et TLR9 (qui seront détaillés au paragraphe II. C. 2. b. Détection des signaux de danger) et répondent à ces stimuli par la production rapide et importante d'IFN-I (Collin & Bigley, 2018; S. Ma et al., 2017; Swiecki & Colonna, 2015). Les pDC expriment également de nombreux autres récepteurs leur permettant de répondre à des infections bactériennes ou fongiques, à la présence de cellules tumorales, ainsi qu'à des contextes d'inflammation (Balan et al., 2019; Collin & Bigley, 2018). Les pDC sont également capables de sécréter différentes cytokines pro inflammatoires, telles que l'IL-6 et le TNF- α , ou chimio attractantes telles que CCL3, CLL4 ; CCL5, CXCL9 et CXCL10 permettant d'attirer les lymphocytes T naïfs au site de l'infection (Balan et al., 2019).

Les pDC peuvent également coopérer avec les cDC pour induire une réponse cytotoxique en participant à l'activation des lymphocytes T CD8⁺ et des lymphocytes NK (Sköld et al., 2018). Enfin, les pDC une fois activées peuvent directement induire la dégradation des cellules infectées puisqu'elles expriment à leur surface le ligand de mort cellulaire TRAIL (Ligand induisant l'apoptose liée au facteur de nécrose tumorale, ou *Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand*) qui induit l'apoptose des cellules infectées en se liant à son récepteur TRAIL-R (Hardy et al., 2007; Swiecki & Colonna, 2010).

Les pDC expriment des niveaux intermédiaires de molécules de CMH-II dont l'expression est augmentée après leur activation, et plusieurs études ont montré leur capacité de présentation

antigénique (pour revue voir Dzionek et al., 2001; Swiecki & Colonna, 2015). Des travaux plus récents vont cependant à l'encontre de cette observation puisqu'ils ont démontré une absence d'induction de réponse T efficace par les pDC (See et al., 2017). Le précurseur direct des pDC (pro-pDC) en revanche, est capable de présenter des antigènes efficacement aux lymphocytes T CD4⁺ naïfs, induisant leur prolifération (See et al., 2017). Ainsi, l'observation de pDC capables de présentation antigénique serait en réalité due à la contamination des populations cellulaires par des précurseurs de pDC, qui expriment eux-aussi les marqueurs CD123, BDCA2 et BDCA4 utilisés pour identifier les pDC (Patente et al., 2019; See et al., 2017).

c. Cellules dendritiques dermales et de Langerhans

Cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans (LC) sont des DC résidentes de la peau (**Figure 23**) et représentent 2-4% des cellules épidermales (Valladeau & Saeland, 2005). Elles sont nommées ainsi d'après Paul Langerhans, qui fut le premier à les observer dans l'épiderme humain en 1868 (Langerhans, 1868). De par la présence de dendrites sur ces cellules, il les catégorisa alors comme appartenant au système nerveux, et ce n'est qu'en 1985 que Schuler et Steinman apportent la preuve de l'appartenance de ces LC à la famille des cellules dendritiques (Schuler & Steinman, 1985).

Les cellules de Langerhans sont caractérisées par l'expression importante du marqueur CD207, qui est une lectine de type II aussi appelé langerine (Collin & Bigley, 2018). Les LC expriment également les molécules d'adhésion E-cadherin (Cadhérine E) et EpCAM/TROP1 (Molécule d'adhésion des cellules épithéliales, ou *Epithelial cell adhesion molecule*) qui permettent l'association des LC avec les autres cellules présentes dans l'épithélium (Collin & Bigley, 2018; Tang et al., 1993) (**Tableau 1**).

Les LC partagent l'expression du marqueur CD1c avec les cDC2 résidentes de la peau, mais ces deux populations peuvent être différenciées grâce à l'expression par les LC de CD207 et EpCAM (De Monte et al., 2016). Les LC peuvent également être confondues avec des cDC1 résidentes de la peau puisqu'elles sont aussi capables de présentation croisée (Klechevsky et al., 2008) mais il s'agit bien de populations différentes et issues de deux voies de différenciation séparées (Carpentier et al., 2016).

Les LC auraient une origine embryonnaire et conserveraient chez les individus sains une activité de cellules souches leur permettant de maintenir leur population, mais une origine hématopoïétique des LC a pu être observée en condition pathologique (Balan et al., 2019; Merad et al., 2002).

Les LC sont activées en réponse à une inflammation locale de la peau, notamment par la présence d'IL-1 β et de TNF- α (Collin & Bigley, 2018). Les LC sont également capables de capturer et de présenter des antigènes du milieu ou des antigènes capturés au-delà de la barrière épithéliale grâce à leurs longs dendrites (Kubo et al., 2009). L'activation des LC induit la perte de l'expression des molécules d'adhésion et permet leur migration vers les ganglions lymphatiques drainant la peau où elles sont capables d'activer les lymphocytes T CD4+ naïfs et donc d'induire une réponse T effectrice (Balan et al., 2019; Collin & Bigley, 2018).

Les LC sont également capables d'induire une réponse tolérante en activant la différenciation de lymphocytes T régulateurs (Seneschal et al., 2012).

Cellules dendritiques dermales :

Les cellules dendritiques dermales regroupent d'autres sous-populations de DC résidentes de la peau (**Figure 23**) caractérisées par l'expression de différents marqueurs (**Tableau 1**) dont CD36, CD206 (aussi appelé MMR pour Récepteur du mannose exprimé par les macrophages, ou *Macrophage mannose receptor*) et DC-SIGN (Valladeau & Saeland, 2005). Les DC dermales se caractérisent également par leur absence d'expression de CD207, ce qui permet de les distinguer des DC de Langerhans (Valladeau & Saeland, 2005). Les DC dermales peuvent encore se sous-diviser en plusieurs sous-populations basées sur l'expression de différents marqueurs, dont CD14 (Nestle et al., 1993; Valladeau & Saeland, 2005).

À la différence des LC, les DC dermales ne sont pas capables de présentation croisée (Klechevsky et al., 2008). Elles sont en revanche capables de présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4+ naïfs, permettant notamment l'activation de la production d'anticorps par les lymphocytes B (Klechevsky et al., 2008).

d. Cellules dendritiques inflammatoires et dérivées de monocytes

Cellules dendritiques inflammatoires :

Les cellules dendritiques inflammatoires (infDC) sont générées *in vivo* par la différenciation de monocytes circulants recrutés au site de l'inflammation pendant la réponse immunitaire (Segura & Amigorena, 2013) (**Figure 23**). Ces infDC ont été d'abord identifiées chez la souris puis chez l'humain (León et al., 2007; Segura et al., 2013; Serbina et al., 2012) et ont été retrouvées dans plusieurs pathologies inflammatoires, plus précisément chez des patients atteints de psoriasis, d'arthrite rhumatoïde, ou d'eczéma (Segura & Amigorena, 2013). Achachi et al. ont par la suite montré qu'après exposition d'échantillons de peau humaine à des radiations UV causant une inflammation, des monocytes sont recrutés massivement au site de l'inflammation (Achachi et al., 2015). De nouvelles populations de DC sont ensuite retrouvées dans l'épiderme inflammé, et ces DC présentent un phénotype de DC inflammatoires (Achachi et al., 2015). Cette étude confirmerait donc l'existence de cellules dendritiques inflammatoires dérivées de monocytes chez l'humain en réponse à une inflammation (Achachi et al., 2015). L'étude des infDC dans les différentes pathologies inflammatoires liées à HTLV-1 pourrait ainsi apporter de précieuses informations sur la pathogenèse de HTLV-1.

Les infDC se caractérisent par l'expression de marqueurs associés aux DC (**Tableau 1**), par exemple une forte expression de HLA-DR et de CD80/86. Elles expriment également BDCA1, CD11c et CD172a, ainsi que CD14 et CD206, ces deux derniers marqueurs étant plus classiquement associés aux macrophages, ce qui traduit leur proximité de lignage (Segura & Amigorena, 2013).

Les infDC expriment de nombreux récepteurs leur permettant de répondre à de nombreux stimuli (Balan et al., 2019; Collin & Bigley, 2018). Les infDC sont capables d'induire la différenciation de lymphocytes T CD4+ autologues naïfs et d'induire une réponse T adaptée au site de l'inflammation et sont capables de produire des cytokines pro inflammatoires telles que l'IL-12 et le TNF- α (Hänsel et al., 2011; Segura & Amigorena, 2013).

Cellules dendritiques dérivées de monocytes :

In vitro, la génération des cellules dendritiques dérivées de monocytes (MDDC) à partir de monocytes isolés du sang humain est couramment utilisée pour l'étude des DC, et une grande partie de nos connaissances sur les DC provient de ce modèle. En pratique, les monocytes isolés de sang humain sont exposés pendant plusieurs jours à un cocktail de cytokines contenant de

l'IL-4 (interleukine-4) et du GM-CSF (Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages, ou *Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*) pour générer des cellules ressemblant morphologiquement et fonctionnellement aux cellules dendritiques inflammatoires décrites ci-dessus (Sallusto & Lanzavecchia, 1994).

Des analyses transcriptomiques des MDDC humaines ou murines ont par la suite confirmé la correspondance entre les MDDC et les DC inflammatoires, et ces marqueurs sont présentés dans le **Tableau 1** (R. Banchereau et al., 2014; Robbins et al., 2008; Xu et al., 2007). La stimulation de ces MDDC induit l'augmentation de l'expression des molécules de CMH-II à la surface des cellules, ainsi que l'expression de marqueurs de maturation classiques des DC, ce qui correspond également au profil observé chez des infDC (Segura et al., 2013). Les MDDC sont donc couramment utilisées dans des études *in vitro* visant à étudier la réponse des DC à différentes situations pathologiques.

2. Maturation et rôle des cellules dendritiques dans l'immunité innée

a. Internalisation des antigènes pour présentation

La fonction principale des DC est de reconnaître des signaux de danger et de présenter des antigènes aux lymphocytes T afin d'activer la réponse adaptative (voir **Figure 22** pour une vue générale). Les DC doivent donc internaliser des pathogènes, et en dériver des peptides afin de présenter ces antigènes à leur surface en complexe avec les molécules de CMH. Pour cela, les DC disposent tout d'abord de plusieurs mécanismes classiques d'internalisation : la phagocytose, l'endocytose médiée par des récepteurs, et la macropinocytose, que nous présenterons ici de façon superficielle (**Figure 24**, pour revue voir Z. Liu & Roche, 2015).

Macropinocytose :

La macropinocytose est un mécanisme d'internalisation ne dépendant pas de récepteurs, et permettant la capture de nombreuses molécules solubles et d'antigènes (Lewis, 1937; Lim & Gleason, 2011; Z. Liu & Roche, 2015) (**Figure 24**, gauche). La vésicule intracellulaire ainsi formée est appelée macropinosome et contient de grandes quantités de fluides extracellulaires ainsi que des molécules solubles qui s'y trouvaient (Sallusto et al., 1995). Les macropinosomes sont des structures de grande taille (supérieure à 200 nm de diamètre et jusqu'à 5 µm), d'où

leur nom (Hewlett et al., 1994; Lim & Gleeson, 2011). Des travaux menés au sein de l'équipe ont suggéré que la macropinocytose serait la voie principale de capture de HTLV-1 par les MDDC (Rizkallah et al., 2017), peut-être en collaboration avec DC-SIGN (Ceccaldi et al., 2006).

Phagocytose :

La phagocytose est une forme d'endocytose permettant l'internalisation de nombreux antigènes insolubles de grande taille (**Figure 24**, droite). La phagocytose permet ainsi d'internaliser des virus ou bactéries opsonisés (c'est-à-dire recouverts d'anticorps et de protéines du complément marquant les pathogènes), ou des cellules en apoptose/nécrose (Nagl et al., 2002; Rodriguez-Fernandez et al., 2019). La particule à internaliser est reconnue par des récepteurs variés, dont des récepteurs du complément ou à fragments constants (Fc) d'anticorps, puis la réorganisation du cytosquelette d'actine autour de la cible permet la formation d'une vésicule appelée phagosome. Le phagosome fusionne avec un ou plusieurs lysosomes pour générer un phagolysosome qui s'acidifie et s'enrichit en enzymes lytiques et peptides antimicrobiens amenés par les lysosomes, ce qui permet l'élimination du pathogène et la production d'antigènes (K. M. Murphy & Weaver, 2017).

Endocytose médiée par des récepteurs :

L'endocytose est l'internalisation d'un antigène de petite taille souvent soluble après liaison à son récepteur présent à la surface de la DC (Burgdorf & Kurts, 2008) (**Figure 24**, milieu). Ces récepteurs appartiennent à plusieurs familles, les plus connus étant les récepteurs de la famille des lectines. La liaison du récepteur à son ligand induit un mécanisme d'endocytose dépendant ou non de la clathrine. Les vésicules d'endocytose, appelées endosomes, font en général autour de 100 nm de diamètre (Hewlett et al., 1994; Lim & Gleeson, 2011).

En plus de ces voies classiques d'internalisation, les DC peuvent également présenter des antigènes dérivés de protéines nucléaires ou cytosoliques et générés par le processus d'autophagie (pour revue voir Blum et al., 2013).

Pour l'ensemble des mécanismes décrits, la fusion des vésicules intracellulaires avec un lysosome contenant des enzymes lytiques permet la dégradation du contenu de la vésicule. Les

antigènes internalisés peuvent alors être dégradés et transférés dans des compartiments spécifiques permettant leur adressage sur des molécules de CMH-II pour leur présentation (ou CMH-I dans le cas d'une présentation croisée).

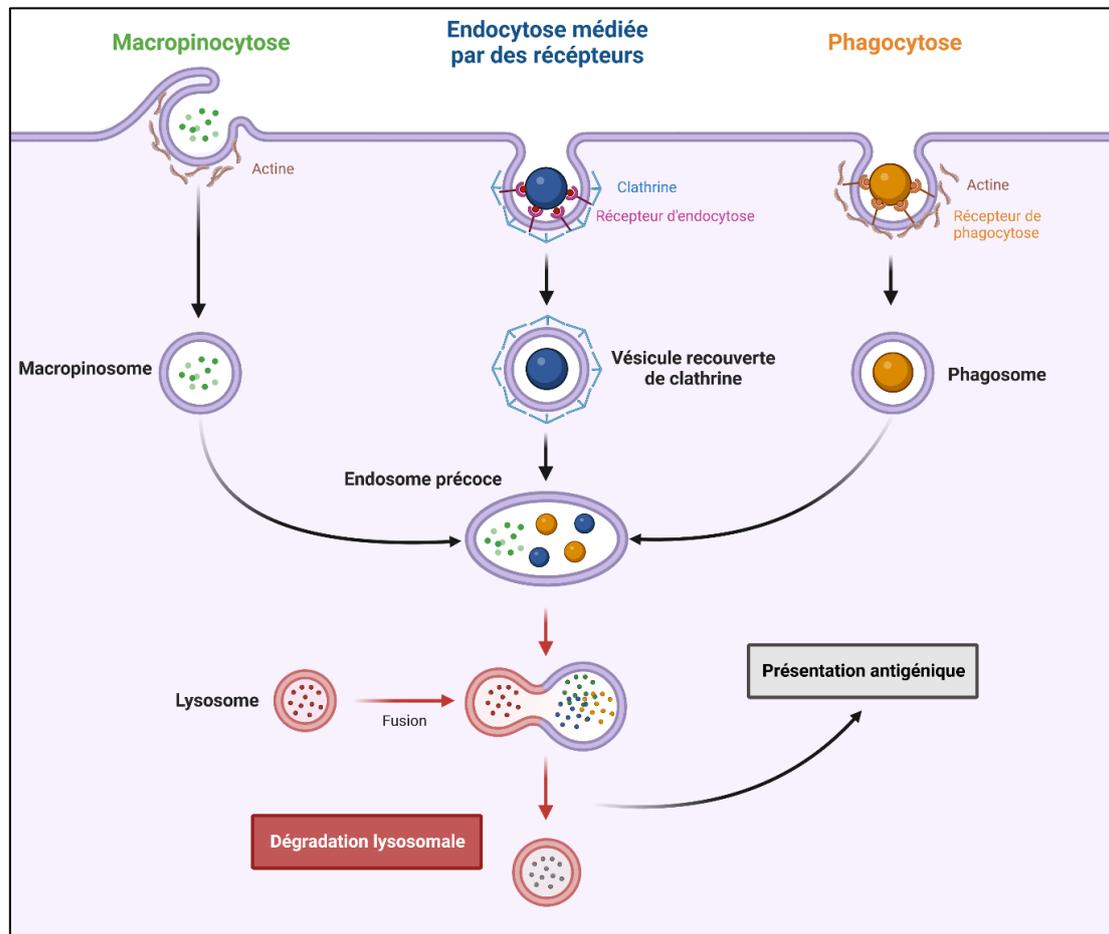


Figure 24. Les différentes voies classiques de l'internalisation des antigènes.

Les DC peuvent capturer des pathogènes du milieu par trois mécanismes différents : la macropinocytose, l'endocytose médiée par des récepteurs, dépendante ou non de la clathrine, et la phagocytose. Les DC en particulier présentent une forte capacité de phagocytose. Ces différentes voies convergent en l'internalisation du matériel capturé au sein d'un endosome qui fusionne alors avec un lysosome permettant la dégradation. Les antigènes issus de la dégradation lysosomale peuvent être présentés à la surface des DC par les molécules du CMH.

b. Détection des signaux de danger

Le rôle des DC est de reconnaître des motifs de danger pour l'organisme, pouvant être synonymes de présence d'un pathogène ou bien plus largement de rupture de l'homéostasie tissulaire (ce dernier cas permettant notamment d'englober la détection de tumeurs par les DC), et d'induire une réponse immunitaire en conséquent (voir [Figure 22](#) pour une vue générale). Ces motifs détectés sont appelés DAMP (Motifs moléculaires associés aux dégâts, ou *Damage associated molecular patterns*), ou bien PAMP dans le cas de la reconnaissance d'un pathogène (Motifs moléculaires associés aux pathogènes, ou *Pathogen associated molecular patterns*). Pour notre étude, nous nous focaliserons sur des motifs associés aux virus et aux bactéries, et nous utiliserons préférentiellement le terme de PAMP.

Les PAMP sont reconnus par des PRR (Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, ou *Pattern Recognition Receptors*). Les PRR peuvent être catégorisés en 5 classes selon les motifs qu'ils reconnaissent : les récepteurs Toll-like (TLR), les récepteurs RIG-I-like (RIG), les récepteurs Nod-like (NLR), les récepteurs à ADN, et les récepteurs à lectines de type C (CLR). Les PRR permettent de reconnaître des motifs moléculaires issus des différentes classes de pathogènes, tels que les génomes viraux et bactériens, les composants de la paroi bactérienne (dont les peptidoglycanes), les glycolipides de la membrane de parasites protozoaires, ainsi que les polysaccharides de la paroi des champignons (Glucane, chitine). Les PRR sont également capables de reconnaître des signaux de dégâts cellulaires de nature non infectieuse, comme par exemple la présence d'ATP extracellulaire, d'acide urique, de protéines de choc thermique (*Heat-shock proteins*), ou de fragments protéiques issus de la matrice extracellulaire dégradée (pour revue voir Brubaker et al., 2015; Kumar et al., 2011).

En plus de reconnaître des classes de motifs différents, les récepteurs PRR se retrouvent à différentes localisations cellulaires, permettant de couvrir l'ensemble des compartiments cellulaires pouvant subir une perturbation : les TLR et CLR se trouvent à la membrane plasmique ou bien à la membrane de vésicules intracellulaires tandis que les RLR, les NLR et les senseurs à ADN sont localisés dans le cytoplasme. Ces différentes classes de PRR permettent donc de couvrir l'ensemble des motifs de danger auxquels les DC pourraient être exposées.

Il existe de plus une coopération entre la détection des PAMP et les mécanismes de capture des antigènes. En effet, les divers pathogènes ou antigènes internalisés du milieu extracellulaire se retrouvent dans des vésicules intracellulaires, dont des endosomes. Or les membranes de ces endosomes comportent de nombreux PRR qui permettent donc la détection de PAMP contenus dans la lumière des endosomes. Ainsi, la détection des PAMP est renforcée par les mécanismes d'internalisation des DC (pour revue voir Zanin & Blouin, 2018). Le procédé de capture des pathogènes dans le milieu est donc crucial pour permettre la bonne fonctionnalité des DC.

L'engagement d'un récepteur par son ligand permet l'induction d'une voie de signalisation suivant le même schéma pour les différents PRR : le récepteur activé recrute une protéine cytosolique adaptatrice, puis une cascade de phosphorylations de protéines cytosoliques aboutit à l'activation de facteurs de transcription permettant l'expression des gènes souhaités en réponse au pathogène. L'implication de protéines adaptatrices est donc une caractéristique importante de la signalisation des récepteurs de l'immunité innée. Ces protéines permettent la robustesse de la réponse puisqu'elles intègrent les signaux reçus par plusieurs PRR différents et les traduisent en l'activation de facteurs de transcription spécifiques (Figure 22). Les gènes exprimés en réponse à la stimulation des PRR peuvent être regroupés en deux grandes familles représentant les deux réponses induites par les PRR : la réponse pro inflammatoire, et la réponse antivirale médiée par l'interféron (Brubaker et al., 2015). Ces voies de signalisation seront détaillées au paragraphe 3.c. Voies de signalisation induites lors de la maturation des DC.

Récepteurs Toll-like (TLR)

Les récepteurs TLR (Récepteurs de type Toll, ou *Toll-like Receptors*) constituent la classe la plus décrite de PRR (pour revue voir Akira & Takeda, 2004). Il existe 10 TLR différents chez l'humain, désignés de TLR1 à TLR10 présentés dans la Figure 25. Les récepteurs TLR sont des protéines transmembranaires comprenant une région extracellulaire dite de répétition riche en leucine (*Leucine-rich repeat*) permettant la reconnaissance du PAMP. Le domaine intracytoplasmique des récepteurs TLR contient un domaine TIR (Domaine des récepteurs Toll/IL-1, ou *Toll/IL-1 receptor domain*) qui tire son nom de sa ressemblance à celui du récepteur à l'IL-1. Les récepteurs TLR et à l'IL-1 font ainsi partie de la même superfamille multigénique (pour revue voir Dinarello, 2018). Les TLR sont exprimés à la surface de la cellule ainsi que dans les endosomes (Akira & Takeda, 2004).

Les différents TLR reconnaissent différents PAMP présentés dans la **Figure 25**, leur permettant de couvrir toutes les classes de pathogènes. Plusieurs TLR permettent ainsi la reconnaissance de motifs de danger issus de bactéries, tels que TLR4 qui reconnaît le LPS (lipopolysaccharide), et TLR2 qui reconnaît les peptidoglycanes et les acides lipotéichoïques, qui sont des composants de la paroi bactérienne. TLR5 reconnaît lui la flagelline, un composant du flagelle bactérien. D'autres TLR sont plus spécialisés dans la reconnaissance de génome viraux, tels que TLR3 qui reconnaît des ARN double brin, et TLR7 qui reconnaît des ARN simple brin. Enfin, TLR9 reconnaît des séquences d'ADN avec des motifs CpG non méthylés qui sont souvent retrouvés dans les génomes viraux ou bactériens (Akira & Takeda, 2004; Brubaker et al., 2015; Kumar et al., 2011).

Les TLR sont activés par la reconnaissance de leur ligand ce qui permet leur dimérisation et le recrutement d'une protéine adaptatrice au niveau du domaine TIR. Deux protéines adaptatrices, MyD88 (Protéine de réponse primaire de différenciation myéloïde 88, ou *Myeloid differentiation primary response 88*) et TRIF (Adaptateur à domaine TIR induisant l'interféron β , ou *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*) existent pour les TLR et permettent l'induction d'une cascade de signalisation cytoplasmique aboutissant à l'activation de facteurs de transcription et à la mise en place d'une réponse pro inflammatoire ou antivirale (Brubaker et al., 2015; A. Dunne et al., 2003; Lord et al., 1990; Muzio et al., 1997; M. Yamamoto et al., 2002).

Récepteurs RIG-I-like (RLR)

La famille des récepteurs RLR (Récepteurs de type RIG-I, ou RIG-I-like Receptors) comprend les récepteurs cytosoliques RIG-I (Gène inductible par l'acide rétinoïque I, ou *retinoic acid inducible gene-1*), MDA-5 (Protéine associée à la différenciation des mélanomes, ou *Melanoma Differentiation-Associated protein 5*) et LGP-2 (*Laboratory of Genetics and Physiology 2*, aussi appelé DHX58) (pour revue voir Loo & Gale, 2011).

RIG-I et MDA5 permettent la reconnaissance spécifique de fragments d'ARN viraux contenus dans le cytosol, puisque les ARN viraux présentent des structures spécifiques permettant de les différencier des ARN cellulaires. Les ARN viraux peuvent ainsi être dépourvus de coiffe en 5' et présenter des extrémités phosphate libres (Hornung et al., 2006). RIG-I et MDA-5 coopèrent pour permettre la reconnaissance d'un grand nombre de virus à ARN, puisque RIG-I reconnaît des ARN simple brin viraux, ou des fragments courts d'ARN double brin, tandis que MDA-5

reconnait de longs ARN double brin (Pichlmair et al., 2009; Yoneyama et al., 2004). LGP-2 quant à lui serait un régulateur de la signalisation induite par RIG-I et MDA5 (Loo & Gale, 2011).

Les RLR possèdent un domaine de liaison à l'ARN ainsi qu'un domaine CARD (Domaine d'activation et de recrutement des caspases, ou *Caspase activation and recruitment domains*), qui permet l'homo- ou l'hétéro-dimérisation avec des protéines comprenant également un domaine CARD (Loo & Gale, 2011).

L'activation des RLR par leur ligand permet l'interaction des RLR avec leur protéine adaptatrice MAVS (Protéine de signalisation antivirale mitochondriale, ou *Mitochondrial antiviral-signaling protein*), qui est une protéine contenant un domaine CARD située à la membrane externe des mitochondries (Seth et al., 2005). MAVS activée est capable de se dimériser et induit ensuite l'activation d'une cascade de phosphorylation aboutissant à l'activation de facteurs de transcription (Brubaker et al., 2015; Loo & Gale, 2011).

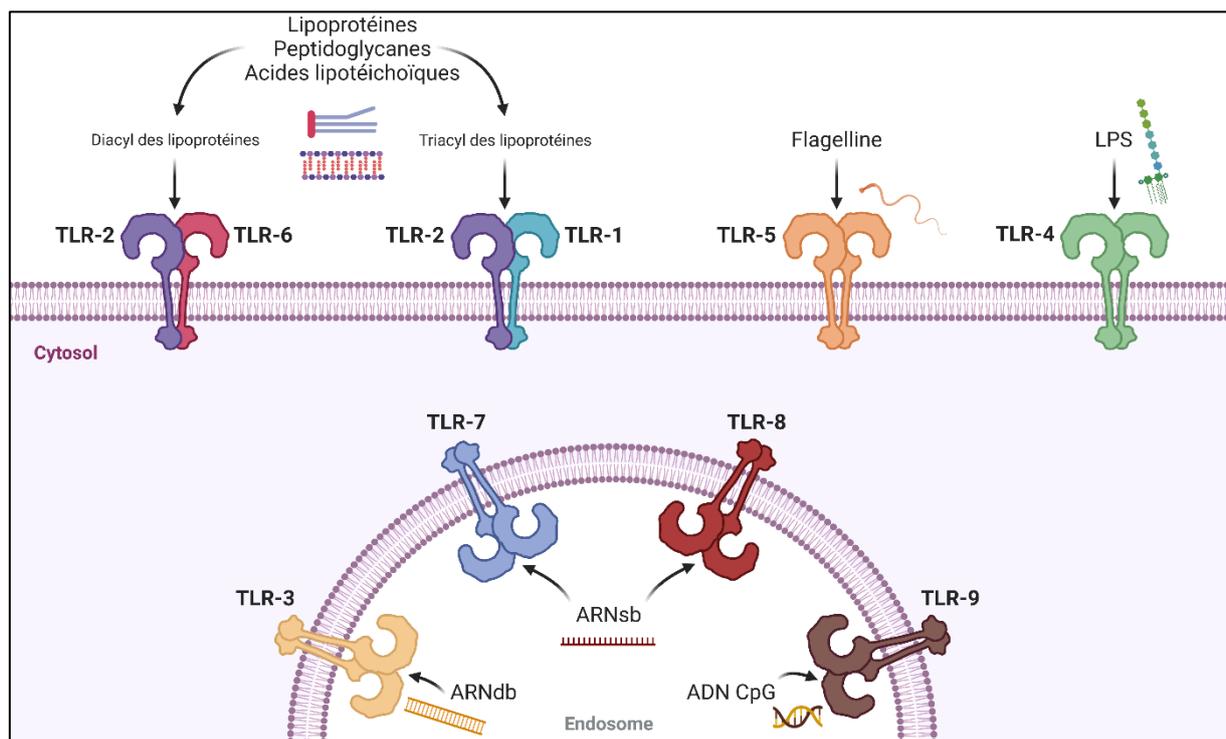


Figure 25. Les différents TLR chez l'humain.

La famille des récepteurs TLR comporte 10 membres chez l'humain, dont 9 sont connus pour reconnaître certains PAMP dérivés de virus, bactéries ou parasites. La diversité des motifs reconnus ainsi que la présence de TLR à la membrane plasmique ou dans des endosomes permet de reconnaître un grand nombre de PAMP.

Récepteurs Nod-like (NLR)

La famille des récepteurs NLR (Récepteurs de type Nod, ou Nod-like Receptors) comprend environ 22 récepteurs (chez l'humain) appartenant aux sous-familles NOD (Domaine d'oligomérisation se liant aux nucléotides, ou *Nucleotide-binding oligomerization domain*) et NLRP/NALP (Membre de la famille NLR contenant un domaine pyrine, ou *NLR family pyrin domain containing*) (pour revue voir Chen et al., 2009). Les NLR se retrouvent principalement dans le cytoplasme, mais peuvent également être associés à la membrane d'endosomes (N. Nakamura et al., 2014).

Les récepteurs de la famille NLR contiennent un domaine NOD et un domaine à répétition riche en leucines permettant la détection du PAMP (Chen et al., 2009).

Les récepteurs NOD sont spécialisés dans la détection de PAMP d'origine bactérienne. Ils possèdent un domaine CARD qui permet leur liaison à leur protéine adaptatrice RIPK2 (Sérine/thréonine-protéine kinase 2 interagissant avec les récepteurs, ou *Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2*). La liaison de RIPK2 permet le déclenchement d'une cascade de phosphorylation aboutissant à la production de cytokines pro inflammatoires (Chen et al., 2009; J.-H. Park et al., 2007).

Les récepteurs NLRP/NALP permettent quant à eux l'activation de l'inflammasome après détection de flux ioniques indiquant une perte d'intégrité membranaire de la cellule. L'inflammasome est un complexe multiprotéique de signalisation intracellulaire permettant le relargage de cytokines pro inflammatoires puissantes que sont l'IL-1 β et l'IL-18 (pour revue voir Lamkanfi & Dixit, 2014). L'assemblage des protéines NALP/NLRP pour former l'inflammasome est permise par l'interaction de leurs domaines PYD (Domaine pyrine, ou *Pyrin domain*).

Récepteurs à ADN

La famille des récepteurs à ADN contient des récepteurs cytoplasmiques capables de détecter des ADN intracytoplasmiques, d'origine pathogénique ou issus de la dégradation de l'enveloppe nucléaire. L'ensemble des récepteurs de cette famille possède donc des domaines de liaison à l'ADN permettant de reconnaître leurs ligands (Brubaker et al., 2015).

Cette famille comprend les senseurs à ADN AIM2 (Protéine absente des mélanomes 2, ou *Absent in melanoma 2*), IFI16 (Protéine inductible par l'interféron γ , ou γ -*interferon-inducible protein 16*), DAI (Activateur des facteurs régulateurs de l'interféron dépendant de l'ADN, ou *DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors*) et cGAS (GMP-AMP cyclique synthase, ou *Cyclic GMP-AMP synthase* ; GMP-AMP étant l'acronyme pour le dinucléotide Guanosine monophosphate-Adénosine monophosphate) (Bhowmik & Zhu, 2021; Brubaker et al., 2015; Hornung et al., 2009; L. Sun et al., 2013; Takaoka et al., 2007; Unterholzner et al., 2010).

Le récepteur cGAS reconnaît de l'ADN double brin et subit un changement conformationnel suite à cette détection lui permettant de synthétiser cGAMP (GMP-AMP cyclique, ou *Cyclic GMP-AMP*), un médiateur soluble (Ablasser et al., 2013; Gao et al., 2013; L. Sun et al., 2013).

La protéine adaptatrice STING (Stimulateur des gènes de l'interféron, ou *Stimulator of Interferon Genes*), associée au réticulum endoplasmique, est activée par la liaison de cGAMP et recrute la kinase TBK1 (Kinase liant TANK 1, ou *TANK-binding kinase 1*), induisant les voies de signalisation de cytokines pro inflammatoires et antivirales (Ishikawa et al., 2009; Ishikawa & Barber, 2008; L. Sun et al., 2013; Wu et al., 2013).

Le récepteur AIM2 contient également un domaine PYD ce qui lui permet d'induire sa multimérisation aboutissant à la formation d'un inflammasome (Fernandes-Alnemri et al., 2009; Hornung et al., 2009).

Récepteurs à lectines de type C (CLR)

Les récepteurs CLR (Récepteurs à lectines de type C, ou *C-type lectin receptor*) sont des récepteurs présents à la surface des cellules formant la classe de PRR la plus vaste (pour revue voir Hoving et al., 2014). Parmi les CLR nous pouvons notamment citer les récepteurs DC-SIGN, CD205, MMR, Dectin-1/-2 ainsi que le récepteur soluble MBL (Lectine liant le mannose, ou *Mannose-binding lectin*).

La grande diversité des CLR leur permet de reconnaître des sucres présents à la surface de nombreux pathogènes (virus, bactéries, parasites protozoaires et helminthes). Les CLR sont particulièrement décrits dans la réponse anti fongique puisqu'ils sont capables de reconnaître des protéines glycosylées de la paroi des champignons (Drummond & Brown, 2011; Hardison & Brown, 2012).

De nombreuses protéines adaptatrices associées aux CLR ont été identifiées. La protéine adaptatrice la plus fréquemment rencontrée est la kinase Syk (Tyrosine protéine kinase de la rate, ou *Spleen tyrosine protein kinase*). D'autres études ont également montré l'association de CLR avec Raf-1, et SHP-1/2 (Protéine tyrosine-phosphatase contenant le domaine SH2, ou *SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase*) (Brubaker et al., 2015; Gringhuis et al., 2009; Rogers et al., 2005). Certains CLR possèdent également des domaines intracellulaires activateurs ou inhibiteurs, appelés respectivement ITAM/ITIM (Motif d'activation/d'inhibition des récepteurs immuns basés sur la tyrosine, ou *Immunoreceptor tyrosine-based activation/inhibition motif*) (Hoving et al., 2014). L'activation des CLR déclenche de nombreuses voies de signalisation aboutissant à l'activation de l'inflammasome, la production de cytokines pro inflammatoires, ou l'augmentation de la capacité de phagocytose (Hoving et al., 2014).

La reconnaissance de différents DAMP ou PAMP par les PRR converge donc vers l'activation de plusieurs voies de signalisation qui aboutissent à la translocation nucléaire de facteurs de transcription permettant la mise en place d'une réponse pro inflammatoire et/ou antivirale que nous allons à présent détailler, et qui sont présentées dans la [Figure 27](#).

c. Voies de signalisation induites lors de la maturation des DC

Après reconnaissance d'un signal de danger, les DC immatures entrent dans un programme de différenciation permettant leur maturation et se caractérisant par des changements transcriptomiques, métaboliques, et fonctionnels synthétisés sur la [Figure 26](#).

La maturation des DC est contrôlée par de nombreux mécanismes et implique de nombreux facteurs de transcription, à l'exemple de RAR α (récepteur à acide rétinoïque α , ou *Retinoic acid receptor α*), qui régule négativement la maturation des DC au cours de l'infection par HTLV-1 (J. S. Johnson et al., 2020). La maturation des DC est ainsi la cible de nombreuses stratégies virales d'échappement à la réponse immunitaire.

La maturation des DC induit en premier lieu une diminution de leur capacité de phagocytose, puisque des études ont démontré que des DC matures suite à une activation par le LPS phagocytent moins de particules du milieu extérieur que des DC immatures (Kyung Kim & Kim, 2019). Cette observation est cependant plus nuancée pour HTLV-1 puisque nous avons

observé une capture virale plus importante par les DC matures que par les DC immatures (Rizkallah et al., 2017), suggérant que la modification de la capacité de phagocytose après maturation dépendrait du pathogène reconnu et donc certainement de la voie d'internalisation, puisque l'on a suggéré une internalisation de HTLV-1 par macropinocytose.

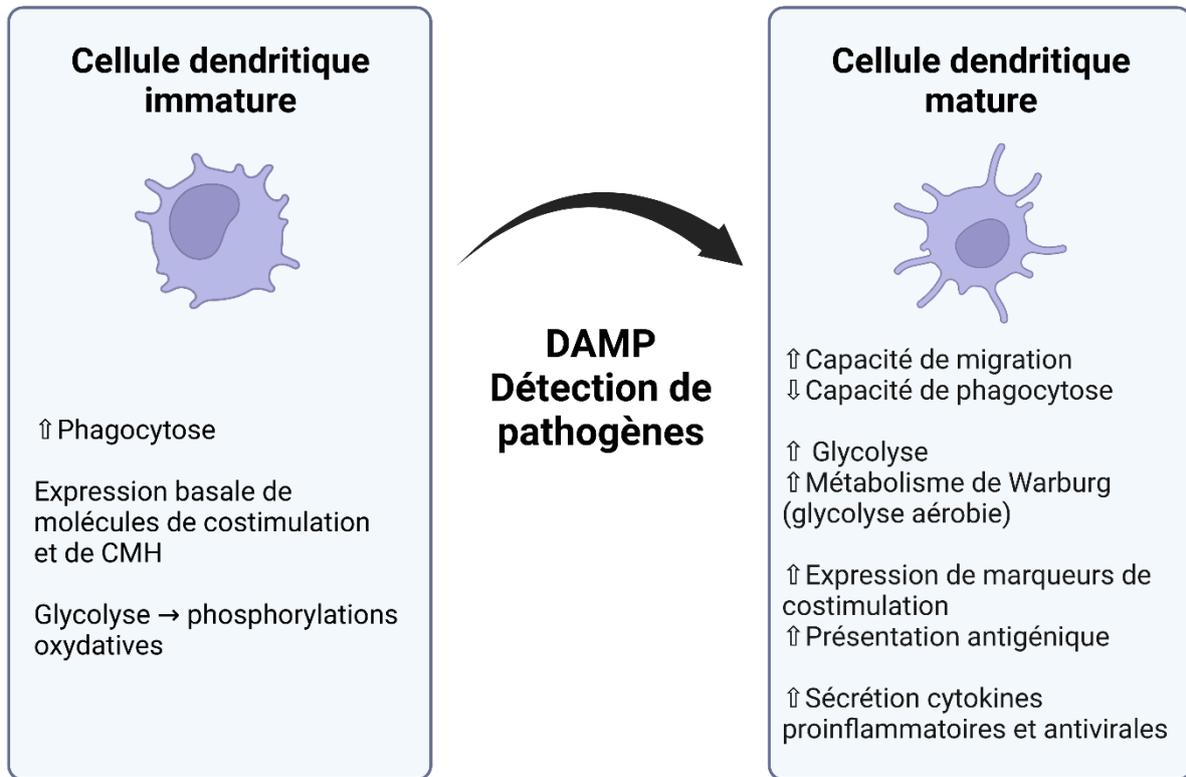


Figure 26. Caractéristiques de la maturation des cellules dendritiques.

La maturation des DC implique un nombre important de changements phénotypiques, transcriptionnels, et métaboliques des DC leur permettant d'acquérir les caractéristiques nécessaires à l'induction d'une réponse immunitaire adaptative.

Schéma bilan inspiré de Patente et al., 2019.

L'activation des DC suite à la détection de DAMP et/ou PAMP déclenche trois grandes voies de signalisation permettant la maturation et les fonctions effectrices des DC (présentées dans la **Figure 27**) : la voie des MAPK (Protéines kinases activées par un mitogène, ou *Mitogen-activated protein kinases*), la voie NF- κ B (voie du facteur nucléaire κ B ou *Nuclear factor- κ B*), et la voie des IRF (Facteurs régulant l'interféron, ou *Interferon Regulatory Factors*). La voie NF- κ B et la voie des MAPK permettent l'expression de gènes impliqués dans la réponse pro inflammatoire tandis que la voie IRF est essentielle pour la réponse antivirale médiée par les interférons (Akira et al., 2006; Dalod et al., 2014)

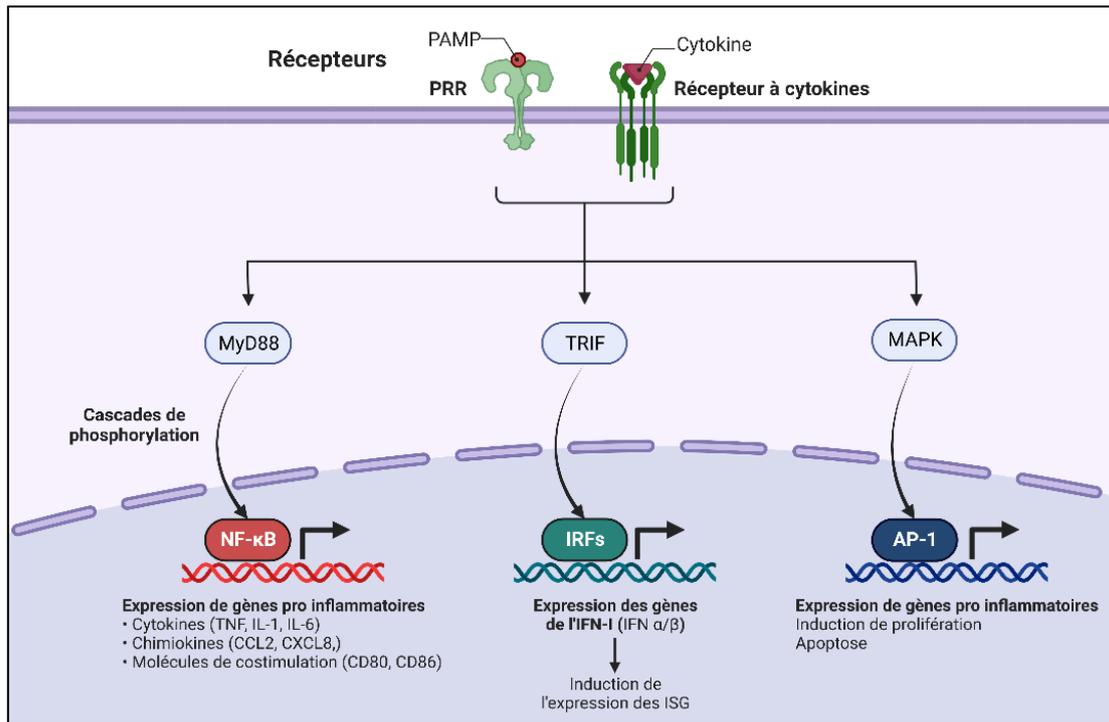


Figure 27. Les voies de signalisation induites lors de la maturation des DC.

L'activation des DC par la ligation des récepteurs PRR ou par des cytokines induit différentes voies de signalisation, dont les principales sont la voie NF- κ B (gauche), la voie IRF (milieu), et la voie des MAPK (droite). La transduction du signal entre les récepteurs membranaires et les facteurs de transcription est permise par différents intermédiaires cytosoliques phosphorylés séquentiellement. Les gènes induits exprimés par ces voies de signalisation permettent la mise en place d'une réponse pro inflammatoire (NF- κ B et MAPK) et antivirale (IRF).

i. Réponse induite par la voie des MAPK

La voie de signalisation MAPK permet la transduction d'un signal extracellulaire jusqu'au noyau par une cascade de phosphorylations successives (pour revue voir Y. Liu et al., 2007; Wagner & Nebreda, 2009) (voir **Figure 28** pour représentation simplifiée). Les DC peuvent reconnaître de très nombreux stimuli par différents récepteurs de la voie MAPK, en particulier infectieux, puisque que l'on retrouve des récepteurs appartenant aux différentes classes de PRR mais aussi des récepteurs à cytokines (Nakahara et al., 2006). Les MAPK correspondent aux kinases terminales de la cascade qui seront transloquées dans le noyau pour activation des facteurs de transcription. Ces MAPK sont phosphorylées par des MAPKK (*MAPK Kinase* ou MEK), elles-mêmes phosphorylées par des MAPKKK (*MAPKK Kinases* ou MEK Kinases) (English et al., 1999). Des adaptateurs associés à la membrane permettent ensuite la transmission du signal entre la portion intracytoplasmique des récepteurs membranaires et les MAPKKK cytoplasmiques (Y. Liu et al., 2007).

La voie MAPK se divise en trois branches parallèles définies par la MAPK intermédiaire transloquée dans le noyau, et qui présentent des structures et fonctions différentes (**Figure 28**) (Guo et al., 2020; Wagner & Nebreda, 2009) :

- ERK (Kinase régulée par un signal extracellulaire, ou *Extracellular signal-Regulated Kinase*), existant sous 2 isoformes -1 et -2.
- JNK (Kinase N-terminale c-Jun, ou pour *c-JUN N-terminal kinase*), existant sous 3 isoformes -1, -2 et -3.
- p38, existant sous 4 isoformes - α , - β , - γ et - δ .

La voie ERK (**Figure 28** gauche) est activée en réponse à de nombreux stimuli (virus, cytokines, facteurs de croissance). L'association des récepteurs avec la petite protéine G Ras permet l'activation de la MAPKKK Raf puis de la MAPKK MEK-1 ou -2 (*MAP/ERK kinase-1 ou -2*) (Guo et al., 2020).

La MAPK ERK activée et transloquée dans le noyau permet l'activation de facteurs de transcription dont c-Myc et ELK1 (Protéine ressemblant à ETS 1, ou *ETS like-1 protein*), ce dernier permettant l'expression de séquences régulées par une SRE (Élément de réponse au sérum, ou *Serum Response Element*) provoquant l'induction de gènes anti apoptotiques et induisant la prolifération cellulaire (Fang & Richardson, 2005).

La voie JNK (**Figure 28** milieu) est activée en réponse à de nombreux stimuli, parmi lesquels des marqueurs de stress cellulaire et différentes cytokines (Ip & Davis, 1998). Plusieurs petites protéines G peuvent interagir avec le récepteur et induire l'activation de MAPKKK de la famille MEKK, permettant elles-mêmes l'activation des MAPKK MKK-4 ou -7 (*pour MAPK kinases*) (Y. Liu et al., 2007; Wagner & Nebreda, 2009).

JNK activée transloque dans le noyau et permet l'activation du facteur de transcription AP-1 (Protéine activatrice 1, ou *Activator protein 1*) qui est un hétérodimère de facteurs de transcription des familles c-Fos et c-Jun (Fang & Richardson, 2005). Les gènes transcrits à partir de sites de liaison à AP-1 comprennent également de nombreux gènes induisant la survie et contrôlant l'apoptose, ce qui a permis d'identifier JNK comme facteur participant au développement de tumeurs (Wagner & Nebreda, 2009).

La voie p38 (**Figure 28** droite) est activée par l'engagement de très nombreux récepteurs associés aux adaptateurs TRAF -2/3 ou -6 (Facteurs associés au récepteur au facteur de nécrose

tumorale, ou *Tumor necrosis factor receptor-associated factors*) et à la petite protéine G Rho qui active la MAPKKK TAK1 (Kinase associée à Tat, ou *Tat-associated kinase*), elle-même activant la MAPKK MKK-3 ou -6 (Y. Liu et al., 2007; Wagner & Nebreda, 2009).

La translocation nucléaire de p38 lui permet d'activer les facteurs de transcription p53, MEF2 (Facteur activateur du myocyte 2, ou *Myocyte enhancer factor-2*) et ATF2 (Facteur 2 d'activation de la transcription, ou *Activating transcription factor 2*), ce dernier permettant la transcription de séquences CRE (Elément de réponse à l'AMP cyclique, ou *cAMP-responsive element*) (Fang & Richardson, 2005; Wagner & Nebreda, 2009). À l'inverse de JNK, p38 semble avoir un effet suppresseur de tumeurs par l'induction d'apoptose et l'inhibition du cycle cellulaire.

Des études plus récentes ont cependant montré que l'induction de facteurs de transcription par les différentes MAPK n'est pas aussi spécifique que décrite précédemment, permettant donc des croisements entre les différentes branches (Fang & Richardson, 2005; Wagner & Nebreda, 2009). Ainsi, l'effet pro ou anti tumoral de l'activation de la voie MAPK est à considérer au regard d'un contexte spécifique.

Afin de déterminer l'implication de la voie MAPK dans la maturation des DC, plusieurs études ont été réalisées en traitant des MDDC avec des inhibiteurs des différentes MAPK en parallèle de leur induction de maturation (pour revue voir Nakahara et al., 2006).

Le traitement de MDDC par des inhibiteurs de ERK-1 provoque une augmentation de l'expression des molécules du CMH et de costimulation, indiquant que cette voie régule négativement la maturation des DC (Puig-Kröger et al., 2001)

Au contraire, l'activation de p38 est essentielle pour obtenir des DC matures fonctionnelles produisant des cytokines pro inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 ou encore l'IL-12 (Arrighi et al., 2001; Nakahara et al., 2006). Une étude plus récente a confirmé ces résultats en montrant que la signalisation de p38 α dans les DC permet l'induction d'une réponse spécialisée TH17 (Huang et al., 2012). Agrawal et al. ont de plus démontré que des agonistes de TLR différents induisaient des profils de cytokines sécrétés différents via l'induction spécifique d'une branche de la voie MAPK (Agrawal et al., 2003), confirmant que la réponse des DC à un PAMP est médiée par une régulation fine de la voie MAPK adaptée au danger.

La voie des MAPK peut faire l'objet de stratégies de détournement par les pathogènes dans le but d'échapper à la réponse immunitaire, ce qui a été observé chez les parasites protozoaires *Leishmania* et *Trypanosoma cruzi* qui modulent l'activation de ERK-1/-2 en provoquant une augmentation de la production d'IL-10 et la diminution de la production d'IL-12 (Soares-Silva et al., 2016).

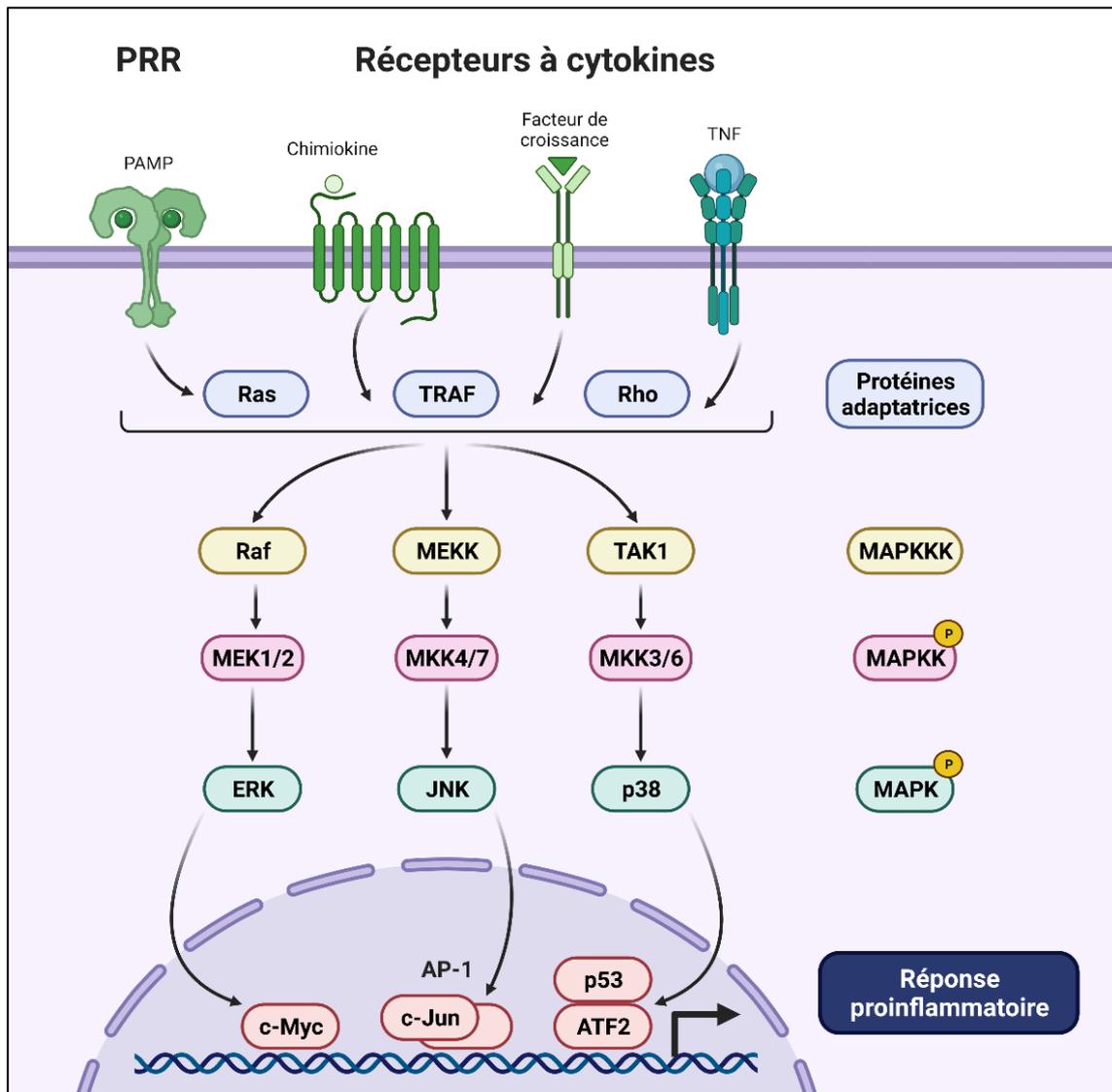


Figure 28. Représentation simplifiée de la voie de signalisation MAPK dans les DC.

La voie de signalisation est induite en réponse à de nombreux stimuli (PAMP, DAMP, cytokines) reconnus par des récepteurs de surface. Des protéines adaptatrices (bleu) dont des petites protéines G permettent l'activation des trois branches de la réponse MAPK en fonction du signal reconnu. L'activation par phosphorylations successives des MAPKKK (jaune), puis des MAPKK (rose), puis des MAPK (vert) permet l'activation des facteurs de transcription (rouge) et l'activation de nombreux gènes régulant la réponse pro inflammatoire, l'apoptose, la prolifération cellulaire, et le cycle cellulaire.

ii. Réponse NF- κ B et production de cytokines pro inflammatoires

La voie de signalisation NF- κ B est nommée d'après la famille de facteurs de transcription NF- κ B (Facteur nucléaire kappa B, ou *Nuclear factor- κ B*) et est induite suite à la reconnaissance de PAMP, permettant l'expression d'un large éventail de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire (pour revue voir T. Liu et al., 2017). Une représentation simplifiée de la voie de signalisation NF- κ B est proposée dans la **Figure 29**. La famille NF- κ B comprend cinq membres présentant une homologie de structure : NF- κ B1 (aussi appelé p50), NF- κ B2 (aussi appelé p52), RelA (aussi appelé p65), RelB et c-Rel. Ces 5 facteurs de transcription se lient à l'ADN par l'intermédiaire d'un domaine d'interaction conservé reconnaissant une séquence κ B enhancer (*Activateur κ B*) (Sun 2013). Ils possèdent également des domaines de dimérisation, qui leur permettent de se lier à l'ADN sous forme d'homo- ou d'hétérodimères (S.-C. Sun et al., 2013). L'hétérodimère p50/p65 constitue ainsi la forme courante et la plus étudiée de NF- κ B.

À l'état basal, les protéines NF- κ B sont séquestrées dans le cytoplasme par des répresseurs appartenant à la famille des I κ B (Inhibiteur de NF- κ B, ou *Inhibitor of NF- κ B*), le répresseur le plus connu étant I κ B α . Les précurseurs des protéines NF- κ B1 et NF- κ B2, appelés respectivement p105 et p100, ont également une activité de répresseurs I κ B (Beinke & Ley, 2004).

On distingue deux cascades de signalisation différentes au sein de la voie NF- κ B, appelées voie classique (ou canonique), et voie alternative (ou non-canonique), permettant une bonne régulation de la réponse inflammatoire (T. Liu et al., 2017; S.-C. Sun, 2011) (**Figure 29**).

La voie de signalisation NF- κ B classique peut être déclenchée dans les DC par la reconnaissance de nombreux stimuli par plusieurs classes de récepteurs : les PRR, les récepteurs des membres de la superfamille du TNFR, ou les récepteurs de cytokines (**Figure 29**) (T. Liu et al., 2017; Sen & Baltimore, 1986). Le domaine intracytosolique de ces récepteurs est associé à des protéines adaptatrices telles que MyD88 qui est la plus décrite, mais également Syk, ou des protéines de la famille TRAF ou TRADD (Protéine à domaine récepteur de mort associée au récepteur des facteurs de nécrose tumorale type 1, ou *Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein*), qui permettent l'intégration du signal reçu par le récepteur et sa transmission à la voie de signalisation (T. Liu et al., 2017; Sugiyama et al., 2016). Les protéines adaptatrices recrutent différentes protéines kinases aboutissant à la phosphorylation de TAK1. TAK1 ainsi activée induit l'assemblage et l'activation par

phosphorylation du complexe IKK (Kinase I κ B, ou *I κ B kinase*). Ce complexe est composé de deux sous-unités catalytiques nommées IKK α et IKK β , et d'une sous-unité régulatrice nommée IKK γ ou NEMO (Modulateur essentiel de NF- κ B, ou *NF- κ B Essential Modulator*) (Israël, 2010; S.-C. Sun & Ley, 2008). IKK activé phosphoryle le répresseur I κ B α , ce qui induit son ubiquitination pour dégradation. La démobilisation de I κ B α libère donc l'inhibition du facteur NF- κ B et permet sa translocation nucléaire. Dans le cas de la voie classique il s'agit le plus souvent d'un hétérodimère p50/p65 voire d'un dimère p50/c-Rel (Karin & Delhase, 2000; T. Liu et al., 2017).

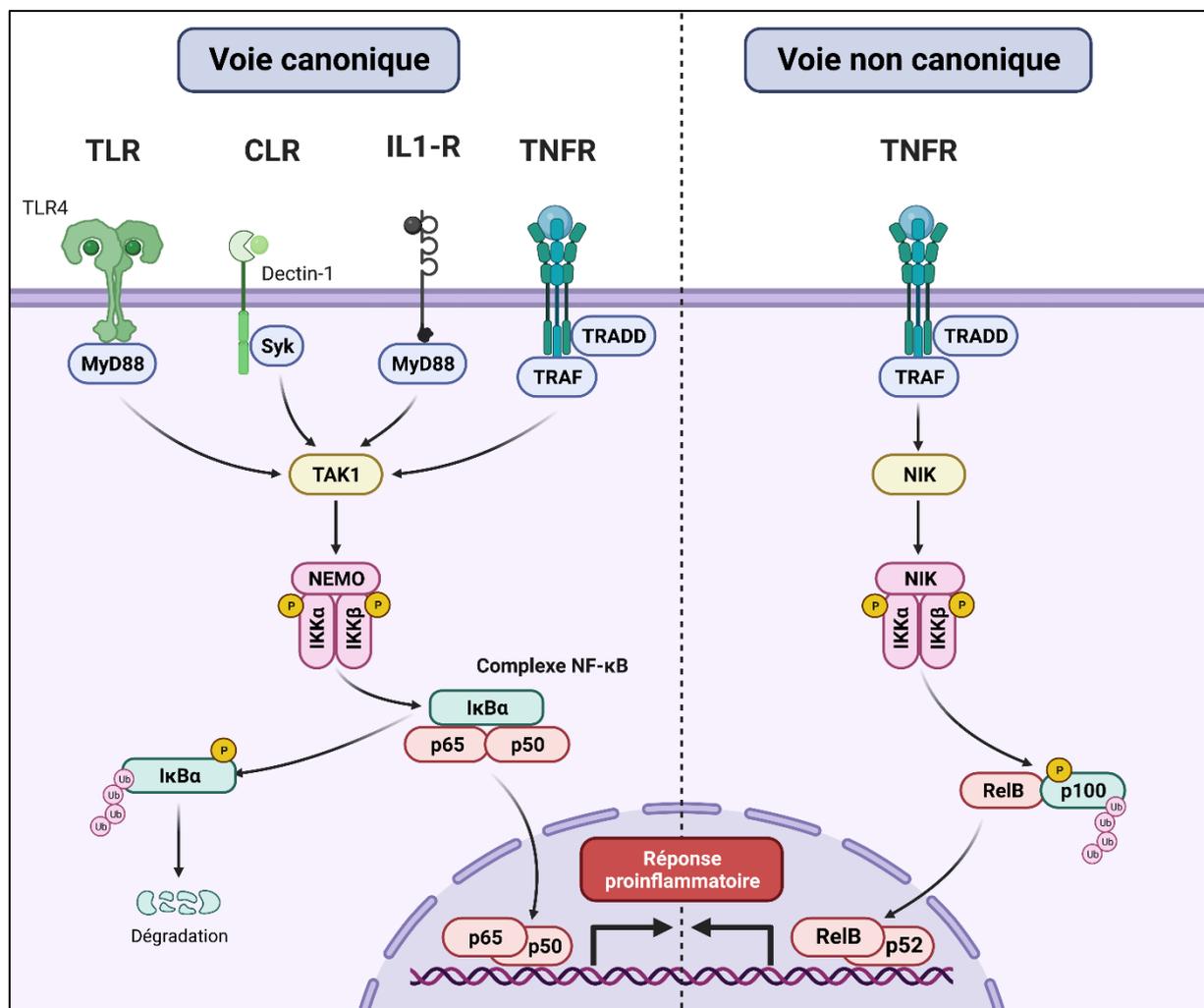


Figure 29. Représentation simplifiée de la voie de signalisation NF- κ B dans les DC.

La voie de signalisation NF- κ B est induite en réponse à l'engagement de différents récepteurs, dont des PRR, par leur ligand. Cette interaction active des protéines adaptatrices (bleu) aboutissant à la phosphorylation de protéines kinases cytosoliques (jaune) puis à l'activation du complexe IKK (rose). Le complexe IKK activé phosphoryle le répresseur (vert) du complexe NF- κ B (rouge), ce qui permet sa translocation nucléaire et la transcription de gènes de la réponse pro inflammatoire. La voie canonique et la voie non canonique font intervenir différents acteurs, indiqués sur le schéma, au cours de la signalisation.

La voie NF- κ B non canonique a été découverte à partir de l'observation de l'activité répressive de p100, qui fonctionne comme un I κ B et inhibe la translocation nucléaire de RelB (Solan et al., 2002). Au contraire de la voie canonique, la voie NF- κ B non canonique est induite par un groupe restreint de stimuli reconnus par les récepteurs de la superfamille du TNFR et par certains TLR (T. Liu et al., 2017; S.-C. Sun, 2011) (**Figure 29**). L'engagement du récepteur par son ligand déclenche la phosphorylation et l'activation de la kinase NIK (Kinase induisant NF- κ B, ou *NF- κ B-inducing kinase*). NIK activée induit la phosphorylation de IKK α , qui lorsqu'elle est activée induit le clivage de p100 en p52 (Senftleben et al., 2001). Cela permet la formation d'un hétérodimère p52/RelB formant un facteur de transcription NF- κ B pouvant transloquer dans le noyau et activer ses gènes cibles.

Les gènes induits par la voie NF- κ B sont très nombreux, et regroupent les gènes codant des cytokines pro inflammatoires (à l'exemple de l'IL-6 ou du TNF- α), des molécules de costimulation (à l'exemple de CD80 et CD86 dont le rôle sera discuté à la section suivante), des molécules d'adhésion (à l'exemple d'ICAM-1), ainsi que des protéines anti apoptotiques et induisant la prolifération cellulaire (T. Liu et al., 2017). L'induction de la voie de signalisation NF- κ B au cours de la maturation des DC leur permet donc d'acquérir leur spécialisation fonctionnelle.

Par souci de simplification, on se réfère donc souvent à la voie de signalisation NF- κ B comme une voie permettant la réponse pro inflammatoire.

iii. Réponse interféron et production de cytokines antivirales

Les interférons (IFN) sont des cytokines produites en réponse à une infection virale par de nombreuses populations cellulaires, et nous nous concentrerons ici sur leur production par les DC. Leur nom d'interférons leur a été donné par Isaacs et Lindemann en 1957 du fait de leur capacité à interférer avec la réplication virale au cours de l'infection (Isaacs & Lindenmann, 1957).

Trois grandes familles d'IFN ont été décrites chez l'humain au regard de leurs récepteurs, nommées de IFN-I à -III. La famille IFN-I est la plus nombreuse et la plus étudiée (pour revue voir Lee & Ashkar, 2018). Elle comprend comme membres principaux les IFN- α (contenant eux-mêmes 13 protéines) et les IFN- β (contenant deux protéines), ainsi que plusieurs IFN plus minoritaires et moins bien caractérisés que sont les IFN- ϵ , - κ , - δ , - ζ , - τ , - ω , et - ν .

Les IFN-I sont produits très rapidement après l'infection virale (dès 12h après infection par le virus Herpes Simplex de type 2 par exemple) (Gill et al., 2006) par l'activation de la voie IRF (Facteurs régulant l'interféron, ou *Interferon Regulatory Factors*) suite à la détection de PAMP par les PRR, tel que présenté dans la **Figure 30**. L'engagement du PRR portant les adaptateurs TRIF (Adaptateur à domaine TIR induisant l'interféron β , ou *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*), MAVS (Protéine mitochondriale de signalisation antivirale, ou *Mitochondrial antiviral signaling protein*) ou STING (Stimulateur des gènes IFN, ou *Stimulator of IFN genes*) déclenche une cascade de signalisation qui permet la phosphorylation de la kinase TBK1. La phosphorylation de TBK1 permet à son tour la phosphorylation et la translocation nucléaire des facteurs de transcription IRF, les plus fréquents étant IRF3 et IRF7, qui induisent alors l'expression des gènes codant pour les IFN-I (pour revue voir Mogensen, 2019).

Les IFN-I activent la voie de signalisation cellulaire JAK/STAT, présentée dans la **Figure 30** (Janus kinase acronyme de Encore une autre kinase, ou *Just Another Kinase* / Transducteur de signal et activateur de la transcription, ou *Signal Transducer and Activator of Transcription*) qui permet l'expression de nombreux ISG (Gènes stimulés par l'interféron, ou *Interferon stimulated genes*) (pour revue voir Philips et al., 2022).

La quasi-totalité des cellules de l'organisme, dont les MDDC, sont capables de produire les IFN-I, mais certaines cellules sont plus efficaces. C'est notamment le cas des pDC dont on admet couramment qu'elles sont spécialisées dans la production d'IFN-I (Izaguirre et al., 2003 pour revue voir Fitzgerald-Bocarsly et al., 2008).

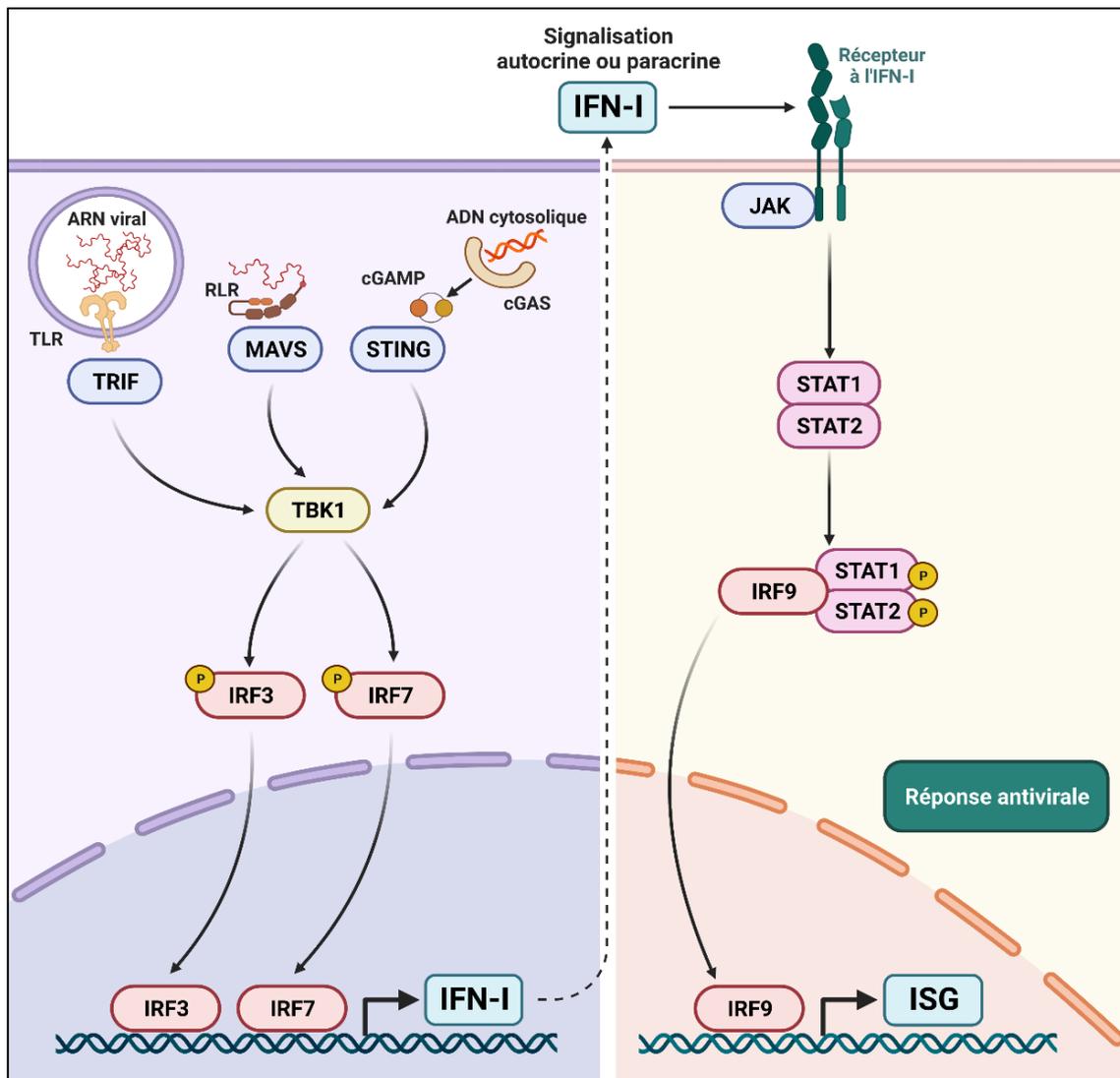


Figure 30. Représentation simplifiée de la signalisation IRF et IFN-I dans les DC.

La voie de signalisation IRF est induite dans les DC suite à l'engagement de différents récepteurs PRR par les PAMP correspondants. Cette interaction active les protéines adaptatrices TRIF, MAVS ou STING (bleu) associées à ces PRR induisant la phosphorylation de la kinase TBK1 (jaune). TBK1 phosphoryle ensuite les facteurs de transcription de la famille IRF (rouge) permettant la transcription des gènes de l'IFN-I. L'IFN-I signale de façon autocrine ou paracrine et induit la voie de signalisation JAK/STAT dans la cellule cible. Cette voie aboutit à la transcription de nombreux ISG permettant la réponse antivirale.

La famille IFN-II ne contient qu'un seul membre, l'IFN- γ , qui est produit par les lymphocytes NK et lymphocytes T, mais pas par les DC, et ne sera donc pas détaillé dans ce manuscrit (pour revue voir Lee & Ashkar, 2018). L'IFN- γ est généralement considéré comme une cytokine pro inflammatoire, comme nous avons pu le décrire dans les pathologies associées à HTLV-1.

La famille IFN-III comprend 4 IFN- λ dont les fonctions antivirales sont similaires aux IFN-I (pour revue voir Wack et al., 2015). L'expression des récepteurs aux IFN-III est restreinte aux cellules épithéliales ainsi qu'à certaines cellules immunitaires dont les neutrophiles et les DC. Les IFN-III sont donc typiquement impliqués dans la réponse antivirale aux infections se produisant au niveau des barrières épithéliales de l'organisme.

Les IFN-I permettent l'activation de nombreuses cellules effectrices de l'immunité, en particulier les DC. La stimulation IFN-I de DC induit en effet l'expression de molécules de costimulation et de CMH-II, ce qui augmente ainsi leur capacité de présentation d'antigènes (Montoya et al., 2002). Les IFN-I permettent également la mise en place d'une réponse antivirale via l'induction des ISG (pour revue voir W. M. Schneider et al., 2014), à la fois de façon autocrine sur la DC activée, mais également sur les cellules environnantes non infectées, ce qui fait toute la puissance du système puisque toutes les cellules deviennent capables de lutter contre le virus, même celles ne l'ayant pas détecté. Parmi les ISG figurent des facteurs de restriction, qui permettent de lutter contre les infections virales en interférant directement avec leur cycle de réplication. D'autre part, les IFN-I participent à l'induction d'une réponse immunitaire adaptative orientée vers la lutte antivirale, via l'induction de lymphocytes T auxiliaires TH1.

La maturation des DC se traduit donc par la génération d'une réponse IFN adaptée au contexte de la stimulation. En effet, l'induction d'une réponse IFN au niveau transcriptomique est suffisante pour distinguer des DC immatures de DC matures (J. S. Johnson et al., 2020).

d. Expression de marqueurs de costimulation

En parallèle de la présentation d'antigènes sur les molécules du CMH, les DC expriment d'autres protéines appelées molécules de costimulation, qui contribuent à la signalisation activatrice des lymphocytes T naïfs (pour revue voir Bakdash et al., 2013) (**Figure 31**). L'expression des molécules de costimulation est notamment induite par la voie de signalisation NF- κ B (Hayden & Ghosh, 2011; Zou & Hu, 2005).

Les DC sont caractérisées par l'expression de molécules de costimulation de la famille B7, appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Ig), les plus connues étant CD80 (B7.1) et CD86 (B7.2), qui, en se liant à CD28 à la surface des lymphocytes T, permet l'activation complète des lymphocytes T naïfs, comme nous avons déjà pu le décrire (Sansom, 2000).

CD83 est une autre protéine de costimulation appartenant à la superfamille des Ig, dont l'expression à la surface des DC est induite au cours de la maturation (Lechmann et al., 2002). CD40 est également une molécule de costimulation importante des DC. Elle appartient à la superfamille des TNFR (*tumor necrosis factors receptors*, ou récepteurs aux facteurs de nécrose tumorale) et son ligand CD40L est exprimé par les lymphocytes T activés (D. Y. Ma & Clark, 2009; O'Sullivan & Thomas, 2003). Plusieurs études chez l'humain et la souris ont également montré que l'engagement de CD40 exprimé sur les DC par CD40L permet la surexpression de CD80/CD86 et faciliterait donc l'activation de la réponse T (Caux et al., 1994; D. Y. Ma & Clark, 2009).

Le ligand ICOS-L (Ligand du costimulateur inductible des cellules T, ou *Inducible T cell co-stimulator ligand*) est un membre de la famille B7 des Ig exprimé par les DC tandis que son récepteur ICOS (Costimulateur inductible des cellules T, ou *Inducible T cell co-stimulator*) est exprimé par les lymphocytes T déjà activés. La liaison entre ICOS-L et ICOS permet d'amplifier la réponse effectrice du lymphocyte T activé (Wassink et al., 2004). Cependant, d'autres études ont également démontré un effet immunosuppresseur de l'interaction ICOS-L/ICOS puisque l'engagement d'ICOS par son ligand a conduit à une forte production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 par les lymphocytes T (Hutloff et al., 1999; Ito et al., 2007). Cette interaction pourrait donc permettre à la fois l'activation ou la tolérance immunitaire suivant le contexte d'engagement.

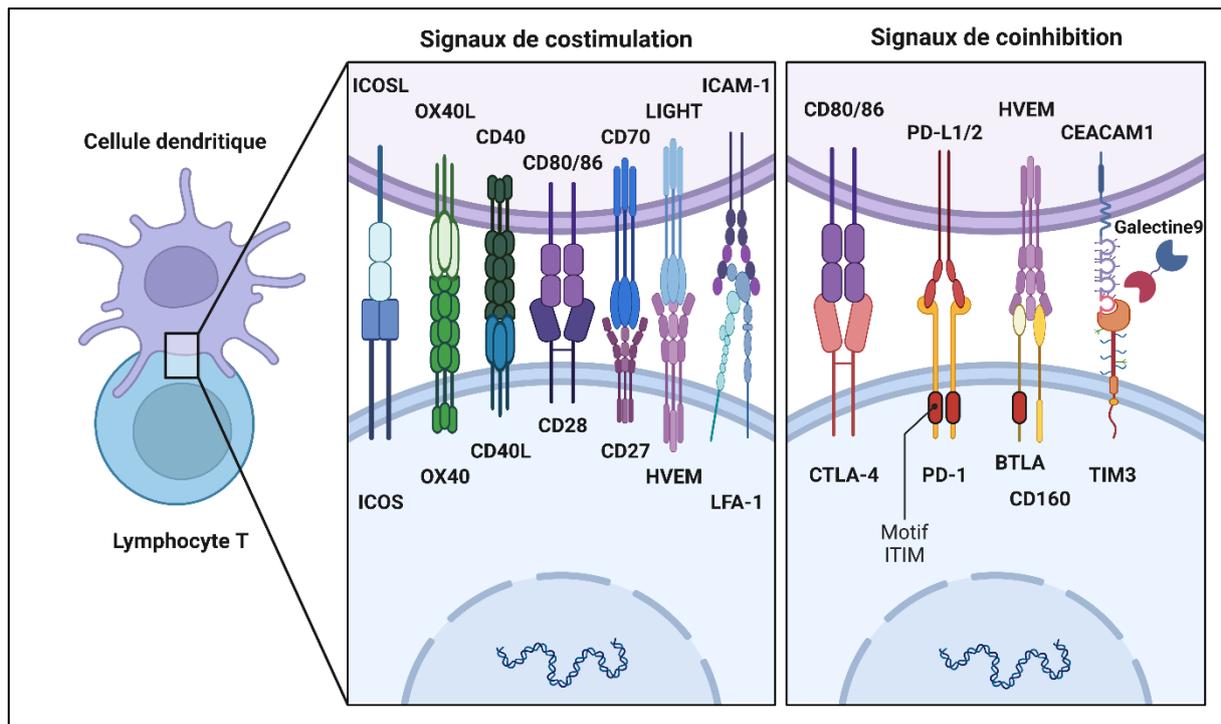


Figure 31. Description des points de contrôles cellulaire médiés par des ligands de costimulation ou de coinhibition.

Au cours de l'interaction entre la DC et le lymphocyte T naïf, l'expression de signaux de costimulation (gauche) ou de coinhibition (droite) oriente la réponse immunitaire induite. Ainsi, des DC exprimant des molécules de costimulation sont à l'origine d'une réponse T immunogène permettant l'élimination du pathogène. En revanche, l'expression de molécules de coinhibition par les DC induit une réponse T régulatrice (voir section II. C. 3. Réponse immunitaire immunogène ou tolérogène).

D'autres molécules de costimulation ont pu être décrites ainsi que leur ligands (pour revue voir Bakdash et al., 2013 et la **Figure 31**). Ces différentes molécules de costimulation appartiennent à des familles multigéniques différentes, et présentent donc des structures différentes. Parmi les différents ligands de costimulation identifiés sur les DC, en plus de ceux présentés plus haut, nous pouvons citer les suivants (voir **Figure 31** pour bilan) :

- CD70 exprimé par la DC et CD27 exprimé par le lymphocyte T.
- OX40L exprimé par les DC et OX40 exprimé par le lymphocyte T.
- ICAM-1 exprimé par la DC et LFA-1 exprimé par le lymphocyte T.
- Les membres de la superfamille des TNF LIGHT et la lymphotoxine- α (aussi appelée TNF- β) exprimés par la DC interagissent avec HVEM exprimé par le lymphocyte T.

L'induction et l'expression de ces différentes molécules de costimulation peuvent donc être utilisées comme des marqueurs de la maturation des DC.

e. Acquisition des capacités de migration

Au cours de la maturation, les DC acquièrent l'expression du récepteur CCR7 qui est responsable de leur migration à travers la circulation lymphatique jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires où se trouvent les lymphocytes T naïfs (Hong et al., 2022; Yanagihara et al., 1998). Le récepteur CCR7 permet la reconnaissance des cytokines CCL19 et CCL21 sécrétées par les lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires (Dieu et al., 1998; Hong et al., 2022). Ces cytokines sont qualifiées de chimiokines puisqu'elles exercent une action chimio attractante. Ainsi, la maturation des DC leur permet de migrer en suivant un gradient de chimiokines qu'elles peuvent détecter.

Les DC subissent plusieurs changements morphologiques au cours de la maturation parmi lesquels des réarrangements de leur cytosquelette d'actine, médié notamment par les protéines Rac, Rho, Cdc42 ou WAS (Protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich, ou *Wiskott-Aldrich Syndrome protein*) (Burns et al., 2001). Les DC matures expriment fortement fascine-1, qui est une protéine regroupant l'actine (ou *Actin-bundling protein*) (Mosialos et al., 1996). Les DC matures de souris KO pour fascine-1 présentent une importante diminution du nombre de protrusions membranaires ainsi qu'une réduction de la migration vers les ganglions lymphatiques (Yamakita et al., 2011). Le remodelage du cytosquelette d'actine permet ainsi une augmentation du nombre et de la taille des dendrites des DC, ce qui permet d'augmenter la surface d'interaction des DC avec leur environnement, et facilite donc les contacts cellule-cellule avec les lymphocytes T naïfs. La migration des DC dépend ainsi de contraintes physiques environnementales et de contacts cellule-cellule avec les cellules de l'environnement (Heuzé et al., 2013).

f. Changement de programme métabolique

Nous avons décrit des changements phénotypiques et transcriptomiques importants des DC au cours de la maturation. De plus en plus d'études s'attellent maintenant à l'étude du phénomène de maturation des DC sous l'angle des modifications du métabolisme cellulaire nécessaires à l'induction des tels changements, tel que présenté dans la **Figure 32** (pour revue voir Pearce & Pearce, 2013).

Les DC immatures dépendent de la glycolyse puis de phosphorylations oxydatives pour leur production d'énergie (**Figure 32** gauche). L'oxydation du glucose permet de produire du pyruvate qui sert ensuite de substrat au cycle de Krebs permettant la génération de pouvoir réducteur. Ce pouvoir réducteur est utilisé par la chaîne respiratoire située sur la membrane interne des mitochondries pour générer plusieurs molécules d'ATP (Adénosine triphosphate), qui sont la source d'énergie de la cellule (Vander Heiden et al., 2009).

Cependant, l'activation des récepteurs PRR des DC induit une transformation complète de leur métabolisme qui est alors orienté vers le métabolisme de Warburg dont elles deviennent dépendantes pour leur survie (**Figure 32** droite) (Krawczyk et al., 2010). Cette voie métabolique a été identifiée pour la première fois dans des cellules cancéreuses et est nommée d'après le nom de son découvreur Otto Warburg qui recevra en 1931 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour sa découverte (Warburg, 1956).

L'effet Warburg est l'observation que les cellules cancéreuses, ou en prolifération, ne tirent plus leur énergie du cycle de Krebs et des chaînes de phosphorylations oxydatives comme observé à l'état basal. À la place, elles mettent en œuvre un procédé dit de glycolyse aérobie consistant en l'internalisation de grandes quantités de glucose qui sont oxydées en pyruvate, qui est cette fois orienté vers la voie de fermentation lactique dans le cytosol, et ce même en présence d'oxygène (**Figure 32** droite). Cette voie est considérée comme moins efficace puisqu'elle aboutit à la production importante de lactate ainsi qu'à de plus faibles quantités d'ATP, mais permettrait aux cellules cancéreuses de produire rapidement de l'énergie sous forme d'ATP (Liberti & Locasale, 2016; Vander Heiden et al., 2009).

La transition vers le métabolisme de Warburg dans les DC activées *in vitro* a été démontrée par l'observation de la consommation de grandes quantités de glucose et de la production de lactate (Everts et al., 2012; Krawczyk et al., 2010). Ce changement radical de programme métabolique est médié par l'activation de la voie de signalisation PI3K/Akt en réponse à une stimulation des PRR ou à une stimulation par des cytokines pro inflammatoires (Everts et al., 2014; Krawczyk et al., 2010; Pantel et al., 2014).

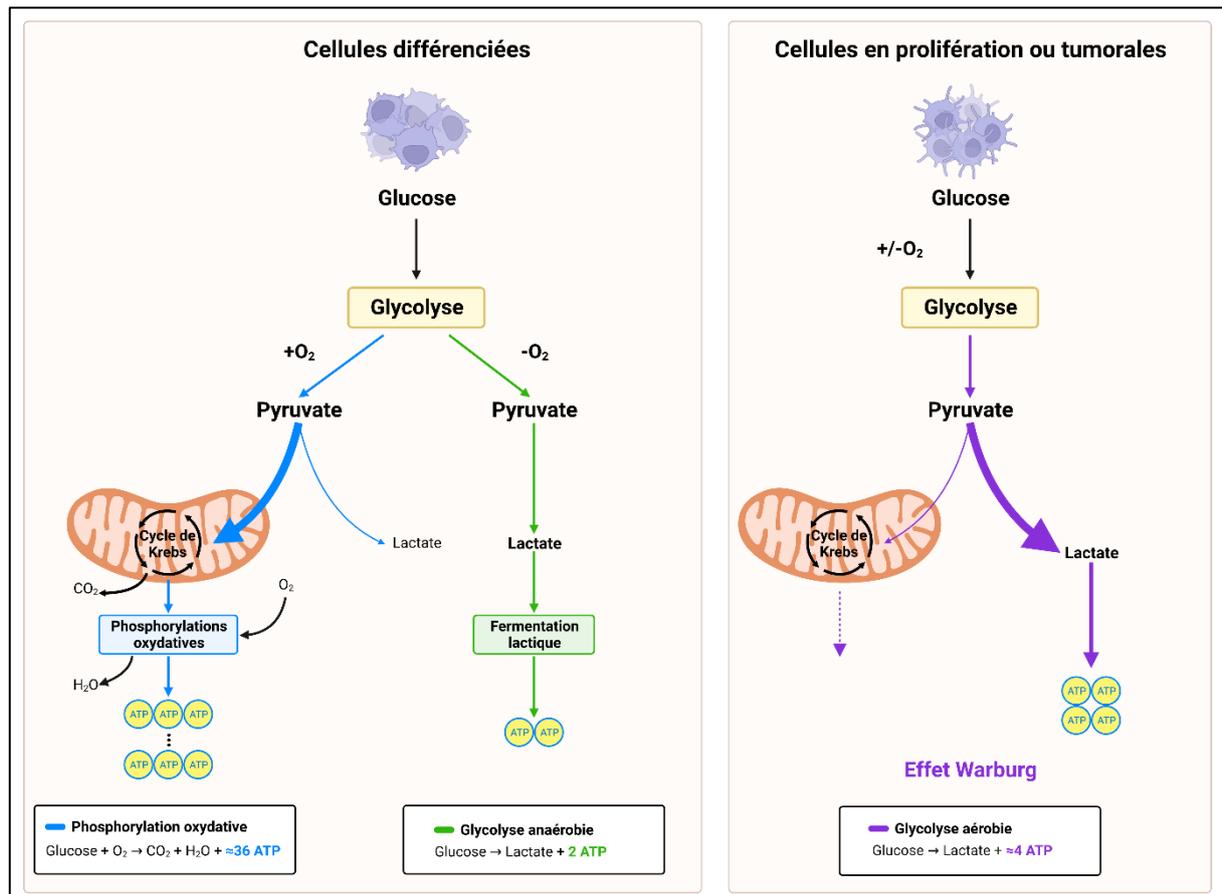


Figure 32. Représentation schématique des voies métaboliques de phosphorylations oxydatives, glycolyse aérobie, et glycolyse anaérobie en lien avec la maturation des DC.

Les DC immatures transforment le glucose en pyruvate par la glycolyse. En présence d'oxygène, elles oxydent entièrement ce pyruvate en générant du pouvoir réducteur par le cycle de Krebs et la chaîne de phosphorylations oxydatives qui se déroulent dans la mitochondrie. Cette voie est dépendante de l'oxygène, et permet la génération d'une quantité importante d'ATP. En absence d'oxygène, le pyruvate est transformé en lactate qui subit lui-même une fermentation lactique pour générer 2 équivalents d'ATP. Ce procédé de glycolyse anaérobie est ainsi bien moins efficace pour générer de l'énergie. Les DC matures dépendent elles du métabolisme de Warburg, ou glycolyse aérobie : les cellules consomment de plus grandes quantités de glucose et produisent plus de pyruvate, mais la majeure partie du pyruvate est transformée en lactate pour générer ensuite 4 équivalents d'ATP. L'effet Warburg est indépendant de la présence d'oxygène et est donc appelé glycolyse aérobie.

L'activité de la voie PI3K/Akt est inhibée par la protéine AMPK (Protéine kinase dépendante de l'adénosine monophosphate, ou *Adenosine monophosphate-activated protein kinase*), ce qui inhibe la maturation des DC (Krawczyk et al., 2010). Un traitement à l'IL-10 bloque également la transition de métabolisme, et en conséquent bloque la maturation (Krawczyk et al., 2010). L'IL-10 est de manière intéressante connue pour inhiber la phosphorylation d'Akt induite par un traitement LPS, ce qui confirme que le blocage de la transition métabolique inhibe la maturation des DC (Bhattacharyya et al., 2004).

D'autre part, la maturation des DC se traduit par la production et la sécrétion de nombreuses protéines, ce qui implique notamment une reprogrammation précoce de la glycolyse des DC pour synthétiser des nouveaux acides gras nécessaires à l'expansion du réticulum endoplasmique et du Golgi sous-jacente à l'augmentation de la production de protéines sécrétées (Dalod et al., 2014; Everts et al., 2014).

Pour conclure, l'activation des DC par des DAMP ou PAMP induit leur maturation qui se traduit au niveau métabolique par une conversion de programme métabolique et une augmentation de la glycolyse. Les voies du métabolisme engagées par les DC au moment de la maturation peuvent donc constituer des cibles pour des pathogènes dans le but d'empêcher l'induction d'une réponse immunitaire efficace.

3. Comparaison de la réponse immunitaire induite par des cellules dendritiques immunogènes ou tolérogènes

Nous pouvons à présent proposer une synthèse de la réponse immunitaire et de son orientation par les DC. Deux grands types de réponse immunitaire peuvent ainsi être définis, en association avec deux profils distincts de production de cytokines par les DC qui ont un profil immunogène ou tolérogène. Les DC tolérogènes sont impliquées dans l'induction d'une tolérance du système immunitaire vis-à-vis du danger et ne permettent pas son élimination (pour revue voir Kalantari et al., 2011). Les acteurs cellulaires principaux de la tolérance immunitaire sont les lymphocytes Treg et les DC tolérogènes, qui sont présentés dans la **Figure 33**.

Définition des DC immunogènes

Les DC immunogènes correspondent aux DC matures induisant une réponse T aboutissant à l'élimination du pathogène. Les DC immunogènes se caractérisent donc par une expression élevée des marqueurs de costimulation, de complexes CMH-antigène, et la production de cytokines pro inflammatoires (Obst et al., 2007; Steinman, 2007; Vander Lugt et al., 2017).

Définition des DC tolérogènes

Les DC tolérogènes sont les DC matures produisant du TGF- β et de l'IL-10 qui induisent la différenciation de Treg et inhibent la sécrétion par les lymphocytes auxiliaires de cytokines pro inflammatoires telles que l'IFN- γ (Cassatella et al., 1993; Shin et al., 1999; Steinman et al., 2003). Les DC tolérogènes expriment faiblement les marqueurs de costimulation habituels des DC CD80, CD86 et CD40 (Xie et al., 2015).

Expression de marqueurs de coinhibition par les DC tolérogènes

Le contrôle et l'inhibition de la réponse T passe également par le détournement du signal 2 d'activation des lymphocytes naïfs pour le remplacer par un signal d'inhibition, fourni par des récepteurs appelés récepteurs de coinhibition (par opposition aux récepteurs de costimulation définis précédemment) ou récepteurs d'épuisement (**Figure 33**). Ce signal d'inhibition permet l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et promeut ainsi la tolérance. Les DC tolérogènes peuvent ainsi se caractériser par l'expression de nombreux ligands de coinhibition permettant d'engager les récepteurs de coinhibition correspondants exprimés à la surface des lymphocytes T (pour revue voir Bakdash et al., 2013; McGrath & Najafian, 2012). Des exemples de molécules de coinhibition sont présentés sur la **Figure 31**.

Le récepteur PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes T et B, comme nous avons pu le constater dans le cadre de l'ATLL. Deux ligands de PD-1 ont été identifiés, à savoir PD-L1 et PD-L2. PD-1 ainsi que ses ligands font partie de la famille B7 d'immunoglobulines (pour revue voir Collins et al., 2005). Le ligand PD-L1 est exprimé de façon large par un grand nombre de types cellulaires immunitaires ou non, alors que l'expression de PD-L2 est restreinte aux DC et à certains macrophages (Bakdash et al., 2013). Les DC tolérogènes expriment notamment des niveaux élevés des PD-L1 (Morelli & Thomson, 2007).

D'autres ligands d'inhibition, appartenant à des familles multigéniques différentes, ont également pu être identifiés sur les DC (représentés dans la **Figure 31**, pour revue voir Bakdash et al., 2013). Parmi ces ligands d'inhibition nous pouvons citer les suivants, présentés associés à leurs récepteurs :

- Les récepteurs de la famille TIM dont TIM3, exprimé par les lymphocytes T. Ses ligands Galectine 9 et CD66a (aussi connu sous le nom de CEACAM1) sont exprimés par les DC.
- CTLA-4 (Antigène associé aux lymphocytes T cytotoxiques 4, ou *Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*) exprimé par les lymphocytes T, qui est un homologue de CD28 et partage ses ligands CD80 et CD86 exprimés par les DC.
- Les ligands de la famille des immunoglobulines CD160 et BTLA (Atténuateur des lymphocytes B et T, ou *B and T lymphocyte attenuator*), exprimés par les DC, qui se lient à leur récepteur HVEM exprimé dans ce contexte par les lymphocytes T.

Métabolisme et autophagie des DC tolérogènes

De nombreuses études ont montré que l'induction ou l'action de DC tolérogènes sont dépendantes de manipulations du métabolisme des DC. Les DC du tissu lymphoïde associé aux intestins sont impliquées dans le maintien de la tolérance vis-à-vis du microbiote, et elles produisent pour cela de l'acide rétinoïque, un petit métabolite issu du métabolisme des lipides, qui induit le développement de Treg (Pearce & Pearce, 2013). Plus précisément, ce sont les cDC1 de l'intestin qui sont responsables de la production d'acide rétinoïque en réponse à une stimulation par la vitamine D3, une vitamine liposoluble issue du métabolisme des lipides (Sato et al., 2013).

Il a été montré récemment que des DC tolérogènes peuvent également produire du lactate qui est capté par les lymphocytes T, conduisant à une diminution de leur métabolisme et à une réduction de leur prolifération, permettant donc l'installation d'une tolérance immunitaire (Marin et al., 2019). Les voies de métabolisme de tryptophane sont également fortement liées à l'induction de DC tolérogènes. Une étude récente a démontré que l'induction de DC tolérogènes dérivées de monocytes en présence d'IL-10 repose sur l'activation du facteur de transcription AHR (Récepteur d'aryl hydrocarbure, ou *Aryl hydrocarbon receptor*) (Avancini et al., 2023). La présence d'IL-10 induirait la production de dérivés du tryptophane qui sont des ligands d'AHR et qui ont déjà été montrés comme pouvant inhiber la maturation de MDDC chez l'humain (Wang et al., 2014). Les DC tolérogènes expriment également IDO-1, dont nous avons vu plus haut qu'elle inhibe la prolifération des lymphocytes T effecteurs (Brandacher et al., 2008). Ces observations nous permettent de souligner ici encore le lien entre contrôle du métabolisme des DC et induction d'une réponse immunogène permettant l'élimination du pathogène (**Figure 33**).

Enfin, le mécanisme de l'autophagie jouerait un rôle important au cours de la maturation des DC, puisque l'autophagie inhiberait la maturation des DC vers une réponse immunogène et favoriserait en revanche l'orientation vers une réponse tolérogène (pour revue voir Ghislat & Lawrence, 2018).

DC tolérogènes *in vivo* : l'exemple des DC tumorales

Les DC tolérogènes ont été particulièrement décrites dans des contextes de cancers, puisque le développement de tumeurs implique un échappement au contrôle et à l'élimination des cellules tumorales par la réponse immunitaire. La compréhension de ces stratégies d'échappement immunitaire pourrait ainsi nous apporter des éléments de compréhension des défauts de fonctionnalité des DC au cours des infections virales chroniques dont l'infection par HTLV-1, que nous détaillerons dans les sections suivantes. Les tumeurs peuvent échapper au contrôle par la réponse immunitaire par différentes stratégies que nous ne détaillerons pas ici mais qui ont fait l'objet de nombreuses revues (pour revue voir S. K. Kim & Cho, 2022; Vinay et al., 2015; Wculek et al., 2020). La première de ces stratégies consiste en l'établissement d'un microenvironnement tumoral tolérant voire immunosuppresseur, ce qui est permis par la sécrétion de TGF- β par les cellules tumorales, qui induit localement la suppression de la réponse inflammatoire et favorise la génération de Treg.

Le microenvironnement tumoral comporte également des cellules immunosuppressives dont font partie les DC tolérogènes induites par la présence de TGF- β , d'IL-10, et de IDO-1 (Zhong et al., 2019; Zong et al., 2016). En accord avec ce contexte cytokinique, les DC de tumeurs expriment faiblement les molécules de CMH et de costimulation, et ne produisent que de faibles quantités de cytokines pro inflammatoires (S. K. Kim & Cho, 2022). Enfin, de nombreuses études ont démontré que les DC tumorales expriment des ligands d'inhibition, le plus fréquemment retrouvé étant PD-L1 (DeVito et al., 2019).

Production d'exosomes et DC tumorales

Différentes études récentes se sont intéressées à la production et l'action des exosomes au cours des cancers et ont montré la capacité de ces exosomes à promouvoir la croissance tumorale (pour revue voir Kalluri, 2016). Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux modifications des DC induites par les exosomes, Czystowska-Kuzmicz et al. ont démontré que des cellules ovariennes tumorales produisent des exosomes contenant de l'arginine qui sont internalisés par les DC et diminuent l'induction de la réponse T CD4+ et CD8+ (Czystowska-Kuzmicz et al., 2019). Les lymphocytes Treg présents dans le microenvironnement tumoral peuvent également sécréter des exosomes modifiant le phénotype des DC, à l'exemple de l'étude de Tung et al. qui a montré que des exosomes produits par des Treg murins sont internalisés par des DC et orientent ces DC vers un phénotype tolérogène caractérisé par la production d'IL-10, y compris après activation des DC tolérogènes par du LPS (Mittelbrunn et al., 2011; Tung et al., 2018). Ces différentes études permettent donc de mettre en évidence une orientation de la réponse immunitaire des DC vers la tolérance médiée par la production d'exosomes contenant des médiateurs immunosuppresseurs.

Conclusion

La connaissance des modifications touchant particulièrement les DC tolérogènes a permis d'envisager des stratégies thérapeutiques visant à restaurer la fonction immunogène de ces DC. Parmi les stratégies envisagées, on peut notamment citer l'inhibition d'IDO-1 (cette thérapie s'était montrée prometteuse lors d'essais précliniques mais a fourni des résultats décevants en phase III), la restauration de signal de costimulation (notamment par la stimulation de CD40), le blocage de la liaison des ligands d'inhibition à leur récepteur, ou l'administration d'adjuvants pour activer la réponse immunitaire innée (à l'exemple d'agonistes de TLR) (pour revue voir DeVito et al., 2019; Wculek et al., 2020).

Enfin, de plus amples études sont nécessaires pour déterminer si les conclusions obtenues sur les DC tolérogènes en contexte tumoral peuvent être étendues à d'autres contextes pathologiques, en particulier lors de réponses régulatrices ou immunosuppressives induites par des virus, ce qui nous intéresse tout particulièrement pour l'étude de HTLV-1.

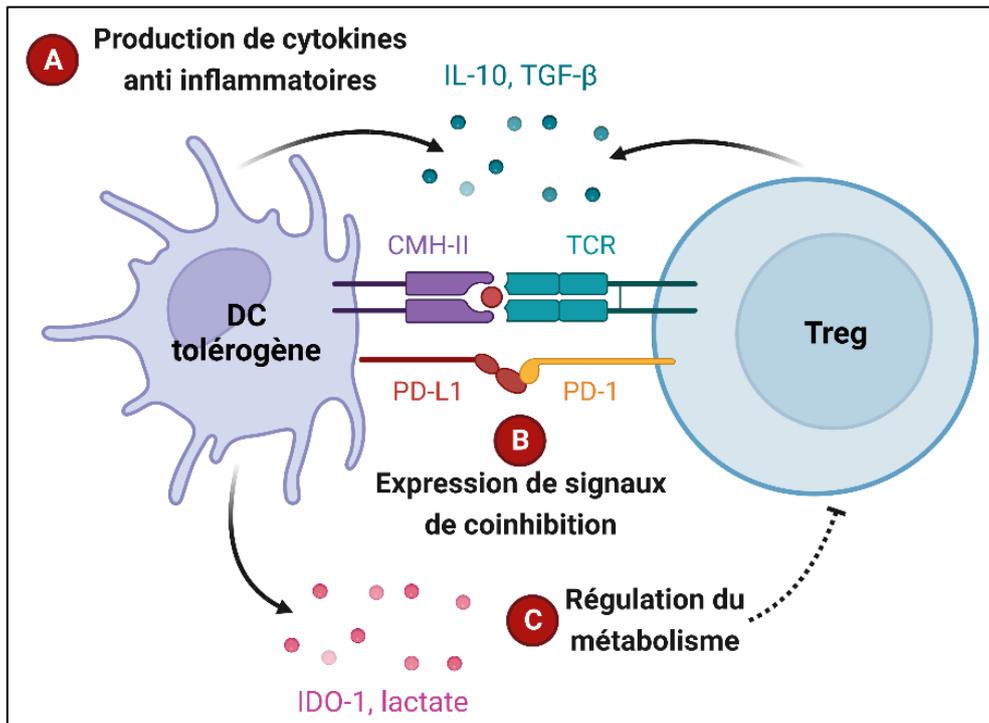


Figure 33. Description des caractéristiques de la tolérance immunitaire.

Les médiateurs de la tolérance immunitaire sont les DC tolérogènes et les Treg. Ces deux types cellulaires produisent différentes cytokines anti inflammatoires et immuno suppressives, dont l'IL-10 et le TGF-β. D'autre part, l'interaction entre les DC tolérogènes et les Treg implique la liaison du ligand de coinhibition PD-L1 porté par les DC à son récepteur PD-1 porté par les Treg. Enfin, les DC tolérogènes produisent IDO-1 et du lactate contrôlant le métabolisme lié à la régulation de la réponse immunitaire.

D. Détournement des fonctions des cellules dendritiques par les virus

Au sein des paragraphes précédents, nous avons pu constater que les DC sont parmi les cellules les mieux équipées pour répondre à une infection virale. À cause de cela, elles sont la cible de nombreuses stratégies de détournement par les virus dans le but d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Nous discuterons dans cette partie des différents mécanismes employés par certains virus pour manipuler les cellules dendritiques.

Les infections chroniques sont particulièrement intéressantes à étudier dans ce contexte, puisque l'établissement de la chronicité implique que le virus n'a pas été éliminé par le système immunitaire au moment de l'infection aiguë. Ainsi, les virus responsables d'infections chroniques ont développé des stratégies d'échappement à l'immunité innée ou adaptative, et les DC représentent alors une cible de choix (pour revue voir Heim & Thimme, 2014; Rai et al., 2021). Dans cette optique, nous pouvons dans un premier temps nous intéresser aux modulations induites par des virus responsables d'infections chroniques similaires à HTLV-1, à savoir le rétrovirus HIV-1 ainsi que les virus oncogènes HCV, HPV et EBV (Epstein Barr Virus) et le virus HSV-1. Ces observations pourront nous fournir des éléments de comparaison utiles à l'étude des modulations des DC par HTLV-1 que nous détaillerons à la section suivante.

DC et HIV

Les cDC sont faiblement susceptibles à l'infection par HIV-1, et l'entrée du virus dans les cDC dépendrait des récepteur et co-récepteur CD4 et DC-SIGN (Martín-Moreno & Muñoz-Fernández, 2019; Smed-Sørensen et al., 2005).

Les cDC expriment faiblement les marqueurs de costimulation suite à l'infection par HIV-1 en comparaison d'une stimulation par un agoniste de TLR7 (R848, resiquimod) qui induit une maturation complète (Smed-Sørensen et al., 2005). Ces cDC infectées par HIV-1 conservent cependant leur capacité à produire du TNF- α en réponse à la stimulation R848 (Smed-Sørensen et al., 2005).

Des études faites en MDSC ont montré que les MDSC restreignent l'infection par HIV-1 à l'aide du facteur de restriction SAMHD1 (Protéine contenant le domaine motif alpha stérile et le domaine histidine-aspartate, ou *Sterile alpha motif and histidine-aspartate domain-containing protein 1*) (Laguet et al., 2011). HIV-2, en revanche, est capable d'échapper à la restriction médiée par SAMHD1 grâce à l'expression de la protéine virale Vpx qui induit la

dégradation de SAMHD1 par le protéasome (Hrecka et al., 2011; Laguette et al., 2011). Ainsi, l'expression de Vpx dans des MDDC restaure leur susceptibilité à l'infection par HIV-1 (Manel & Littman, 2011).

L'exposition de MDDC à de fortes concentrations de particules virales permettrait de contourner la restriction médiée par SAMHD1 aboutissant à l'infection des MDDC (Smed-Sørensen et al., 2004). Cependant l'infection productive reste à déterminer dans ces expériences puisque les auteurs se basent sur la présence de la protéine de capsid p24 dans les MDDC, qui pourraient correspondre à de la capture virale sans infection (Smed-Sørensen et al., 2004). Dans ce système, plusieurs études ont démontré que les MDDC exposées à HIV-1 ont une expression augmentée des marqueurs de costimulation et sécrètent de l'IL-12 mais pas d'IL-10 (Kawamura et al., 2003; Smed-Sørensen et al., 2004). Ces MDDC exposées à HIV-1 présentent donc un profil de DC matures, mais elles ne sont en revanche que faiblement capables d'induire la prolifération de lymphocytes T CD4⁺ naïfs (Kawamura et al., 2003). Enfin, les MDDC exposées à HIV-1 et stimulées par l'ajout de CD40-L produisent du TNF- α mais sont déficientes pour la production d'IL-12 indiquant un défaut de leur réponse à la stimulation (Smed-Sørensen et al., 2004).

Les MDDC ainsi que les cDC sont capables de transmettre le virus capturé à des lymphocytes T CD4⁺ naïfs (Felts et al., 2010; J. T. Kim et al., 2018; McDonald et al., 2003).

Enfin, les DC de muqueuses seraient en première position pour détecter l'infection primaire par HIV-1 et seraient elles aussi capables de transmettre le virus aux lymphocytes T CD4⁺ par contact cellule-cellule, mais peu de données sont disponibles sur ce type cellulaire (Manches et al., 2014).

L'ensemble de ces données suggère donc que les DC infectées ou ayant capturé HIV-1 présentent un profil de maturation biaisé qui empêcherait l'induction d'une réponse immunitaire adaptée à la lutte contre l'infection.

HBV

HBV est un virus oncogène à génome ADN de la famille des *Hepadnaviridae* qui est responsable d'une infection chronique pouvant évoluer en cancers du foie (pour revue voir Shih et al., 2018). La cible principale de HBV sont les hépatocytes, et peu d'études se sont intéressées au rôle des DC dans l'infection par HBV (Y. Li et al., 2022). Les MDDC seraient capables d'internaliser le virus HBV et de le dégrader pour générer des antigènes mais l'infection

productive ne semble pas pouvoir avoir lieu dans les MDDC, et n'irait pas plus loin que les étapes précoces du cycle viral (Untergasser et al., 2006).

Une première étude de 2003 avait permis de démontrer que des MDDC dérivées de monocytes de patients infectés par HBV ont des défauts de présentation antigénique et de production de TNF- α et d'IFN- γ par rapport à des MDDC issues de donneurs sains (Beckebaum et al., 2002, 2003). Yonejima et al. ont caractérisé des cDC et pDC issues du sang de patients infectés par HBV et ont montré que ces cellules avaient une capacité diminuée à migrer, présenter des antigènes ou produire des cytokines en comparaison de DC de donneurs sains (Yonejima et al., 2019).

Une étude transcriptomique plus poussée des gènes dont l'expression est diminuée dans les cDC de patients HBV a permis d'identifier le gène codant IL-6ST, une protéine permettant la transduction du signal des cytokines de la famille de l'IL-6 (Transducteur du signal des cytokines de la famille de l'IL-6, ou *Interleukin 6 Cytokine Family Signal Transducer*). Le rétablissement de l'expression et de l'activation d'IL-6ST a permis de restaurer la fonction des DC, suggérant un mécanisme d'échappement immunitaire impliquant des interférences avec la voie de signalisation de l'IL-6 (Yonejima et al., 2019).

HCV

HCV est un virus oncogène à génome ARN de la famille des *Flaviviridae* responsable d'une infection chronique pouvant évoluer en cancer du foie (pour revue voir Manns et al., 2017). HCV infecte et se réplique principalement dans les hépatocytes, mais des intermédiaires de réplication de HCV ont été retrouvés dans les DC du sang de patients infectés (Goutagny et al., 2003). Plusieurs études réalisées avec des MDDC ont démontré des résultats contradictoires (Sehgal et al., 2013). Ainsi, HCV serait capable d'infecter les DC mais pas de soutenir un cycle viral complet permettant la production de nouvelles particules virales (Sehgal et al., 2013).

Des cDC isolées du sang de patients infectés par HCV ont été stimulées par des agonistes de TLR3 et TLR4 (poly(I:C) pour Acide polyinosinique-polycytidylique, ou *Polyinosinic:polycytidylic acid* et LPS, respectivement). Les cDC ainsi stimulées produisent moins d'IL-12 et de TNF- α que des cDC de donneurs non infectés, sans modification de la production d'IL-6 et CCL3 (Rodrigue-Gervais et al., 2007). Les mécanismes moléculaires de cette absence de réponse ne sont pas élucidés, mais la protéase NS3/4A de HCV est capable de

dégrader TRIF, la protéine adaptatrice associées aux récepteurs TLR3 et TLR4, suggérant une interférence du virus avec cette étape de la signalisation cellulaire (K. Li et al., 2005).

EBV

EBV est un virus oncogène de la famille des *Herpesviridae* à génome ADN, dont la cible principale sont les lymphocytes B et les cellules épithéliales qui expriment le récepteur d'entrée CD21 (M. L. Roberts et al., 1996). EBV est responsable d'une infection chronique et est l'agent infectieux responsable du lymphome de Burkitt, un cancer des lymphocytes B (pour revue voir Christian, 2014).

Les DC n'exprimant pas CD21, elles sont généralement considérées comme n'étant pas infectées par EBV. Cependant, les DC seraient capables de détecter les ARN viraux d'EBV issus de la dégradation des lymphocytes B infectés (pour revue voir Christian, 2014). Plus précisément, les petits ARN du cycle viral de EBV peuvent être reconnus par les récepteurs RIG-I et TLR3 (Iwakiri et al., 2009; Samanta et al., 2006). Le détail des voies de signalisation induites par cette reconnaissance reste en revanche à élucider puisque EBV est connu pour induire la production d'IFN-I suite à la détection par RIG-I dans les lymphocytes B mais cela reste à démontrer pour les DC (Samanta et al., 2006). De plus, le traitement *in vitro* de MDDC par des petits ARN de EBV induit leur maturation (Iwakiri et al., 2009). Les DC exposées à EBV seraient en revanche capables de présenter des antigènes viraux aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ naïfs, via le procédé de présentation croisée impliquant CD205 pour ces derniers (Leung et al., 2013, Christian, 2014).

Pour conclure, les DC ne seraient pas infectées par EBV mais sont capables de le reconnaître et de maturer en réponse à la stimulation, ce qui permettrait l'induction d'une réponse T effectrice.

HPV

Les virus HPV ont un génome ADN et appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*, et plusieurs de ces virus sont responsables de cancers des muqueuses cervicales ou épithéliales (pour revue voir E. F. Dunne & Park, 2013). Les virus HPV infectent les kératinocytes des muqueuses et surfaces épithéliales, mais on manque de données sur l'infection des DC résidentes de ces tissus (Bashaw et al., 2017).

Des DC isolées de lésions cervicales associées à des souches virulentes de HPV expriment fortement le ligand de co-inhibition PD-L1 mais ont une expression réduite de CD86 et seraient associées à la présence d'une réponse T régulatrice dans ces lésions (Bashaw et al., 2017; W. Yang et al., 2013). Dans cette étude, les DC isolées des muqueuses contenaient très probablement un mélange de cellules de Langerhans et de DC dermales (W. Yang et al., 2013). D'autre part, une étude a utilisé des MDDC issues de donneurs sains et cultivées en présence du milieu d'une culture de carcinomes HPV, puis stimulées par du LPS ou du TNF- α (Pahne-Zeppenfeld et al., 2014). De façon très intéressante, ces MDDC montrent une absence d'activation de la voie NF- κ B en réponse au LPS, ainsi qu'une absence d'expression de CCR7 conduisant à une plus faible capacité de migration des MDDC (Pahne-Zeppenfeld et al., 2014). La maturation des MDDC est médiée par la présence d'IL-6, et le blocage de l'IL-6 permet de restaurer la fonction des MDDC en réponse au LPS (Pahne-Zeppenfeld et al., 2014).

HSV-1

Le virus HSV-1 (Herpes simplex virus de type 1) est un *Herpesviridae* à génome ADN responsable d'une infection chronique majoritairement asymptomatique mais qui peut se manifester par des lésions cutanées ou des atteintes neurologiques. HSV-1 infecte principalement les kératinocytes et cellules épithéliales, mais peut aussi infecter les neurones de l'hippocampe (Ando et al., 2008). Les DC expriment également les récepteurs d'entrée à HSV-1 puisqu'il s'agit du récepteur HVEM (Salio et al., 1999). L'infection de MDDC par HSV-1 inhibe l'induction de maturation par une stimulation LPS : les MDDC ne produisent pas de TNF- α et d'IL-6, et n'expriment pas la molécule de costimulation CD83 (Ando et al., 2008; Salio et al., 1999). Le détournement de la maturation des DC pourrait donc constituer une stratégie d'échappement à la réponse immunitaire pour HSV-1, permettant l'établissement de l'infection chronique.

Ainsi, les DC joueraient un rôle primordial dans la dissémination des différents rétrovirus en capturant les particules virales et les transmettant aux lymphocytes T CD4⁺ par contact cellule-cellule. Dans l'ensemble, les MDDC sont peu susceptibles voire résistantes à l'infection par les virus responsables d'infections chroniques, mais sont capables de les détecter. Suite à cette détection, l'induction de maturation diffère, mais les MDDC semblent souvent ne pas atteindre un profil de maturation complet, c'est-à-dire produire des cytokines pro inflammatoires,

présenter des antigènes, et induire une réponse T. Enfin, les MDDC exposées à HCV particulièrement montrent de plus des défauts dans leur réponse à une stimulation secondaire (Rodrigue-Gervais et al., 2007). De plus amples études sont cependant nécessaires pour mieux caractériser la maturation des DC en réponse à ces infections.

Études sur d'autres virus immunosuppresseurs en DC

D'autres virus de familles plus éloignées et à première vue non reliés à HTLV-1 (non rétrovirus ou oncovirus) peuvent également présenter des comportements intéressants de suppression de la fonction des DC.

Le virus Zika (ZIKV) est un *Flaviviridae* à génome ARN à l'origine d'atteintes neurologiques. L'étude transcriptomique de cDC isolées d'individus infectés montre une diminution de l'expression des senseurs PRR, des molécules de costimulation CD80, CD86 et CD83, ainsi que des ISG par rapport à des individus sains (X. Sun et al., 2017). De plus, ces cDC expriment plus fortement SOCS3, un régulateur négatif de la synthèse des ISG, ainsi que IDO-1, dont nous avons déjà vu qu'il est associé au phénotype de tolérance (X. Sun et al., 2017). Ces résultats sont à confirmer par des analyses au niveau protéique mais semblent indiquer l'orientation des cDC vers un phénotype tolérogène.

Plusieurs études ont comparé la réponse des MDDC et cDC aux virus LASV (virus Lassa) et MOPV (virus Mopeia), deux *Arenaviridae* à génome ARN responsables de fièvre hémorragique (pour revue voir Baize, 2019). Les deux virus sont capables d'infecter des MDDC, mais seul MOPV induit leur maturation et la présentation d'antigènes, permettant l'activation de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ ce qui dépendrait de sa capacité à induire la signalisation IFN-I dans les MDDC (Baize et al., 2004; Pannetier et al., 2011).

Les cDC semblent être susceptibles à l'infection primaire par les deux virus et répondre en induisant une forte production d'IFN-I, mais cette production empêcherait probablement l'établissement de l'infection productive dans ces cellules (Schaeffer et al., 2018). Cependant, les cDC infectées par LASV, au contraire de MOPV, ne parviennent pas à induire une réponse T effectrice malgré leur apparente maturation, et ce phénotype proviendrait de l'action immunosuppressive de la nucléoprotéine de LASV (Schaeffer et al., 2018).

Enfin l'infection de DC du sang par le virus IAV montre que les cDC, mais pas les pDC sont infectés productivement (Smed-Sørensen et al., 2012). Les cDC infectées présentent un profil de DC matures car expriment des marqueurs de costimulation et produisent des cytokines pro inflammatoires (IFN- α , CXCL10) (Fonteneau et al., 2003; Smed-Sørensen et al., 2012).

L'infection par IAV diminue fortement les capacités de présentation croisée des cDC infectées, ce qui a été démontré à la fois pour la présentation d'antigènes d'IAV mais aussi pour la présentation d'antigènes issus de la restimulation par un autre virus (virus CMV et EBV) (Smed-Sørensen et al., 2012).

Pour conclure, de nombreux virus, reliés phylogénétiquement ou non à HTLV-1, sont capables d'induire des modifications des DC et ce indépendamment de leur infection productive. Ces différents virus modulent ensuite la maturation des DC et peuvent aboutir à la génération de DC « semi-matures », c'est-à-dire qui ressemblent phénotypiquement à des DC matures mais ne sont pas capables d'induire la réponse adaptative. Enfin, certains virus affectent durablement la fonctionnalité des DC infectées ou exposées, puisqu'ils permettent de diminuer la réponse des DC à une stimulation secondaire. Nous pouvons à présent nous intéresser aux modulations de la réponse des DC, et plus largement des cellules myéloïdes, par HTLV-1, en gardant en tête les observations faites sur des virus supprimant la fonctionnalité des DC.

E. Modifications de la réponse immunitaire innée dans l'infection à HTLV-1

Dans les paragraphes suivants, nous nous intéresserons aux modifications des cellules myéloïdes par HTLV-1, en nous intéressant notamment aux cellules dendritiques. Nous analyserons dans un premier temps l'infection de ces cellules par HTLV-1 avant de présenter les altérations des fonctions de ces cellules induites par HTLV-1 (pour revue voir Rocamonde et al., 2019, à laquelle j'ai contribué). Le bilan de ces analyses est présenté dans le **Tableau 2**.

1. Infection des cellules myéloïdes

L'infection des différentes populations de cellules myéloïdes a été étudiée de façon assez conséquente *in vivo* et apparaît comme consensuelle (pour revue voir Rocamonde et al., 2019). Les monocytes et macrophages peuvent être infectés *in vivo*, comme le montre l'observation de monocytes infectés par HTLV-1 chez des patients HAM/TSP (de Castro-Amarante et al., 2015) et l'observation de macrophages infectés dans le lait maternel de mères infectées par HTLV-1 (Takeuchi et al., 2010).

À propos des différentes sous-populations de DC, les pDC et les cDC ont été montrées comme infectées *in vivo* (Hishizawa et al., 2004; Macatonia et al., 1992). L'infection par HTLV-1 des DC dermales ou cellules de Langerhans chez les patients HTLV-1 reste à élucider puisqu'il n'y a pas encore eu d'étude *in vivo* à ce sujet.

Enfin, HTLV-1 peut également infecter les cellules souches hématopoïétiques *in vivo*, ce qui ajoute une part de complexité à l'étude de l'infection des cellules myéloïdes par HTLV-1 (Furuta et al., 2017). En effet l'observation de cellules myéloïdes infectées par HTLV-1 *in vivo* peut alors aussi bien venir de l'infection de la cellule différenciée que de la différenciation d'une cellule souche hématopoïétique ou d'un progéniteur infecté. L'étude des sites d'intégration du provirus est alors utile pour privilégier l'une ou l'autre hypothèse puisque la présence des mêmes sites d'intégration entre plusieurs populations différentes de cellules myéloïdes différenciées indique plus probablement l'infection d'un progéniteur commun (Furuta et al., 2017).

Pour valider ces résultats d'infection et approfondir ces analyses, plusieurs études ont été menées par l'équipe *in vitro*, en particulier avec des MDDC, qui permettent de modéliser des

DC inflammatoires. Alais et al ont ainsi montré que les MDDC peuvent être infectées par HTLV-1, et sont plus susceptibles à l'infection que des lymphocytes T CD4+ autologues (Alais et al., 2015). Rizkallah et al. ont comparé l'infection par HTLV-1 de MDDC et de DC dérivées de monocytes en présence de TGF- β , qui sont un bon modèle des DC de muqueuses (Rizkallah et al., 2017). Cette étude a permis de confirmer l'infection des MDDC et de démontrer l'infection des MDDC de muqueuses par HTLV-1. En revanche, des MDDC matures (différenciées en présence d'IFN-I en plus de l'IL-4 et du GM-CSF) sont résistantes à l'infection par HTLV-1 (Rizkallah et al., 2017).

L'infection des pDC *in vitro* est plus controversée, puisqu'une étude a démontré que les pDC pouvaient être infectées par du virus libre en conditions de culture cellulaire (Jones et al., 2008). Ces résultats n'ont cependant pas été reproduits dans une étude récente de l'équipe cultivant des pDC en présence de lignées cellulaires CD4+ chroniquement infectées par HTLV-1, indiquant une résistance des pDC à l'infection *in vitro* (Assil et al., 2019).

L'infection des macrophages par HTLV-1 a été montrée à plusieurs reprises *in vitro* (de Revel et al., 1993; Koralnik et al., 1992). En revanche celle des monocytes est là encore controversée. Une première étude a en effet montré l'infection de monocytes par des particules virales libres de HTLV-1 (Makino et al., 2000) tandis qu'une seconde étude n'a pas réussi à reproduire ces résultats en exposant là encore des monocytes primaires à des particules virales libres de HTLV-1 (Sze et al., 2013).

Cependant, cette différence de résultat pourrait provenir simplement d'une différence du facteur mesuré pour établir la présence de l'infection par HTLV-1, puisque que seule la deuxième étude a investigué la présence de Tax et n'en a pas détecté dans les monocytes exposés à HTLV-1. En revanche, les deux études ont détecté la présence de la protéine virale Gag, ce qui pourrait indiquer que les particules virales persistent à l'intérieur des monocytes sans les infecter de façon productive (Rocamonde et al., 2019). Dans cette deuxième étude, l'exposition à HTLV-1 induit de plus l'apoptose des monocytes via l'induction de la voie de signalisation STING qui détecte des intermédiaires de réplication virale accumulés dans le cytoplasme à cause de l'inhibition de la transcription inverse par le facteur de restriction SAMHD1 (Sze et al., 2013). Cette dernière observation confirmerait ainsi que les monocytes primaires ne sont pas infectés par HTLV-1 *in vitro* du fait de la présence d'un facteur de restriction de la réplication virale.

D'autres études, moins nombreuses, ont cherché à étudier la proportion des différentes populations de cellules myéloïdes chez les patients HTLV-1.

Les patients ATLL et HAM/TSP présentent une diminution de la fréquence de pDC et cDC en comparaison avec des porteurs asymptomatiques (Hishizawa et al., 2004; Manuel, Sehgal, Khan, et al., 2013). Ces études pourraient donc indiquer un rôle potentiel de ces populations cellulaires dans le développement des symptômes de l'une ou l'autre des pathologies. Un immunophénotypage extensif de patients HAM/TSP a permis de compléter ces résultats et de démontrer une diminution de la proportion des cDC2 chez les patients HAM/TSP par rapport à des porteurs asymptomatiques (Rocamonde et al., 2021).

Les fréquences des sous-populations de monocytes sont également altérées chez les patients HAM/TSP et asymptomatiques en comparaison de donneurs sains. Plus particulièrement, ces patients ont une diminution de leur fréquence de monocytes intermédiaires (CD16+ CD14+) alors que la fréquence de monocytes non-classiques (CD16+ CD14-) serait augmentée. La population des monocytes classiques (CD16- CD14+) a quant à elle fait l'objet de rapports contradictoires et sa fréquence pourrait être soit diminuée, soit demeurer inchangée (de Castro-Amarante et al., 2015; Nascimento et al., 2011). De façon intéressante, les monocytes classiques présenteraient une plus forte capacité à se différencier en cellules dendritiques et pourraient donc être responsable de la génération des DC inflammatoires *in vivo* (Boyette et al., 2017). La diminution de la fréquence des monocytes classiques pourrait donc supposer également une diminution de la fréquence de DC inflammatoires.

Ces différentes études nous permettent donc de conclure que l'infection par HTLV-1 affecte la composition quantitative des différentes sous-populations de cellules dendritiques, mais également de cellules myéloïdes. Nous pouvons à présent nous intéresser aux perturbations qualitatives des différentes populations de cellules myéloïdes, et nous allons pour cela étudier les altérations de leurs fonctions induites par HTLV-1.

2. Altérations des fonctions des cellules myéloïdes

Les macrophages isolés d'individus asymptomatiques et HAM/TSP présentent des altérations de leur profil cytokinique, conduisant à l'augmentation de l'expression de cytokines pro inflammatoires et à la diminution des cytokines anti inflammatoires. Des macrophages isolés

de patients HAM/TSP et asymptomatiques sécrètent de plus grandes quantités des cytokines pro inflammatoires et chimio attractantes CCL5, CXCL9, CXCL10, et TNF- α , tandis que leur production de la cytokine anti inflammatoire IL-10 est diminuée (Amorim et al., 2014). Ces résultats ont été obtenus à la fois sur des monocytes à l'état basal mais également après leur stimulation au LPS. Les macrophages de patients HAM/TSP et asymptomatiques ne présentent en revanche pas de diminution de leur capacité à éliminer des pathogènes intracellulaires (Amorim et al., 2014). Ces résultats confirment des observations précédentes similaires qui avaient été réalisées en macrophages dérivés de monocytes de donneurs sains et qui avaient montré l'induction par Tax de la production de cytokines CC antivirales (Balistrieri et al., 2013).

L'altération de fonction des monocytes a également été étudiée chez des patients HAM/TSP et une étude a démontré que ces monocytes expriment de plus grandes quantités des cytokines pro inflammatoires IL-1 β et TNF- α que des monocytes issus de donneurs sains ou asymptomatiques (Enose-Akahata et al., 2012). De façon intéressante, les monocytes issus de patients HAM/TSP permettent également d'induire une plus forte dégranulation des CTL que ceux de patients sains ou asymptomatiques, ce qui permettra de relier leurs altérations de profil cytokinique à l'induction d'une plus forte réponse cytotoxique, caractéristique des patients HAM/TSP (Enose-Akahata et al., 2009, 2012). Ces résultats ont été confirmés par une étude d'immunophénotypage des patients HAM/TSP qui a montré que les monocytes issus de ces patients produisent de plus grandes quantités de cytokines pro inflammatoires en réponse à une stimulation TLR7/8 que des cellules issues de porteurs asymptomatiques (Rocamonde et al., 2021). La réponse TLR4 pourrait en revanche être diminuée dans les monocytes infectés par HTLV-1 puisque l'expression ectopique de p30 en lignée monocytique induit la diminution de la transcription du récepteur TLR4 conduisant à une diminution de la sécrétion de cytokines pro inflammatoires (TNF- α et IL-8) en réponse à une stimulation LPS (Datta et al., 2006). Il n'existe en revanche pas à l'heure actuelle d'étude de la fonctionnalité des monocytes et macrophages issus de patients ATLL

Les pDC reconnaissant des lignées T CD4+ chroniquement infectées par HTLV-1 induisent une réponse immunitaire efficace caractérisée par la production de grandes quantités d'IFN-I, d'une façon dépendante de la reconnaissance par TLR7 (Assil et al., 2019; Colisson et al., 2010) ou de la reconnaissance de structures glycosylées du biofilm viral (Assil et al., 2019).

L'étude d'immunophénotypage des patients HAM/TSP mentionnée précédemment a également permis de montrer que les pDC issues de patients HAM/TSP produisent de plus grandes quantités d'IL-12, une cytokine pro inflammatoire, en réponse à une stimulation TLR7/8 que des cellules issues de porteurs asymptomatiques (Rocamonde et al., 2021). Ces résultats sont en cohérence avec les observations faites précédemment de l'induction d'une forte réponse anti virale chez les patients HAM/TSP, et pourraient donc suggérer l'implication des pDC dans l'apparition de la maladie. En revanche, des pDC de porteurs asymptomatiques de HTLV-1 et de patients ATLL présentent une induction réduite d'IFN- α , suggérant une inhibition de la réponse pro inflammatoire chez ces patients, là encore en lien avec la pathologie observée (Hishizawa et al., 2004). Enfin, les pDC de patients ATLL et HAM/TSP présentent une plus forte expression du marqueur d'épuisement PD-L1 que les pDC de porteurs asymptomatiques, et d'autres études fonctionnelles sont donc nécessaires pour savoir si ces pDC sont effectivement inhibées par la présence de PD-L1, et déterminer si cela pourrait affecter l'évolution de l'une ou l'autre des maladies (Manuel, Sehgal, Khan, et al., 2013).

L'expression du marqueur de costimulation CD86 est augmentée sur les cDC de patients HAM/TSP comparativement aux patients ATLL ou asymptomatiques, tandis que l'expression de HLA-DR, un composant du complexe CMH-II est diminuée dans les cDC de patients HAM/TSP comparativement aux patients ATLL ou asymptomatiques (Manuel, Sehgal, Khan, et al., 2013). De plus, les cDC de patients HAM/TSP expriment également plus fortement le marqueur d'inhibition PD-L1 que les individus asymptomatiques (Manuel, Sehgal, Khan, et al., 2013). L'ensemble de ces résultats pourrait donc suggérer une inhibition de la réponse cDC chez les patients HAM/TSP, puisque CD86 peut également être impliqué dans des interactions inhibitrices quand il est engagé par CTLA-4 (pour revue voir Bakdash et al., 2013), tandis que les cDC de patients ATLL ne semblent pas montrer de défaut de réponse.

Plusieurs études se sont penchées sur les DC inflammatoires de patients HTLV-1. Dans un premier temps, la caractérisation des MDDC obtenues à partir de monocytes de patients ATLL a mis en évidence des défauts dans la maturation des DC, la capacité de phagocytose, ainsi que dans l'induction d'une réponse T autologue (Makino et al., 2000). Plus tardivement, Nascimento et al ont montré que des monocytes isolés de patients atteints de HAM/TSP ne se différencient pas pleinement et conservent l'expression de marqueurs de surface caractéristiques des monocytes (Nascimento et al., 2011). Ces MDDC montrent également des

défauts de maturation en réponse à une stimulation au TNF- α (plus précisément ont une absence de surexpression des marqueurs de costimulation CD86 et CD83) et ont enfin une capacité réduite à induire la prolifération de lymphocytes T allogéniques (Nascimento et al., 2011).

Au contraire, la stimulation de MDDC issues d'individus sains par la protéine Tax recombinante fortement concentrée provoque leur maturation, caractérisée par l'expression de marqueurs de maturation et la production de TNF- α , IL-12, et Mip1- β (Jain et al., 2007; Mostoller et al., 2004). Ces MDDC activées par Tax induisent également l'activation et la prolifération de lymphocytes T (Jain et al., 2007). Ce modèle de stimulation est cependant discutable puisque les quantités importantes de Tax utilisées pour stimuler les MDDC ne sont pas représentatives de l'expression de Tax dans des MDDC infectées par contact cellulaire avec des lymphocytes chroniquement infectés (Rizkallah et al., 2017). Enfin, la protéine virale p30 serait capable de moduler la signalisation TLR3/4 dans les MDDC en inhibant la réponse IFN induite par une stimulation LPS (Fenizia et al., 2014).

Tableau 2. Résumé de la susceptibilité des différentes sous-populations de cellules myéloïdes à l'infection par HTLV-1 ainsi que de leurs altérations de la réponse immunitaire.

Les astérisques * indiquent que l'infection des cellules différenciées observée pourrait provenir de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques infectées par HTLV-1. Adapté de Rocamonde et al. 2020.

Sous-population de cellules myéloïdes	Monocytes	Macrophages	cDC	pDC	infDC (ou MDDC <i>in vitro</i>)	DC de muqueuses (TGF- β <i>in vitro</i>)	Cellules souches hématopoïétiques
Infection <i>in vivo</i>	+*	+	+	+*	?	?	+
Infection <i>in vitro</i>	-	?	+	+/-	+	+	?
Transmission <i>in vitro</i>	-	?	+	+/-	+	?	+
Modification de proportion <i>in vivo</i>	▲ Non-classiques (CD16+ CD14-) ▼ Intermédiaires (CD16+ CD14+) ? Classiques (CD16- CD14+)	?	▼ cDC dont cDC2	▼ pDC	?	?	?
Modifications de la réponse immunitaire	▲ IL-1 β , TNF- α ▲ Induction CTL	▲ TNF- α ▲ CCL5, CXCL9, CXCL10 ▼ IL-10	▲ CD86, PD-L1 ▼ CMH-II	▲ PD-L1 ▲ IL-12 (HAM/TSP) ▼ IFN- α (ATLL)	▼ Maturation ▼ Induction de prolifération de T ▼ Phagocytose	?	?

3. Conclusion et questions en suspens

En plus de l'infection des lymphocytes T par HTLV-1, l'infection des cellules du lignage myéloïde, en particulier des cellules dendritiques est à l'heure actuelle communément admise. L'infection productive des DC leur permet ainsi de transmettre le virus aux lymphocytes T et de participer à sa dissémination. De fait du rôle majeur des DC dans la régulation fine de la mise en place de la réponse immunitaire, les perturbations des fonctions des DC induites par HTLV-1 pourraient permettre au virus d'échapper à l'élimination par le système immunitaire et de persister dans l'organisme en induisant une tolérance immunitaire.

Les différentes sous-populations de DC présentent cependant des susceptibilités différentes à l'infection par HTLV-1, ce qui laisse présager de mécanismes de restriction virale sous-jacents différents. Ces différences de susceptibilité peuvent être mises en regard de la différence de localisation de ces sous-populations de DC au sein de l'organisme, et pourraient donc présager d'un comportement différent du virus lors de la l'infection par HTLV-1 selon la sous-population de DC rencontrée à une porte d'entrée donnée du virus. En plus de leur implication lors de l'infection primaire par HTLV-1, les DC pourraient également être infectées pendant la phase d'infection chronique, puisque les lymphocytes T infectés présentent des pics d'activation de l'expression virale. Ainsi, la modification des DC pendant ces phases d'expression du virus pourrait permettre de contrôler la réponse immunitaire et de maintenir la tolérance.

Nous sommes cependant encore toujours loin de la caractérisation complète des perturbations de la réponse immunitaire innée induites par HTLV-1, et leur décryptage pourrait nous permettre de mieux comprendre les facteurs gouvernant la chronicité ou l'évolution de l'infection vers l'ATLL ou l'HAM/TSP.

Problématique et objectifs de la thèse

L'analyse de la littérature nous permet de mettre en évidence des défauts de la réponse immunitaire chez les patients infectés par HTLV-1, qu'ils soient considérés comme symptomatiques ou non. La population cellulaire des DC est plus particulièrement exposée au virus HTLV-1 de par la position de ces cellules comme sentinelles du système immunitaire, ce qui en fait donc la potentielle première cible du virus. Les DC infectées par HTLV-1 sont capables de transmettre de manière efficace le virus aux lymphocytes T mais ont une capacité réduite à induire leur prolifération et présentent des défauts de maturation. Ces observations suggèrent donc l'établissement d'un état immunotolérant dans les DC infectées par HTLV-1. Nous pouvons alors nous demander si, et comment, HTLV-1 manipule les cellules dendritiques pour échapper à leur reconnaissance et les reprogrammer vers l'induction d'une tolérance. Mes travaux de thèse ont donc visé à répondre aux questions suivantes : l'exposition à HTLV-1 impacte-t-elle la fonction des cellules dendritiques ? Les perturbations observées sont-elles identiques entre les différentes populations de cellules dendritiques exposées à HTLV-1 ?

RESULTATS

I. Article en préparation

Les principaux résultats obtenus durant cette thèse sont présentés dans l'article scientifique ci-dessous. Cet article est en cours de rédaction, et les résultats qu'il contient feront l'objet d'une discussion présentée dans la partie Discussion et perspectives (voir p. 205).

HTLV-1 Manipulates Dendritic Cells Sensing and Orients their Responsiveness toward Tolerance

Auriane Carcone¹, Franck Mortreux², Sandrine Alais¹, Cyrille Mathieu³, Chloé Journo¹, Hélène Dutartre¹.

Affiliations:

¹ Centre International de Recherche en Infectiologie, équipe d'Oncogenèse Rétrovirale, INSERM U1111 - Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université Lyon, Lyon, France.

² Laboratory of Biology and Modelling of the Cell, University of Lyon, ENS de Lyon, University Claude Bernard, CNRS UMR 5239, INSERM U1210, Lyon, France.

³ Centre International de Recherche en Infectiologie équipe Neuro-Invasion, TROPism and VIRal Encephalitis, INSERM U1111 - Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université Lyon, Lyon, France.

Introduction

The Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) establishes a chronic infection that generally remains asymptomatic, but that can lead to cell transformation and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL), and/or to a neurodegenerative disease named Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1 Associated Myelopathy (TSP/HAM)¹. Remarkably, HTLV-1 infection increases the risk of viral, bacterial or parasitic coinfections². Immune dysfunctions have been repeatedly reported in asymptomatic HTLV-1 carriers, indicating that chronic infection induces systemic effects and hampers the ability of the immune system to respond adequately to infectious and non-infectious triggers³⁻⁷. Dendritic cells (DCs) are crucial mediators of innate and adaptive immune responses during viral infection, but misdirected DCs responses may contribute to immunopathology, a process exacerbated in viral chronic infections⁸. Strikingly, myeloid cells such as monocytes or DCs can harbor infectious HTLV-1 genomes^{6,9}, and exhibit compromised phenotypes and functions⁹⁻¹¹, which could ultimately participate in immune dysfunction throughout the course of chronic infection.

DCs interactions with HTLV-1 have been extensively investigated in terms of viral transmission to CD4+ T cells, both *in vitro*¹²⁻¹⁴ and in animal models^{15,16}. Besides viral transfer, interaction *in vitro* of murine bone marrow derived DCs with cell-free Moloney-pseudotyped chimeric HTLV-1 leads to their maturation, their production of proinflammatory cytokines and type-I IFN¹⁷. While this suggests an efficient response to cell-free infection in murine models, how this early contact and/or infection impacts human DC functions is not fully understood, and murine models might not recapitulate the human physiopathology. Particularly, DCs derived from ATLL patients exhibit maturation defects¹¹ associated with an inability to induce proliferation of CD4+ T cells¹⁰, a phenotype that correlates with the proviral load detected in DCs¹⁸. Strikingly, while viral particles are not detected in infected individuals' fluids, HTLV-1 might not be silent *in vivo*: transient viral reactivation within infected T-cells might occur in privilege sites such as lymph nodes^{19,20} or bone marrow^{21,22}, that could lead to an estimated hundreds of new cell infections each day²³. Thus, persistent exposure of DCs to virus-producing infected T-cells might occur in patients and asymptomatic carriers, thereby accounting for chronic imprinting of DCs. In this work we aimed at defining and characterizing whether chronic infected cells could be sensed by DCs and how this sensing would impair their responsiveness.

Material and Methods

Cells

HTLV-1 infected T-cell lines (C91-PL from Cellosaurus ref CVCL_0197, MT-2 ref CVCL_2631²⁴, Hut102 ref CVCL_3526²⁵ and C8166 ref ECACC 88051601²⁶) and control non-infected T-cell lines (Jurkat from ATCC ref ACC 282, CEM/C1 ref CRL-2265, Molt-4 Cellosaurus ref CVCL_0013 and SupT1 ref CVCL_1714) were maintained at a cell density of $0.5 \cdot 10^6$ cells/mL in complete RPMI medium : RPMI1640 GlutaMAX (Gibco) supplemented with 10% fetal calf serum (FCS) and penicillin-streptomycin (100 U/mL and 100 µg/mL respectively).

The human fibrosarcoma cell line HL116 containing a plasmid encoding the firefly luciferase gene under the control of the immediate early IFN-I inducible 6-16 promoter (kindly provided by Dr S. Pelligrini, Institut Pasteur, France²⁷) was maintained under HAT selection (Gibco, 21060017; 50X) in DMEM GlutaMAX L-glutamine medium (Gibco) supplemented with 10% FCS and penicillin-streptomycin (100 U/mL and 100 µg/mL respectively).

All cells were grown at 37°C in 5% CO₂.

Human primary monocyte-derived dendritic cells (MDDCs)

MDDCs were derived from purified monocytes from buffy coats of healthy donors as described previously¹⁴. Briefly, buffy coats samples were collected at Etablissement Français du Sang (EFS) from anonymous healthy blood donors according to the institutional Standard Operating Procedures for blood donation, including a signed informed consent. Buffy coats were diluted in PBS 1X (Gibco) and peripheral blood mononuclear PBMCs were isolated using a density gradient separation using Ficoll-Paque (Fisher Scientific, 11778538). Monocytes were isolated from PBMCs using a density gradient separation using Percoll Centrifugation Medium (Fisher Scientific, 10607095). Freshly or frozen monocytes were cultured in six-well plates at $3 \cdot 10^6$ cells/mL in complete MDDC medium: RPMI1640 GlutaMAX (Gibco) supplemented with 10% FCS, penicillin-streptomycin (100 U/mL and 100 µg/mL respectively), Hepes buffer (Gibco, 15630080; 10 mM), MEM non-essential amino acids (Gibco, 11140050; 100X), sodium pyruvate (Gibco, 11360070; 1 mM), and beta-mercaptoethanol (Gibco, 31350-010; 0,05 mM). MDDC medium is supplemented with IL-4 and GM-CSF (Miltenyi Biotec, 130 093-922 and 130-093-866; 100 ng/mL each) for differentiation. On day 3, culture medium was refreshed by discarding half of the medium and adding the same volume of new MDDC medium and twice concentrated IL-4 and GM-CSF to all cell cultures. Immature MDDCs were harvested on day 5 or 6.

Reagents and antibodies

Toll-like receptor (TLR)-4 agonist (LPS, tlr1-3pelps; 1µg/mL) and TLR-7/8 agonist (R848, tlr1 r848; 3µg/mL) were purchased from Invivogen. Measles-virus preparation were provided by Dr C. Mathieu (CIRI, Lyon, France) and MDDCs were infected using a multiplicity of infection (MOI) of 1.

The following antibodies were used: V450-coupled mouse anti-Human CD11c (BD Biosciences, 560369; 1/100), PE-coupled mouse anti-Human CD86 (Invitrogen, 12-0869-42; 1/100), APC-coupled mouse anti-Human CD83 (Miltenyi Biotec, 130-094-186; 1/50), BV510-coupled mouse anti-Human CD83 (BD Biosciences, 563223; 1/50), APC-H7-coupled mouse anti-Human CD80 (BD Biosciences, 561134; 1/50), BB515-coupled mouse anti-Human PD L1 (BD Biosciences, 564554; 1/25), PE-Cy7-coupled mouse anti-Human ICOSL (BioLegend, 309410; 1/100), APC-coupled mouse anti-Human CD40 (BD Biosciences, 555591; 1/25), PerCP-Cy5.5-coupled mouse anti-Human ICAM-1 (BioLegend, 353120; 1/100), BV510-coupled mouse anti-Human TIM3 (BioLegend, 345030; 1/50), Mouse anti-Gagp19 clone TP7 (Zeptomatrix, 081107; 1/500), AlexaFluor647-coupled Alpaca anti-Mouse IgG1 (Chromotek, sms1AF647-1-5; 1/500), Biotin-coupled mouse anti-Human CADM1 (MBL Life Sciences, CM004-6; 1/1000), AlexaFluor647-coupled mouse streptavidin (Invitrogen, S31374; 1/500).

For immunostaining experiments, cells were fixed using 4% paraformaldehyde (PFA) diluted from 20% PFA (Electron Microscopy Science, 50-980-493) in PBS 1X, or alternatively fixed and permeabilized using the Fix/Perm FoxP3 and Transcription factors kit (Invitrogen, 00 5523-00) according to the manufacturer's instruction.

Transwell 24-well plates with permeable polycarbonate membrane inserts (0.4µm diameter) were purchased from Fisher Scientific (10147291).

MDDCs coculture experiment

Immature MDDCs ($3 \cdot 10^5$ cells) were plated in 48-well plates and cocultured with HTLV-1-infected or control T-cells ($6 \cdot 10^4$ cells) in 300µL complete MDDC medium supplemented with IL-4 and GM-CSF for 24h or 48h. Alternatively, MDDCs were cultured in supernatant collected from either HTLV-1-infected cell culture, or control cell culture, or coculture of MDDCs with HTLV-1-infected or control T-cells during 24h. After 24h, cells were harvested, or stimulated with LPS or R848 or medium for controls for an additional 24h. As control, immature MDDCs ($3 \cdot 10^5$ cells) were treated with measles virus using a MOI of 1 during 24h. At the indicated

timepoints, cells and supernatants were collected for phenotype and cytokine production analysis, respectively.

Immunostaining for flow cytometry analysis

To assess surface markers expression, cells were fixed in 4% PFA and stained with the desired surface markers antibodies diluted in PBS1X-1% Bovine Serum Albumin (BSA) for 20 min at 4°C. To assess viral capture, cells were fixed and permeabilized using Fix/Perm kit and stained with mouse anti-Gagp19 antibody revealed with AlexaFluor647-coupled anti-mouse antibody diluted in the kit PERM buffer supplemented with 7% Normal Goat Serum (NGS) for 25 min at room temperature. Cells were then stained for the desired surface markers diluted in PBS 1X 1% BSA as described above. Compensation beads (BD Biosciences, 552843) were used to correct signal overlap between the emission spectra of the different fluorophores.

Data were acquired using a flow cytometer FACS CantoII (BD Biosciences) and analyzed with FlowJo™ v10.7 software (BD Life Sciences).

Cytokine quantification

TNF- α and IL-10 were quantified in the collected supernatants using Bio-Plex Pro Human Luminex kit (Bio-Rad) according to the manufacturer's instructions.

Type I interferon quantification

HL116 cells were seeded at $2 \cdot 10^4$ cells/well in 96-U-bottom-well plates and incubated for 24h. Supernatant collected from MDDCs culture (100 μ L) or serial dilutions of recombinant IFN- α (Tebu-Bio, RPA033Gu02) used for standard curve determination were added for an additional 17h. Cells were then lysed (Promega Passive Lysis Buffer 5X, E1941) and luciferase activity assayed according to the manufacturer's instruction (Promega Luciferase Assay System, E1501).

MDDCs isolation after coculture

Cells from MDDCs-T-cell lines coculture ($1 \cdot 10^6$ MDDCs and $2 \cdot 10^5$ T-cells) were harvested and stained using biotin-coupled anti-CADM1 revealed with AlexaFluor647-coupled streptavidin diluted in PBS 1X-1% BSA for 20 min at 4°C. Cells were then incubated with anti-AlexaFluor647 MicroBeads (Miltenyi Biotec, 130-091-395) and separated on MACS Separation LD Columns (Miltenyi Biotec, 130-042-901) according to the manufacturer's

instruction. To assess purity and yield of enrichment of MDDCs after magnetic separation, 6.10^4 cells before and after separation on LD columns were fixed in 4% PFA and stained with CD11c V450 antibody, and analyzed using FACS Canto II.

RNA preparation

After magnetic separation, MDDCs were lysed and total RNA was extracted using the NucleoSpin RNA Mini kit for RNA purification (Macherey-Nagel, 740955) according to the manufacturer's instructions. RNA concentration was determined with a NanoDropND1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific) and samples were stored at -80°C until shipment for external sequencing. Stranded RNA libraries were prepared after removal of rRNA. High throughput sequencing of 150 bp paired-end reads was performed with an Illumina HiSeq 2500 platform by Novogene Europe (Cambridge, United Kingdom). Each sample had in average 50 million of matched pairs of reads.

RNA-seq data analysis

The quality of sequences was checked using FastQC tool. The reads were trimmed with PrinSeq²⁸ to remove low quality bases, and then mapped to the human reference transcriptome (hg19) using kallisto pseudoalignment²⁹. Differential gene analysis was carried out with DESeq2 package³⁰. Genes with a basemean >10 showing an absolute fold change (FC) ≥ 2 with an adjusted p-value <0.05 (Wald test using Benjamini and Hochberg method) were considered differentially expressed. DAVID functional annotation tool using KEGG pathways database was used for gene ontology analysis^{31,32}.

Statistical analysis

Median fluorescence intensity and percentages of gated cells were determined and from flow cytometry analysis with FlowJo software. Data were analyzed using Prism 8 (GraphPad Software) using repeated measures one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's post-hoc multiple comparison tests on selected pairs of columns. p-value < 0.05 was considered significant, and is denoted as *:p <0.05 , **:p <0.01 , ***:p <0.001 , ****:p <0.0001 . Error bars present standard error of the mean (SEM).

Results

HTLV-1 exposure fails to mature MDDCs.

We first addressed whether HTLV-1 was sensed by dendritic cells. We used human monocyte-derived DCs (MDDCs) exposed in vitro to HTLV-1-infected cell lines, as free viral particles are poorly infectious¹³, and assessed MDDCs activation after 24h (**Fig 1**) or 48h (**Sup Fig 1**) of coculture, using flow cytometry (see experiment setup in Fig 1A). In contrast to MDDCs exposed to measles virus, MDDCs exposed to C91-PL, a representative HTLV-1-infected cell lines, failed to up-regulate CD86, used in this first experiment as a surrogate of DC maturation (**Fig 1B**). Repeated experiments using independent donors showed that while around 90% of MDDCs upregulated CD86 upon exposure to MeV, regardless their ability to express MeV (**Fig 1B right**, compare total versus GFP- and GFP+ histogram), the percentage of activated MDDCs-exposed to C91-PL was statistically not different to that of MDDCs-exposed to control cells (**Fig 1B**). To exclude a cell line specific effect, and to deeply characterize MDDCs maturation status, MDDCs from several independent donors were exposed to several control non-infected cells (**Fig 1C, 1D** and **Sup Fig 1A**; Jurkat, CEM or Molt-4 T-cell lines, green histograms) or to several chronically HTLV-1-infected cells (**Fig 1C, 1D** and **Sup Fig 1A**; C91-PL, MT-2 or Hut102; blue histograms) and the up-regulation of several maturation markers (CD86, CD83, CD80, CD40) or inhibition markers (PD-L1 or ICOSL) were monitored. MDDCs exposure to any HTLV-1 infected cells did not induce any maturation markers (**Fig 1C**) or inhibition markers (**Fig 1D**). Both the percentage of positive MDDCs (% **Fig 1C** and **Fig 1D**) and the total expression of markers (MFI; **Sup Fig 1A**) were statistically not different to that of MDDCs exposed to control non-infected cells. Furthermore, exposure for longer time did not allow maturation of MDDCs exposed to infected cell lines (**Sup Fig 1B**), excluding a delay in maturation. However, MDDCs retained their ability to upregulate all maturation markers after exposure to TLR-4 agonist (**Fig 1B, 1C** and **Sup Fig 1**; LPS lines), confirming their responsiveness previously observed after exposure to Measles virus (**Fig 1B**). Since the lack of maturation was not specific to HTLV-1 infected cells lines and observed for any maturation markers, we used in the following experiments the C91-PL cell line as a surrogate of HTLV-1 infected cells and the up-regulation of CD86 as a surrogate of MDDCs maturation. We then determined whether the lack of MDDCs maturation was linked to their ability to capture HTLV-1 during the coculture. MDDCs were identified from the coculture by the expression of the MDDCs-specific CD11c marker, and HTLV-1 capture was detected using staining of the HTLV-1 Gagp19 (**Fig 1E**). Strikingly, despite their lack of maturation, MDDCs

were efficient at capturing HTLV-1, irrespective of the infected cell lines used in the coculture (**Sup Fig 1C**) with around 50% of capture observed in a representative experiment (**Fig 1E**, left) and up to 80% of capture observed in repeated experiments using independent donors (**Fig 1E**, right). MDDCs maturation was then assessed in MDDCs that had captured or not HTLV-1 (**Fig 1F**). Maturation was significantly higher in MDDCs that had captured HTLV-1, compared to those that had not (**Fig 1F**, compare lane 3 to lane 4), yet this maturation didn't reach that of fully matured LPS-exposed MDDCs (**Fig 1F**, compare lane 4 to lane 5). Furthermore, HTLV-1 capture was not correlated with CD86 up-regulation (**Fig 1G**).

Finally, the lack of upregulation of MDDC-maturation markers was also accompanied by a low ability to secrete TNF- α or IFN-I (**Fig 1H** and **Sup Fig 1D** for exposure to different HTLV-1 infected cell lines), suggesting a general defect in viral sensing and/or signaling after viral encounter, in contrast to observations made in mouse model¹⁷.

HTLV-1 exposure is not fully silent in exposed-MDDC.

To determine the complete landscape of MDDCs unresponsiveness after exposure to HTLV-1 infected cells, we conducted a transcriptome analysis using RNA-seq of MDDCs exposed to HTLV-1 infected or control Jurkat cells (**Fig 2**). Exposed-MDDCs were magnetically isolated from C91-PL or control Jurkat cells based on the exclusive expression of CADM1 on T-cells (**Sup Fig 2**). Note that although CADM1 was more expressed at the surface of HTLV-1 infected cells compared to Jurkat control cells (**Sup Fig 2** compare panel A and B), similar enrichment of MDDCs was observed after isolation, with no T-cells contamination, and a yield of enrichment around 99 % (**Sup Fig 2**).

Unsupervised hierarchical clustering and principal component analysis (PCA) showed discrete cell types in all exposed-MDDCs regardless of experimental conditions and donors (**Fig 2A**), although significantly discriminated from fully matured MDDCs. This thus confirmed the lack of MDDCs activation after exposure to HTLV-1 as observed by flow cytometry in Fig 1. When examining the number of differentially expressed genes (DEGs) in MDDCs exposed to control or infected cells, 440 genes were found significantly upregulated by HTLV-1 exposure, with a 2-fold change, while only 39 genes were found being down regulated (**Fig 2B**). Moreover, 373 of these DEG (346 upregulated and 27 down regulated) were also found after LPS stimulation (**Fig 2C**) although the level of upregulation was significantly lower after HTLV-1 exposure compared to LPS stimulation (**Sup Fig 3A**), and 106 DEG defined a unique signature of genes

induced by HTLV-1 exposure (**Sup Fig 3B**). Of note, among the 479 DEG, 70 upregulated and 24 downregulated were long non-coding RNA (lncRNA, **Sup Fig 3C**). These upregulated genes were clustered in 3 groups (**Fig 2D**) and represented in 7 pathways (**Fig 2E**). Strikingly, several pathways induced by viruses were retrieved (Influenza A, Measles, Hepatitis C, Hepatitis B, Human Papillomavirus, Herpes simplex virus 1, Coronavirus, HIV, EBV regrouped in the “viral infection” pathway and RIG-I or Toll-like receptors and NOD-like receptors; regrouped in “innate immune sensing” pathway **Fig 2E**), suggesting that HTLV-1 exposure was not completely silent and able to activate some pathogen-specific sensing. Surprisingly, NF- κ B signaling pathway was also found upregulated (**Fig 2E**), although very few genes were found differentially expressed (**Sup Fig 3D**). Moreover, the level of upregulation of this subset of NF- κ B pathway genes induced by HTLV-1 exposure was significantly lower than the level of upregulation induced after complete MDDCs maturation, i.e. after LPS stimulation (**Sup Fig 3D**), consistent with the lower maturation phenotype observed in Fig 1. The higher enrichment was observed for pathway regrouping genes involved in PPAR/lipid biosynthesis and metabolism (**Fig 2E**). Strikingly, downregulation of the genes from this pathway is linked to an inflammatory response during JEV infection³³, while fatty acid precursors such as squalene and Vitamin D are known inducer of tolerogenic DC, able to block MDDCs maturation^{34,35}. This could be consistent with the induction of a tolerogenic program in MDDCs cocultured with HTLV-1-infected cells (**Fig 1**) and associated with the lack of TNF- α secretion or of expression of NF- κ B-dependent maturation markers, such as CD86, CD80, CD83 and CD40. Finally, in concordance with the absence of IFN-I secreted in the supernatant of MDDCs exposed to HTLV-1 (**Fig 1H**), Interferon-Stimulated Genes (ISG) were not retrieved in the induced genes by HTLV-1 exposure. Altogether, this demonstrated that HTLV-1 is not completely silent to MDDCs at the RNA level, yet the subset of genes that has been upregulated in MDDCs after their exposure to HTLV-1 is not sufficient to fully induced MDDCs maturation. Furthermore HTLV-1 exposure induced a specific subset of genes defining a unique signature. This also suggests that exposure to HTLV-1 infected cells might control MDDCs functionality by skewing MDDCs toward a tolerogenic status.

HTLV-1 exposure imprints MDDC's responsiveness and dampens their response to TLR-4 and TLR-7.

To determine whether exposure to HTLV-1 imprints MDDCs subsequent responsiveness, exposed-MDDCs were then re-stimulated with strong inducer of MDDCs maturation such as TLR-4 and -7/8 ligands, LPS and R848 respectively (**Fig 3**). Compared to MDDCs exposed to uninfected control cells, the whole population of HTLV-1-exposed MDDCs up-regulated CD86 to a significantly lower extent when stimulated by LPS or R848 (**Fig 3B**). Similar results were observed for other maturation markers and using different infected and control cell lines (**Sup Fig 4**). In addition, secretion of TNF- α by MDDCs was also significantly reduced by exposure to HTLV-1 infected cells (**Fig 3C**, left panel), while secretion of IFN-I was not affected by exposure to C91-PL before stimulation (**Fig 3C**, right panel). Similar results were obtained when exposed MDDCs were stimulated by TLR-7 agonist (**Sup Fig 4ED**). This suggests that exposure to HTLV-1-infected cells imprints the responsiveness of DCs, with limited induction of maturation upon re-stimulation but normal induction of the IRF-3/IFN-I pathway.

HTLV-1 exposure biases MDDCs transcriptional response to TLR-4 stimulation.

To get insight into which pathways were specifically dysregulated, a transcriptome study was conducted again comparing gene expression by RNA-seq between LPS-matured DCs exposed to HTLV-1 infected or control Jurkat cells (**Fig 4**). PCA confirmed the significant different transcriptomic profile of matured MDDCs exposed to infected cells compared to that of exposed to control cells (**Fig 4A**). Accordingly, 1324 genes were found differentially expressed upon LPS stimulation in HTLV-1-exposed MDDCs compared to non-exposed MDDCs, including 343 lncRNA, with 403 being downregulated and 921 upregulated (**Fig 4B**). As expected by the PCA analysis, most of the DEG were unique to the HTLV-1 exposure (**Fig 4C**), defining a specific signature comprising 1237 DEG including 322 lncRNA. This unique signature was clustered in 4 groups (**Sup Fig 5**) and represented in several pathways (**Fig 4D**). Pathways including TNF- α or NF- κ B signaling and innate immune sensing were found significantly downregulated (**Fig 4D** arrows). Of note, MyD88 which is an upstream regulator of TLR-4 and TLR-7 signaling was found significantly downregulated in these pathways. This thus supports the lack of responsiveness after TLR-4 triggering of HTLV-1-exposed MDDCs, that was observed in Fig. 3. This was also associated with a significant decreased in the expression of the pro-inflammatory genes CCL2, IL12B, TNF- α , CXCL10 and CXCL11,

suggesting that HTLV-1 exposure specifically dampens the inflammation responses of MDDCs after TLR-4 stimulation. Conversely, TGF- β signaling pathway was upregulated (**Fig 4D** arrow), including TGF- β and IL-13 genes, known to induce Treg and T_H2 responses that are inefficient at controlling viral infection. Altogether, this transcriptomic analysis confirmed that HTLV-1-exposure dampens MDDCs response to TLR 4 triggering and suggests an HTLV-1-imprinting bias of MDDCs response toward an immunosuppressive status.

HTLV-1 viral capture is not required to imprint MDDCs.

To further document how HTLV-1 exposure could imprint MDDCs, we first determined whether viral capture was required. We used the C8166 T-cell line, HTLV-1 infected cells deficient in viral particles production²⁶, cocultured them with MDDCs for 24h and then measured MDDCs maturation upon LPS stimulation (**Fig 5**). As expected, no viral particles were captured by C8166-exposed MDDCs, in contrast to cocultures with C91-PL-exposed MDDCs (**Fig 5A** and **Sup Fig 6A** for repeated experiments using independent donors), but yet, C8166 exposure was still able to induce the MDDCs unresponsiveness after LPS stimulation, similarly to C91-PL exposure (**Fig 5B** and **Sup Fig 6B**). Although C8166 do not express viral particles due to the defective export of long unspliced viral RNA coding for structural proteins, they express regulatory viral proteins encoded from spliced RNA, such Tax, HBZ, which modify the extracellular matrix of infected cells³⁶ and induce the production of exosomes³⁷ both promoting increased cell-cell contacts and modulation of target cells³⁸. Thus, we then addressed whether MDDCs imprinting by infected cells required cell-cell contact, by culturing MDDCs in transwell in which MDDCs were physically separated from infected cells by a 0.4 μ m permeable membrane (**Fig 5C**). The absence of physical contact between MDDCs and infected cells, either producing (C91-PL) or not (C8166) viral particles did not change their defective response to TLR-4 triggering (**Fig 5C** and **Sup Fig 6E**), although in both conditions cell-cell contacts was more potent to imprint MDDCs (**Fig 5D**). Of note, no viral capture was detected in MDDCs physically separated from C91-PL (**Sup Fig 6C** and **6D**), although viruses were present in C91-PL supernatant (not shown), but released as viral biofilms that are large adhesive aggregates³⁹ unable to cross the 0.4 μ m pores of the permeable membrane. Altogether, this suggests that MDDCs are imprinted without cell-cell contacts by a soluble mediator which is produced in the culture medium but is different from viral particles.

MDDCs-infected cell crosstalk during coculture produces the soluble mediator for MDDCs imprinting.

Since neither viruses nor cell-cell contact was required to induce MDDCs imprinting, we then tested the ability of supernatant from infected cells. Particularly, we hypothesized that IL-10 produced by HTLV-1 infected cells as a consequence of Tax and HBZ expression⁴⁰, would be a candidate as it was reported to have tolerogenic properties⁴¹. However, except for the supernatant from MT-2, IL-10 was not detected in supernatant produced infected cells for 24h (**Sup Fig 7A**). Consistently, none of these supernatants were sufficient to imprint MDDCs, as their LPS-induced maturation was not affected (**Sup Fig 7B**). This suggests that MDDCs imprinting required a crosstalk with infected cells that would lead to the production of the soluble mediator. To test this hypothesis, we collected the supernatant of MDDCs cocultured with infected cells for 24h, and used it to culture fresh MDDCs derived from the same monocytes donors (autologous) for 24h before addition of LPS (**Fig 6A**). This setting recapitulated MDDCs imprinting (**Fig 6B**), although supernatants from the coculture were less potent than coculture with infected cells to imprint MDDCs (**Fig 6C**). Next, we addressed the kinetic required for production of the mediator by the crosstalk. Supernatants were collected over time and used in culture of fresh autologous MDDCs before addition of LPS (**Fig 6D**). MDDCs imprinting was observed only with supernatant collected after at least 18h of coculture (**Fig 6E**) suggesting that the mediator is produced by the coculture after transcription. Finally, we tested the kinetic required for the mediator to imprint MDDCs. Supernatant from the MDDCs-infected cells coculture was collected after 24h, and fresh autologous MDDCs were cultured over time before addition of LPS (**Fig 6F**). Only supernatant incubated with MDDCs for at least 18h was able to induced MDDCs imprinting (**Fig 6G**), suggesting that MDDCs imprinting also required a transcriptional control, which is consistent with dysregulated program observed by RNA-seq after restimulation (see **Fig 4**).

Altogether, our results showed that HTLV-1-infected cells induce a crosstalk with MDDCs that results in the production of a transcriptionally-induced soluble mediator that imprint MDDCs.

Figure Legends

Figure 1. HTLV-1 exposure fails to mature MDDC.

(A) Experimental setup: Monocyte-derived dendritic cells (MDDCs) were differentiated from monocytes by 5-days culture in presence of IL-4 and GM-CSF. At day 5, MDDCs were cocultured with control non-infected (1: Jurkat, 2: CEM, 3: Molt-4, 4: SupT1) or HTLV-1 chronically infected CD4⁺ T cells (5: C91-PL, 6: MT-2, 7: Hut102) for 24h. Alternatively, MDDCs were stimulated with LPS for 24h as positive control. Cells and culture supernatants were then collected and MDDCs' phenotype (B-G) or cytokine release in coculture (H) was analyzed by flow cytometry and Luminex respectively. (B) MDDCs were cocultured with Jurkat or C91-PL cells or infected with GFP-expressing measles virus (MeV) for 24h. Cells were collected and stained for MDDCs marker CD11c and maturation marker CD86 and percentage of CD86^{hi} MDDCs was quantified. **Left:** plot for one representative experiment. **Right:** Quantification of the percentage of CD86^{hi} on MDDCs obtained n=3 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (C D) Expression of the MDDCs maturation markers CD86, CD83, CD80 and CD40 (C) or inhibition markers ICOSL and PD-L1 (D) was assessed by flow cytometry and data are represented as histograms showing the percentage of MDDCs expressing each marker (n=3-12 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors). (E) Viral capture in MDDCs cocultured with Jurkat or C91-PL cells was assessed by Gagp19 staining on CD11c positive MDDCs. **Left:** plot for one representative experiment. **Right:** The percentage of Gagp19 positive MDDCs determined in n=14 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors is presented as histograms. (F) Expression of CD86 on MDDCs cocultured with C91-PL was assessed in the population of MDDCs that had captured (Gagp19⁺ CD11c⁺ MDDCs, cyan) or not (Gagp19⁻ CD11c⁺ MDDCs, magenta) HTLV-1. **Left:** plot for one representative experiment. Dashed graphs presented the percentage of CD86 expression in MDDCs cultured with LPS, used as a control of DC maturation, while solid graphs represented that of MDDCs cultured with control cells, used as a negative control. **Right:** Results from n=14 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors are represented as histograms using the same color code. (G) CD86 expression were plotted against Gagp19 staining in a correlative curve using the data of each independent experiment (n=14 performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors). (H) Supernatant from the indicated cocultures or from LPS-stimulated MDDCs was collected and production of

the cytokines TNF- α (**left**) and IFN-I (**right**) was quantified for n=3 or 6 independent experiments, respectively performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure 2. HTLV-1 is not fully silent in exposed MDDC.

MDDCs were cocultured with control Jurkat cells, or with HTLV-1-infected C91-PL cells, or with control Jurkat cells in presence of LPS for 24h. Cells were then separated and RNA-seq analysis was performed on MDDCs as described above. Numbers 1 to 3 indicate independent replicates performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

(A) Principal component analysis characterizing changes in gene expression profiles between MDDCs after their coculture with control (JK) or HTLV-1 infected (C91) cells, red, or with control cells in presence of LPS (JK-LPS, blue). (B) Volcano plot of the results of the differential gene expression analysis between MDDCs exposed to C91-PL and MDDCs exposed to control cells. Differentially expressed genes (DEG) were defined as genes displaying an adjusted p-value <0.05 and $\log_2(\text{FoldChange}) >1$ or >-1 . Green: 39 downregulated genes in HTLV-1-exposed MDDCs compared to Jurkat-exposed MDDCs. Pink: 440 upregulated genes in HTLV-1-exposed MDDCs compared to Jurkat-exposed MDDCs.

(C) Venn diagrams of the overlapping genes between the upregulated (top) and downregulated (bottom) DEG in HTLV-1-exposed MDDCs compared to Jurkat-exposed MDDCs (pink) and the DEG in LPS-stimulated MDDCs compared Jurkat-exposed MDDCs (green). The numbers of unique and common gens in each condition are indicated. A total of 106 DEG (94 upregulated and 12 downregulated) are unique to MDDCs exposed to C91-PL cells. (D) Heatmap of the 479 DEG between HTLV-1-exposed MDDCs compared to Jurkat-exposed MDDCs. Gene expression was normalized per row. Rectangles indicate clusters of genes defined by the hierarchical clustering presented on the left. (E) Gene ontology analysis performed on the 440 upregulated DEG in MDDCs by HTLV-1 exposure compared to exposure to control cells. Analysis was performed using DAVID software and KEGG pathways. For clarity, the KEGG pathways were manually regrouped as followed: Lipid biosynthesis and metabolism (Steroid biosynthesis, Terpenoid backbone biosynthesis, Biosynthesis of unsaturated fatty acids, Fatty acid metabolism, PPAR signaling pathway); Viral infection (Viral life cycle of HIV-1, Influenza A, Hepatitis C, Measles, Coronavirus disease, Epstein-Barr virus infection, Hepatitis B, HIV-1 infection, HPV infection HSV-1 infection); Viral regulation of cytokines network

(Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor, Cytokine-cytokine receptor interaction); Innate immune sensing (RIG-I-like receptor signaling pathway, NOD-like receptor signaling pathway, Cytosolic DNA-sensing pathway, Toll-like receptor signaling pathway). Bars present the fold enrichment and dots p-value expressed as log10 for each pathway, or their respective mean for regrouped pathways.

Figure 3. HTLV-1 exposure imprints MDDC's responsiveness to TLR-4 and TLR-7.

(A) Experimental setup: MDDCs were cocultured with non-infected (Jurkat) or HTLV-1 chronically infected CD4+ T cells (C91-PL) for 24h and stimulated with LPS or R848 for an additional 24h. (B) Expression of the MDDCs maturation marker CD86 was assessed by flow cytometry on MDDCs (retrieved by gating on CD11c expression) treated with LPS (**left**) or with R848 (**right**) in the indicated cocultures. Data are represented as the MFI of CD86 expression of HTLV-1-exposed MDDCs normalized to that of Jurkat-exposed MDDCs stimulated with either LPS or R848 set to 100 (n=24 or 12 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors, respectively). (C) Supernatant from the indicated cocultures stimulated with LPS was collected and TNF- α (**left**) and IFN-I (**right**) amounts were quantified for n=3 or 6 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors, respectively.

Figure 4. HTLV-1 exposure biases MDDCs responsiveness to TLR4 stimulation.

MDDCs were cocultured with control non-infected Jurkat cells or with HTLV-1-infected C91-PL cells for 24h, then stimulated with LPS for another 24h. Cells were then separated and RNA-seq analysis was performed on MDDCs as described above. Numbers 1 to 3 indicate independent replicates performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (A) Principal component analysis plot characterizing changes in gene expression profiles between LPS-treated MDDCs in coculture with control cells (JK, red) or with HTLV-1 infected cells (C91 or C81, blue). (B) Volcano plot of the results of the differential gene expression analysis between LPS-stimulated MDDCs exposed to C91-PL and LPS-stimulated MDDCs exposed to control Jurkat cells. Differentially expressed genes (DEG) were defined as genes displaying an adjusted p-value <0.05 and log2(FoldChange) >1 or >-1. Green: 403 downregulated genes in HTLV-1-exposed MDDCs compared to Jurkat-exposed MDDCs after

LPS stimulation. Pink: 921 upregulated genes in HTLV-1-exposed MDDCs compared to Jurkat-exposed MDDCs after LPS stimulation. (C) Venn diagrams of the overlapping genes between the downregulated (**left**) and upregulated (**right**) DEG in LPS-stimulated HTLV-1-exposed MDDCs compared to LPS-stimulated Jurkat-exposed MDDCs (pink) and the DEG in LPS-stimulated Jurkat-exposed MDDCs and non-stimulated Jurkat-exposed MDDCs (green). A total of 1237 DEG (847 upregulated and 390 downregulated) are unique to the response of HTLV-1-exposed MDDCs to LPS stimulation. (D) Gene ontology analysis performed on the DEG modified in response to LPS in HTLV-1-exposed MDDCs compared to control MDDCs. Analysis was performed using DAVID software and KEGG pathways. **Left:** Gene ontology on the 403 downregulated DEG. For clarity, the KEGG pathways were manually regrouped as followed: Lipid biosynthesis and metabolism (Steroid biosynthesis, Terpenoid backbone biosynthesis, Lipid and atherosclerosis); Viral infection (Influenza A); Viral regulation of cytokines network (Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor, Chemokine signaling pathway, Cytokine-cytokine receptor interaction); Innate immune sensing (RIG-I-like receptor signaling pathway, Cytosolic DNA-sensing pathway, Toll-like receptor signaling pathway); Extracellular matrix interaction (Hypertrophic cardiomyopathy, Dilated cardiomyopathy, Regulation of actin cytoskeleton, Focal adhesion); Bacterial infection (Legionellosis, Pertussis, Pathogenic Escherichia coli infection); Parasitic infection (African trypanosomiasis, Malaria, Toxoplasmosis). **Right:** Gene ontology analysis performed on the 921 upregulated DEG. KEGG pathways were manually regrouped as followed: Protein biosynthesis and metabolism (Protein digestion and absorption, Biosynthesis of amino acids); Viral infection (Human cytomegalovirus infection); Viral regulation of cytokines network (Cytokine-cytokine receptor interaction); Pathways in cancer (Pathways in cancer, Small cell lung cancer); Extracellular matrix interaction (Focal adhesion, ECM-receptor interaction); Endocrine and excretory system (Parathyroid hormone synthesis, secretion and action, Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption, Proximal tubule bicarbonate reclamation, Insulin signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, Type II diabetes mellitus); Glycan metabolism (Glycosaminoglycan biosynthesis - heparan sulfate/heparin); Nervous system (Serotonergic synapse, Cholinergic synapse, Glutamatergic synapse); Parasitic infection (Amoebiasis); Signal transduction (PI3K Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, Ras signaling pathway, FoxO signaling pathway, Rap1 signaling pathway, Apelin signaling pathway, cGMP-PKG signaling pathway,

mTOR signaling pathway. Bars present the fold enrichment and dots p-value expressed as log₁₀ for each pathway, or their respective mean for regrouped pathways.

Figure 5. HTLV-1 viral capture is not required to imprint MDDCs.

MDDCs were cocultured with non-infected (Jurkat) or HTLV-1 chronically infected CD4⁺ T cells (C91-PL producing viral particles or C8166 deficient for viral production) for 24h and stimulated with LPS for an additional 24h. **(A)** Representative cytometry plot showing viral capture by CD11c-positive MDDCs stained using Gag p19 antibodies after their cocultured with C91-PL **(Left)** or C8166 **(Right)** cells for 24h. **(B)** Expression of the MDDCs maturation marker CD86 was assessed by flow cytometry on LPS-stimulated MDDCs cocultured with the indicated cells. Histograms show the MFI for CD86 expression for each condition normalized to that of control conditions (LPS-stimulated MDDCs exposed to Jurkat). n=17 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. **(C)** The coculture of MDDCs with non-infected or HTLV-1 infected T-cells was performed using transwell inserts (0.4μm diameter). Control or infected cells were seeded in the inserts and MDDCs were seeded below in cell culture plates. Expression of the MDDCs maturation marker CD86 after LPS stimulation was assessed by flow cytometry. Data are represented as MFI for CD86 expression normalized as described above for n=4 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. **(D)** Paired percentage expression of CD86 on LPS-stimulated MDDCs in standard coculture as described in Fig.3 (coculture) or in transwell coculture (transwell) with HTLV-1-infected cells C91-PL **(left)** or C8166 **(right)**. n=4 or 5 independent experiments, respectively, performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure 6. MDDCs-infected cell crosstalk during coculture produces the soluble mediator for MDDCs imprinting.

(A) Experimental setup: MDDCs were cocultured with non-infected (Jurkat) or HTLV-1 chronically infected (C91-PL, C8166) cells for 24h and coculture supernatant was collected and added on naive autologous MDDCs for 24h. MDDCs were then stimulated with LPS for another 24h before their analysis. **(B)** Expression of the MDDCs maturation marker CD86 was assessed by flow cytometry. Data are represented as histograms showing the MFI of CD86 expression determined for each condition and normalized as described above. n=4 (C91-PL) or n=2

(C8166) independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (C) Paired percentage expression of CD86 on LPS-stimulated MDDCs in standard coculture as described in Fig.3 (coculture) or cultured in supernatant (supernatant) from MDDCs-C91-PL coculture (**left**) or from MDDCs-C8166 coculture (**right**). n=4 or 2 independent experiments, respectively, performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (D) Experimental setup: MDDCs were cocultured with C91-PL cells to produce coculture supernatant. Supernatants were harvested after different incubation times as indicated and used to culture naive autologous MDDCs for 24h before their treatment with LPS. (E) CD86 expression was assessed by flow cytometry on LPS-stimulated MDDCs cultured with supernatant produced during the indicated time. Data represent the MFI of CD86 expression on LPS-stimulated MDDCs culture with supernatant produced for 0-12h, 18h or 24h normalized to that of control LPS-stimulated MDDCs cultured with medium. n=3 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (F) Experimental setup: the supernatant from a 24h-coculture of MDDCs with C91-PL cells was used to culture naive autologous MDDCs for the different indicated times before their treatment with LPS. (G) CD86 expression was assessed by flow cytometry on MDDCs cultured with 24h-coculture supernatant during the indicated time before LPS addition. Data represented the MFI of CD86 expression on MDDCs cultured for 0-12h, 18h or 24h with coculture supernatant before LPS addition normalized to that of control LPS-stimulated MDDCs cultured with medium. n=3 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure S1. HTLV-1 exposure fails to mature MDDC.

MDDCs were cocultured with control non-infected (1: Jurkat, 2: CEM, 3: Molt-4, 4: SupT1) or HTLV-1 chronically infected CD4⁺ T cells (5: C91-PL, 6: MT-2, 7: Hut102) for 24h or 48h. Alternatively, MDDCs were stimulated with LPS for 24h. Cells were then harvested and culture supernatants were collected for analysis. Expression of the MDDCs maturation markers CD86, CD83, CD80 and CD40, and expression of the MDDCs inhibition markers ICOSL and PD-L1 was assessed by flow cytometry. Median Fluorescence Intensity (MFI) (A) or percentage of positive MDDCs (B) is presented for n=3-14 independent experiments performed on MDDCs

derived from monocytes of independent blood donors. (C) Viral capture in MDDCs cocultured with Jurkat or HTLV-1-infected cells was assessed by Gagp19 staining and the percentage of Gag 19+ MDDCs is presented for n=6-14 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (D) Supernatant from the indicated cocultures or from LPS-stimulated MDDCs was collected and TNF- α (Left) and IFN-I (Right) amounts were quantified for n=3 or 6 independent experiments, respectively, performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure S2. Purity and yield of MDDCs enrichment after negative magnetic selection based on CADM1 expression.

MDDCs cocultured with control Jurkat T-cells (A) or with HTLV-1-infected C91-PL T cells (B) for 24h were stained for CD11c before (Coculture) or after (Isolated MDDCs) negative magnetic selection based on CADM1 expression on T-cells. Representative plots of CD11c and CADM1 expressions are shown. The percentages of Jurkat (A) or C91-PL (B) cells in the coculture or after isolation is indicated in cyan and that of MDDCs in magenta.

Figure S3. HTLV-1 is not fully silent in exposed MDDC.

MDDCs were cocultured with control Jurkat cells, or with HTLV-1-infected C91-PL cells, or with control Jurkat cells in presence of LPS for 24h. Cells were then separated and RNA-seq analysis was performed on MDDCs as described above. Expression level of the selected genes were compared between Jurkat-exposed MDDCs (DC/Jurkat), HTLV-1-exposed MDDCs (DC/C91-PL) and LPS-stimulated MDDCs exposed to Jurkat (DC/Jurkat + LPS) used as control of full maturation. Numbers 1 to 3 indicate independent replicates performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (A) Heatmap on the 373 common DEG identified in the Venn diagram of Fig 2C. (B) Heatmap on the 106 DEG unique to C91-PL exposure identified in the Venn diagram of Fig 2C. (C) Heatmap on the 94 differentially expressed long non-coding RNA (lncRNA) within the 479 DEG identified in HTLV-1-exposed MDDCs compared to control MDDCs. (D) Heatmap on a subset of genes from the NF- κ B pathway genes as defined by KEGG pathway.

Figure S4. HTLV-1 exposure imprints MDDC's responsiveness to TLR-4 and TLR-7.

MDDCs were cocultured with control non-infected (1: Jurkat, 2: CEM, 3: Molt-4, 4: SupT1) or HTLV-1 chronically infected CD4+ T cells (5: C91-PL, 6: MT-2, 7: Hut102) for 24h. Cells were then stimulated with LPS (**all panels** except D) or R848 (**D**) for another 24h. Cells were then harvested and culture supernatants were collected for analysis. Expression of the MDDCs maturation markers CD86 (**A,D**), CD83 (**B**) and CD80 (**C**) was assessed by flow cytometry. Percentage of positive MDDCs (**Left**) or MFI normalized (**Right**) as described in Fig 3 was quantified for n=4-25 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (**E**) Supernatant from LPS-stimulated MDDCs cocultured with the indicated cell lines was collected and TNF- α (**Left**) and IFN-I (**Right**) amounts were quantified for n=3 or 6 independent experiments, respectively, performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure S5. HTLV-1 exposure biases MDDCs transcriptional response to TLR-4 stimulation.

MDDCs were cocultured with control non-infected Jurkat cells or with HTLV-1-infected C91-PL cells for 24h, then stimulated with LPS for another 24h. Cells were then separated and RNA-seq analysis was performed on MDDCs as described above. Expression level of the 1237 DEG unique to C91-PL exposure identified in the Venn diagram of Fig 4C were compared between Jurkat-exposed MDDCs (DC/Jurkat), LPS-stimulated MDDCs exposed to HTLV-1 (DC/C91-PL + LPS) and LPS-stimulated MDDCs exposed to Jurkat (DC/Jurkat + LPS) used as control of full maturation. Numbers 1 to 3 indicate independent replicates performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure S6. HTLV-1 viral capture is not required to imprint MDDCs.

(**A-B**) MDDCs were cocultured with control non-infected cells (Jurkat) or HTLV-1 chronically infected cells producing (C91-PL) or not (C8166) viral particles for 24h. Cells were then stimulated with LPS for an additional 24h. (**A**) Quantification of the percentage of viral capture in MDDCs (Gagp19+MDDCs) as displayed by flow cytometry after Gagp19 staining for n=14 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. (**B**) Quantification of the percentage of mature MDDCs (CD86hi MDDCs) after LPS stimulation of the indicated cocultures as displayed by flow cytometry after CD86 staining for

n=17 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. **(C-E)** Coculture between MDDCs and non-infected (Jurkat) or HTLV-1 infected cells producing (C91-PL) or not (C8166) viral particles was performed using transwell inserts. Cells were then stimulated with LPS for an additional 24h **(C)** Representative cytometry plot showing the percentage of Gagp19+ MDDCs when cultured with C91-PL with **(right)** or without **(left)** transwell setting. **(D)** Quantification by flow cytometry of viral capture in C91-PL-exposed MDDCs cocultured with or without transwell setting as displayed by flow cytometry after Gagp19 staining for n=5 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. **(E)** Quantification of the percentage of mature MDDCs (CD86hi MDDCs) after LPS stimulation of the indicated cocultures with or without transwell settings as displayed by flow cytometry after CD86 staining for n=5 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure S7. MDDCs-infected cell crosstalk during coculture produces the soluble mediator for MDDCs imprinting.

(A) Quantification by Luminex of IL-10 level in supernatants of MDDCs cocultured with non-infected cells (Jurkat, JK), or of MDDCs cocultured with HTLV-1 chronically infected cells (C91-PL, MT-2, Hut102, C8166), or of HTLV-1-infected or control T-cells cultured for 24h, followed or not by LPS stimulation. n=3 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors. **(B)** Non-infected (Jurkat) or HTLV-1 chronically infected (C91-PL, MT-2, Hut102, C8166) cells were cultured for 24h and culture supernatant was collected and added on naive MDDCs for 24h. before LPS stimulation for another 24h. Quantification by flow cytometry of the percentage of CD86 expressing MDDCs for n=4 independent experiments performed on MDDCs derived from monocytes of independent blood donors.

Figure 1.

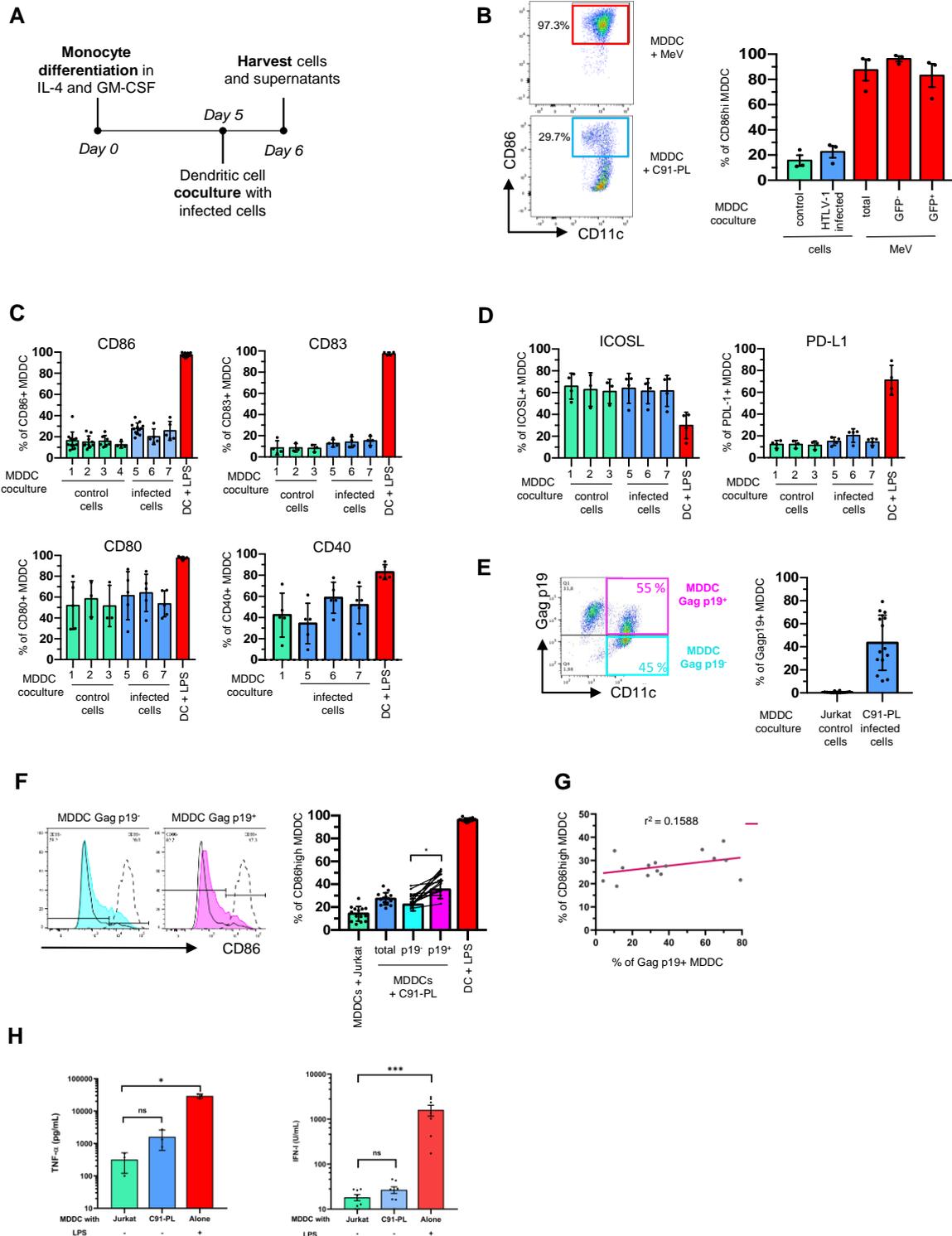


Figure 2.

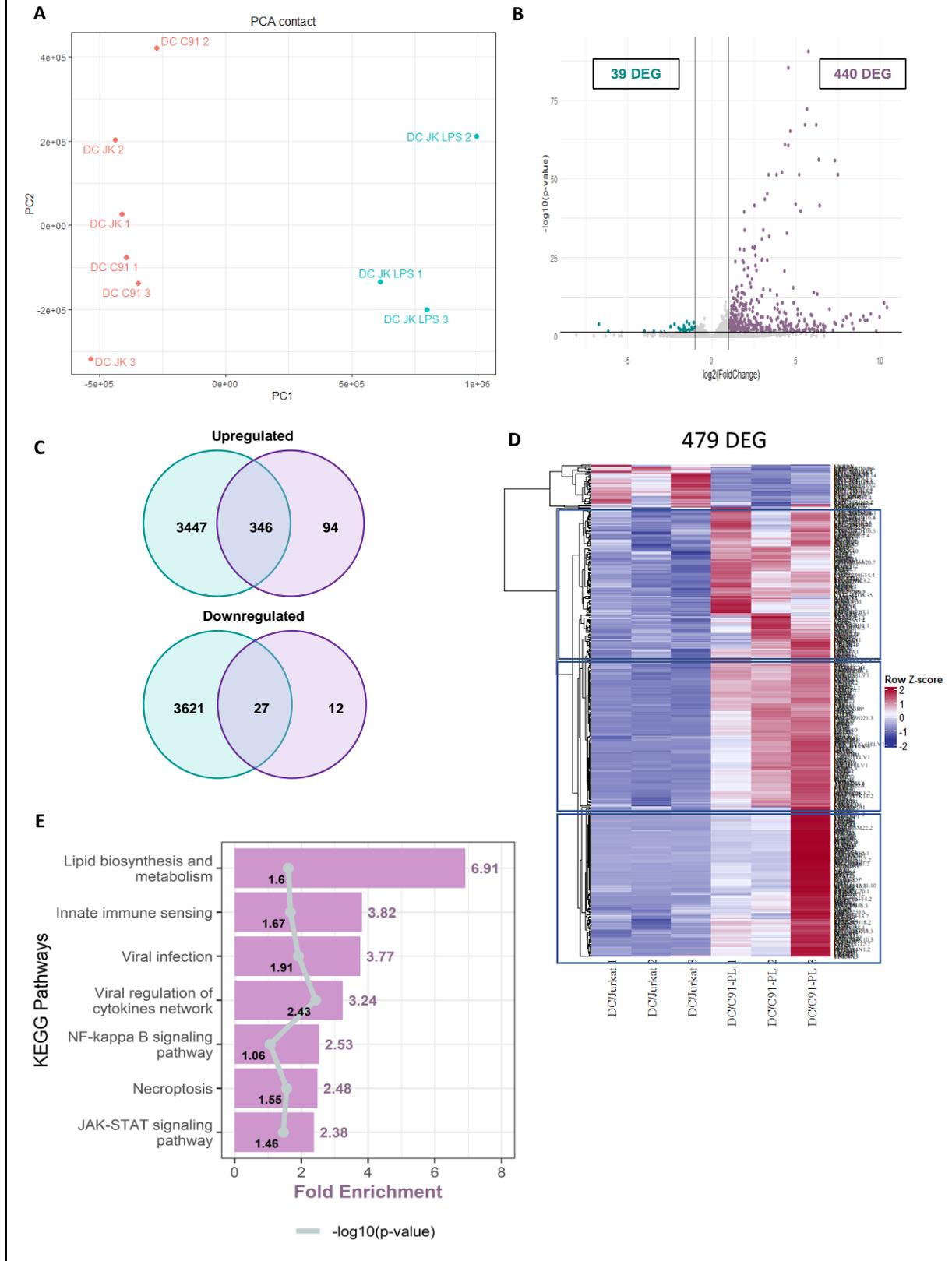


Figure 3.

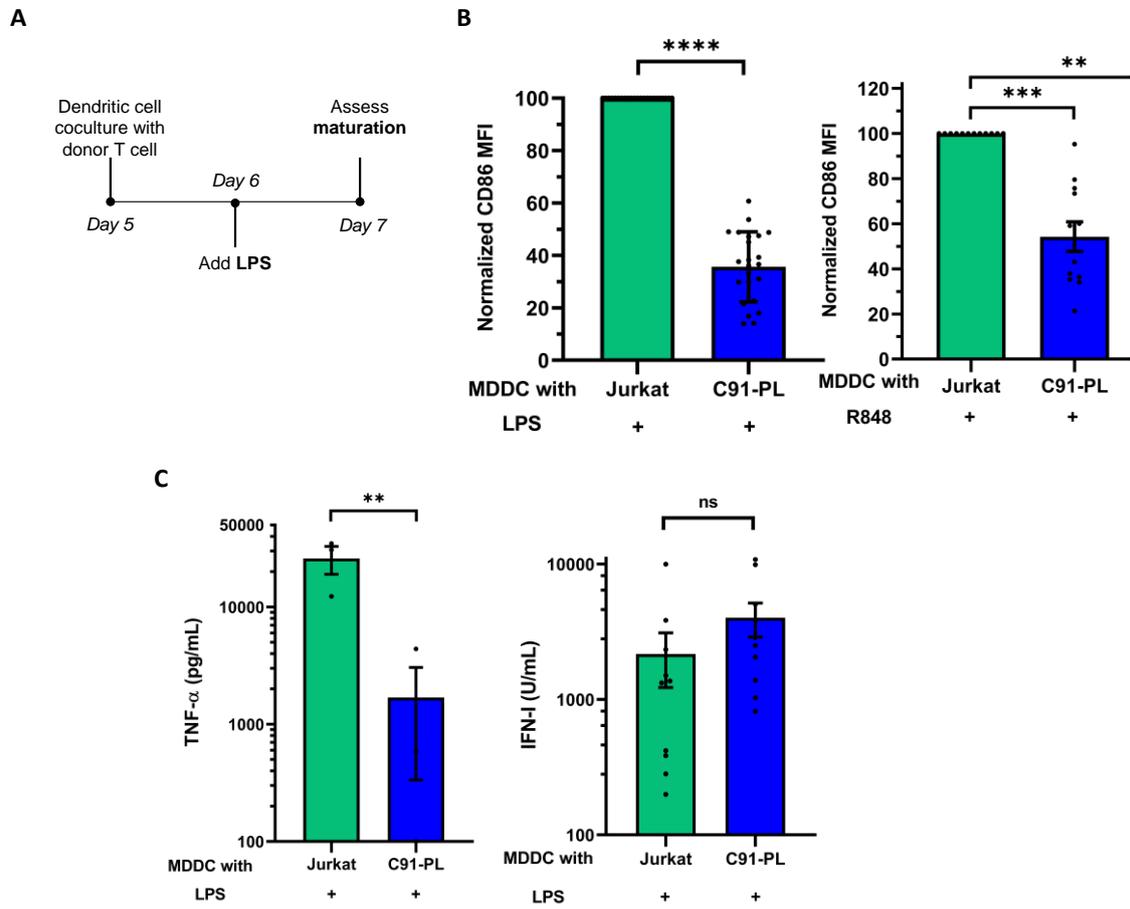


Figure 4.

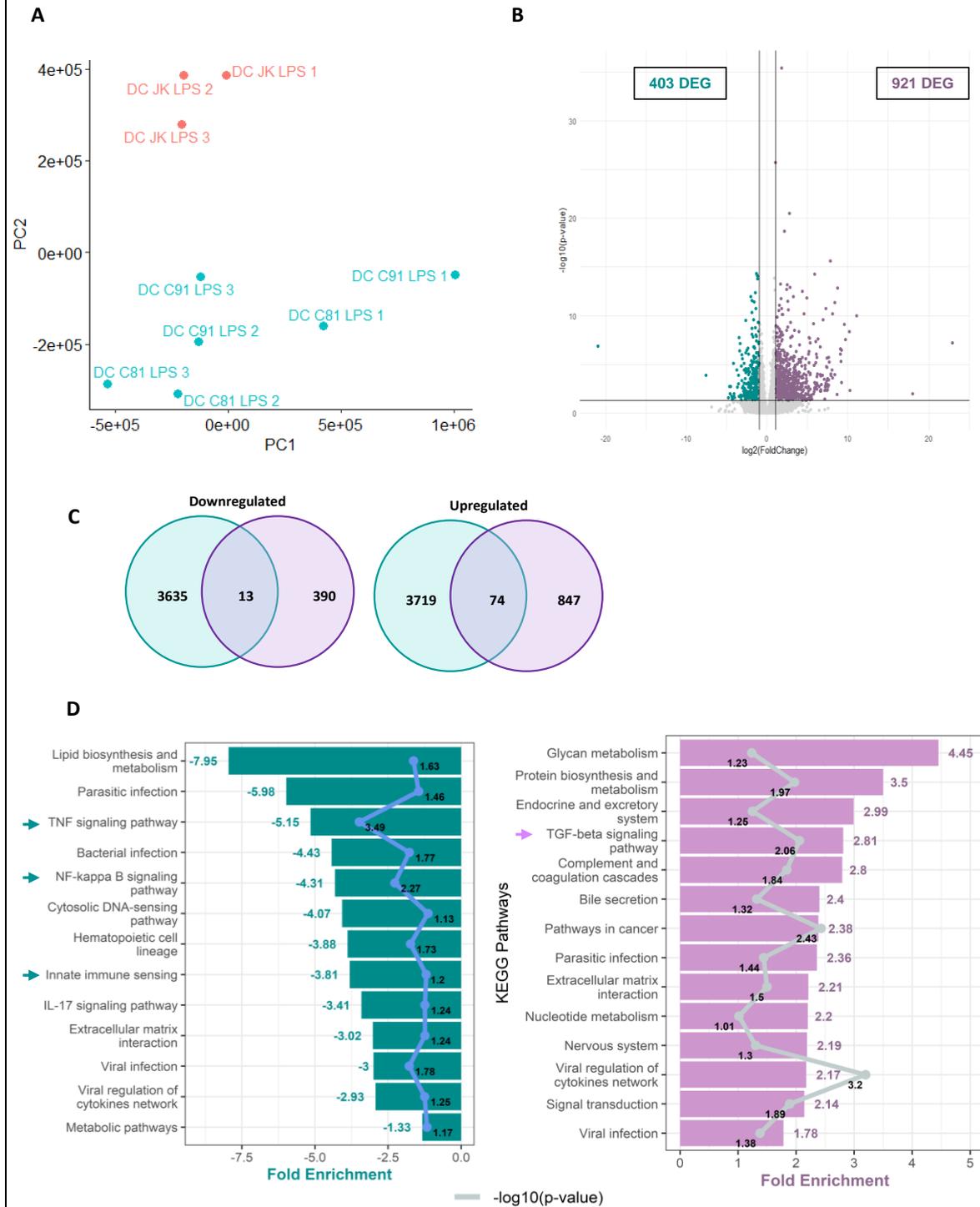


Figure 5.

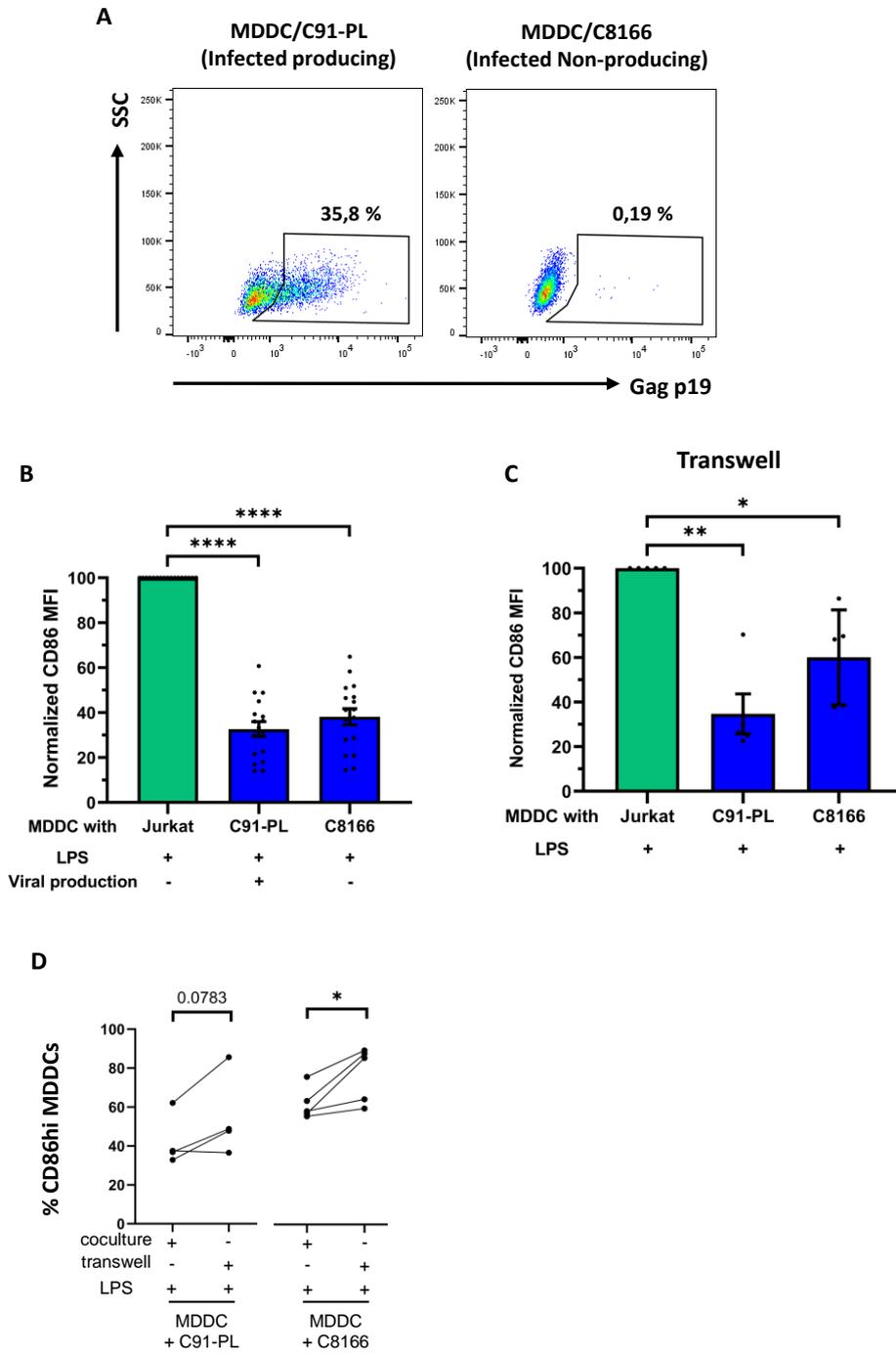


Figure 6.

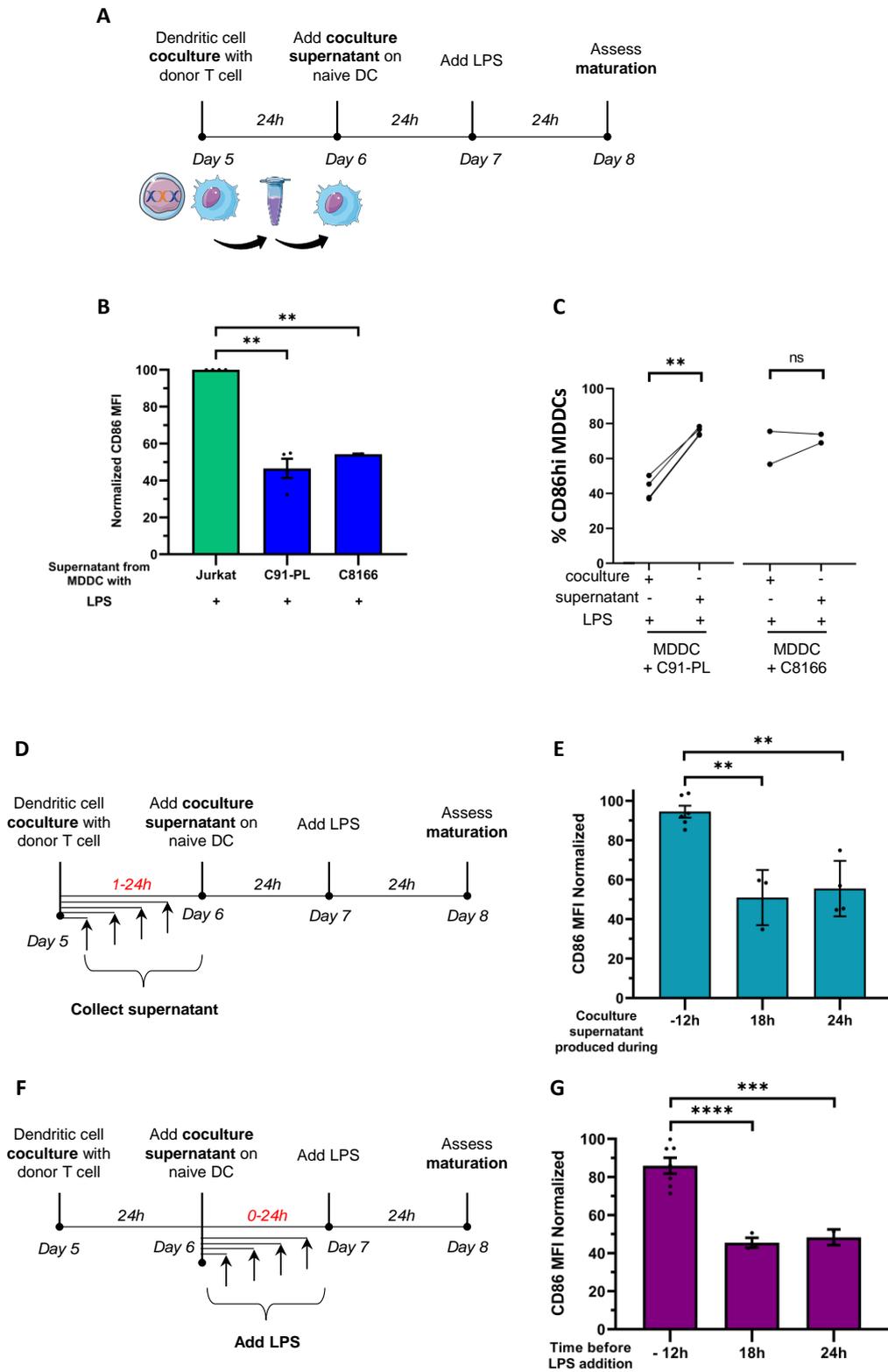


Figure S1.

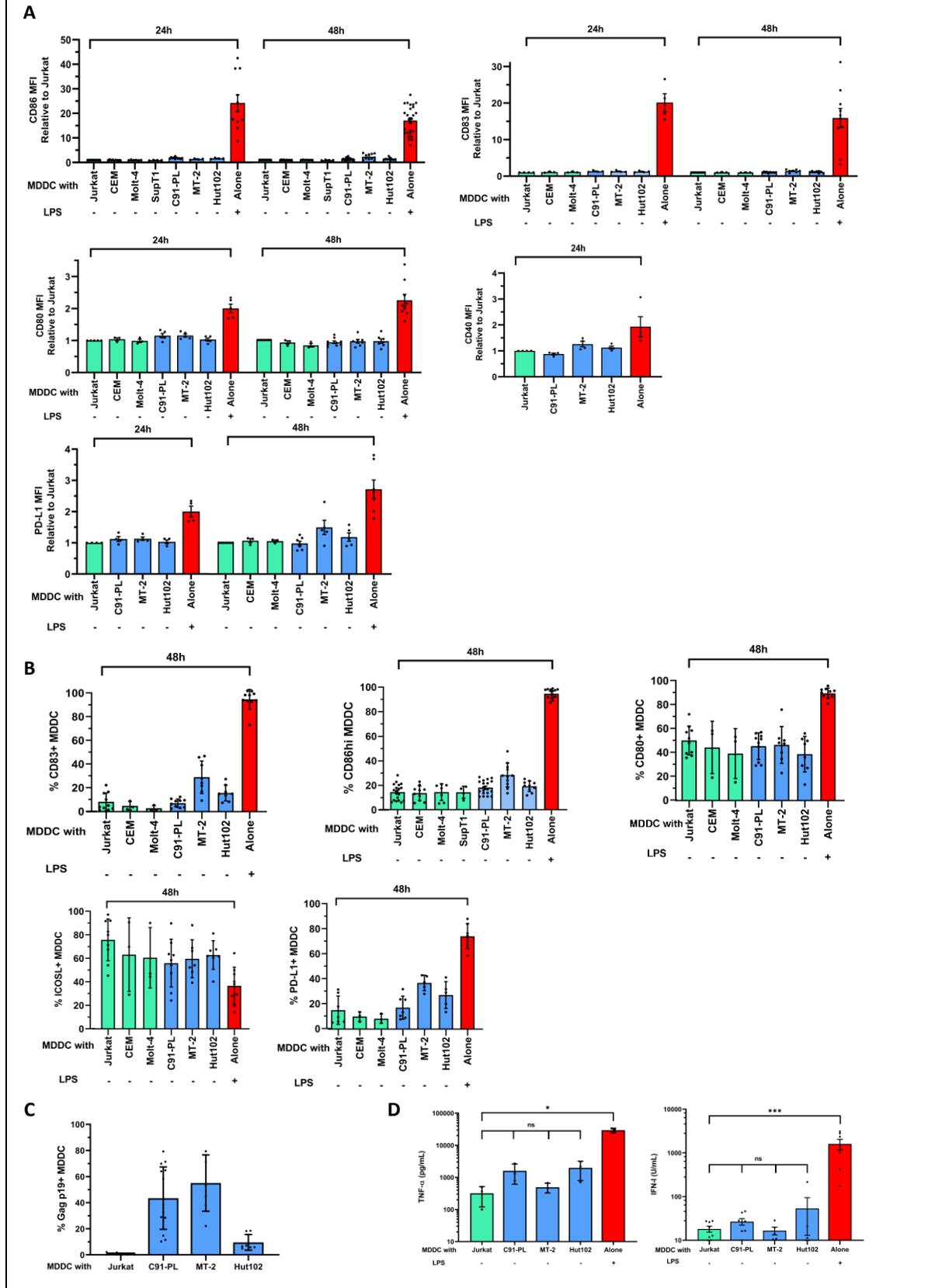
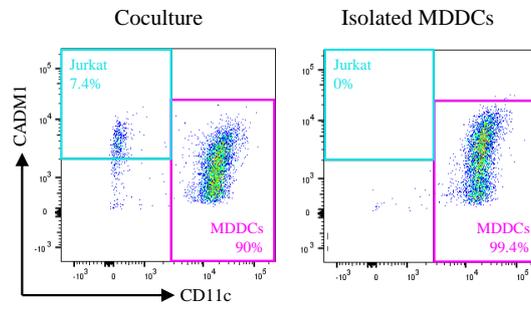


Figure S2.

A: MDDC + Jurkat



B: MDDC + C91-PL

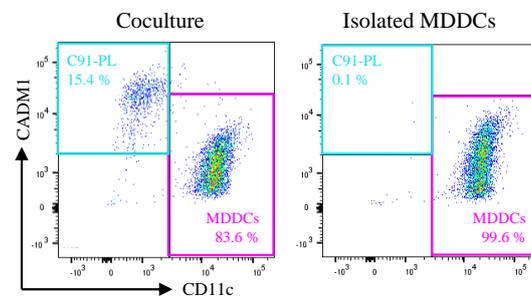


Figure S3.

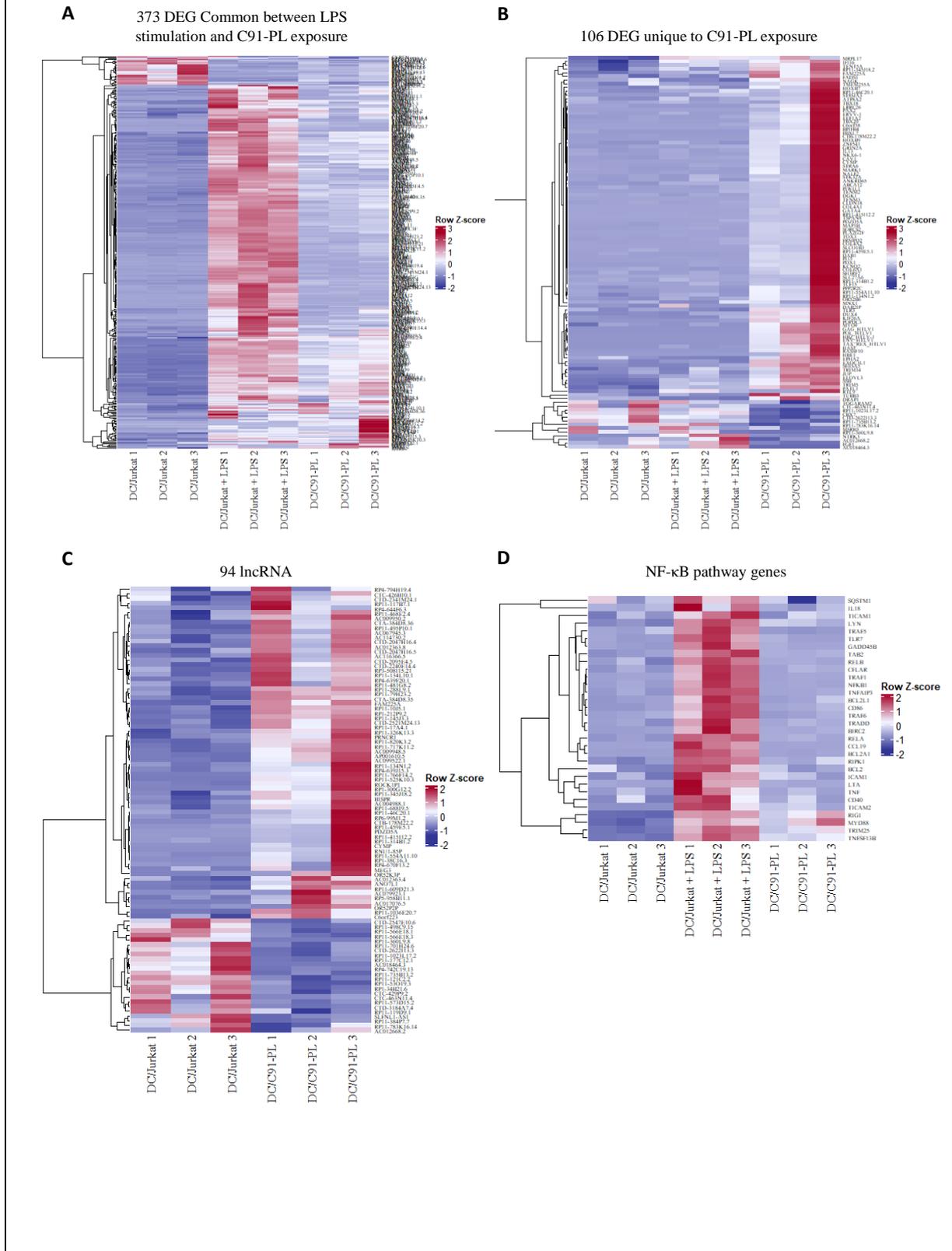


Figure S4.

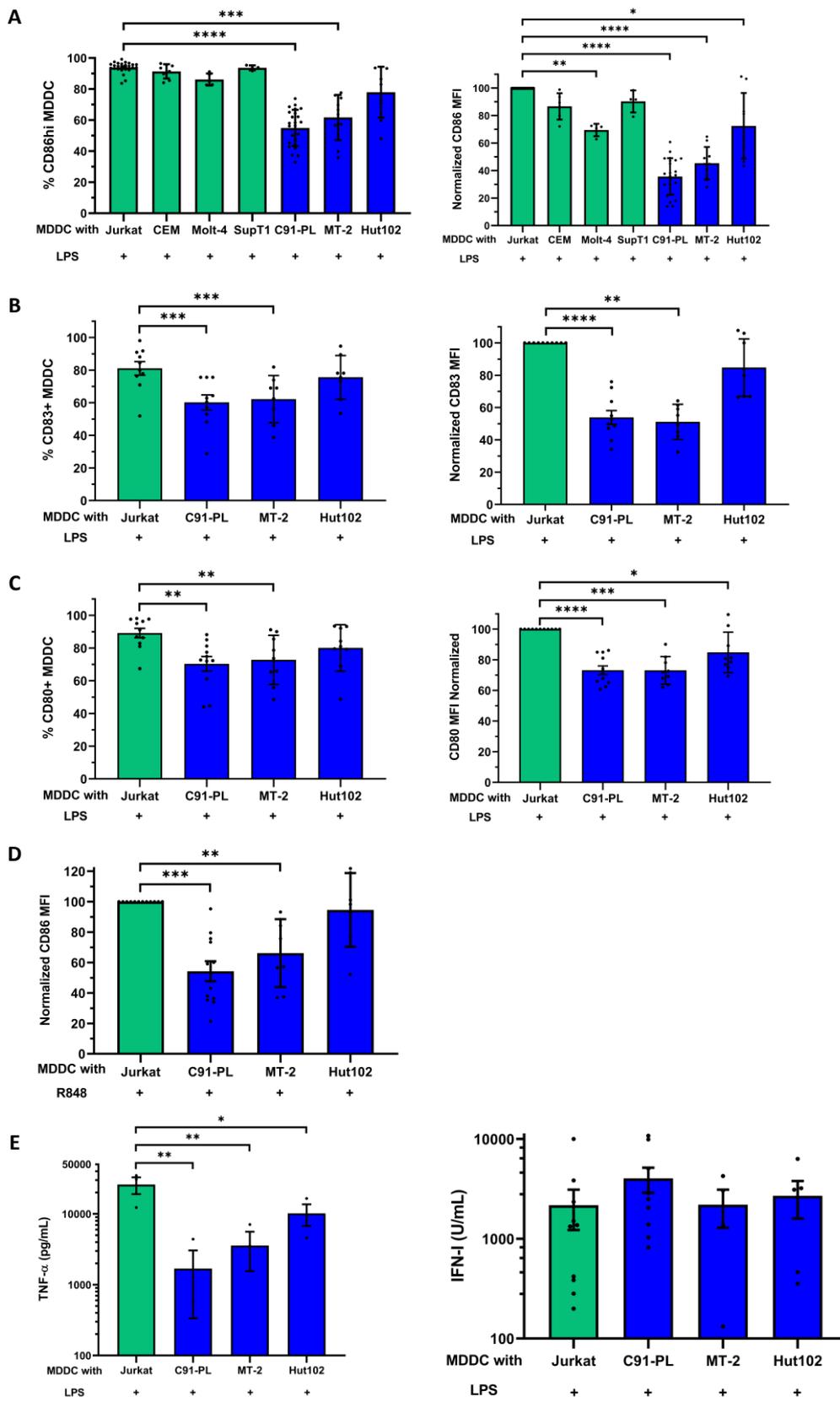


Figure S5.

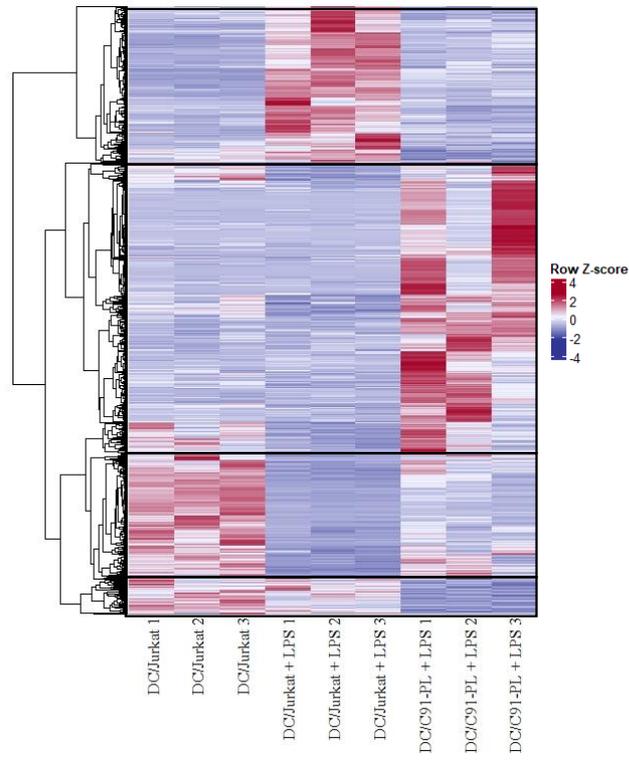


Figure S6.

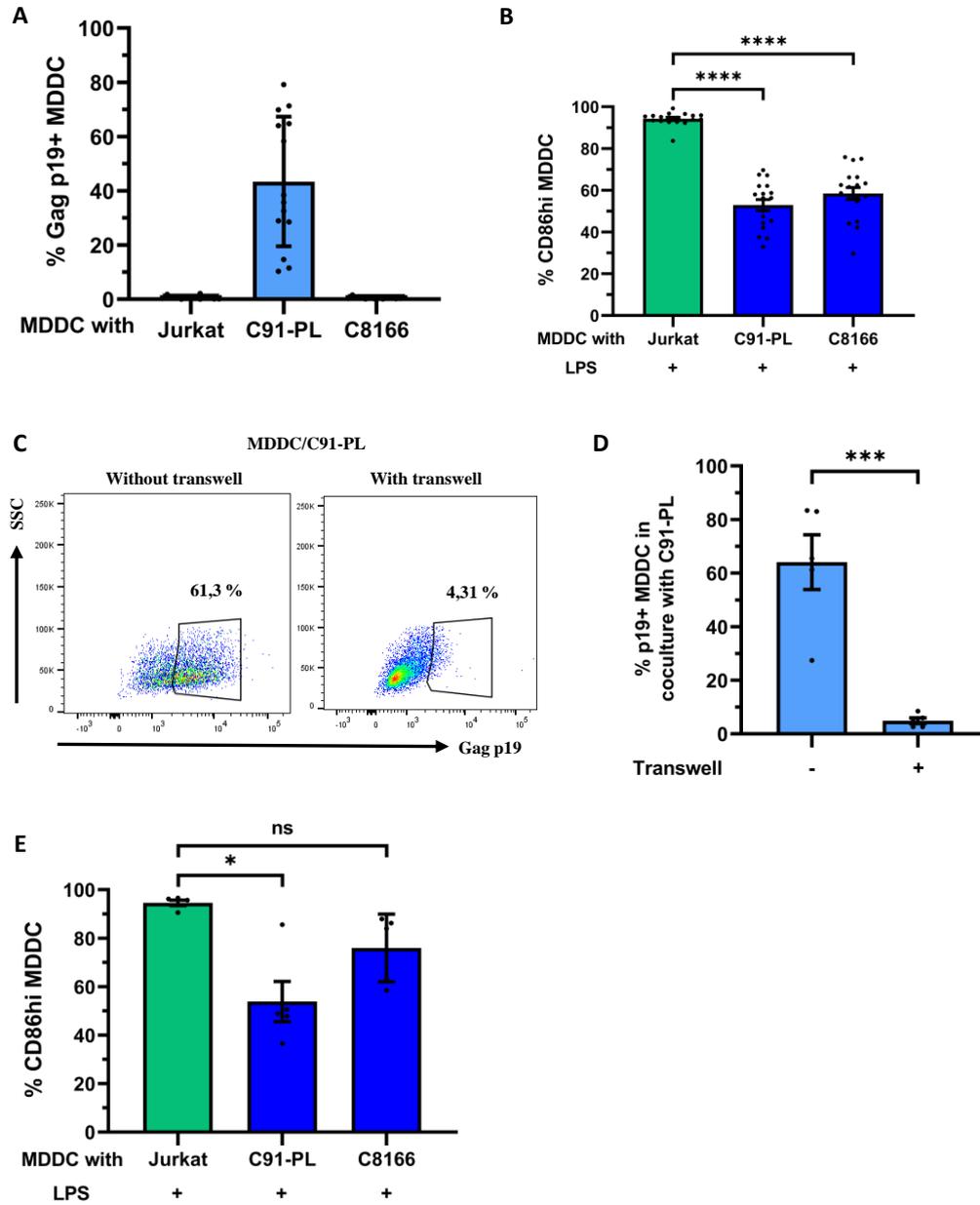


Figure S7.

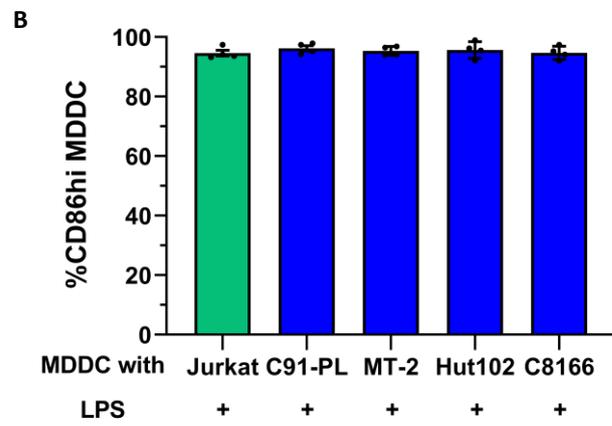
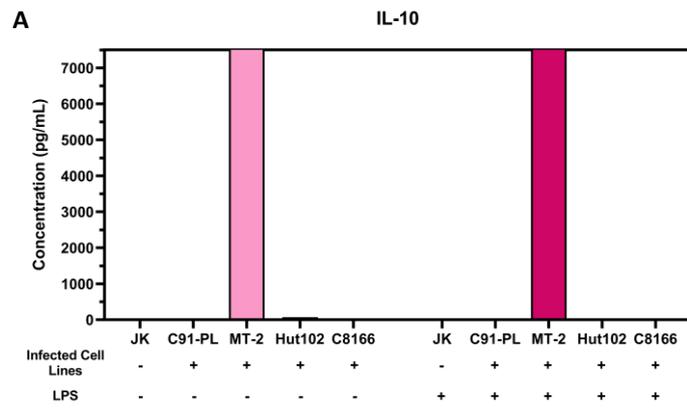


Table S1.

List of the 39 DEG downregulated in MDDCs exposed to HTLV-1-infected C91-PL cells compared with MDDC exposed to control Jurkat cells.

Name	log2FC	padj
AC012668.2	-2,82E+00	4,48E-02
AC018464.3	-6,71E+00	1,83E-04
CBX7	-1,00E+00	1,29E-03
CHRNA7	-1,11E+00	1,53E-02
CTC-429P9.2	-1,72E+00	6,98E-03
CTC-463N11.4	-4,00E+00	2,77E-02
CTD-2547E10.6	-1,60E+00	4,79E-03
CTD-2622I13.3	-1,09E+00	4,52E-02
CTD-3184A7.4	-1,04E+00	2,26E-02
DNAAF8	-1,42E+00	1,18E-02
ENHO	-2,43E+00	6,04E-04
ENTREP1	-1,59E+00	2,59E-03
ESAM	-1,98E+00	2,28E-03
FGF1	-3,44E+00	2,89E-02
JCAD	-1,86E+00	6,59E-03
KLRG1	-1,17E+00	8,53E-03
MSRB3	-1,49E+00	4,22E-02
RP11-1023L17.2	-1,02E+00	1,19E-03
RP11-119D9.1	-1,44E+00	2,28E-02
RP11-121C2.2	-1,08E+00	3,33E-05
RP11-177C12.1	-1,41E+00	2,22E-02
RP11-235E17.2	-2,23E+00	1,36E-04
RP11-360L9.8	-6,15E+00	1,97E-02
RP11-384P7.7	-1,53E+00	6,30E-03
RP11-498C9.15	-1,21E+00	1,55E-03
RP11-530I9.3	-1,13E+00	7,25E-03
RP11-566E18.1	-1,65E+00	3,80E-04
RP11-566E18.3	-1,25E+00	2,03E-02
RP11-573D15.2	-1,92E+00	5,55E-03
RP11-701H24.6	-1,25E+00	1,97E-02
RP11-735B13.2	-1,68E+00	8,70E-03
RP11-783K16.14	-3,04E+00	4,11E-02
RP1-34B21.6	-1,35E+00	8,22E-03
RP4-742C19.13	-1,24E+00	1,71E-02
SHROOM1	-1,34E+00	1,51E-04
SLC24A4	-1,50E+00	2,70E-05
SLFN1-AS1	-1,19E+00	4,19E-02
TLR5	-1,64E+00	2,92E-02
TOGARAM2	-1,53E+00	4,61E-02

Table S2.

List of the 440 DEG upregulated in MDDCs exposed to HTLV-1-infected C91-PL cells compared with MDDC exposed to control Jurkat cells.

Name	log2FC	padj	Name	log2FC	padj	Name	log2FC	padj
AANAT	1.81E+00	4.52E-02	CNN3	1.34E+00	1.22E-03	GRIK4	4.02E+00	4.70E-03
ABCA12	5.13E+00	2.31E-04	CNP	1.47E+00	2.46E-16	GRIN2A	6.45E+00	1.35E-04
AC004988.1	1.74E+00	3.66E-02	COL4A1	9.22E+00	6.08E-06	GUCY1A2	3.93E+00	5.48E-04
AC009948.5	1.42E+00	1.62E-09	COL4A2	4.24E+00	3.77E-04	H2AC18	1.17E+00	1.88E-02
AC009950.2	1.47E+00	5.84E-09	COL6A1	2.87E+00	2.31E-04	HAPLN3	1.59E+00	1.05E-02
AC012363.4	2.73E+00	1.45E-02	CRLF2	2.05E+00	9.17E-03	HAS1	7.27E+00	3.53E-05
AC012363.8	3.19E+00	2.72E-02	CSAG2	3.07E+00	4.11E-02	HBE1	5.46E+00	1.47E-02
AC017076.5	3.90E+00	5.70E-11	CSAG3	3.07E+00	4.11E-02	HBZ_HTLV-1	1.54E+01	4.66E-26
AC067945.3	1.73E+00	5.17E-03	CSRNP1	1.18E+00	1.27E-04	HELZ2	2.98E+00	8.53E-32
AC079923.1	3.22E+00	1.14E-03	CTA-384D8.35	1.33E+00	3.56E-05	HERC5	4.56E+00	3.46E-61
AC099522.1	3.77E+00	2.97E-02	CTA-384D8.36	1.23E+00	1.95E-04	HERC6	3.30E+00	7.13E-25
AC114730.2	1.71E+00	2.37E-02	CTB-178M22.2	6.72E+00	1.00E-03	HES4	2.71E+00	7.66E-08
AC116366.5	1.11E+00	2.90E-03	CTC-426B10.1	1.81E+00	2.46E-02	HESX1	5.27E+00	1.45E-40
ACAT2	1.68E+00	1.47E-05	CTD-2047H16.4	1.55E+00	4.44E-05	HIRA	1.18E+00	3.28E-15
ACKR3	3.31E+00	2.75E-03	CTD-2047H16.5	1.82E+00	3.36E-03	HMGCS1	1.76E+00	3.89E-08
ACSL1	1.27E+00	5.34E-05	CTD-2095E4.5	1.78E+00	7.26E-03	HOXB7	3.29E+00	8.08E-03
ACVRL1	1.82E+00	5.84E-03	CTD-2240E14.4	2.19E+00	1.44E-05	HOXB9	9.44E+00	6.31E-08
ADAR	1.15E+00	1.42E-06	CTD-2341M24.1	1.00E+00	4.79E-02	HSH2D	2.00E+00	4.69E-10
ADCY10	2.49E+00	1.60E-02	CTD-2521M24.13	1.43E+00	1.08E-02	ID11	1.05E+00	1.09E-04
ADM	2.37E+00	2.50E-02	CXCL10	4.44E+00	5.02E-06	IFI16	1.05E+00	2.83E-05
AGRN	1.27E+00	7.75E-04	CXCL11	3.84E+00	3.30E-06	IFI27	6.26E+00	3.72E-14
AIM2	1.80E+00	2.03E-03	CYMP	6.50E+00	1.32E-02	IFI35	2.66E+00	1.29E-21
AKAP2	1.39E+00	1.66E-06	CYP2E1	2.16E+00	3.35E-02	IFI44	4.18E+00	9.40E-53
AMOTL2	5.94E+00	2.45E-07	CYP51A1	1.18E+00	1.05E-03	IFI44L	7.31E+00	1.78E-56
ANKRD65	3.02E+00	5.79E-03	CYREN	1.46E+00	1.02E-02	IFI6	5.54E+00	6.38E-68
ANO5	1.72E+00	3.82E-02	DAB1	4.73E+00	1.23E-04	IFIH1	2.53E+00	8.63E-29
ANO7L1	2.79E+00	9.73E-12	DAB2IP	3.49E+00	6.87E-03	IFIT1	7.49E+00	4.93E-52
ANXA10	3.29E+00	8.41E-03	DDX60	2.97E+00	1.22E-13	IFIT1B	5.04E+00	7.97E-04
ANXA8L1	8.32E+00	9.00E-05	DDX60L	2.99E+00	4.58E-25	IFIT2	6.21E+00	6.62E-68
AP001610.5	4.84E+00	4.41E-16	DGKI	4.69E+00	1.55E-04	IFIT3	6.42E+00	3.47E-42
APOBEC3A	5.90E+00	4.87E-10	DHCR7	1.93E+00	1.03E-10	IFIT5	2.17E+00	4.50E-06
APOBEC3F	1.61E+00	1.36E-04	DHX58	2.53E+00	2.71E-42	IFITM1	5.09E+00	2.01E-09
APOBEC3G	1.63E+00	2.13E-10	DPYS	1.78E+00	4.52E-02	IFITM2	3.90E+00	2.01E-09
APOBEC3H	1.67E+00	2.89E-02	DRAP1	1.06E+00	6.65E-03	IFITM3	4.47E+00	1.82E-33
APOL1	1.28E+00	1.18E-02	DSG2	1.45E+00	1.69E-02	IGFBP4	1.35E+00	2.50E-02
APOL2	1.03E+00	4.79E-02	DTX3L	1.78E+00	9.24E-15	IL13	4.57E+00	2.57E-04
APOL6	1.47E+00	6.10E-04	DUSP15	4.06E+00	4.94E-02	IL15RA	2.33E+00	2.19E-16
ATF3	1.39E+00	1.15E-02	DUX4	7.82E+00	6.08E-06	IL17RD	4.87E+00	2.75E-11
ATF5	1.11E+00	4.89E-02	DYNLT1	1.82E+00	9.25E-25	IL23A	1.56E+00	9.17E-03
ATP10A	2.05E+00	1.91E-04	EBI3	1.54E+00	3.75E-02	IL27	2.53E+00	1.71E-06
ATP8A2	2.87E+00	4.15E-02	EEF1A2	3.50E+00	2.23E-06	IL2RA	1.82E+00	1.92E-03
AXL	4.14E+00	2.03E-05	EIF2AK2	3.15E+00	4.01E-44	INSIG1	1.38E+00	5.06E-04
BATF2	2.49E+00	1.05E-06	ELOVL3	5.51E+00	2.89E-02	IRF7	2.59E+00	3.31E-23
BCL2A1	1.42E+00	4.47E-02	ENPP4	1.24E+00	7.24E-03	IRF9	1.07E+00	7.14E-06
BCL2L14	2.14E+00	2.06E-07	ENTHD1	5.18E+00	6.51E-03	ISG15	5.66E+00	7.10E-73
BISPR	1.56E+00	2.35E-14	ENV_HTLV1	1.39E+01	1.31E-14	ISG20	3.89E+00	9.06E-14
BLZF1	1.25E+00	8.72E-04	EPB41L5	2.00E+00	2.93E-04	JUP	1.49E+00	1.94E-06
BPIFB4	9.09E+00	6.79E-06	EPHA2	1.83E+00	2.18E-02	KCNN1	1.55E+00	4.08E-03
BRIP1	1.85E+00	1.24E-10	EPHA7	2.87E+00	1.76E-03	KCNQ2	9.00E+00	4.95E-07
BST2	1.89E+00	3.13E-24	EPHB2	4.19E+00	2.90E-11	KCTD14	2.60E+00	1.07E-03
C1QTNF1	2.65E+00	1.76E-03	EPSTI1	3.07E+00	2.28E-34	KIAA1217	4.29E+00	1.30E-02
C6orf223	2.20E+00	1.37E-04	ERG28	1.05E+00	1.73E-05	KIF26A	4.03E+00	7.29E-03
C6orf58	5.82E+00	1.61E-02	ERVV-1	5.38E+00	2.86E-02	KRT7	5.77E+00	4.89E-03
CACNA2D1	3.03E+00	1.31E-02	ETV7	2.05E+00	2.51E-09	LAG3	2.93E+00	7.14E-05
CAPG	1.05E+00	2.77E-05	EXOC3L1	3.03E+00	1.17E-03	LAP3	1.92E+00	2.54E-40
CASP10	1.13E+00	2.46E-02	FADS1	1.15E+00	1.10E-05	LDLR	1.29E+00	1.32E-10
CAV1	4.24E+00	8.06E-05	FADS2	1.32E+00	1.18E-03	LDLRAD1	1.67E+00	1.25E-02
CBR1	1.46E+00	7.85E-07	FAM225A	2.52E+00	3.34E-04	LGALS3BP	2.45E+00	5.42E-10
CCDC181	1.87E+00	2.81E-02	FAS	1.02E+00	1.34E-03	LGALS9	1.90E+00	4.73E-09
CCL19	1.79E+00	6.56E-05	FBXL7	5.17E+00	1.79E-02	LRRC26	4.80E+00	9.29E-03
CCL2	2.67E+00	5.34E-05	FDFT1	1.00E+00	1.15E-03	LY6E	3.38E+00	5.98E-52
CCL8	4.22E+00	4.66E-05	FDPS	1.14E+00	2.43E-04	MAP1B	4.08E+00	4.00E-05
CD70	4.03E+00	1.75E-08	FNDC11	2.36E+00	2.93E-04	MARK1	4.92E+00	2.68E-02
CD80	1.40E+00	1.29E-05	FRMD3	2.43E+00	1.67E-08	MASTL	1.84E+00	1.05E-14
CDK18	1.83E+00	4.81E-04	FRMPD2	6.11E+00	2.81E-04	MDK	1.41E+00	2.38E-02
CETP	2.49E+00	3.74E-04	FXYD2	2.30E+00	2.39E-05	MEFV	2.42E+00	1.95E-02
CFAP46	5.62E+00	2.35E-04	FXYD6	1.94E+00	4.10E-06	MEG3	2.71E+00	1.53E-02
CFAP91	2.93E+00	8.57E-03	GAG_HTLV1	1.51E+01	2.77E-18	MGAT3	1.70E+00	4.77E-02
CFB	1.89E+00	2.35E-14	GATA4	1.04E+01	9.15E-10	MICB	1.13E+00	1.29E-05
CHMP5	1.36E+00	2.32E-07	GBP1	2.65E+00	2.22E-05	MNDA	1.68E+00	4.90E-05
CHRNA5	1.72E+00	3.03E-02	GBP4	2.78E+00	1.81E-04	MNX1	4.89E+00	2.45E-02
CKAP4	1.24E+00	5.43E-03	GCH1	2.65E+00	4.84E-04	MOV10	1.17E+00	2.08E-09
CLDN18	4.39E+00	2.47E-05	GMPR	3.47E+00	1.89E-15	MRPL17	1.01E+00	4.85E-03
CMPK2	4.54E+00	6.94E-86	GPD2	1.14E+00	4.85E-03	MRPL40	1.31E+00	1.99E-09
CMTR1	1.40E+00	2.48E-24	GPR180	1.12E+00	3.95E-04	MSMO1	1.67E+00	5.51E-05

Name	log2FC	padj
MSX1	2.45E+00	2.33E-02
MT2A	3.04E+00	8.14E-07
MUSTN1	1.66E+00	1.40E-03
MVD	1.01E+00	4.41E-02
MX1	5.73E+00	3.22E-91
MX2	3.84E+00	5.84E-52
MYD88	1.80E+00	2.44E-09
MYEOV	2.33E+00	1.82E-02
MYH7	3.54E+00	1.72E-05
MYOF	1.54E+00	2.57E-03
NAGK	1.06E+00	6.86E-03
NALF2	5.55E+00	7.48E-03
NAMPT	1.24E+00	3.68E-08
NAPA	1.16E+00	2.08E-10
NBL1	1.10E+00	8.08E-03
NEURL3	2.20E+00	2.51E-03
NEXN	1.61E+00	1.91E-05
NKX6-1	5.02E+00	4.18E-02
NLRCS	1.11E+00	4.45E-06
NMI	1.52E+00	6.87E-12
NR4A3	1.26E+00	1.26E-02
NREP	1.22E+00	9.69E-04
NT5C3A	3.29E+00	5.58E-46
NTNG2	2.53E+00	3.44E-03
NTRK3	1.49E+00	5.97E-03
OAS1	3.06E+00	1.11E-15
OAS2	4.33E+00	1.32E-61
OAS3	4.67E+00	9.91E-66
OASL	4.99E+00	9.84E-43
ODF3B	1.17E+00	2.57E-03
OR52B6	4.54E+00	4.58E-04
OR52K2	5.03E+00	4.30E-02
OR52K3P	3.93E+00	1.57E-06
OR52P2P	5.07E+00	2.63E-02
OTOF	6.10E+00	2.03E-05
PARP10	1.94E+00	4.84E-14
PARP12	1.13E+00	4.57E-08
PARP14	2.28E+00	9.58E-18
PARP9	2.42E+00	7.22E-29
PATL1	1.15E+00	3.71E-06
PAX2	7.73E+00	3.51E-04
PDGFRL	6.05E+00	1.05E-14
PDX1	9.95E+00	6.15E-07
PDZD5A	6.68E+00	3.10E-02
PERP	1.96E+00	4.01E-02
PGAM1	1.06E+00	9.45E-04
PGAP1	1.05E+00	7.33E-03
PHF11	1.46E+00	7.01E-16
PI15	8.25E+00	1.58E-07
PI4K2B	1.78E+00	5.09E-17
PIWIL1	4.40E+00	5.69E-03
PLA1A	1.78E+00	3.46E-07
PLA2G2F	8.41E+00	5.95E-03
PLEKHN1	1.52E+00	2.05E-02
PLSCR1	3.33E+00	7.77E-07
PLSCR2	1.60E+00	4.79E-02
PML	1.92E+00	2.73E-28
PNPLA3	2.46E+00	5.71E-03
PNPT1	2.59E+00	2.16E-26
POL_HTLV1	1.59E+01	3.65E-20
POPDC3	6.64E+00	1.15E-03
POU3F1	5.48E+00	1.97E-02
PPA1	1.12E+00	4.59E-04
PPM1K	1.45E+00	2.92E-07
PPP2R2C	3.44E+00	1.56E-03
PRNCR1	1.28E+00	1.60E-05
PRRX1	5.51E+00	3.33E-06
PRXL2A	1.74E+00	2.22E-05
PSMB9	1.49E+00	1.91E-05
PSME2	1.28E+00	2.72E-04
PTPRK	1.76E+00	8.95E-03
RABAC1	1.09E+00	3.21E-02
RABGAP1L	1.37E+00	4.95E-04
RASSF10	7.36E+00	1.05E-04
RHBDF2	1.52E+00	3.38E-04
RHEBL1	2.17E+00	2.45E-04
RIGI	3.40E+00	2.37E-32
RNF213	1.73E+00	4.21E-11
RNU1-85P	6.09E+00	8.29E-03

Name	log2FC	padj
ROCK1P1	4.37E+00	1.27E-03
RP11-1036E20.7	5.09E+00	1.52E-07
RP11-10J5.1	2.90E+00	6.15E-07
RP11-117B7.1	1.61E+00	7.33E-03
RP11-134L10.1	2.01E+00	1.37E-04
RP11-134N1.2	3.42E+00	1.73E-02
RP11-145J3.3	2.24E+00	2.51E-09
RP11-17A4.1	2.64E+00	2.44E-04
RP11-288L9.1	1.96E+00	2.69E-02
RP11-314B1.2	3.70E+00	1.71E-02
RP11-326K13.3	1.68E+00	2.83E-05
RP11-345J18.2	1.78E+00	2.78E-02
RP11-415I12.2	6.30E+00	7.42E-04
RP11-459E5.1	6.24E+00	3.11E-02
RP11-468E2.4	1.25E+00	5.97E-05
RP11-46C20.1	4.70E+00	3.66E-03
RP11-481G8.2	1.14E+00	5.99E-04
RP11-495P10.1	1.03E+00	9.91E-05
RP11-525K10.3	4.89E+00	2.03E-02
RP11-554A11.10	5.17E+00	1.22E-05
RP11-609D21.3	2.83E+00	1.36E-04
RP11-688I9.5	1.14E+00	7.12E-03
RP11-717K11.2	2.12E+00	5.88E-20
RP11-766F14.2	5.97E+00	4.31E-03
RP11-79H23.2	1.78E+00	4.21E-03
RP11-820K3.2	2.71E+00	1.20E-04
RP1-212P9.2	3.72E+00	1.10E-09
RP1-300G12.2	5.50E+00	1.60E-05
RP1-38C16.3	6.06E+00	2.03E-04
RP3-508I15.21	1.23E+00	7.20E-03
RP4-639F20.1	4.65E+00	2.56E-02
RP4-639J15.3	2.70E+00	1.81E-04
RP4-644F6.3	3.45E+00	3.67E-04
RP4-670F13.2	5.59E+00	5.75E-03
RP4-794H19.4	1.51E+00	1.24E-02
RP5-958B11.1	4.20E+00	1.47E-02
RP6-99M1.2	1.29E+00	6.46E-03
RSAD2	6.35E+00	8.03E-57
RTL9	3.41E+00	1.47E-02
RTP4	2.24E+00	4.44E-05
SAMD9	2.98E+00	7.13E-25
SAMD9L	1.92E+00	8.46E-22
SCD	1.84E+00	5.85E-11
SCO2	1.14E+00	4.31E-03
SECTM1	1.69E+00	3.29E-02
SERPING1	4.30E+00	2.43E-08
SFRP1	4.45E+00	2.46E-02
SH3RF2	4.71E+00	6.16E-04
SHFL	1.96E+00	1.55E-34
SHISA5	1.02E+00	8.44E-04
SIGLEC1	2.69E+00	1.90E-12
SLC25A28	1.26E+00	1.12E-09
SLC27A6	6.29E+00	2.28E-02
SLC31A2	1.33E+00	4.95E-11
SLC38A5	2.16E+00	2.23E-02
SLC6A12	1.59E+00	2.20E-03
SLC8A3	2.99E+00	3.32E-02
SLCO1B3	7.97E+00	6.41E-07
SMTNL1	1.31E+00	1.44E-02
SNAP25	1.02E+01	2.87E-11
SORCS2	6.62E+00	3.06E-04
SP100	1.16E+00	2.24E-10
SP110	2.40E+00	5.38E-19
SP140	2.59E+00	2.31E-06
SPATS2L	1.44E+00	5.23E-06
SPHK1	1.28E+00	1.83E-02
SPSB1	1.02E+00	2.48E-04
SPTLC2	1.02E+00	1.32E-02
SQLE	1.29E+00	4.70E-03
SRGAP2B	1.08E+00	2.21E-05
SRGAP2C	1.13E+00	2.17E-06
SRGN	1.07E+00	4.50E-05
SSB	1.38E+00	5.64E-10
ST8SIA3	7.21E+00	1.29E-02
STARD4	1.74E+00	5.46E-13
STAT1	2.13E+00	4.00E-03
STAT2	2.16E+00	2.43E-22
STC2	3.50E+00	1.88E-02
STIMATE	1.18E+00	4.79E-03

Name	log2FC	padj
STK32A	5.30E+00	5.68E-08
STOM	1.34E+00	4.24E-05
STRA6	4.39E+00	5.17E-04
SVEP1	1.87E+00	1.46E-03
TAP1	1.73E+00	3.00E-06
TAP2	1.36E+00	1.91E-04
TAX_REX_HTLV1	9.07E+00	5.36E-32
TBX18	5.18E+00	2.58E-02
TBX20	6.66E+00	2.03E-03
TCF15	4.45E+00	7.45E-03
TDRD7	1.39E+00	1.32E-12
TENM2	5.81E+00	8.76E-03
TENM3	8.81E+00	5.89E-06
TENT5A	1.35E+00	2.02E-03
TLR3	2.21E+00	1.09E-03
TMCC3	1.61E+00	2.07E-02
TMEM139	1.45E+00	6.68E-03
TMEM140	1.14E+00	1.48E-03
TMEM255A	1.19E+00	1.68E-02
TMEM268	2.05E+00	4.67E-11
TMEM97	1.12E+00	1.73E-02
TMFRSS3	2.06E+00	1.11E-02
TNFRSF9	1.37E+00	2.36E-02
TNFSF10	4.31E+00	2.56E-21
TNFSF13B	1.19E+00	8.49E-06
TNFSF4	2.47E+00	3.66E-04
TOR1B	1.85E+00	1.96E-07
TOX3	7.00E+00	2.91E-09
TRAFD1	1.03E+00	1.28E-04
TRANK1	1.92E+00	1.22E-05
TRIM21	1.66E+00	1.17E-10
TRIM22	2.37E+00	4.41E-12
TRIM25	1.67E+00	1.51E-28
TRIM31	4.39E+00	8.14E-08
TRIM34	1.29E+00	2.19E-07
TRIM5	1.59E+00	1.37E-07
TRIM6	1.97E+00	2.22E-03
TSPAN8	9.77E+00	1.92E-02
TSPAN9	2.93E+00	2.63E-02
TTC39A	2.02E+00	1.41E-03
TUBAL3	3.02E+00	1.15E-03
TUBB3	1.90E+00	1.06E-02
TUFT1	1.28E+00	7.01E-04
TUSC3	8.02E+00	1.10E-06
TXN	1.22E+00	1.31E-02
TYMP	1.33E+00	1.03E-06
UBE2L6	2.29E+00	3.26E-11
UNC93B1	1.28E+00	7.61E-13
USP18	5.19E+00	4.93E-52
USP41	5.64E+00	2.06E-04
WARS1	1.54E+00	3.44E-03
XAF1	2.56E+00	2.74E-29
XRN1	1.11E+00	1.30E-05
ZNF107	1.06E+00	8.78E-04
ZNF541	4.28E+00	8.57E-03
ZNF618	1.35E+00	3.21E-03
ZNFX1	1.55E+00	9.81E-14

Table S3.

List of the 403 DEG downregulated after LPS stimulation in MDDCs exposed to HTLV-1-infected C91-PL cells compared with MDDC exposed to control Jurkat cells.

Name	log2FC	padj	Name	log2FC	padj	Name	log2FC	padj
ABCD2	-1.28E+00	3.02E-04	CPLANE1	-1.00E+00	9.77E-06	KB-1991G8.1	-1.73E+00	4.00E-02
AC000068.9	-1.71E+00	4.51E-02	CTB-119C2.1	-1.24E+00	4.63E-02	KCNS2	-1.45E+00	3.88E-02
AC005281.1	-3.01E+00	1.59E-02	CTC-426B10.1	-2.13E+00	9.50E-04	KCTD14	-2.67E+00	2.55E-05
AC005682.5	-1.09E+00	1.93E-02	CTD-2047H16.5	-1.09E+00	4.18E-02	KIF17	-1.33E+00	2.91E-02
AC006947.1	-1.45E+00	3.77E-02	CTD-2251F13.1	-1.32E+00	8.67E-03	KIF3C	-1.11E+00	4.68E-02
AC007092.1	-1.58E+00	2.21E-02	CTD-2260A17.1	-1.15E+00	2.64E-04	KITLG	-2.74E+00	1.88E-02
AC008738.1	-2.10E+01	1.45E-07	CTD-2260A17.2	-1.03E+00	2.31E-04	L2HGDH	-1.24E+00	2.96E-04
AC009299.2	-1.20E+00	4.84E-04	CTD-2341M24.1	-1.91E+00	8.44E-09	L3HYDPH	-1.07E+00	8.38E-03
AC010149.2	-2.46E+00	3.71E-05	CTD-2515H24.2	-2.62E+00	1.13E-02	LAD1	-1.19E+00	2.51E-02
AC010149.4	-2.31E+00	1.10E-04	CTD-2521M24.13	-1.33E+00	1.29E-03	LAP3	-1.20E+00	1.56E-14
AC011524.3	-1.84E+00	3.22E-02	CTD-2623N2.3	-1.39E+00	1.20E-02	LDLRAD3	-1.93E+00	9.95E-06
AC011742.3	-1.76E+00	1.31E-02	CXCL10	-2.95E+00	5.53E-03	LGALS17A	-2.65E+00	5.61E-03
AC011997.1	-2.10E+00	3.18E-04	CXCL11	-2.02E+00	3.49E-02	LGALS9	-1.10E+00	2.95E-03
AC012066.1	-1.34E+00	1.79E-02	DCLK2	-1.90E+00	4.50E-02	LGALS9B	-1.94E+00	6.10E-04
AC012363.4	-1.72E+00	8.61E-03	DHCR24	-1.39E+00	1.77E-04	LINC00854	-1.33E+00	3.65E-04
AC012668.2	-3.72E+00	2.03E-03	DHCR7	-1.18E+00	3.29E-04	LMNB1	-1.30E+00	3.61E-04
AC022201.4	-1.51E+00	2.47E-02	DIO2	-3.59E+00	9.44E-04	LPIN1	-1.07E+00	1.29E-06
AC090018.3	-1.24E+00	3.11E-02	DNAH12	-1.07E+00	7.47E-03	LRRC3	-1.14E+00	8.77E-04
AC090587.4	-1.36E+00	4.89E-02	DNAI3	-1.78E+00	8.38E-04	LRRN2	-1.67E+00	9.72E-03
AC092338.5	-1.63E+00	5.58E-03	DNAJC6	-1.52E+00	2.61E-03	LTA	-2.63E+00	4.61E-03
AC093734.11	-1.04E+00	3.75E-02	DPP3	-1.35E+00	3.87E-08	LXN	-1.06E+00	1.09E-02
AC104655.2	-1.94E+00	1.07E-02	EDN1	-3.15E+00	4.71E-04	LY75-CD302	-2.00E+00	1.15E-12
AC104655.3	-1.75E+00	3.97E-02	EFR3A	-1.17E+00	8.19E-15	LYN	-1.13E+00	2.31E-04
AC124997.1	-2.80E+00	3.00E-03	EHD4	-1.11E+00	3.99E-06	MAML2	-1.18E+00	1.41E-04
ACAP2	-1.00E+00	2.22E-04	ELL3	-1.63E+00	1.81E-04	MAN1A1	-1.71E+00	3.40E-05
ACOD1	-4.42E+00	1.79E-02	ENDOD1	-1.48E+00	1.76E-09	MANEA	-1.08E+00	4.47E-05
ACP3	-3.12E+00	1.07E-06	EPB41L5	-1.62E+00	2.51E-03	MBOAT1	-1.72E+00	1.48E-06
ACTG1	-1.02E+00	1.53E-02	EPHA7	-2.55E+00	3.42E-07	MESTIT1	-1.21E+00	1.58E-02
ACTRT3	-1.55E+00	6.98E-05	ERMAP	-1.41E+00	2.08E-06	MIR5192	-1.44E+00	1.35E-02
ADAP2	-1.14E+00	4.52E-10	ETV7	-1.07E+00	5.67E-03	MMAB	-1.08E+00	1.25E-06
ADCK1	-1.02E+00	1.62E-02	EXT1	-1.44E+00	3.75E-02	MOCOS	-1.11E+00	3.84E-02
ADGRE1	-1.13E+00	4.57E-02	FABP5	-1.72E+00	2.63E-05	MT1G	-4.13E+00	1.03E-02
AF186192.6	-2.22E+00	4.49E-02	FAM186B	-2.19E+00	5.79E-05	MT1H	-4.58E+00	1.01E-02
AGAP2-AS1	-1.55E+00	2.94E-02	FCGR1A	-2.60E+00	1.78E-02	MT1M	-2.04E+00	2.91E-03
AHCYL2	-1.18E+00	3.34E-04	FCRL4	-4.84E+00	2.74E-02	MTIF2	-1.07E+00	3.82E-05
AIM2	-1.23E+00	4.00E-02	FDPS	-1.12E+00	1.83E-04	MTSS2	-1.28E+00	4.59E-03
AK8	-1.13E+00	4.33E-02	FGD2	-1.38E+00	1.54E-04	MTTP	-2.00E+00	8.91E-03
AL157931.1	-2.30E+00	7.96E-03	FKBP1B	-1.16E+00	2.04E-02	MUC1	-1.37E+00	4.91E-02
AMER1	-1.08E+00	3.75E-05	FNBP1L	-1.68E+00	7.42E-04	MVD	-1.19E+00	3.28E-03
AMOTL2	-1.60E+00	1.52E-02	FNDC10	-1.45E+00	2.97E-02	MX2	-1.02E+00	1.06E-03
ANOS1	-1.26E+00	4.65E-03	FRMD3	-1.80E+00	3.39E-05	MYD88	-1.21E+00	2.70E-04
ANXA1	-1.20E+00	3.02E-03	FST	-3.42E+00	3.77E-07	MYO1A	-2.09E+00	1.77E-02
ANXA10	-1.76E+00	3.03E-02	FUT4	-1.11E+00	1.34E-03	MYO5C	-1.17E+00	2.59E-02
AP001625.6	-1.04E+00	2.21E-02	GBP7	-2.36E+00	3.63E-02	MYOF	-1.32E+00	8.19E-03
ARHGEF3	-1.36E+00	6.84E-07	GCLC	-1.30E+00	6.25E-05	NAT8B	-2.03E+00	1.40E-03
ARHGEF6	-1.28E+00	6.30E-15	GDAP1	-2.08E+00	1.28E-05	NCDN	-1.04E+00	1.06E-05
ARMC6	-1.09E+00	6.15E-07	GJA4	-1.91E+00	1.59E-02	NDST3	-3.21E+00	4.11E-02
ATL1	-1.43E+00	5.23E-05	GNG11	-2.58E+00	1.56E-02	NEFH	-1.31E+00	4.64E-03
AUTS2	-1.22E+00	2.88E-02	GOLM1	-1.58E+00	9.17E-03	NES	-1.55E+00	1.53E-04
B3GLCT	-1.03E+00	4.27E-04	GRIN2B	-3.47E+00	1.88E-02	NIBAN1	-1.24E+00	2.03E-02
B3GNT2	-1.32E+00	3.16E-04	GRM7	-2.76E+00	1.00E-02	NLE1	-1.32E+00	8.41E-03
BAG1	-1.04E+00	1.95E-04	GS1-11419.3	-1.49E+00	1.70E-02	NLGN4Y	-1.34E+00	3.65E-02
BANCR	-1.77E+00	4.63E-05	GUCY1A1	-2.35E+00	6.43E-03	NREP	-1.91E+00	2.08E-09
BATF2	-1.40E+00	1.80E-02	HARS1	-1.38E+00	5.67E-06	NSDHL	-1.04E+00	3.74E-09
BCL2A1	-1.81E+00	5.31E-04	HERC6	-1.47E+00	6.10E-05	OMD	-2.09E+00	2.00E-03
BICDL1	-1.27E+00	3.20E-02	HGF	-2.30E+00	6.22E-05	OR211P	-3.53E+00	1.22E-04
BOLL	-2.58E+00	4.98E-05	HLA-J	-1.15E+00	7.01E-03	PALMD	-1.64E+00	2.20E-02
C1QTNF3	-1.78E+00	2.14E-02	HMGCS1	-1.07E+00	2.92E-03	PARD3B	-2.38E+00	3.04E-02
C3orf14	-1.42E+00	8.51E-03	HORMAD1	-2.25E+00	1.09E-03	PCDH17	-2.82E+00	3.39E-03
CASP7	-1.28E+00	3.76E-05	HRH1	-1.94E+00	4.90E-04	PDE4DIP	-1.09E+00	2.07E-02
CAVIN1	-1.73E+00	3.36E-02	HSD3B7	-1.37E+00	1.33E-08	PDGFRA	-1.04E+00	4.96E-02
CCL2	-3.49E+00	1.83E-08	HSPA8	-1.43E+00	3.17E-03	PDIA3P1	-1.68E+00	3.05E-04
CCL20	-1.62E+00	6.00E-04	IDH1	-1.11E+00	3.03E-05	PIGW	-1.26E+00	1.48E-02
CCL7	-4.50E+00	1.77E-03	IDO1	-1.11E+00	8.88E-03	PITPNA	-1.06E+00	3.16E-02
CD302	-1.64E+00	1.61E-07	IFFO2	-1.64E+00	3.62E-04	PLA1A	-1.52E+00	2.17E-07
CDC25B	-1.18E+00	2.24E-02	IGF2R	-1.36E+00	4.44E-15	PLAAT2	-3.22E+00	1.40E-05
CFAP70	-1.36E+00	5.63E-03	IGHEP2	-1.59E+00	8.50E-03	PLAAT4	-2.17E+00	3.89E-02
CGNL1	-1.53E+00	4.68E-05	IL12B	-2.33E+00	2.32E-03	PLCL1	-1.27E+00	3.77E-03
CH17-437K3.1	-1.93E+00	2.21E-04	INPP5J	-2.66E+00	6.15E-07	PLSCR4	-2.72E+00	3.54E-02
CH17-472G23.4	-1.42E+00	1.69E-02	INSIG1	-1.07E+00	9.45E-03	POLN	-1.17E+00	3.65E-04
CHI3L2	-1.68E+00	1.99E-02	IRF8	-1.89E+00	2.67E-12	POLR3H	-1.02E+00	3.49E-02
CHRM5	-1.25E+00	4.16E-02	ITGA1	-1.79E+00	6.59E-06	PRDM8	-1.34E+00	3.03E-03
CLC	-2.77E+00	5.18E-03	ITGA10	-1.55E+00	3.38E-05	PRKAR2B	-1.07E+00	7.80E-03
COPG2	-1.11E+00	1.37E-03	ITGA6	-1.29E+00	7.85E-04	PRORSD1P	-1.36E+00	1.50E-02
CPA4	-1.88E+00	2.43E-03	KARS1	-1.01E+00	8.82E-06	PRR5L	-2.68E+00	2.84E-10

Name	log2FC	padj
PXDC1	-1.51E+00	4.50E-13
RASL11B	-4.30E+00	3.52E-02
RASSF4	-1.01E+00	3.76E-03
RBM3	-1.30E+00	3.28E-05
RBM45	-1.03E+00	2.62E-03
RFX3	-1.15E+00	3.88E-04
RGS3	-1.23E+00	1.46E-03
RIC3	-1.55E+00	2.33E-02
RIPK3	-1.07E+00	1.63E-05
RMDN3	-1.29E+00	9.10E-05
RN7SL138P	-1.20E+00	1.39E-02
RN7SL413P	-1.70E+00	2.91E-03
RN7SL735P	-2.90E+00	1.19E-02
RND3	-2.43E+00	1.31E-02
RNF217	-1.02E+00	1.46E-03
RP11-1036E20.7	-3.32E+00	7.79E-08
RP11-1079H9.1	-2.33E+00	8.63E-07
RP11-1148L6.5	-1.22E+00	1.59E-02
RP11-1148L6.8	-1.65E+00	9.90E-04
RP11-1277A3.2	-1.15E+00	6.77E-03
RP11-153124.5	-1.49E+00	2.37E-02
RP11-15E1.5	-1.18E+00	3.75E-02
RP11-168K11.3	-2.87E+00	1.07E-02
RP11-171I2.4	-2.97E+00	1.82E-03
RP11-17E2.2	-1.30E+00	1.34E-03
RP11-184M15.1	-2.11E+00	1.11E-03
RP11-197M22.2	-1.20E+00	1.58E-02
RP11-1C8.7	-2.57E+00	4.42E-02
RP11-211N11.5	-1.62E+00	4.88E-04
RP11-214J9.1	-1.18E+00	7.83E-03
RP11-219O3.2	-2.61E+00	9.60E-04
RP11-21M24.1	-1.27E+00	3.12E-04
RP11-231C14.9	-2.60E+00	3.65E-02
RP11-274B21.10	-1.58E+00	1.66E-02
RP11-27K13.3	-1.98E+00	6.44E-03
RP11-281A20.2	-3.08E+00	2.61E-03
RP11-286E11.1	-1.84E+00	4.40E-02
RP11-295K2.3	-1.45E+00	1.42E-02
RP11-298P3.1	-1.65E+00	3.93E-02
RP11-318M2.2	-1.89E+00	1.14E-02
RP11-337C18.9	-1.25E+00	2.22E-02
RP11-341J3.1	-2.66E+00	3.33E-02
RP11-353N4.1	-1.10E+00	6.75E-08
RP11-353N4.3	-2.86E+00	3.76E-05
RP11-353N4.6	-1.10E+00	9.60E-04
RP11-35G9.3	-1.47E+00	3.27E-02
RP11-380O24.1	-1.85E+00	3.09E-02
RP11-399O19.5	-2.15E+00	3.00E-02
RP11-39K24.4	-1.35E+00	3.61E-04
RP11-39K24.5	-1.41E+00	1.34E-03
RP11-39K24.7	-1.44E+00	2.82E-03
RP11-39K24.9	-1.21E+00	7.83E-03
RP11-39N8.2	-1.94E+00	2.48E-03
RP11-400L8.2	-1.30E+00	3.01E-02
RP11-403I13.5	-1.39E+00	2.01E-02
RP11-436I24.1	-1.43E+00	4.50E-02
RP11-473O4.5	-1.37E+00	5.31E-04
RP11-487I9.2	-1.47E+00	2.50E-04
RP11-495P10.1	-1.41E+00	1.74E-11
RP11-504G3.4	-1.98E+00	4.00E-02
RP11-505E24.2	-1.88E+00	4.48E-04
RP11-509J21.1	-1.49E+00	3.63E-03
RP11-513M16.7	-1.57E+00	3.40E-02
RP11-514F3.5	-4.65E+00	1.82E-03
RP11-520H16.4	-1.89E+00	2.57E-02
RP11-527F13.1	-2.49E+00	4.16E-02
RP11-538P18.2	-3.31E+00	1.42E-02
RP11-542M13.2	-1.31E+00	2.59E-02
RP11-558O12.3	-1.12E+00	3.10E-02
RP11-566D24.2	-1.03E+00	4.33E-02
RP11-588K22.2	-2.90E+00	8.44E-04
RP11-620J15.2	-1.69E+00	3.27E-02
RP11-620J15.4	-1.75E+00	7.05E-03
RP11-629N8.4	-1.90E+00	3.75E-02
RP11-629N8.5	-7.58E+00	1.26E-04
RP11-630D6.5	-2.68E+00	6.73E-05
RP11-631N16.2	-1.06E+00	5.36E-08
RP11-656G20.1	-1.97E+00	2.82E-02

Name	log2FC	padj
RP11-65E22.2	-2.36E+00	1.02E-03
RP11-686D22.3	-1.43E+00	5.97E-04
RP11-686D22.4	-1.77E+00	2.76E-05
RP11-686D22.7	-1.61E+00	2.76E-06
RP11-686D22.8	-1.61E+00	2.49E-06
RP11-716H6.1	-2.07E+00	4.80E-03
RP11-734K23.9	-1.31E+00	1.17E-02
RP11-739N10.1	-1.18E+00	8.06E-04
RP11-752D24.2	-4.02E+00	2.51E-02
RP11-774O3.3	-2.34E+00	2.81E-05
RP11-79H23.2	-1.60E+00	5.49E-05
RP11-79H23.3	-1.81E+00	5.62E-06
RP11-802E16.3	-1.17E+00	3.64E-03
RP11-813C7.1	-2.15E+00	2.38E-02
RP11-848P1.3	-1.63E+00	2.53E-04
RP11-85B7.2	-1.43E+00	4.16E-02
RP11-861A13.3	-1.46E+00	1.29E-02
RP11-861A13.5	-1.40E+00	1.78E-02
RP1-209B5.2	-2.70E+00	3.32E-02
RP4-545C24.1	-1.15E+00	2.67E-02
RP4-641G12.3	-1.85E+00	3.11E-02
RP4-647J21.1	-1.71E+00	6.15E-06
RP4-665N4.8	-1.44E+00	1.24E-02
RP4-791M13.3	-1.89E+00	4.00E-04
RP4-798P15.3	-1.51E+00	2.29E-02
RP5-1037N22.3	-1.33E+00	4.32E-02
RP5-1052I5.2	-3.25E+00	2.16E-02
RP5-1086K13.1	-1.71E+00	2.49E-10
RP5-1142A6.3	-1.07E+00	1.18E-02
RP5-864K19.4	-1.13E+00	2.96E-02
RP5-908D6.3	-2.54E+00	1.16E-02
RP6-206I17.2	-1.08E+00	2.53E-03
RP6-99M1.2	-1.06E+00	1.51E-02
RP6-99M1.3	-1.57E+00	2.69E-02
RSU1	-1.59E+00	8.48E-04
RWDD3	-1.31E+00	3.05E-02
SCFD2	-1.00E+00	3.63E-02
SCG3	-1.63E+00	1.32E-02
SCIN	-3.06E+00	2.74E-06
SCO2	-1.24E+00	1.25E-02
SCX	-1.63E+00	3.63E-02
SECTM1	-1.81E+00	7.05E-03
SEMA3C	-1.98E+00	1.84E-05
SEMA3E	-4.11E+00	2.04E-02
SERPINB1	-1.64E+00	3.95E-12
SERPINB9	-1.93E+00	4.45E-11
SERPINE3	-2.37E+00	2.20E-02
SFRP4	-2.72E+00	2.75E-04
SLC22A1	-1.92E+00	2.30E-02
SLC25A12	-1.41E+00	9.32E-09
SLC26A5	-2.07E+00	2.96E-04
SLC37A3	-1.14E+00	1.28E-02
SLFN12	-1.04E+00	6.52E-06
SNX18P4	-1.35E+00	3.33E-02
SP140L	-1.05E+00	1.33E-02
SPATS2L	-1.35E+00	2.11E-05
SPN	-1.67E+00	1.57E-07
SPRY3	-1.12E+00	6.52E-03
SPTBN5	-2.38E+00	1.99E-07
SRD5A3	-1.09E+00	1.30E-05
STAG3	-1.26E+00	6.82E-04
STK31	-2.33E+00	7.71E-04
STOML1	-1.74E+00	1.61E-08
STS	-1.08E+00	1.20E-02
SULT1B1	-1.69E+00	5.30E-04
SVEP1	-1.21E+00	9.69E-03
TAF7L	-2.40E+00	1.09E-02
TBKBP1	-1.11E+00	6.42E-07
TBX15	-2.43E+00	1.49E-02
TFRC	-1.08E+00	2.48E-02
TICAM2	-1.08E+00	4.85E-10
TIMP3	-2.31E+00	9.96E-04
TM7SF2	-1.00E+00	8.23E-04
TMEM176A	-1.17E+00	1.75E-04
TMEM217	-2.35E+00	1.88E-02
TMEM54	-1.94E+00	4.10E-06
TMEM97	-1.71E+00	5.56E-06
TMTC1	-1.48E+00	2.57E-02

Name	log2FC	padj
TNC	-1.52E+00	2.00E-02
TNF	-2.27E+00	7.68E-03
TNFSF15	-2.86E+00	7.29E-06
TOM1L1	-1.38E+00	3.67E-02
TOMM5	-1.13E+00	1.34E-03
TRANK1	-1.27E+00	7.83E-03
TSPAN13	-1.38E+00	4.63E-02
TTC27	-1.19E+00	4.52E-04
TTC41P	-1.42E+00	9.62E-03
TUBB2A	-1.31E+00	5.73E-03
UBD	-3.77E+00	4.02E-05
VAMP5	-1.57E+00	2.38E-02
VAMP8	-1.01E+00	8.11E-06
VCAM1	-1.85E+00	3.60E-02
VXN	-4.17E+00	8.07E-06
WARS1	-1.83E+00	9.52E-05
WASF3	-1.84E+00	4.49E-02
WDR45	-1.18E+00	3.75E-03
XXbac-BPG116M5.14	-1.15E+00	3.54E-02
XXbac-BPG116M5.16	-1.15E+00	3.54E-02
ZDHHC2	-1.24E+00	7.69E-03
ZNF41	-1.10E+00	8.82E-06

Table S4.

List of the 921 DEG upregulated after LPS stimulation in MDDCs exposed to HTLV-1-infected C91-PL cells compared with MDDC exposed to control Jurkat cells.

Name	log2FC	padj	Name	log2FC	padj	Name	log2FC	padj
AATK	2.88E+00	3.55E-03	ARL4A	1.33E+00	1.07E-06	CDA	2.56E+00	2.57E-02
ABCA12	2.81E+00	3.01E-02	ARL4C	1.94E+00	3.60E-02	CDC42EP4	1.57E+00	1.45E-08
ABCG2	2.11E+00	9.48E-04	ARMCX2	2.00E+00	4.49E-02	CDC42EP5	3.37E+00	9.16E-05
ABHD14A-ACY1	2.50E+00	1.36E-02	ARMT1	1.13E+00	4.72E-02	CDK16	1.00E+00	5.31E-07
ABHD8	1.09E+00	3.52E-07	ARRDC2	1.89E+00	8.02E-11	CDKN2B	1.06E+00	2.03E-02
ABL2	1.35E+00	2.80E-03	ARRDC3	1.94E+00	2.43E-03	CEBPA	1.49E+00	1.16E-03
ABTB1	1.18E+00	1.34E-03	ARRDC4	1.35E+00	1.05E-07	CEBPA-AS1	2.32E+00	8.13E-03
AC004383.4	2.80E+00	3.08E-05	ART4	4.14E+00	1.18E-02	CELSR1	1.36E+00	8.94E-04
AC004837.5	1.04E+00	4.52E-02	ARVCF	1.25E+00	4.68E-04	CEP170B	1.46E+00	1.46E-02
AC005944.2	7.09E+00	3.59E-02	ASIC1	3.45E+00	1.18E-02	CEP43	1.00E+00	1.78E-04
AC007285.7	2.11E+00	7.45E-03	ASTL	2.57E+00	1.28E-04	CEP68	1.66E+00	5.65E-14
AC007620.3	1.80E+01	9.79E-03	ATP13A3	1.04E+00	1.13E-02	CERCAM	1.22E+00	1.31E-02
AC009009.1	2.28E+00	4.71E-02	ATP1B1	1.42E+00	7.85E-04	CERS4	1.06E+00	4.18E-02
AC009133.15	5.02E+00	1.07E-02	ATP6V1B1	4.63E+00	2.59E-02	CFAP57	2.67E+00	3.65E-02
AC010761.9	2.41E+00	1.01E-02	ATP7B	1.51E+00	2.35E-02	CH507-42P11.8	1.99E+00	5.42E-05
AC011747.7	1.77E+00	3.38E-03	ATXN3L	2.37E+00	2.64E-02	CHCHD10	1.27E+00	1.10E-03
AC015987.2	2.29E+01	5.98E-08	AUNIP	1.13E+00	4.73E-02	CHD3	1.06E+00	2.48E-04
AC020922.1	2.12E+00	2.42E-02	AURKA	1.65E+00	8.32E-04	CHL1	5.29E+00	3.48E-03
AC051649.7	3.82E+00	1.09E-02	AVPI1	1.83E+00	4.20E-06	CHMP1B	1.39E+00	9.23E-07
AC068057.2	2.63E+00	3.42E-02	AVPR2	1.48E+00	4.00E-02	CHRD	1.97E+00	1.86E-02
AC068831.15	2.62E+00	3.33E-02	B4GALNT1	2.34E+00	3.73E-04	CHRNE	1.46E+00	2.90E-03
AC069513.4	1.88E+00	2.21E-03	BAMBI	2.59E+00	2.33E-02	CHST2	1.43E+00	1.18E-02
AC074008.4	1.42E+00	1.02E-02	BCAR1	2.69E+00	2.14E-02	CIBAR2	1.81E+00	4.78E-02
AC074289.1	1.38E+00	1.08E-02	BCAT1	1.46E+00	3.62E-03	CITED4	2.49E+00	5.09E-04
AC079922.3	1.97E+00	1.95E-02	BCKDHA	1.21E+00	1.59E-02	CLCF1	1.94E+00	3.04E-06
AC094020.1	1.79E+00	2.01E-02	BCL2L11	1.23E+00	3.41E-03	CLCN4	3.34E+00	5.31E-04
AC096559.1	3.06E+00	3.28E-03	BDKRB2	3.88E+00	7.32E-04	CLCN5	2.49E+00	6.61E-14
AC096670.3	5.28E+00	2.17E-02	BEGAIN	2.19E+00	3.71E-03	CLCN7	1.09E+00	1.76E-06
AC104695.3	1.03E+00	4.54E-02	BEST2	1.54E+00	4.46E-03	CLDN18	5.32E+00	6.19E-08
AC105344.2	1.94E+00	2.79E-02	BICC1	3.72E+00	1.98E-02	CLEC10A	3.12E+00	2.00E-02
AC122129.3	2.05E+00	1.24E-02	BIRC7	7.59E+00	3.66E-04	CLEC4G	2.49E+00	1.43E-02
AC125232.1	1.40E+00	1.79E-03	BLM	2.00E+00	1.66E-02	CLMN	2.26E+00	1.55E-04
AC144831.1	1.84E+00	3.51E-02	BMP1	1.37E+00	3.13E-04	CNMD	1.94E+00	4.47E-02
AC144831.3	1.74E+00	2.74E-02	BMP6	3.94E+00	4.69E-09	COL13A1	3.73E+00	1.92E-02
ACADSB	1.24E+00	3.28E-03	BMP7	5.30E+00	1.17E-04	COL22A1	4.32E+00	4.89E-03
ACSS3	1.74E+00	4.63E-02	BPIFB4	9.12E+00	4.97E-06	COL23A1	1.45E+00	3.78E-04
ACVR2A	1.10E+00	4.19E-05	BTBD3	1.33E+00	4.29E-06	COL27A1	3.51E+00	2.89E-04
ACY1	1.70E+00	1.76E-12	BTNL8	1.88E+00	4.15E-02	COL4A1	7.67E+00	5.62E-06
AD000864.6	2.04E+00	2.76E-05	BX255923.3	2.85E+00	8.56E-05	COL4A2	4.69E+00	1.30E-05
ADAMTSL2	4.39E+00	5.28E-03	C10orf105	2.56E+00	4.63E-02	COL4A6	3.93E+00	2.26E-02
ADCY1	1.84E+00	8.49E-03	C12orf75	1.40E+00	9.57E-03	COL5A1	3.40E+00	2.36E-02
ADGRB3	4.42E+00	2.39E-04	C13ORF42	7.26E+00	8.44E-04	COL6A1	4.54E+00	6.82E-11
ADGRD1	3.70E+00	8.83E-06	C14orf132	2.55E+00	1.02E-02	COL7A1	2.20E+00	3.02E-03
ADM	2.23E+00	1.88E-02	C16orf86	1.64E+00	9.80E-07	CPS1	2.31E+00	4.60E-02
ADM2	3.39E+00	9.24E-04	C17orf107	2.05E+00	3.67E-04	CRACD	2.23E+00	2.88E-03
ADRA2B	3.18E+00	8.82E-03	C17orf58	1.44E+00	4.40E-02	CREM	1.50E+00	2.96E-02
ADSS1	2.70E+00	3.12E-04	C17orf99	2.69E+00	1.29E-03	CRISPLD2	1.68E+00	3.41E-02
AFMID	1.23E+00	3.07E-05	C1orf115	2.69E+00	1.26E-05	CSF3	4.44E+00	8.25E-04
AGO2	1.04E+00	4.59E-06	C2CD4C	4.53E+00	3.66E-02	CST7	1.90E+00	4.01E-02
AHI1	2.97E+00	2.02E-06	C5AR1	3.13E+00	1.66E-04	CTB-178M22.2	9.23E+00	3.60E-07
AKR1C1	2.43E+00	2.17E-06	C5orf34	1.09E+00	2.13E-02	CTB-52I2.4	3.33E+00	4.46E-03
AKR1C2	2.32E+00	4.95E-04	C6orf58	6.16E+00	3.48E-03	CTB-55O6.8	1.21E+00	1.05E-03
AL161626.1	2.13E+00	2.41E-02	C7	3.68E+00	1.83E-02	CTC-339O9.1	2.13E+00	1.56E-02
ALK	2.76E+00	1.17E-03	C7orf5	1.29E+00	1.04E-02	CTC-518B2.12	1.44E+00	1.36E-02
ALOX15	2.55E+00	6.52E-04	C9orf73	1.93E+00	2.24E-04	CTD-2006K23.1	4.87E+00	5.31E-04
ALOX15B	1.34E+00	1.85E-06	CACNA1E	4.23E+00	2.81E-02	CTD-2008A1.2	1.67E+00	1.13E-02
ALS2CL	1.12E+00	4.03E-02	CAMK2N1	2.48E+00	1.13E-02	CTD-2228K2.7	2.07E+00	5.26E-03
AMPD2	1.73E+00	4.56E-04	CAMSAP2	1.18E+00	1.99E-02	CTD-2336O2.1	1.12E+00	5.51E-03
AMZ1	1.89E+00	5.65E-04	CAPN5	2.61E+00	4.91E-04	CTD-2371O3.3	1.01E+00	4.24E-02
ANG	2.18E+00	1.72E-02	CASTOR1	1.00E+00	3.95E-02	CTD-2600O9.2	3.92E+00	4.00E-02
ANKRD16	1.32E+00	1.17E-05	CAV1	4.00E+00	6.77E-05	CTD-2620I22.3	3.12E+00	2.37E-03
ANKRD37	2.56E+00	7.08E-03	CBARP	2.24E+00	3.11E-04	CTD-2630F21.1	1.45E+00	2.88E-02
ANKRD42	1.16E+00	1.87E-04	CBS	3.02E+00	9.80E-04	CTD-2653D5.1	1.40E+00	2.14E-02
ANKRD55	2.88E+00	1.86E-08	CCDC106	1.38E+00	1.37E-04	CTD-3035K23.3	2.27E+00	6.19E-03
ANKRD65	4.13E+00	5.66E-06	CCDC33	4.61E+00	3.80E-02	CTD-3185P2.1	1.14E+00	5.99E-05
ANKRD9	1.25E+00	5.21E-03	CCDC62	2.24E+00	2.96E-02	CTD-3222D19.2	4.34E+00	1.91E-02
AP000343.2	1.86E+00	4.78E-02	CCDC66	1.03E+00	9.06E-03	CTDSP1	1.25E+00	1.51E-03
AP001053.11	1.03E+00	2.86E-02	CCDC68	2.51E+00	4.37E-04	CTH	1.71E+00	3.36E-02
APOBR	1.56E+00	3.15E-02	CCDC85A	3.61E+00	3.04E-02	CTSE	3.84E+00	1.00E-04
AREG	4.71E+00	7.86E-04	CCL1	3.01E+00	8.19E-03	CX3CL1	1.48E+00	1.14E-02
ARFGEF3	2.62E+00	1.09E-04	CCR6	1.74E+00	1.78E-02	CXCL16	1.77E+00	4.10E-03
ARHGAP19-SLIT1	3.86E+00	1.36E-02	CD300E	2.56E+00	3.64E-02	CXCR4	2.73E+00	3.33E-21
ARHGAP39	2.76E+00	1.28E-03	CD300LB	1.98E+00	3.05E-02	CYMP	7.21E+00	1.50E-03
ARHGEF17	2.76E+00	3.11E-06	CD300LG	5.06E+00	1.24E-02	CYP2S1	2.93E+00	1.82E-03
ARL3	1.75E+00	5.00E-09	CD84	1.00E+00	3.61E-04	DAB1	6.14E+00	2.05E-06

Name	log2FC	padj
DAB2IP	3.25E+00	4.18E-03
DBET	2.71E+00	6.17E-05
DBP	1.61E+00	5.20E-03
DDIT3	1.48E+00	1.85E-02
DDIT4	3.58E+00	2.01E-04
DEDD2	1.12E+00	1.75E-04
DENND3	1.20E+00	4.48E-02
DEPDC7	2.38E+00	3.31E-09
DEPTOR	2.09E+00	3.73E-03
DGKI	5.30E+00	8.07E-05
DHRS13	1.29E+00	1.21E-02
DIRAS1	1.77E+00	1.08E-02
DNAI2	1.64E+00	3.32E-02
DOK2	1.78E+00	1.74E-11
DPYSL3	3.93E+00	3.24E-06
DSG2	1.33E+00	1.24E-02
DUSP10	1.26E+00	3.10E-02
DUSP2	2.20E+00	3.74E-06
DUX4	7.28E+00	1.74E-11
DUX4L19	5.89E+00	3.64E-03
DUX4L26	3.11E+00	1.69E-02
E2F7	2.17E+00	3.64E-02
EEF1A2	4.91E+00	1.57E-12
EEIG2	1.59E+00	2.48E-05
EEPD1	1.35E+00	9.82E-03
EGFL7	1.79E+00	4.96E-02
EGR2	1.53E+00	2.33E-02
EIF1B	1.09E+00	6.47E-03
EIF4EBP1	2.36E+00	2.54E-03
ELFN1	1.24E+00	2.90E-02
ENAH	1.24E+00	2.23E-02
ENO2	2.95E+00	1.59E-03
ENOSF1	1.18E+00	2.86E-02
ENV_HTLV1	1.45E+01	4.35E-15
EPB41L3	1.15E+00	2.20E-02
EPB41L4A-AS1	1.04E+00	1.47E-02
EPB41L4B	3.68E+00	2.12E-03
EPHA2	3.62E+00	4.36E-07
EREG	3.57E+00	9.47E-05
ERICD	1.86E+00	1.61E-05
ERVV-1	6.17E+00	8.08E-04
ESR1	2.12E+00	3.16E-02
ETV3L	2.29E+00	5.78E-05
EVA1A	8.63E+00	1.14E-02
EXD3	1.19E+00	6.56E-03
EXTL1	2.65E+00	4.71E-02
FAHD2A	1.51E+00	2.34E-09
FAHD2B	2.03E+00	6.82E-05
FAHD2CP	1.95E+00	8.83E-09
FAM131A	1.29E+00	3.98E-08
FAM13A	1.29E+00	5.98E-03
FAM20C	1.66E+00	9.31E-09
FBLN1	1.87E+00	6.50E-03
FBN2	3.22E+00	6.93E-05
FBP1	2.79E+00	1.18E-02
FBXL16	1.75E+00	3.23E-02
FBXL7	7.43E+00	1.94E-05
FCER2	1.32E+00	3.37E-02
FDXR	1.31E+00	2.96E-02
FEZF2	3.56E+00	3.87E-02
FGF14	7.20E+00	4.09E-03
FHAD1	1.77E+00	1.07E-02
FHIT	1.26E+00	4.34E-03
FKBP14	1.10E+00	3.77E-07
FOSL2	1.68E+00	7.51E-05
FOXD4L1	5.90E+00	5.06E-15
FOXD4L3	7.44E+00	2.23E-06
FOXD4L4	2.35E+00	1.49E-02
FOXD4L6	3.34E+00	1.32E-03
FOXF1	2.62E+00	4.84E-05
FOXO6	4.03E+00	2.18E-02
FOXQ1	4.75E+00	2.76E-06
FRAT2	1.13E+00	3.78E-04
FRMPD2	5.08E+00	1.77E-03
FTCD	5.79E+00	6.16E-03
FXYD2	1.36E+00	1.72E-02
FYN	1.16E+00	2.53E-04
G0S2	1.65E+00	1.57E-02
GABARAPL1	1.81E+00	3.71E-08
GABRG3	2.61E+00	1.09E-02

Name	log2FC	padj
GAG_HTLV1	1.56E+01	8.22E-19
GAS5	1.15E+00	3.96E-03
GATA4	1.02E+01	4.28E-09
GATA6	2.26E+00	1.95E-03
GBA3	4.82E+00	3.39E-02
GDF15	2.65E+00	3.71E-04
GEM	2.27E+00	1.34E-03
GHc-362H12.3	2.06E+00	7.25E-05
GIPC3	2.86E+00	4.52E-10
GLCE	1.61E+00	3.39E-05
GNA12	1.43E+00	1.46E-06
GNA13	1.28E+00	4.68E-05
GNAQ	1.00E+00	1.87E-03
GNG2	1.18E+00	3.29E-04
GNG4	3.41E+00	3.35E-09
GNG7	1.27E+00	3.55E-02
GPAM	1.57E+00	1.04E-02
GPAT3	3.22E+00	1.55E-04
GPCPD1	1.52E+00	3.58E-05
GPR146	2.15E+00	1.20E-04
GPR158	6.70E+00	1.17E-03
GPR176	4.32E+00	1.75E-03
GPR183	1.83E+00	7.07E-11
GPRC5B	5.31E+00	4.00E-02
GRAMD4	1.32E+00	5.49E-05
GRIN2A	8.72E+00	1.35E-13
GRIN3B	1.96E+00	3.66E-03
GS1-600G8.3	2.79E+00	1.19E-04
GUCY2D	3.65E+00	9.46E-05
GXYLT2	1.62E+00	1.02E-02
H1-0	1.45E+00	1.09E-06
H2AC25	1.09E+00	1.30E-02
H2AJ	1.29E+00	5.48E-07
H4C5	1.00E+00	4.89E-03
HABP4	1.25E+00	3.08E-05
HAGHL	1.29E+00	2.16E-02
HAS1	6.54E+00	1.57E-07
HBE1	5.88E+00	2.42E-03
HBEGF	3.27E+00	3.12E-03
HBZ_HTLV-1	1.60E+01	3.77E-27
HCST	1.80E+00	2.99E-02
HES4	1.25E+00	2.19E-02
HES6	1.21E+00	1.42E-02
HEY1	2.65E+00	8.72E-04
HIP1	1.68E+00	4.95E-03
HMG20B	2.42E+00	1.84E-13
HMGNS	2.14E+00	1.58E-04
HNMT	1.39E+00	3.39E-05
HOMER3	1.59E+00	1.48E-06
HOTAIRM1	1.27E+00	3.99E-03
HOXB7	2.70E+00	2.48E-03
HOXB9	1.11E+01	9.52E-11
HR	4.14E+00	3.10E-06
HS6ST1	1.77E+00	1.21E-04
HSD17B14	2.54E+00	4.77E-02
HSF2BP	3.00E+00	4.81E-02
HSF4	3.09E+00	1.33E-08
HSPA4L	2.61E+00	1.70E-02
HSPA6	5.22E+00	4.73E-07
HTRA2	1.37E+00	5.31E-04
ICAM4	2.20E+00	4.81E-04
ICAM5	2.34E+00	4.15E-04
IER5L	1.74E+00	1.86E-02
IFNGR1	1.22E+00	3.35E-05
IFRD1	1.11E+00	2.84E-02
IGSF9	2.05E+00	2.55E-02
IL13	6.01E+00	4.58E-08
IL1A	2.37E+00	1.45E-03
IL1R2	3.22E+00	2.01E-04
IL23A	1.70E+00	7.32E-05
INHBE	3.98E+00	1.84E-04
INPP5A	1.66E+00	3.12E-04
INSM1	1.90E+00	4.97E-02
INSR	1.86E+00	2.86E-08
IRF2BPL	1.61E+00	2.11E-02
IRS2	2.52E+00	9.30E-07
ISL1	6.64E+00	3.93E-03
ITGA7	2.05E+00	4.89E-03
ITGB1P1	7.42E+00	4.73E-03
ITGB2	1.18E+00	4.68E-02

Name	log2FC	padj
ITGBL1	2.80E+00	1.13E-02
JAG2	1.29E+00	3.01E-02
JARID2	1.28E+00	7.48E-03
JCAD	1.86E+00	5.55E-03
JMY	2.64E+00	2.47E-11
JPH4	3.94E+00	5.56E-06
KANK3	1.67E+00	9.65E-04
KBTBD11	2.29E+00	3.54E-05
KCNE5	3.15E+00	2.46E-06
KCNQ1	1.96E+00	9.95E-03
KCNQ2	8.37E+00	4.62E-12
KDM6B	1.43E+00	3.28E-03
KDM7A	1.53E+00	8.99E-04
KIF26A	4.07E+00	2.14E-03
KISS1R	5.12E+00	6.21E-05
KL	2.34E+00	7.65E-03
KLHL24	1.52E+00	8.03E-12
KMT5C	1.64E+00	8.62E-07
KREMEN2	1.59E+00	3.04E-02
KRT17	3.85E+00	4.07E-04
LA16c-390E6.3	1.54E+00	4.15E-02
LA16c-390E6.4	1.60E+00	9.02E-08
LAMA5	1.43E+00	3.70E-05
LARP6	3.04E+00	7.15E-03
LATS2	1.13E+00	2.17E-06
LGALS1	1.09E+00	2.59E-03
LHX2	1.82E+00	3.04E-02
LINC00473	3.35E+00	8.64E-03
LINC00528	1.18E+00	5.79E-03
LINC01127	2.88E+00	3.03E-04
LINC01451	4.60E+00	3.12E-02
LL21NC02-1C16.2	3.00E+00	1.23E-02
LOC440461	2.36E+00	3.02E-03
LOXL3	1.23E+00	4.17E-02
LRIG1	2.42E+00	1.37E-05
LRP3	1.97E+00	3.29E-07
LRP5L	1.31E+00	1.22E-05
LRRC26	7.32E+00	1.65E-05
LRRC32	1.98E+00	1.91E-02
LRRC4B	2.38E+00	5.33E-04
LRRC75B	1.20E+00	2.21E-02
LRRN1	2.25E+00	2.77E-02
LRTM2	4.22E+00	1.05E-02
LYPD3	3.51E+00	4.18E-05
MAB21L1	2.60E+00	3.93E-02
MAFF	1.66E+00	7.31E-03
MAG11	4.32E+00	2.53E-04
MALT1	1.44E+00	2.39E-07
MAMLD1	4.34E+00	3.17E-13
MAN2A2	1.10E+00	1.41E-03
MAP1B	5.20E+00	1.81E-08
MAP1LC3A	1.89E+00	1.92E-04
MAP2K1	1.19E+00	1.48E-08
MAP3K21	1.11E+00	1.74E-02
MARK1	7.87E+00	1.03E-04
MBNL2	2.09E+00	5.64E-06
MCAM	3.29E+00	2.46E-05
MCIDAS	7.47E+00	2.98E-04
MEF2D	1.44E+00	1.45E-08
MEGF9	1.22E+00	1.45E-10
MEIS2	1.99E+00	9.49E-03
METRNL	1.64E+00	3.31E-02
METTL22	1.12E+00	1.24E-02
MEX3B	1.21E+00	3.93E-02
MFAP5	3.04E+00	2.21E-02
MFSD12	1.45E+00	3.10E-05
MICAL2	1.32E+00	1.33E-03
MID1	3.37E+00	5.40E-05
MID1IP1	1.56E+00	3.51E-03
MID2	1.27E+00	4.50E-02
MIR193BHG	1.50E+00	2.58E-02
MIR4669	3.14E+00	3.30E-02
MMEL1	3.20E+00	2.25E-02
MMP15	3.55E+00	4.54E-05
MMP17	1.58E+00	2.55E-02
MRC2	1.27E+00	1.78E-02
MRPL37P1	1.63E+00	3.61E-02
MSX2	6.55E+00	5.63E-03
MTHFD1L	1.26E+00	2.58E-02
MTURN	1.28E+00	2.06E-03

Name	log2FC	padj
MUC13	9.70E+00	2.80E-08
MUC4	3.80E+00	1.48E-04
MUC5AC	4.35E+00	4.61E-02
MYBPC2	4.11E+00	1.26E-02
MYCL	2.61E+00	2.48E-04
MYLIP	1.10E+00	1.09E-04
MYRF	2.49E+00	8.03E-07
NALF2	7.04E+00	3.31E-04
NAT8L	2.08E+00	9.26E-04
NAV2	3.39E+00	2.99E-05
NBEAL1	1.78E+00	7.64E-09
NBEAL2	1.37E+00	1.80E-04
NBL1	1.60E+00	6.21E-07
NCCRP1	2.78E+00	1.11E-02
NCS1	4.03E+00	9.72E-08
NECTIN4	2.39E+00	9.22E-03
NFIL3	1.01E+00	6.79E-03
NGFR	1.83E+00	4.63E-02
NKAIN4	7.49E+00	1.10E-03
NKX6-1	6.03E+00	2.23E-03
NLGN2	1.71E+00	1.62E-02
NLRP1	1.33E+00	3.94E-03
NOL3	1.77E+00	1.92E-03
NOXA1	1.97E+00	6.62E-05
NOXO1	2.47E+00	3.53E-02
NPDC1	1.40E+00	7.46E-03
NPHP3-ACAD11	3.33E+00	3.00E-02
NR1D1	1.76E+00	1.09E-03
NR2F2	4.02E+00	2.14E-02
NR4A1	3.24E+00	1.10E-12
NR4A2	1.85E+00	8.26E-09
NRARP	2.34E+00	2.05E-06
NRROS	1.09E+00	2.59E-02
NRTN	2.37E+00	2.98E-04
NSMF	1.12E+00	6.54E-04
NSUN7	2.56E+00	1.39E-09
NT5DC4	2.62E+00	2.92E-04
NTHL1	1.20E+00	1.69E-02
NUAK2	1.07E+00	4.82E-04
NUDT8	1.56E+00	2.90E-04
ODAD3	4.74E+00	2.28E-03
OGDHL	4.82E+00	8.91E-04
OLR1	1.79E+00	5.41E-03
OPLAH	1.01E+00	1.39E-02
OPN3	1.05E+00	4.14E-05
OPRL1	2.13E+00	2.16E-19
OR51B5	2.28E+00	2.39E-03
OR52B6	3.43E+00	4.59E-04
OSBPL6	1.72E+00	4.61E-02
OVOS	1.25E+00	4.11E-02
OXCT2	3.61E+00	2.35E-02
P3H3	1.89E+00	2.51E-02
PADI2	4.26E+00	1.55E-05
PANX2	1.12E+00	1.61E-05
PAQR7	1.58E+00	3.10E-05
PARD6G-AS1	2.04E+00	3.47E-04
PAX2	7.39E+00	4.46E-04
PCBP4	2.38E+00	4.99E-04
PCK2	1.47E+00	1.63E-02
PCOLCE	1.09E+00	1.48E-02
PDE4A	1.30E+00	1.71E-02
PDGFB	2.24E+00	2.75E-02
PDGFC	1.73E+00	1.11E-03
PDLA2	1.64E+00	2.72E-02
PDLIM4	2.67E+00	1.90E-03
PDX1	6.21E+00	8.90E-05
PDZD5A	5.55E+00	3.85E-02
PDZD7	1.19E+00	3.42E-02
PDZD8	1.35E+00	3.10E-05
PEG10	4.68E+00	2.96E-05
PEG3	5.12E+00	9.34E-07
PELI1	1.35E+00	9.60E-04
PER1	1.69E+00	2.63E-05
PGF	3.17E+00	3.16E-04
PGM5	1.28E+00	1.84E-03
PHF1	1.10E+00	1.60E-06
PHF20L1	1.09E+00	6.63E-04
PHLDA3	1.25E+00	4.68E-05
PI15	8.11E+00	6.46E-11
PIERCE1	1.55E+00	4.65E-02

Name	log2FC	padj
PIF1	2.67E+00	2.94E-02
PIGA	1.34E+00	6.06E-04
PIWIL1	5.79E+00	1.19E-05
PIWIL2	3.21E+00	4.03E-04
PKD1P1	1.09E+00	1.95E-03
PKP2	3.06E+00	8.13E-04
PLA2G2F	9.19E+00	7.56E-04
PLAT	2.85E+00	1.20E-13
PLAUR	2.16E+00	3.21E-02
PLCH2	1.98E+00	7.59E-03
PLD6	1.36E+00	1.64E-03
PLEKHA5	1.56E+00	2.19E-03
PLEKHA8	1.77E+00	3.63E-36
PLEKHH3	1.55E+00	1.93E-02
PLXND1	1.43E+00	8.42E-03
PMP22	2.38E+00	1.69E-05
POL_HTLV1	1.63E+01	2.21E-20
POPDC3	6.24E+00	1.42E-03
PPP1R14C	4.27E+00	2.63E-04
PPP1R3C	4.84E+00	4.96E-02
PPP1R3G	1.89E+00	3.82E-02
PPP2R2C	3.93E+00	6.21E-05
PRDM1	1.28E+00	1.37E-09
PRODH	1.80E+00	3.64E-03
PRR7	2.76E+00	8.56E-06
PRRX1	2.91E+00	1.29E-02
PRSS51	2.82E+00	3.54E-02
PRXL2B	1.51E+00	1.21E-02
PTGER3	3.35E+00	8.28E-04
PTGS2	2.80E+00	1.78E-02
PTP4A3	1.33E+00	1.59E-02
PTPN13	3.18E+00	1.59E-03
PTPRK	1.61E+00	6.42E-03
PTPRT	7.19E+00	2.03E-03
PYCR1	2.88E+00	7.87E-03
QPCTL	1.33E+00	2.70E-04
RAB20	2.00E+00	2.30E-02
RAB3A	3.35E+00	1.60E-06
RANBP3L	4.09E+00	3.29E-03
RAPGEF5	2.18E+00	2.92E-04
RARA	1.53E+00	3.30E-02
RASAL1	4.34E+00	1.91E-06
RASGRP4	2.12E+00	1.13E-03
RASSF10	9.10E+00	2.62E-07
RASSF9	2.19E+00	2.35E-02
RCN3	3.36E+00	1.24E-03
REM1	4.13E+00	9.65E-04
REM2	1.42E+00	4.99E-02
REPS2	1.08E+00	8.63E-04
REV3L	1.11E+00	4.16E-02
RGL3	3.32E+00	6.31E-03
RGPD5	1.03E+00	2.63E-03
RGS1	1.29E+00	2.86E-02
RGS9	2.59E+00	4.91E-05
RHCG	1.98E+00	6.59E-06
RHO	6.86E+00	1.26E-04
RHOB	1.02E+00	9.80E-04
RHOU	2.04E+00	1.18E-02
RIN3	1.85E+00	2.54E-02
RMND1	1.14E+00	2.71E-02
RMND5A	1.26E+00	1.07E-07
RN7SL67P	1.79E+00	1.48E-02
RNA5SP37	4.43E+00	1.56E-02
RNASE4	2.17E+00	6.79E-04
RNASE6	2.30E+00	1.41E-02
RNF208	2.51E+00	3.55E-12
RNF39	2.44E+00	3.02E-03
ROCK1P1	4.36E+00	1.59E-04
RP11-102N12.3	1.77E+00	1.41E-03
RP11-1089B7.1	4.75E+00	1.08E-02
RP11-1100L3.8	3.32E+00	7.88E-03
RP11-118E18.4	2.06E+00	4.17E-02
RP11-1212A22.1	1.45E+00	2.75E-11
RP11-125B21.2	2.77E+00	1.11E-02
RP11-134F2.8	5.12E+00	3.21E-02
RP11-134N1.2	3.74E+00	7.05E-04
RP11-134P9.3	4.49E+00	4.18E-03
RP11-143M1.3	3.42E+00	1.05E-03
RP11-143M1.4	2.41E+00	4.30E-06
RP11-163O17.1	1.09E+00	8.72E-07

Name	log2FC	padj
RP11-16N10.2	1.00E+00	4.85E-04
RP11-177H13.2	1.40E+00	3.63E-02
RP11-178C10.2	2.07E+00	3.03E-02
RP11-20B24.4	3.77E+00	8.97E-04
RP11-20I23.10	1.18E+00	4.26E-02
RP11-213H15.3	3.08E+00	3.29E-03
RP11-217B7.2	3.32E+00	4.63E-02
RP11-219E7.1	3.42E+00	2.94E-02
RP11-25K21.1	6.61E+00	5.41E-03
RP11-295G20.2	1.24E+00	9.17E-03
RP11-299H22.3	8.39E+00	1.07E-04
RP11-299H22.5	1.99E+00	6.56E-03
RP11-299L17.3	7.10E+00	4.58E-03
RP11-304L19.4	1.83E+00	9.20E-03
RP11-314B1.2	3.62E+00	4.73E-03
RP11-321F6.2	1.25E+00	4.21E-02
RP11-324I22.3	2.11E+00	3.97E-02
RP11-363G2.5	1.33E+00	3.45E-02
RP11-363K21.1	2.31E+00	3.01E-04
RP11-367F23.2	3.32E+00	4.33E-02
RP11-378A13.2	3.47E+00	1.25E-05
RP11-393I2.4	1.64E+00	1.23E-05
RP11-395L14.3	2.55E+00	9.23E-03
RP11-415I12.2	6.63E+00	1.44E-04
RP11-417L19.5	1.04E+00	2.24E-02
RP11-43A14.1	1.27E+00	2.09E-02
RP11-443B7.2	4.68E+00	1.41E-02
RP11-449P15.1	3.24E+00	4.46E-06
RP11-457D2.3	5.86E+00	7.53E-04
RP11-459E5.1	7.57E+00	1.85E-03
RP11-45M22.5	1.64E+00	4.25E-02
RP11-461C13.1	2.49E+00	3.84E-02
RP11-465B22.3	1.63E+00	6.45E-05
RP11-465L10.10	2.16E+00	2.60E-03
RP11-467L20.10	6.54E+00	1.20E-04
RP11-46C20.1	3.37E+00	2.21E-03
RP11-474D1.3	3.60E+00	4.63E-04
RP11-482H16.1	6.41E+00	1.95E-03
RP11-48F14.2	7.49E+00	4.32E-03
RP11-490N5.3	2.50E+00	2.18E-02
RP11-517H2.6	1.51E+00	8.02E-04
RP11-517H2.7	1.98E+00	2.15E-02
RP11-525K10.3	2.54E+00	1.92E-02
RP11-52J3.2	1.66E+00	3.05E-04
RP11-553L6.2	2.29E+00	5.68E-03
RP11-554A11.10	6.27E+00	2.51E-08
RP11-556O5.3	1.04E+00	3.60E-02
RP11-557H15.2	2.49E+00	1.05E-06
RP11-55J15.1	2.28E+00	4.96E-02
RP11-561O23.5	2.90E+00	2.41E-06
RP11-561O23.7	3.36E+00	7.61E-04
RP11-561O23.9	1.94E+00	1.95E-02
RP11-563J2.2	2.08E+00	4.15E-03
RP11-563J2.3	2.08E+00	1.27E-03
RP11-564D11.3	2.03E+00	4.44E-02
RP11-5A19.5	1.93E+00	1.17E-04
RP11-611D20.2	3.21E+00	3.02E-02
RP11-661A12.9	6.16E+00	1.68E-04
RP11-666A8.13	2.38E+00	5.92E-05
RP11-666A8.9	4.50E+00	1.74E-02
RP11-672A2.5	2.84E+00	3.47E-04
RP11-672A2.6	4.12E+00	1.93E-03
RP11-694I15.7	1.57E+00	1.18E-02
RP11-701H24.6	1.24E+00	1.11E-02
RP11-709D24.8	1.53E+00	2.85E-02
RP11-756J15.2	3.26E+00	3.11E-04
RP11-766F14.2	4.83E+00	1.39E-04
RP11-78A19.3	2.02E+00	2.92E-03
RP11-7F17.7	5.77E+00	1.08E-02
RP11-800A3.7	4.57E+00	9.46E-05
RP11-830F9.6	1.75E+00	2.33E-02
RP11-830F9.7	2.10E+00	2.47E-02
RP11-832A4.5	1.61E+00	1.16E-02
RP11-83N9.5	2.68E+00	4.27E-02
RP11-862L9.2	1.96E+00	9.20E-05
RP11-875O11.3	2.68E+00	1.07E-02
RP11-93B14.6	2.44E+00	4.07E-02
RP11-93H24.3	1.96E+00	1.69E-02
RP11-95P2.1	1.72E+00	6.31E-09
RP11-981G7.6	2.69E+00	1.08E-02

Name	log2FC	padj
RP11-982M15.5	1.26E+00	2.83E-03
RP1-21O18.3	1.75E+00	2.72E-02
RP1-300G12.2	3.33E+00	1.95E-04
RP13-122B23.12	2.01E+00	3.78E-02
RP13-25N22.1	1.30E+00	3.03E-02
RP13-582O9.5	1.07E+00	2.97E-02
RP13-685P2.5	1.35E+00	2.21E-02
RP1-38C16.3	3.14E+00	1.91E-03
RP1-80N2.2	2.01E+00	2.32E-02
RP3-395M20.7	1.93E+00	2.83E-03
RP3-395M20.8	1.33E+00	1.75E-02
RP3-395M20.9	1.60E+00	8.16E-03
RP3-412A9.11	1.12E+00	3.89E-02
RP3-465N24.8	1.75E+00	4.63E-02
RP4-530I15.9	1.09E+00	8.35E-03
RP4-639F20.1	1.98E+00	2.44E-02
RP4-639I15.3	2.17E+00	3.11E-04
RP4-657E11.10	4.33E+00	3.16E-02
RP5-1022I14.1	1.23E+00	9.79E-03
RP5-848E13.5	1.91E+00	6.79E-03
RP5-858L17.1	1.14E+00	2.69E-02
RPL22L1	1.80E+00	1.76E-03
RPS6KA6	1.56E+00	1.34E-03
RRM2B	1.14E+00	3.60E-04
RTN4RL2	1.65E+00	8.82E-03
XRRA	1.68E+00	5.88E-04
SACS	1.56E+00	3.99E-06
SALL4	1.46E+00	1.20E-02
SCARB1	1.28E+00	1.42E-02
SCART1	1.34E+00	2.74E-02
SCRT2	4.80E+00	1.01E-02
SDC2	2.61E+00	7.35E-06
SEMA4C	1.22E+00	1.11E-02
SEPTIN3	1.69E+00	2.41E-02
SERINC2	1.78E+00	3.58E-07
SERINC5	1.14E+00	4.24E-02
SERPINE1	4.21E+00	3.95E-03
SERPINF2	2.05E+00	3.83E-03
SERTAD2	1.30E+00	6.94E-05
SESN2	1.82E+00	1.37E-02
SFXN3	1.01E+00	2.77E-03
SFXN4	1.06E+00	3.41E-02
SGK1	2.16E+00	1.17E-06
SH3RF2	6.07E+00	9.28E-07
SH3RF3	2.89E+00	5.11E-03
SH3TC1	1.02E+00	6.94E-03
SHB	1.59E+00	1.46E-04
SHF	2.15E+00	5.68E-05
SIGLEC18P	2.26E+00	4.72E-02
SIGLEC7	2.53E+00	4.84E-04
SIK1	2.06E+00	2.91E-02
SIX4	2.42E+00	5.38E-04
SIX5	1.40E+00	9.62E-03
SLAMF9	3.60E+00	1.11E-02
SLC11A1	1.96E+00	4.44E-02
SLC12A8	1.42E+00	2.29E-02
SLC16A10	2.73E+00	1.03E-02
SLC16A6	2.60E+00	3.39E-03
SLC19A2	2.35E+00	2.98E-04
SLC20A1	1.16E+00	1.59E-03
SLC22A31	3.51E+00	4.10E-03
SLC25A29	1.73E+00	1.14E-08
SLC27A6	5.48E+00	1.46E-02
SLC29A1	1.80E+00	1.77E-03
SLC2A3	3.86E+00	3.59E-03
SLC2A4	1.52E+00	2.58E-02
SLC39A14	2.79E+00	3.65E-03
SLC3A2	1.04E+00	1.17E-02
SLC6A15	7.62E+00	1.26E-03
SLC6A4	1.96E+00	4.84E-04
SLC9A3	1.22E+00	8.82E-03
SLCO1B3	9.53E+00	7.97E-10
SLCO4A1	3.19E+00	4.07E-04
SMIM16	1.54E+00	7.33E-04
SMIM35	1.38E+00	8.91E-03
SMOX	1.85E+00	5.36E-03
SMPDL3A	2.60E+00	3.91E-04
SNAI1	2.61E+00	3.57E-03
SNAP25	7.79E+00	2.26E-16

Name	log2FC	padj
SNHG16	1.27E+00	4.15E-02
SNHG7	1.03E+00	3.21E-02
SNHG8	1.10E+00	5.41E-03
SNRPN	1.31E+00	1.60E-06
SNX8	1.10E+00	3.59E-02
SOBP	2.72E+00	2.54E-03
SORBS1	1.25E+00	3.24E-02
SORCS1	1.68E+00	2.08E-03
SORCS2	4.99E+00	2.68E-03
SORD	1.68E+00	2.28E-04
SPACA6	1.66E+00	3.35E-03
SPATC1	1.67E+00	3.25E-02
SPIC	7.92E+00	1.35E-04
SPINK5	5.24E+00	1.54E-02
SPP1	1.25E+00	3.75E-02
SRCIN1	1.61E+00	3.66E-02
ST6GALNAC2	3.68E+00	8.80E-05
STARD10	1.43E+00	6.23E-03
STEAP1B	1.73E+00	3.49E-03
STK32A	5.29E+00	2.11E-08
STPG3	2.35E+00	1.02E-02
STRA6	5.18E+00	7.16E-06
SUFU	1.11E+00	2.95E-02
SUN1	1.43E+00	1.38E-07
SUSD4	5.08E+00	5.42E-03
SV2B	2.00E+00	3.15E-02
SYNGAP1	1.66E+00	7.69E-03
SYNM	1.70E+00	1.95E-02
SYT12	2.75E+00	3.71E-04
TAMALIN	2.93E+00	1.32E-07
TAX_REX_HTLV1	9.98E+00	1.17E-35
TBC1D15	1.09E+00	1.90E-05
TBC1D9	1.35E+00	1.76E-02
TBX18	5.97E+00	1.06E-03
TBX20	8.00E+00	3.60E-05
TCF15	5.99E+00	7.09E-06
TCFL5	1.09E+00	2.24E-02
TCP11L2	1.17E+00	7.12E-04
TEAD1	2.18E+00	6.05E-03
TEKT4P2	1.31E+00	1.77E-03
TEKTIP1	1.35E+00	1.08E-02
TENM3	9.08E+00	8.40E-07
TFDP2	1.35E+00	5.94E-03
TGFB2	7.62E+00	2.05E-06
THAP2	1.35E+00	3.39E-05
THBD	3.00E+00	7.09E-03
THRA	1.81E+00	9.46E-05
THSD7B	8.11E+00	2.56E-04
TK1	1.22E+00	1.52E-03
TLCD3A	1.69E+00	2.40E-02
TLE6	3.17E+00	3.46E-02
TMEM158	1.57E+00	2.05E-03
TMEM191C	1.54E+00	7.69E-03
TMEM231	1.01E+00	1.86E-02
TMEM238	1.60E+00	6.94E-03
TMEM35A	3.73E+00	1.90E-03
TMEM51-AS1	2.22E+00	3.23E-03
TMEM63C	3.31E+00	1.35E-06
TMEM71	2.44E+00	1.85E-03
TMEM88	2.25E+00	4.25E-03
TMEM91	1.34E+00	8.00E-03
TMPRSS6	2.70E+00	6.79E-05
TNFRSF10C	2.20E+00	1.86E-02
TNFRSF18	2.21E+00	3.29E-04
TNFRSF1B	1.45E+00	8.35E-05
TNFRSF8	2.48E+00	1.34E-02
TNFSF9	2.43E+00	1.17E-05
TNNT3	1.92E+00	9.91E-03
TNS1	1.61E+00	1.66E-02
TOB1	1.20E+00	2.75E-05
TOM1	1.10E+00	2.94E-02
TOX3	6.92E+00	2.49E-10
TPM2	2.08E+00	6.19E-03
TRAF4	1.24E+00	1.46E-06
TREM1	2.11E+00	4.08E-03
TRGC1	2.03E+00	4.76E-02
TRGC2	2.35E+00	2.62E-02
TRGJP2	2.60E+00	4.85E-02
TRIM6	1.35E+00	3.36E-02

Name	log2FC	padj
TRIM9	1.96E+00	4.67E-02
TRMT2B	1.63E+00	5.10E-03
TRPC1	2.12E+00	2.03E-02
TSPAN18	2.45E+00	3.34E-04
TSPAN2	2.50E+00	2.39E-03
TSPAN4	1.42E+00	3.10E-02
TSPAN8	1.02E+01	4.98E-03
TSPYL2	1.27E+00	4.27E-04
TUSC3	5.75E+00	6.54E-10
TXLNB	2.65E+00	1.99E-03
TYSND1	1.02E+00	2.01E-02
U91319.1	2.10E+00	6.75E-05
UBAC2	1.05E+00	7.11E-03
UBALD1	1.07E+00	2.54E-02
UBTD1	1.20E+00	3.17E-04
UCN	1.64E+00	3.11E-02
ULK1	1.21E+00	2.48E-03
UPP1	1.33E+00	1.47E-06
VEGFA	1.64E+00	1.47E-03
VLDLR	1.88E+00	3.13E-02
VMO1	2.43E+00	6.93E-03
VSIR	1.54E+00	1.70E-05
WBP1	1.06E+00	1.10E-09
WLS	3.44E+00	1.85E-05
WWC3	1.01E+00	2.85E-03
XKR3	4.60E+00	3.12E-02
XYLT2	1.64E+00	6.35E-06
YPEL2	1.17E+00	2.60E-03
YPEL3	1.11E+00	2.91E-02
YPEL4	2.19E+00	1.56E-04
ZC3H6	1.22E+00	5.61E-09
ZCCHC24	1.27E+00	1.78E-03
ZFP69	1.20E+00	7.12E-04
ZFYVE16	1.19E+00	1.03E-02
ZGLP1	1.92E+00	8.35E-03
ZHX2	1.17E+00	1.95E-03
ZHX3	2.16E+00	5.64E-07
ZMYND15	2.12E+00	1.11E-02
ZNF221	1.03E+00	3.11E-02
ZNF222	1.67E+00	1.79E-06
ZNF260	1.59E+00	3.55E-09
ZNF30	1.90E+00	1.71E-02
ZNF331	2.40E+00	3.76E-05
ZNF385A	1.29E+00	1.26E-02
ZNF423	5.44E+00	1.98E-02
ZNF467	1.26E+00	2.35E-02
ZNF503	1.44E+00	4.26E-02
ZNF541	4.83E+00	2.70E-04
ZNF555	1.08E+00	7.11E-03
ZNF563	1.44E+00	2.09E-03
ZNF749	1.63E+00	1.30E-03
ZNG1B	1.04E+00	1.90E-26
ZNG1C	1.72E+00	5.12E-06
ZNG1E	1.15E+00	3.87E-02
ZNG1F	1.47E+00	2.74E-06
ZP2	2.96E+00	1.32E-02
ZSCAN18	1.18E+00	6.25E-03
ZSWIM4	1.25E+00	6.05E-03

References

1. Bangham, C. R. M. Human T Cell Leukemia Virus Type 1: Persistence and Pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 36, 43–71 (2018).
2. Gordon, C. A. et al. Chapter Three - HTLV-I and Strongyloides in Australia: The worm lurking beneath. in *Advances in Parasitology* (eds. Rollinson, D. & Stothard, J. R.) vol. 111 119–201 (Academic Press, 2021).
3. Haziot, M. E. et al. Detection of clinical and neurological signs in apparently asymptomatic HTLV-1 infected carriers: Association with high proviral load. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 13, e0006967 (2019).
4. Kagdi, H., Demontis, M. A., Ramos, J. C. & Taylor, G. P. Switching and loss of cellular cytokine producing capacity characterize in vivo viral infection and malignant transformation in human T-lymphotropic virus type 1 infection. *PLoS Pathog.* 14, (2018).
5. Paquin-Proulx, D. et al. MAIT cells are reduced in frequency and functionally impaired in human T lymphotropic virus type 1 infection: Potential clinical implications. *PloS One* 12, e0175345 (2017).
6. de Castro-Amarante, M. F. et al. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Infection of the Three Monocyte Subsets Contributes to Viral Burden in Humans. *J Virol* 90, 2195–207 (2015).
7. Kannagi, M., Hasegawa, A., Takamori, A., Kinpara, S. & Utsunomiya, A. The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Front Microbiol* 3, 323 (2012).
8. Rescigno, M. Dendritic cell functions: Learning from microbial evasion strategies. *Semin. Immunol.* 27, 119–124 (2015).
9. Nascimento, C. R. et al. Monocytes from HTLV-1-infected patients are unable to fully mature into dendritic cells. *Blood* 117, 489–499 (2011).
10. Makino, M., Shimokubo, S., Wakamatsu, S. I., Izumo, S. & Baba, M. The role of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected dendritic cells in the development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Virol* 73, 4575–81 (1999).
11. Makino, M., Wakamatsu, S., Shimokubo, S., Arima, N. & Baba, M. Production of Functionally Deficient Dendritic Cells from HTLV-I-Infected Monocytes: Implications for the Dendritic Cell Defect in Adult T Cell Leukemia. *Virology* 274, 140–148 (2000).
12. Jones, K. S., Petrow-Sadowski, C., Huang, Y. K., Bertolette, D. C. & Ruscetti, F. W. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4(+) T cells. *Nat Med* 14, 429–36 (2008).
13. Alais, S., Mahieux, R. & Dutartre, H. Viral Source-Independent High Susceptibility of Dendritic Cells to Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection Compared to That of T Lymphocytes. *J Virol* 89, 10580–90 (2015).
14. Rizkallah, G. et al. Dendritic cell maturation, but not type I interferon exposure, restricts infection by HTLV-1, and viral transmission to T-cells. *PLoS Pathog* 13, e1006353 (2017).
15. Valeri, V. et al. Requirement of the human T-cell leukemia virus p12 and p30 products for infectivity of human dendritic cells and macaques but not rabbits. *Blood* 116, 3809–3817 (2010).

16. Galli, V. et al. Essential Role of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 orf-I in Lethal Proliferation of CD4+ Cells in Humanized Mice. *J. Virol.* 93, (2019).
17. Rahman, S. et al. Murine FLT3 ligand-derived dendritic cell-mediated early immune responses are critical to controlling cell-free human T cell leukemia virus type 1 infection. *J Immunol* 186, 390–402 (2011).
18. Azakami, K. et al. Severe loss of invariant NKT cells exhibiting anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. *Blood* 114, 3208–15 (2009).
19. Kulkarni, A. et al. Glucose Metabolism and Oxygen Availability Govern Reactivation of the Latent Human Retrovirus HTLV-1. *Cell Chem. Biol.* 24, 1377-1387.e3 (2017).
20. Miura, M. et al. Kinetics of HTLV-1 reactivation from latency quantified by single-molecule RNA FISH and stochastic modelling. *PLoS Pathog.* 15, (2019).
21. Furuta, R. et al. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. *PLoS Pathog* 13, e1006722 (2017).
22. Yasunaga, J. et al. Hematopoietic Stem Cell Infected with HTLV-1 Functions As a Viral Reservoir In Vivo. *Blood* 128, 1343–1343 (2016).
23. Laydon, D. J., Sunkara, V., Boelen, L., Bangham, C. R. M. & Asquith, B. The relative contributions of infectious and mitotic spread to HTLV-1 persistence. *PLoS Comput. Biol.* 16, e1007470 (2020).
24. Morozov, V. A. & Weiss, R. A. Two types of HTLV-1 particles are released from MT-2 cells. *Virology* 255, 279–284 (1999).
25. Bunn Jr., P. A. & Foss, F. M. T-Cell lymphoma cell lines (HUT102 and HUT78) established at the National Cancer Institute: History and importance to understanding the biology, clinical features, and therapy of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) and adult T-cell leukemia-lymphomas (ATLL). *J. Cell. Biochem.* 63, 12–23 (1996).
26. Bhat, N. K., Adachi, Y., Samuel, K. P. & Derse, D. HTLV-1 gene expression by defective proviruses in an infected T-cell line. *Virology* 196, 15–24 (1993).
27. Uzé, G. et al. Domains of interaction between alpha interferon and its receptor components. *J. Mol. Biol.* 243, 245–257 (1994).
28. Schmieder, R. & Edwards, R. Quality control and preprocessing of metagenomic datasets. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 27, 863–864 (2011).
29. Bray, N. L., Pimentel, H., Melsted, P. & Pachter, L. Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification. *Nat. Biotechnol.* 34, 525–527 (2016).
30. Love, M. I., Huber, W. & Anders, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 15, 550 (2014).
31. Huang, D. W., Sherman, B. T. & Lempicki, R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat. Protoc.* 4, 44–57 (2009).
32. Sherman, B. T. et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 50, W216-221 (2022).
33. Chauhan, S. et al. Japanese Encephalitis Virus Infected Human Monocyte-Derived Dendritic Cells Activate a Transcriptional Network Leading to an Antiviral Inflammatory Response. *Front. Immunol.* 12, 638694 (2021).

34. van Megen, K. M. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces stable and reproducible therapeutic tolerogenic dendritic cells with specific epigenetic modifications. *Cytotherapy* 23, 242–255 (2021).
35. Navarro-Barriuso, J. et al. Vitamin D3-Induced Tolerogenic Dendritic Cells Modulate the Transcriptomic Profile of T CD4+ Cells Towards a Functional Hyporesponsiveness. *Front. Immunol.* 11, 599623 (2021).
36. Millen, S. et al. Collagen IV (COL4A1, COL4A2), a Component of the Viral Biofilm, Is Induced by the HTLV-1 Oncoprotein Tax and Impacts Virus Transmission. *Front. Microbiol.* 10, (2019).
37. Pinto, D. O. et al. HTLV-1 Extracellular Vesicles Promote Cell-to-Cell Contact. *Front. Microbiol.* 10, (2019).
38. Pinto, D. O. et al. Extracellular vesicles from HTLV-1 infected cells modulate target cells and viral spread. *Retrovirology* 18, (2021).
39. Pais-Correia, A. M. et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med* 16, 83–9 (2010).
40. Mori, N. et al. Interleukin-10 gene expression in adult T-cell leukemia. *Blood* 88, 1035–1045 (1996).
41. Scheib, N. et al. The Dendritic Cell Dilemma in the Skin: Between Tolerance and Immunity. *Front. Immunol.* 13, 929000 (2022).

II. Résultats complémentaires

L'ensemble de nos résultats suggère que l'exposition à HTLV-1 dérégule spécifiquement certaines voies de signalisation des MDDC, induisant *in fine* un état de tolérance. Nous avons par la suite souhaité compléter ces résultats par plusieurs approches pour l'instant préliminaires dont je vais à présent décrire les résultats principaux. Nous discuterons dans un premier temps de l'optimisation d'un système de transduction des MDDC dans le but de pouvoir à terme déterminer les mécanismes moléculaires sous-tendant le phénotype de tolérance des MDDC exposées à HTLV-1. Nous présenterons également les résultats préliminaires de l'utilisation de ce système pour étudier les modifications du mécanisme de l'autophagie induites par HTLV-1 dans les MDDC. Enfin, nous nous sommes demandé si le phénotype observé en MDDC pouvait être reproduit dans d'autres sous-populations de DC, et nous discuterons pour cela de résultats préliminaires obtenus en cDC.

A. Optimisation de la transduction par Tax de cellules dendritiques dérivées de monocytes et application à l'étude du flux autophagique

1. Introduction

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés au décryptage du mécanisme d'autophagie dans les MDDC exposées à HTLV-1. En effet, nous avons pu voir que l'autophagie, en plus de son rôle dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, fait également partie des mécanismes de défense cellulaire à l'infection et permet l'élimination de pathogènes intracellulaires. La dégradation de ces pathogènes par le procédé d'autophagie permet également la génération d'antigènes qui pourront être apprêtés sur des molécules de CMH pour leur présentation aux lymphocytes T (Crotzer & Blum, 2009). Enfin, l'autophagie interagit étroitement avec la signalisation TLR, et est modulée directement suite à l'engagement de ces récepteurs (Ghislat & Lawrence, 2018). Ainsi, une stimulation via TLR4 inhiberait l'autophagie (Terawaki et al., 2015). Le mécanisme d'autophagie est donc un procédé capital pour les cellules présentatrices d'antigènes, et son détournement au cours de l'infection par HTLV-1 des cellules dendritiques pourrait ainsi participer aux modifications observées du système immunitaire.

L'autophagie se décompose en trois grandes étapes que nous allons décrire brièvement ici et qui sont présentées en **Figure 34** (pour revue voir Parzych & Klionsky, 2014) :

- L'étape d'initiation est la formation d'une double membrane isolée appelée phagophore qui sert d'amorce pour la suite du procédé. Le phagophore est recouvert du complexe de protéines ATG (Relatives à l'autophagie, ou *Autophagy-related*) ainsi que de la protéine LC3 sous sa forme LC3-II lipidée.
- L'étape d'élongation consiste en l'expansion et la courbure du phagophore jusqu'à sa fermeture, capturant à l'intérieur de la vésicule ainsi formée le substrat à dégrader. Cette portion de cytoplasme à dégrader est souvent appelée cargo autophagique. La vésicule ainsi formée est appelée autophagosome et mesure environ de 0,5 à 1,5 μm chez les mammifères.
- L'étape de maturation se caractérise par la fusion de l'autophagosome avec un lysosome contenant notamment des enzymes lytiques, permettant de dégrader le substrat. Les composants de l'autophagosome sont alors recyclés, en particulier LC3-II qui est délipidé et retrouve sa forme LC3-I. L'autophagie est donc un procédé plastique et dynamique.

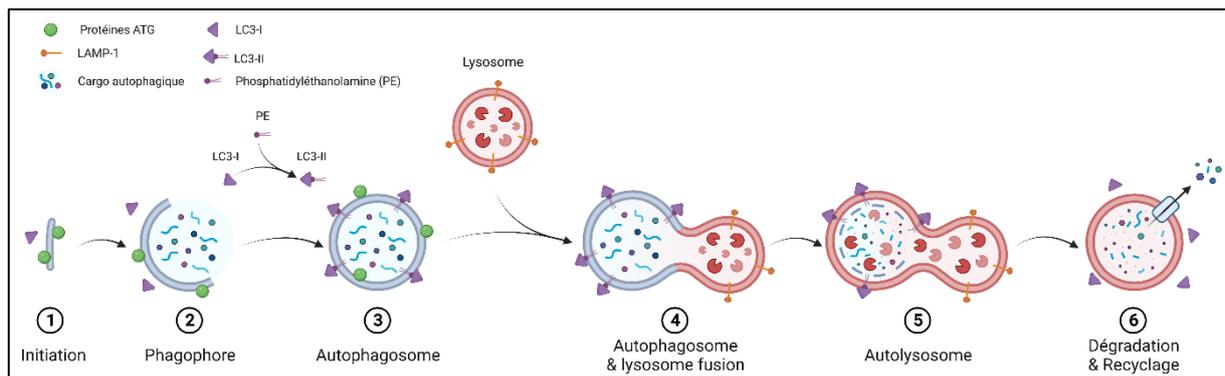


Figure 34. Description du mécanisme d'autophagie.

Le phagophore est une structure à double membrane se formant dans le cytoplasme et s'associant aux protéines ATG. Le phagophore subit ensuite une étape d'élongation associée à sa courbure permettant la formation d'une vésicule appelée autophagosome et contenant la portion de cytoplasme à dégrader. LC3-II, formé par association de LC3-I au phospholipide PE, est incorporé à la membrane de l'autophagosome tandis que le complexe protéique ATG se détache au moment de la fermeture de l'autophagosome. L'autophagosome fusionne ensuite avec un lysosome permettant la dégradation de leur contenu. Les différents composants de l'autophagosome sont ensuite recyclés, permettant leur réutilisation.

Les modifications de l'autophagie induites par HTLV-1 ont été pour l'instant peu étudiées. Une étude a démontré que l'infection par HTLV-1 entraînait l'assemblage et l'accumulation d'autophagosomes dans les lymphocytes T (Ren et al., 2015). De plus, dans les lignées infectées par HTLV-1, Tax activerait l'autophagie en interagissant notamment avec la protéine

autophagique Beclin-1, en réduisant la fusion entre autophagosomes et lysosomes, et enfin en activant la voie NF- κ B (Wang et al., 2014, pour revue voir Ducasa et al., 2021). D'autre part, plusieurs travaux de l'équipe ont montré que Tax interagissait avec des récepteurs de l'autophagie sélective de la famille SQTSM-1/p62 (Sequestosome 1) appelés aussi SLR (Récepteurs de l'autophagie sélective, ou *Selective Autophagy Receptors*) (Journo et al., 2009; Schwob et al., 2019), ce qui confirme que Tax pourrait manipuler le mécanisme de l'autophagie. Cependant, ces différents résultats ont été réalisés en lignées T CD4+, et il n'existe pour l'instant pas d'étude de l'autophagie dans les DC infectées par HTLV-1.

Nous avons montré précédemment que le phénotype de défaut de réponse des MDDC exposées à HTLV-1 ne dépendait pas de la présence de particules virales. Nous avons donc envisagé l'implication de protéines virales pouvant être transférées directement des cellules infectées par HTLV-1 aux MDDC par des exosomes (Y. Kim et al., 2021; Pinto et al., 2019). Nous nous sommes particulièrement intéressés à la protéine Tax, qui pourrait interférer à la fois avec l'autophagie et avec la signalisation NF- κ B dans les MDDC.

La problématique de ces travaux peut ainsi se résumer sous la question suivante : L'expression de Tax dans les cellules dendritiques modifie-t-elle leur flux autophagique, participant ainsi au défaut de maturation des DC exposées à HTLV-1 ?

Afin d'apporter Tax dans les MDDC, nous avons choisi d'utiliser un système de transduction des MDDC à l'aide de lentivecteurs codants pour Tax déjà disponibles dans le laboratoire (Chevalier et al., 2012; Durand et al., 2013). Nous présenterons dans un premier temps les résultats d'optimisation de la transduction par Tax des MDDC, puis nous discuterons des résultats préliminaires de modifications du flux autophagique induites par Tax.

Pour la réalisation de l'étude du flux autophagique, j'ai collaboré avec l'équipe APY (Autophagie Infection Immunité), appartenant au CIRI, et dirigée par le Pr. Mathias Faure. La collaboration impliquait le Dr Aurore Rozières ainsi que la doctorante Gaëlle Quiniou, qui a soutenu sa thèse en mars 2021, pour l'équipe APY ainsi que le Dr Hélène Dutartre et moi-même pour l'équipe OR. L'équipe de recherche APY s'intéresse au procédé d'autophagie sélective en contexte infectieux ou inflammatoire.

2. Matériel et méthodes

Pour ces expériences, j'ai effectué les productions de lentivecteurs, les cultures et transduction des MDDC, les analyses par cytométrie en flux, et le blocage du flux autophagique et la congélation des culots secs. Gaëlle Quiniou a réalisé les étapes de lyse et western blot, et de quantification des résultats de flux autophagique.

Production de lentivecteurs

Les lentivecteurs ont été produits en cellules HEK293T cultivées à 37°C, 5% CO₂ en milieu DMEM complet constitué de DMEM GlutaMAX L-glutamine (Gibco) supplémenté de sérum de veau fœtal (SVF) (10%) et de pénicilline/streptomycine (1%) (Gibco). Les cellules HEK293T (7,5.10⁶ cellules) ont été plaquées en boîtes de 15cm de diamètre. Le lendemain, les cellules ont été transfectées par les différents plasmides d'intérêt (Chevalier et al., 2012, voir **Tableau 3** pour les références et quantités ajustées pour deux boîtes) complexés dans des précipités de chlorure de sodium. Pour cela, les plasmides ont été dilués dans une solution de CaCl₂ 250 mM pour obtenir un volume total de 2,5 mL. Cette solution de plasmides a ensuite été ajoutée goutte à goutte à 2,5 mL de solution d'HBS 2X (*Hepes Buffer Saline*, pH 7,05) tout en vortexant. Après incubation de 15-30 min à température ambiante pour permettre la formation des précipités, 2,5 mL de mix ont été ajoutés goutte à goutte dans chaque boîte de cellules. Le milieu des cellules a été changé 6h après transfection pour du milieu DMEM complet puis le surnageant des cellules a été collecté 48h après transfection. Les lentivecteurs ont alors été concentrés par ultracentrifugation sur coussin de TNE-sucrose 25% pendant 1h30, 100000 rpm, 4°C. Les lentivecteurs ont été resuspendus en milieu RPMI1640 (Gibco) non supplémenté et stockés à -80°C. Les lentivecteurs contiennent une séquence codant pour la GFP ce qui permet leur titration. Des HeLa (1.10⁵) ont été incubées pendant 72h avec des volumes croissants de lentivecteurs. Les HeLa ont ensuite été fixées en paraformaldéhyde (PFA) 4% et le pourcentage de cellules GFP+ a été déterminé par cytométrie en flux. Le titre est déterminé par la formule suivante : $titre = (\%cellules\ GFP + \times 100000)/100 \times facteur\ de\ dilution$. En parallèle, une titration de l'activité rétro transcriptase exogène (activité RT) a été effectuée pour extrapoler les titres des lentivecteurs non GFP.

Tableau 3. Plasmides utilisés pour la production de lentivecteurs.

Les quantités indiquées sont les quantités unitaires pour deux boîtes de 15cm de diamètre de cellules HEK293T.

IRES = Site de fixation interne du ribosome, ou *Internal ribosome entry site*.

	Packaging	Enveloppe	Pseudo génome
Contrôle GFP	40 µg pCMV-8.2	20 µg pCMV-VSVg	40 µg Naldini (LTR-GFP)
Vpx	40 µg SIV3+	20 µg pCMV-VSVg	<i>n.a.</i>
Contrôle IRES-GFP	40 µg psPAX2	20 µg pMD2.G	40 µg pSDM101-Empty-IRES-GFP
Flag-Tax-IRES-GFP	40 µg psPAX2	20 µg pMD2.G	40 µg pSDM101-Flag-Tax-IRES-GFP

Cellules et réactifs

Les monocytes ont été isolés à partir de poches de sang humain d'adultes sains fournies par l'Établissement français du sang (EFS) en accord avec le comité éthique de l'EFS. Tous les donateurs ont transmis leur consentement préalable à l'EFS. Les PBMC ont été isolées du sang par centrifugation sur gradient de densité utilisant du milieu Ficoll-Paque PLUS (Fisher Scientific, 11778538). Les monocytes ont été isolés de ces PBMC par centrifugation sur gradient de densité utilisant du milieu de centrifugation Percoll (Fisher Scientific, 10607095). Les monocytes sont cultivés en place 6 puits à $3 \cdot 10^6$ cellules/mL en milieu MDDC complet : RPMI1640 GlutaMAX (Gibco) supplémenté de sérum de veau fœtal (SVF) (10%), de pénicilline/streptomycine (1%) (Gibco), de tampon Hepes (Gibco, 15630080 ; 10 mM), d'acides aminés non-indispensables MEM (Gibco, 11140050 ; 100X), de sodium pyruvate (Gibco, 11360070 ; 1 mM), de béta-mercaptoéthanol (Gibco, 31350-010 ; 0,05 mM) préparé à chaque nouvelle expérience. Les MDDC ont été différenciées en présence d'IL-4 et GM-CSF (Miltenyi, 130-093-922 et 130-093-866 ; 100 ng/mL) en milieu MDDC complet pendant 5 jours. Après 3 jours de différenciation, la moitié du milieu de culture a été remplacée par du milieu MDDC complet frais contenant 200 ng/mL d'IL-4 et de GM-CSF. Les MDDC ont été récoltées à jour 5 ou 6.

Transduction

Après différenciation, les MDDC ont été plaquées à $3 \cdot 10^6$ cellules/mL par puits de plaque 6 puits dans 1,5 mL de milieu MDDC complet et incubées 1h à 37°C, 5% CO₂. Les lentivecteurs ont alors été ajoutés avec une MOI de 1. Le lentivecteur Vpx est utilisé dans toutes les conditions expérimentales de transduction des MDDC puisque l'expression de la protéine Vpx permet de dégrader dans les MDDC le facteur de restriction SAMHD1, responsable du blocage

de la rétro transcription médiée par la RT de HIV-1 utilisée par les lentivecteurs (Durand et al., 2013). Pour les expériences décrites dans cette partie, les noms de lentivecteurs abrégés suivants seront utilisés : Contrôle GFP : GFP ; Contrôle IRES-GFP : IRES ; Flag-Tax-IRES-GFP : Tax. Après 2h d'incubation, le milieu des MDDC a été changé et remplacé par 3mL (1.10^6 cellules/mL) du milieu MDDC complet complémenté en cytokines IL-4 et GM-CSF.

Immunomarquage pour la cytométrie en flux

Après 48h de transduction, les cellules ont été collectées par pipetage puis fixées en PBS 1X-PFA 4% pour analyser la fluorescence GFP par cytométrie en flux. Alternativement, afin de détecter l'expression de Tax par son étiquette Flag, les MDDC ont été fixées et perméabilisées à l'aide du kit Fix/Perm FoxP3 et facteurs de transcription (Invitrogen, 00-55-23-00) selon les recommandations du fournisseur. Les cellules ont été incubées avec un anticorps primaire anti-Flag-biotine (Sigma Aldrich, F9291-1MG ; 5 μ g/mL) ou anti-Tax-Biotine (Fourni par le Pr Tanaka, clone LT-4 ; 1/10 ; Tanaka et al., 1990) puis un anticorps secondaire streptavidine-AlexaFluor 647 (Invitrogen, S21374 ; 1/500) dilués en tampon PERM-NGS 7% (*Normal Goat Serum*) pendant 25 minutes à température ambiante. Les MDDC ont ensuite été marquées avec les anticorps de surface suivants dilués en PBS 1X-BSA 1% (Albumine de sérum bovin, ou *Bovine Serum Albumin*) pendant 20 minutes à 4°C : CD86-PE (Invitrogen, 12-0869-42 ; 1/100), CD80-APC-H7 (BD Biosciences, 561134 ; 1/50), CD83-APC (Miltenyi, 130-094-186 ; 1/50), et CD11c-V450 (BD Biosciences, 560369 ; 1/100). Les données ont été acquises sur un cytomètre de flux FACS CantoII (BD Biosciences) et analysées à l'aide du logiciel FlowJo™ v10.7 (BD Life Sciences).

Blocage du flux autophagique

La bafilomycine A1 est une drogue permettant de bloquer le flux autophagique en inhibant l'étape de maturation de l'autophagie et donc la fusion de l'autophagosome au lysosome. Cela empêche ainsi la dégradation du cargo autophagique ainsi que le recyclage des composants de l'autophagosome, dont LC3-II. On peut ainsi suivre au cours du temps l'accumulation de LC3-II, représentant l'accumulation d'autophagosomes non recyclés. La bafilomycine A1 est utilisée à 100 nM (Invivogen, tlr1-baf1).

Après 48h de transduction, les MDDC ont été collectées, comptées, et pour chaque condition de transduction 9 puits contenant 1.10^5 MDDC par puits dans 100 μ L de milieu MDDC complet contenant de l'IL-4 et du GM-CSF ont été plaqués en plaque 48 puits. Ces 9 puits

correspondaient aux points suivants : -60 min, -30 min, 0 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min et 180 min. La bafilomycine A1 a été ajoutée au temps $t=0$, et les cellules ont été collectées aux temps indiqués par pipetage, culotées par centrifugation, puis congelées sous forme de culot secs.

Lyse et western blot

Les cellules ont été lysées avec le tampon d'extraction et de lyse RIPA (Thermo Scientific, 89901) supplémenté avec un cocktail d'inhibiteur de protéases (Roche, 4693132001; 4 mM) en suivant les recommandations du fournisseur.

Pour le western blot, les protéines ont été diluées dans une solution de TCEP (Thermo, 77720 ; 5 mM) contenant du tampon LDS (Invitrogen, NP0008 ; 1X) puis dénaturées par chauffage à 95°C pendant 5 min. Les protéines ont été séparées par migration sur gel NuPage 4-12% Bis-Tris (Invitrogen, NP0335BOX) puis ont été transférées sur une membrane de nitrocellulose à l'aide du Trans-Blot Turbo RTA Transfer Kit (Bio-Rad, 1704271) et du système Trans-Blot Turbo Transfer (Bio-Rad). Les membranes ont été saturées pendant 1h d'incubation en PBS 1X – Tween 0,1% - Lait 5% à température ambiante. Les anticorps primaires utilisés sont des anticorps polyclonaux de lapin anti- β -actine et anti-LC3, et l'anticorps secondaire utilisé est un anti-lapin couplé HRP. La révélation a été effectuée à l'aide du kit de chimioluminescence Western lightning Plus-ECL (Perkin Elmer, NEL104001EA) sur un ImageQuant LAS 4000 (GE HealthCare).

Quantification des résultats

L'intensité des bandes de western blot correspondant à LC3-I et LC3-II a été quantifiée à l'aide du logiciel ImageJ (C. A. Schneider et al., 2012, NIH) puis les ratios LC3-II/LC3-I ont été calculés pour chaque temps.

Analyse statistique

Les pourcentages de cellules positives pour les différents marqueurs ainsi que l'intensité moyenne de fluorescence ont été exportés depuis FlowJo et l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel GraphPad Prism version 8. Les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne (SEM).

3. Résultats

Optimisation des paramètres de transduction

Dans un premier temps, nous avons déterminé les paramètres expérimentaux permettant une transduction optimale des MDDC, c'est-à-dire aboutissant à l'expression la plus élevée de Tax. Pour cela, les MDDC ont été transduites avec les différents lentivecteurs avec des MOI de 0,5, 1, ou 2 et pendant 24h, 48h ou 72h, puis la fluorescence de la GFP ou l'expression de Tax ont été mesurées. À la suite de ces tests, nous avons sélectionné une MOI de 1 et 48h de transduction (résultats non montrés, paramètres permettant d'obtenir le plus haut pourcentage de MDDC exprimant Tax sans induire de mortalité cellulaire).

La suite de nos optimisations a consisté à optimiser la détection de Tax par cytométrie en flux dans les MDDC transduites provenant de donneurs de sang indépendants, afin de compléter l'information apportée par la fluorescence GFP. Ainsi, la protéine Tax est détectée après 48h de transduction par un anticorps anti-Flag couplé à la biotine et révélé avec un anticorps streptavidine couplé AlexaFluor647. Cette combinaison permet d'identifier en moyenne 13% de MDDC positives (**Figure 35**). L'hétérogénéité de l'efficacité de transduction des MDDC (5-25%, **Figure 35**) est probablement dépendante du donneur et indépendante de la congélation des monocytes et des productions de lentivecteurs utilisées (résultats non montrés).

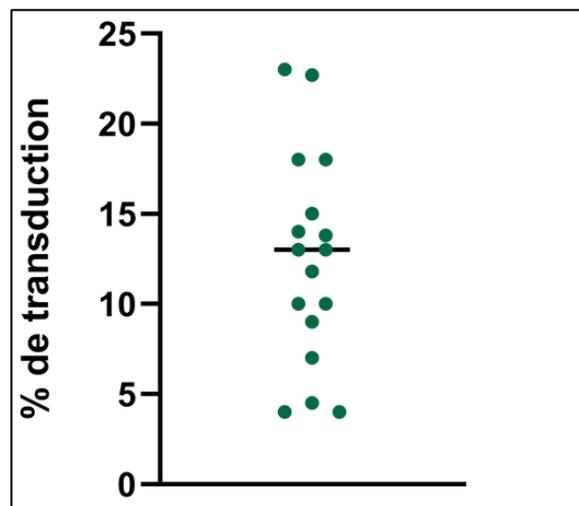


Figure 35. Efficacité de transduction des MDDC par des lentivecteurs codant Tax.

Les MDDC ont été transduites pendant 48h par des lentivecteurs Vpx et codant pour la protéine Tax de HTLV-1, puis l'expression de Tax a été quantifiée par cytométrie en flux, et le pourcentage de MDDC Tax+ est présenté. n = 17 expériences indépendantes.

Expression des marqueurs de maturation des MDDC

Après avoir optimisé la transduction des MDDC et la détection de Tax, nous nous sommes intéressés à l'expression des marqueurs de maturation suivant l'expression de Tax. Les résultats obtenus sur plusieurs expériences indépendantes sont présentés dans la **Figure 36**. Nous observons que la transduction en elle-même induit une forte expression des marqueurs de maturation des MDDC, indépendamment de l'expression de Tax (comparaison des pistes IRES ou Tax par rapport au Ctrl pour chaque marqueur, par exemple multiplication par 20 de la MFI de CD86). De plus, nous n'observons pas de différence significative de l'expression de ces marqueurs en présence ou en absence de Tax (comparaison des pistes IRES et Tax).

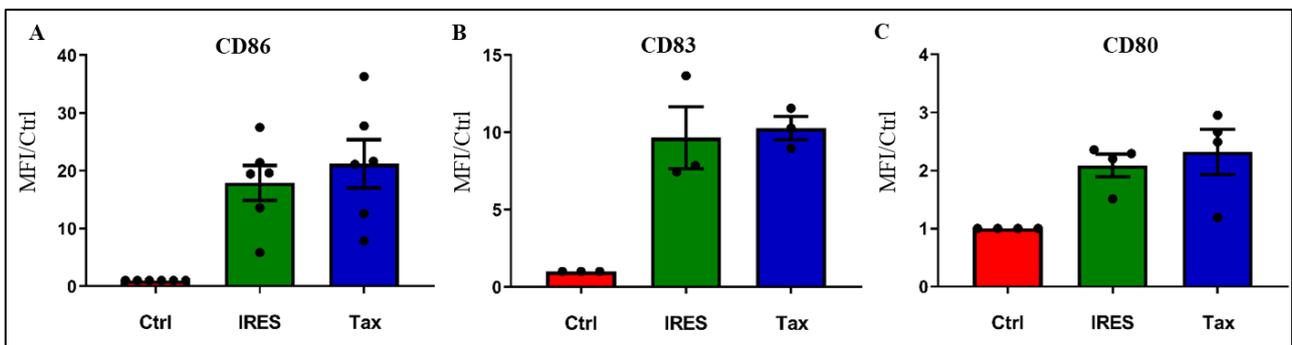


Figure 36. Expression des marqueurs de maturation des MDDC transduites par les différents lentivecteurs.

Les MDDC ont été transduites pendant 48h par les lentivecteurs Vpx et IRES, Vpx et Tax, ou non transduites (Ctrl). L'expression des marqueurs de maturation CD86 (A), CD83 (B), et CD80 (C) a été quantifiée par cytométrie en flux et présentée comme normalisée par rapport à la condition contrôle non transduite. n = 3 à 6 expériences indépendantes sur des donneurs de monocytes indépendants.

Paramètres d'étude du flux autophagique en MDDC

L'expression de la protéine LC3-II est mesurée par western blot dans les MDDC transduites tel que décrit dans le matériel et méthodes. Un exemple de membrane obtenue après révélation est présenté en [Figure 37](#).

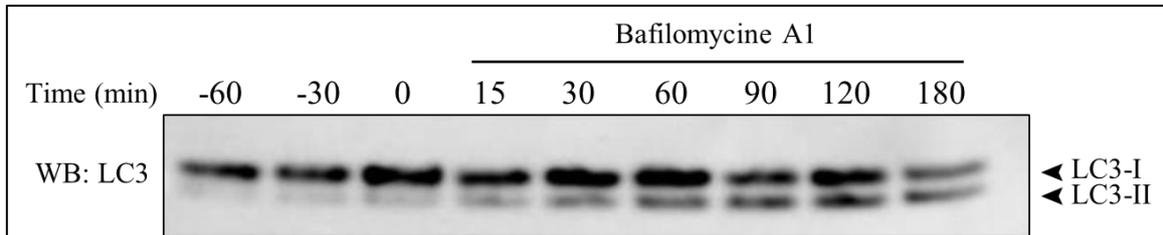


Figure 37. Exemple de western blot de caractérisation du flux autophagique.

Les MDDC ont été transduites par les lentivecteurs Vpx et contrôle IRES puis utilisées pour le test de caractérisation du flux autophagique comme décrit précédemment. L'accumulation de LC3-II/LC3-I a été observée après blocage de la formation de l'auto lysosome par traitement bafilomycine A1.

L'intensité des bandes de western blot correspondant à LC3-I et LC3-II a été quantifiée puis les ratios LC3-II/LC3-I ont été calculés et représentés en fonction du temps, ce qui permet de générer une courbe telle que présentée en [Figure 38](#). Les paramètres de caractérisation du flux autophagique ont alors été calculés en fonction de la courbe : niveau basal et niveau maximal (correspondant au plateau de la courbe) d'accumulation de LC3-II/LC3-I ; vitesse (pente de la courbe) ; temps de transition (défini comme niveau maximal/vitesse).

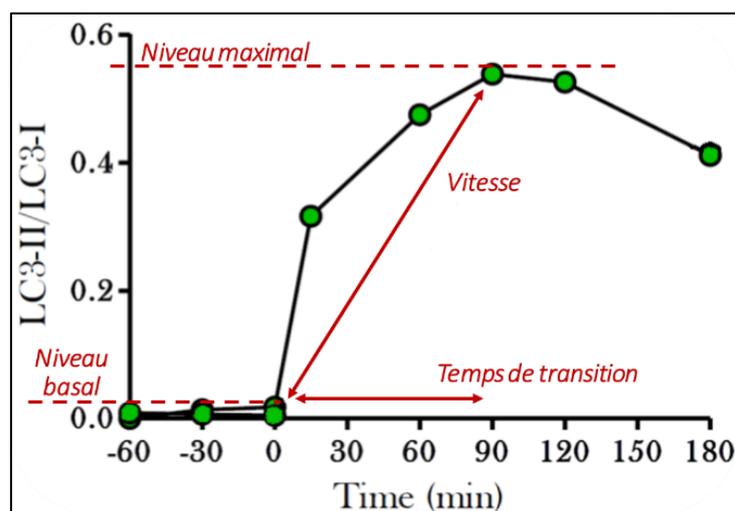


Figure 38. Paramètres de caractérisation du flux autophagique en cellules dendritiques dérivées de monocytes.

Le flux autophagique a été bloqué par un traitement à la bafilomycine A1 et on a alors étudié l'accumulation de LC3-II au cours du temps. Les différents paramètres de l'analyse du flux autophagique ont été calculés tel qu'indiqué sur le graphique (niveau basal, niveau maximal, temps de transition, et vitesse).

L'expression de Tax induit une diminution du flux autophagique des MDDC

Les résultats de l'étude du flux autophagique dans les MDDC transduites par Tax sont présentés en **Figure 39**. Nous avons observé une diminution de la vitesse du flux autophagique ainsi que de l'accumulation maximale de LC3-II dans les MDDC exprimant Tax par rapport au contrôle IRES. De plus, il semble également y avoir une tendance à l'augmentation du temps de transition. Le niveau basal de LC3-II demeure en revanche inchangé par l'expression de Tax. Pour conclure, l'expression de Tax semble altérer la dynamique du flux autophagique dans les MDDC et induirait un ralentissement de l'autophagie

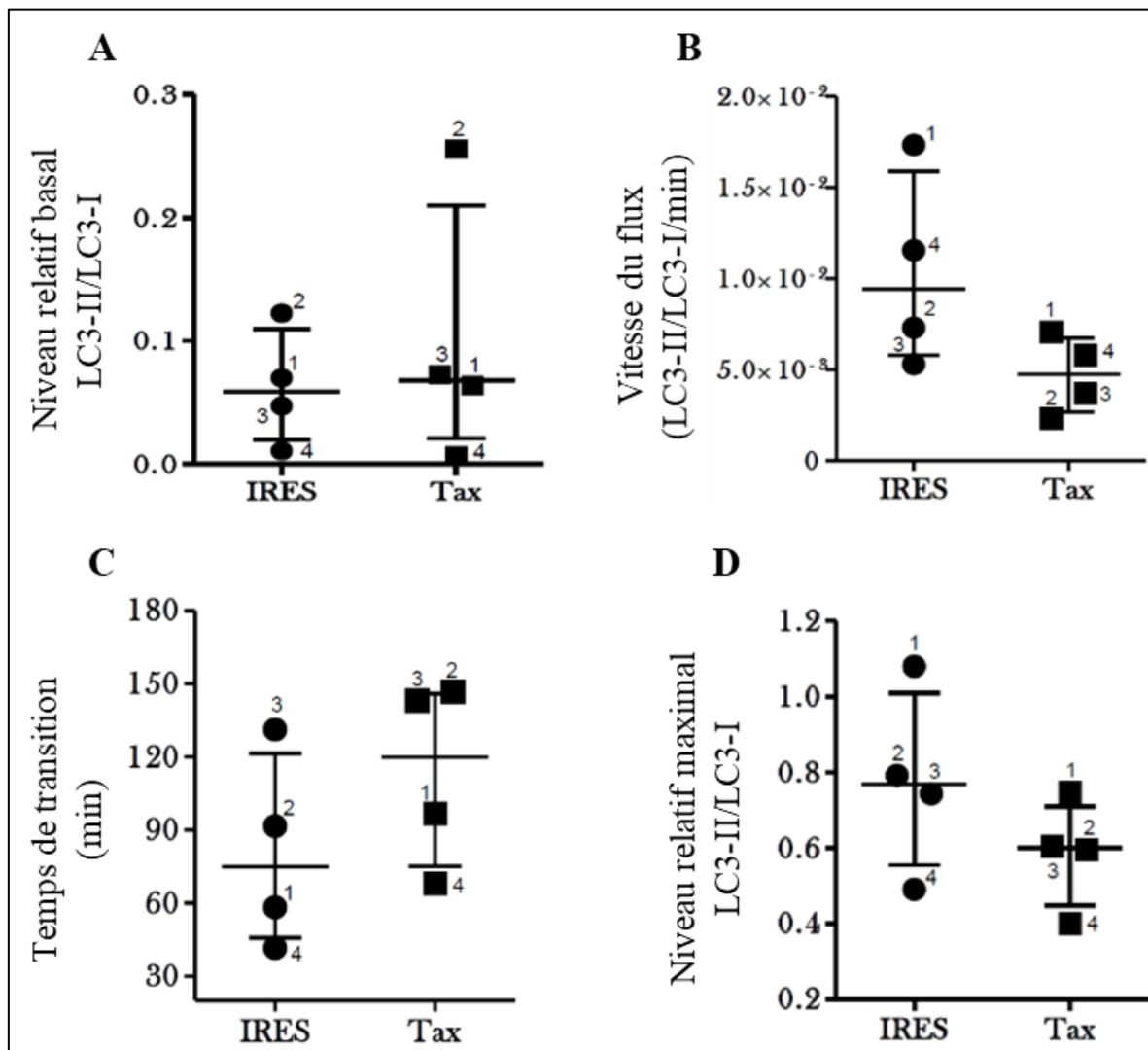


Figure 39. Analyse du flux autophagique dans des MDDC exprimant Tax.

Les MDDC transduites par le lentivecteur Tax ou le lentivecteur contrôle IRES ont été collectées 48h après transduction puis traitées avec 100 nM de bafilomycine A1 et l'accumulation de LC3-II a été quantifiée comme indiqué dans le matériel et méthodes. Les différents paramètres de caractérisation du flux autophagique sont présentés. (A) Niveau basal ; (B) Vitesse du flux ; (C) Temps de transition ; (D) Niveau maximal d'accumulation de LC3-II. n = 4 expériences indépendantes sur donneurs indépendants.

4. Conclusion et discussion

Ces expériences ont permis de démontrer que la transduction des MDDC est une technique permettant d'exprimer efficacement Tax dans les MDDC, ce qui permettra d'utiliser ce système pour de nombreuses applications. Cependant, la transduction en elle-même induit une forte expression de marqueurs de maturation des MDDC, indépendamment de l'expression de Tax. Ainsi, l'utilisation de ces lentivecteurs pose des problèmes pour l'étude de l'interaction de Tax avec les voies de signalisation des MDDC impliquées dans la maturation, puisqu'il nous sera difficile de séparer les modifications de ces voies de signalisation liées à Tax de celles liées à la transduction en elle-même. Il est cependant à noter que d'autres paramètres (tels que les changements métaboliques ou l'augmentation de l'expression des molécules du CMH) sont à quantifier afin de pouvoir déterminer si l'activation des MDDC induite par la transduction est représentative d'une vraie maturation des MDDC telle que celle pouvant être observée après un traitement LPS. D'autres approches, basées sur la modification de l'enveloppe des lentivecteurs ou l'encapsulation de Tax sous forme protéique couplé à Gag, sont envisagées par l'équipe pour permettre l'expression de la protéine Tax dans les MDDC sans déclencher l'activation des MDDC par le vecteur en lui-même.

Les résultats préliminaires obtenus suggèrent que la protéine virale Tax de HTLV-1 diminue la vitesse et l'intensité du flux autophagique dans les cellules dendritiques. Cette diminution du flux autophagique pourrait traduire une diminution plus large de l'autophagie dans les cellules dendritiques exprimant Tax. Nous pouvons cependant noter que le niveau basal du flux autophagique semblait inchangé, ce qui indiquerait un effet de Tax uniquement au niveau de la dynamique du flux. Des travaux futurs devront s'attacher à déterminer si et comment ces perturbations de l'autophagie pourraient contribuer aux modifications/perte de fonction observées des cellules dendritiques exposées à HTLV-1.

De façon intéressante, la comparaison des résultats de ce projet avec ceux obtenus par le Dr Gaëlle Quiniou au cours de sa thèse nous permet de constater que la diminution de vitesse du flux autophagique observée dans les MDDC exprimant Tax est similaire à celle observée au cours d'une maturation induite par le LPS. Or l'ensemble des résultats de mon projet de thèse suggère que l'activation des MDDC induite par HTLV-1 n'est pas comparable à la maturation LPS. De plus, nous avons montré que l'expression des marqueurs de maturation est identique entre les MDDC transduites par un lentivecteur contrôle et celles transduites par un lentivecteur

codant pour Tax, alors que ces deux populations de MDDC ont un comportement différent au regard des paramètres d'autophagie. Nous pouvons donc conclure que l'activation des MDDC induite par la transduction n'est pas constitutive d'une vraie maturation des MDDC. Ces observations nous incitent donc à être prudents dans de futures expériences à bien caractériser la maturation des MDDC selon plusieurs paramètres.

B. Modifications phénotypiques induites par HTLV-1 dans les cellules dendritiques conventionnelles

1. Introduction

Les résultats précédents obtenus en MDDC montrent une absence de maturation suite au contact avec des cellules chroniquement infectées par HTLV-1. De plus, ces MDDC exposées à HTLV-1 ont une capacité de réponse diminuée après restimulation par un agoniste de TLR4 ou TLR7/8. Nous avons par la suite souhaité étendre ces expériences en utilisant des cellules dendritiques primaires du sang (cellules dendritiques myéloïdes, ou cellules dendritiques conventionnelles cDC) afin d'analyser la réponse des populations de DC circulantes. Ces résultats pourraient ainsi être mis en regard des différentes voies d'entrée mucoale ou sanguine de HTLV-1, et nous permettraient de mieux comprendre les interactions précoces entre HTLV-1 et les DC.

2. Matériel et méthodes

Cellules et milieux de culture

Les lignées cellulaires CD4+ chroniquement infectées par HTLV-1 (C91-PL, Cellosaurus CVCL_0197, et C8166, ECACC 88051601) ou non (Jurkat, ATCC ref ACC 282) ont été cultivées en milieu RPMI1640 GlutaMAX (Gibco) supplémenté de sérum de veau fœtal (SVF) (10%) et de pénicilline/streptomycine (Gibco ; 100 U/mL et 100 µg/mL respectivement).

Les cDC ont été isolées à partir de poches de sang humain d'adultes sains fournies par l'Etablissement français du sang (EFS) en accord avec le comité éthique de l'EFS. Tous les donateurs ont transmis leur consentement préalable à l'EFS. Les PBMC ont été isolées du sang par centrifugation sur gradient de densité utilisant du milieu Ficoll-Paque PLUS (Fisher Scientific, 11778538). Les cDC ont été isolées de ces PBMC par tri magnétique négatif à l'aide du kit d'isolation Myeloid Dendritic Cell Isolation Kit, human (Miltenyi, 130-094-487) selon les indications du fournisseur. Après isolation, les cDC ont été cultivées en milieu cDC complet composé de milieu RPMI1640 GlutaMAX (Gibco) supplémenté de sérum de veau fœtal (SVF) (10%), de pénicilline/streptomycine (1%) (Gibco), de tampon Hepes (Gibco, 15630080 ; 10 mM), d'acides aminés non-indispensables MEM (Gibco, 11140050 ; 100X) et de sodium pyruvate (Gibco, 11360070 ; 1 mM) préparé à chaque nouvelle expérience.

Les différentes cellules ont été cultivées à 37°C, 5% CO₂.

Vérification de pureté des DC conventionnelles

La pureté des cDC après isolation a été vérifiée par cytométrie en flux. Pour cela, 7.10^4 cellules avant (PBMC) ou après (cDC enrichies) le tri magnétique sur colonne ont été collectées et fixées en PBS 1X-PFA 4% (Paraformaldéhyde) puis marquées avec les anticorps conjugués suivants dilués en PBS 1X-BSA 1% pendant 20 minutes à 4°C : CD14-V500 (BD Biosciences, 561391 ; 1/100), CD19-V500 (BD Biosciences, 561121 ; 1/100), CD1c-PE-Cy7 (BioLegend, 331515 ; 1/100), et CD141-APC (Miltenyi, 130-113-314 ; 1/100). Les données ont été acquises sur un cytomètre de flux FACS CantoII (BD Biosciences) et analysées à l'aide du logiciel FlowJo™ v10.7 (BD Life Sciences).

Exposition des DC conventionnelles à HTLV-1

Les cDC isolées ont été comptées puis 3.10^5 cellules ont été plaquées par condition expérimentale en plaque 48 puits dans 200 μ L de milieu cDC complet. Les cDC ont été incubées pendant 1h puis 6.10^4 cellules de lignées infectées ou non par HTLV-1 (soit un ratio 1/5 par rapport aux cDC) ont été resuspendues dans 100 μ L de milieu cDC complet et ajoutées dans les puits de cDC correspondants. Alternativement, 100 μ L de milieu cDC complet seul ont été ajoutés dans les conditions de cDC seules sans coculture, ou les cDC ont été stimulées au LPS (Invivogen, tlr1-3pelps ; 1 μ g/mL). Les cDC ont été incubées pendant 24h avec d'être collectées.

Immunomarquage pour cytométrie en flux

Après 24h de culture, les cellules ont été collectées par pipetage puis fixées et perméabilisées à l'aide du kit Fix/Perm FoxP3 et facteurs de transcription (Invitrogen, 00-55-23-00) selon les recommandations du fournisseur. Les cellules ont ensuite été incubées avec un anticorps primaire de souris anti-HTLV-1 Gagp19 (Zeptomatrix, 0801107 ; 1/500) puis un anticorps secondaire anti-souris conjugué avec l'AlexaFluor 647 (Chromotek, sms1AF647-1-5 ; 1/500) dilués dans du tampon PERM-NGS 7% pendant 25 minutes à température ambiante. Enfin les cellules ont été marquées avec les anticorps de surface suivants dilués dans du PBS 1X-BSA 1% pendant 20 minutes à 4°C : CD86-PE (Invitrogen, 12-0869-42 ; 1/100), CD80-APC-H7 (BD Biosciences, 561134 ; 1/50), PD-L1-BB515 (BD Biosciences, 564554 ; 1/25), CD11c-V450 (BD Biosciences, 560369 ; 1/100), et CD1c-PE-Cy7 (BioLegend, 331515 ; 1/100). Les données ont été acquises sur un cytomètre de flux FACS CantoII (BD Biosciences) et analysées à l'aide du logiciel FlowJo™ v10.7 (BD Life Sciences).

Analyse statistique

Les proportions de cellules positives pour les différents marqueurs ont été exportées depuis FlowJo et l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel GraphPad Prism version 8. Les données ont été soumises à un test ANOVA à 1 facteur pour mesures répétées corrigées par corrections de Bonferroni sur les colonnes concernées. Les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne (SEM, ou *Standard error of the mean*).

Pour ces expériences, le Dr Sandrine Alais a réalisé l'isolation des cDC à partir de poches de sang, tandis que j'ai effectué les cocultures ainsi que les marquages et l'acquisition des données par cytométrie en flux.

3. Résultats

Obtention des cDC et pureté

Nous avons dans un premier temps vérifié la pureté des cDC après leur isolation. Pour cela, nous avons comparé le pourcentage de cDC dans la fraction PBMC de départ par rapport à la fraction purifiée obtenue. Un exemple de marquage de pureté est présenté en **Figure 40**. Comme mentionné en introduction, nous pouvons identifier les populations de cDC1 et cDC2 grâce à leur expression différenciée de CD141 et de CD1c. Comme attendu, les cDC2 sont majoritaires dans les cDC obtenues (environ 10X plus présentes que les cDC1). Sur 3 expériences indépendantes réalisées sur 3 donneurs indépendants, nous avons obtenu un enrichissement de 70-75% (voir **Figure 40** pour un exemple représentatif).

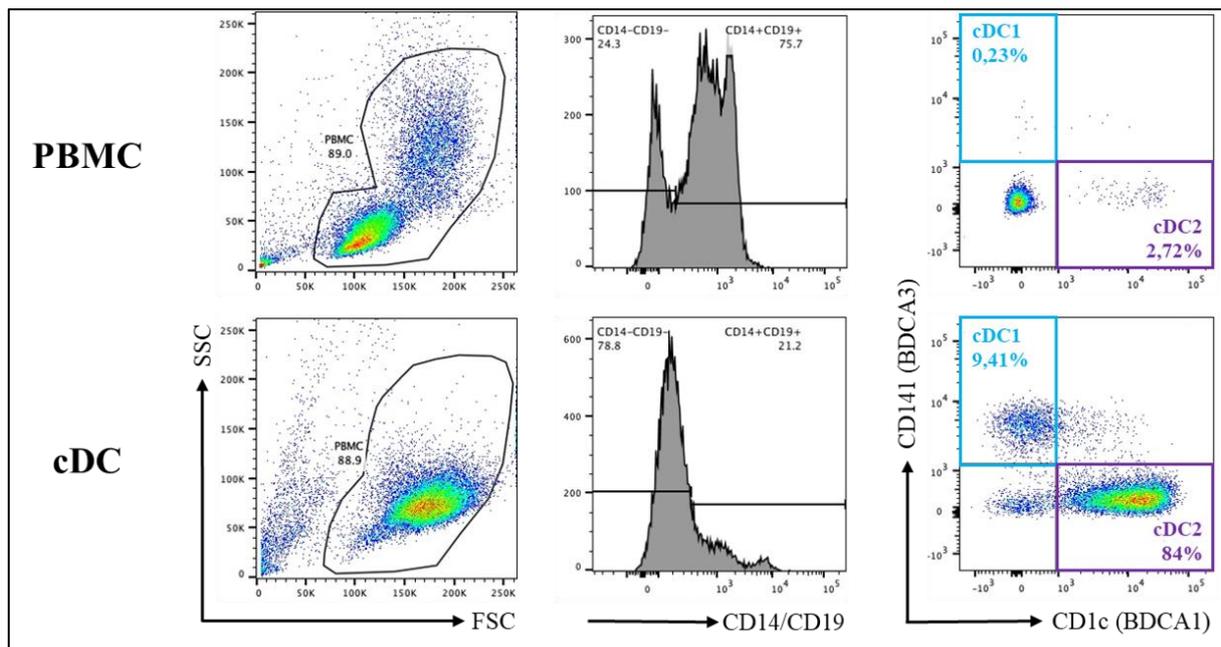


Figure 40. Pureté des cDC après isolation par billes magnétiques.

Les cDC ont été isolées à partir de PBMC tel que décrit précédemment, et la pureté de la purification a été mesurée par immunomarquage et analyse par cytométrie en flux. Les cDC sont définies comme la population de cellules négatives pour CD14 et CD19. Au sein des cDC, on distingue les cDC1 (CD141+, CD1c-) des cDC2 (CD141-, CD1c+). Analyse représentative de n=3 expériences sur des donneurs indépendants.

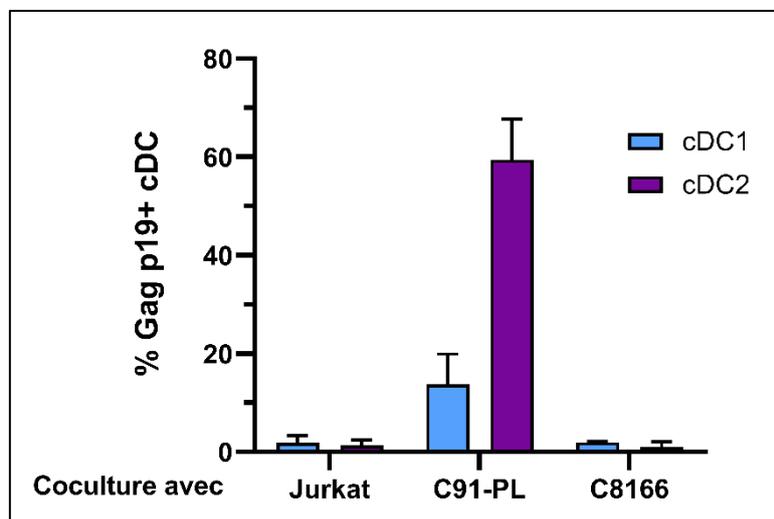


Figure 41. Quantification de la capture des différentes sous-populations de cDC exposées aux lignées chroniquement infectées par HTLV-1.

Les cDC isolées ont été mises en coculture avec les lignées T CD4+ contrôle (Jurkat) ou chroniquement infectées par HTLV-1 produisant (C91-PL) ou non (C8166) des particules virales. Après 24h de coculture, les cellules ont été collectées puis marquées pour Gag p19, et la capture des particules virales par les sous-populations cDC1 et cDC2 a été analysée par cytométrie en flux. n=3 (ou n=2 pour la lignée C8166) expériences indépendantes sur des donneurs indépendants.

Capture virale

Nous avons par la suite cherché à déterminer si les cDC exposées aux cellules infectées par HTLV-1 étaient capables de capturer des particules virales. Les résultats de 3 expériences indépendantes sont présentés en **Figure 41**. Ainsi, après 24h de coculture, environ 15% des cDC1 ont capturé du virus, et 60% des cDC2 ont capturé des particules virales. Comme attendu, les cDC cultivées en présence des cellules infectées C8166 ne produisant pas de particules virales sont négatives pour Gag p19. Les différentes sous-populations de cDC sont donc capables de capturer des particules virales après exposition à des lignées chroniquement infectées par HTLV-1, et les cDC2 semblent capturer plus efficacement que les cDC1.

Maturation après exposition au virus

Nous avons ensuite étudié si l'exposition des cDC à HTLV-1 induisait leur maturation. Pour cela, nous avons quantifié l'expression des marqueurs de maturation des DC CD86 et CD80, ainsi que du marqueur d'inhibition PD-L1 (**Figure 42**).

Nous pouvons tout d'abord observer que les cDC1 ne semblent activées ni par l'exposition aux cellules Jurkat, ni par l'exposition aux cellules T infectées par HTLV-1. En revanche, les cDC2 présentent une forte expression basale de CD86 (environ 50% de cellules positives pour CD86 pour les cDC seules ou cultivées avec les Jurkat) mais pas de CD80, indiquant que cette activation basale n'est pas une maturation complète des cDC2. De plus, l'expression des marqueurs de maturation à la surface des cDC2 est augmentée en présence des lignées chroniquement infectées par HTLV-1 C91-PL et C8166 (environ 70% de cellules positives pour CD86 et 50% pour CD80). Des données préliminaires (n=2, données non montrées) semblent indiquer une expression de CD86 et CD80 similaire entre les cDC2 traitées au LPS et les cDC2 exposées à HTLV-1. Enfin, l'expression de PD-L1 corrèle avec l'activation des cDC2, de façon similaire à ce qui a pu être observé dans la première partie de ces résultats. Ainsi, l'exposition des cDC2 à HTLV-1, indépendamment de la capture virale, induirait leur maturation, au contraire des cDC1. Ces résultats sont cependant à comparer avec une maturation induite par le LPS, en particulier pour pouvoir conclure quant à l'état de maturation des cDC1 exposées à HTLV-1.

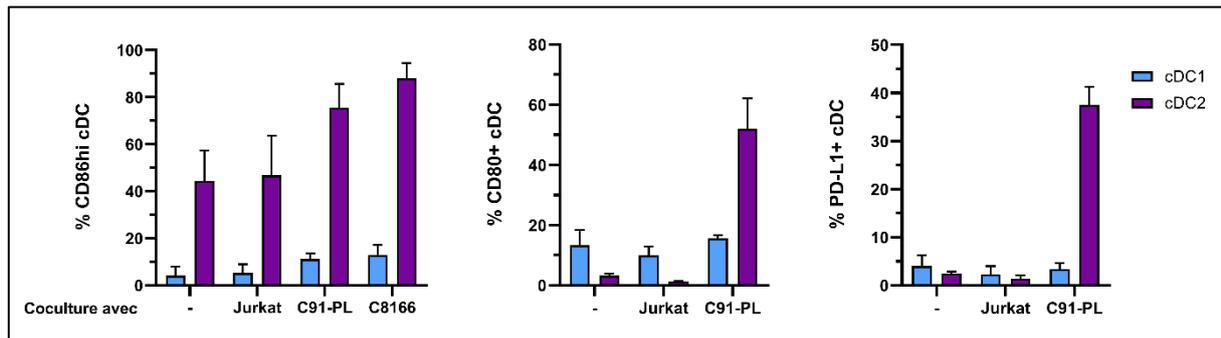


Figure 42. Quantification de l'expression des marqueurs de maturation des différentes populations de cDC exposées aux lignées chroniquement infectées par HTLV-1.

Les cDC isolées ont été mises en coculture avec les lignées T CD4+ contrôle (Jurkat) ou chroniquement infectées par HTLV-1 produisant (C91-PL) ou non (C8166) des particules virales. Après 24h de coculture, les cellules ont été collectées puis marquées pour les marqueurs de maturation CD86 et CD80 et le ligand d'inhibition PD-L1. Les cellules ont été analysées par cytométrie en flux, et le pourcentage de cellules positives pour les différents marqueurs a été déterminé pour n=3 (CD86) ou n=2 (CD80, PD-L1) expériences indépendantes sur des donneurs indépendants.

4. Conclusion et discussion

Les résultats obtenus dans cette partie montrent tout d'abord que les deux sous-populations de cDC sont capables de capturer les particules virales de HTLV-1 après une coculture avec des cellules chroniquement infectées. Les cDC2 semblent capturer plus efficacement le virus HTLV-1 que les cDC1. L'étude de Silvin et al. a étudié l'infection des cDC par HIV-1 et d'autres virus enveloppés (Silvin et al., 2017). Cette étude a démontré que les cDC1 sont résistantes à l'infection par des nombreux virus enveloppés (HIV-1, IAV, VSV, HSV-1), au contraire des cDC2. Cette résistance à l'infection provient d'une résistance à la fusion des particules membranaires à la membrane après transport rétrograde, et est médiée par la protéine Rab15 (Protéine ressemblant à Ras 15, ou *Ras-related protein 15*), appartenant à la famille RAB de coordinateurs des voies d'endocytose et du trafic vésiculaire. Rab15 est de plus surexprimée dans les cDC1 par rapport aux cDC2 (Silvin et al., 2017). Ainsi, il serait nécessaire pour notre étude d'une part de déterminer si les cDC sont infectées par le contact avec HTLV-1, et d'autre part d'identifier la localisation cellulaire des particules virales de HTLV-1 après capture. Ces différents résultats pourraient ainsi nous permettre d'identifier des mécanismes communs ou non d'entrée du virus et d'infection des cDC.

Nous avons démontré que dans notre système les cDC1 n'étaient pas activées par le contact avec HTLV-1, malgré la capture du virus. Il serait alors particulièrement intéressant d'étudier la capacité de ces cellules à présenter des antigènes dérivés de HTLV-1. Les cDC2 en revanche présentent une forte activation basale, et cette activation est augmentée en présence des lignées infectées par HTLV-1, indépendamment de la production de particules virales. Afin de mieux caractériser cette activation, il serait nécessaire de la comparer avec celle induite par d'autres agonistes tels que le LPS ou d'autres virus.

Ces résultats préliminaires indiqueraient donc de façon intéressante une réponse différente des sous-populations de DC à l'exposition à HTLV-1. HTLV-1 pouvant se transmettre à la fois par voie sanguine, sexuelle, ou de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement prolongé, ces différentes sous-populations pourraient correspondre aux différentes voies d'entrée du virus dans l'organisme. Ainsi, la poursuite de ces expériences pourrait nous aider à mieux caractériser la réponse immunitaire mise en place selon le mode de contamination employé, et suivant le tissu touché par l'infection.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

A. Discussion des résultats obtenus

L'ensemble de nos résultats suggère que l'exposition à HTLV-1 dérégule spécifiquement certaines voies de signalisation, métaboliques, et d'autophagie des MDDC, ce qui se traduit par des modifications de leur maturation. De plus, l'exposition à HTLV-1 conditionne les MDDC et diminue leur capacité de réponse à une restimulation. Ainsi, les MDDC sont dans un état de tolérance qui permettrait au virus d'échapper à la réponse immunitaire innée.

Le modèle MDDC est-il un bon modèle des études des altérations des DC par HTLV-1 ?

Nous avons réalisé la majorité de notre étude en MDDC, et la question peut se poser de la pertinence de ces cellules par rapport à l'infection *in vivo* par HTLV-1. Les défauts de cellules dendritiques inflammatoires dérivées de monocytes se retrouvent *in vivo* chez les patients infectés par HTLV-1. En effet, des DC dérivées de monocytes de patients infectés par HTLV-1 présentent des défauts de maturation basale et en réponse à un traitement TNF- α , ainsi que des défauts d'induction de réponse T (Makino et al., 2000; Nascimento et al., 2011). L'impact négatif de l'infection par HTLV-1 sur la fonctionnalité des MDDC est donc une réalité *in vivo*, et il est crucial de comprendre les mécanismes sous-jacents pour mieux comprendre les défauts immunitaires dont souffrent les patients infectés par HTLV-1.

Nos résultats, obtenus dans le système expérimental modèle des MDDC, recourent de plus des observations fonctionnelles faites *in vivo* sur des patients HTLV-1. Carvalho et al. ont démontré que des PBMC de patients HTLV-1 stimulés par la tuberculine, une protéine de *Mycobacterium tuberculosis*, produisent moins de TNF- α que des PBMC isolés d'individus sains (Carvalho et al., 2018). Cette étude ne permet pas de savoir si les DC sont spécifiquement responsables de cette absence de réponse, mais l'induction d'un défaut de réponse des DC par HTLV-1 pourrait correspondre à un mécanisme de pathogénèse de HTLV-1 *in vivo*. L'étude de Carvalho et al a également montré que les patients souffrant d'une co-infection HTLV-1/*M. tuberculosis* présentent une plus faible expression d'IL-1 β et d'IL-17 par rapport à des patients infectés par *M. tuberculosis* uniquement (Carvalho et al., 2018). L'infection par HTLV-1 pourrait donc diminuer la réponse IL-17 en réponse à l'infection par *M. tuberculosis*. De façon intéressante, nous avons mis en évidence une diminution de la signalisation IL-17 en réponse à la stimulation LPS dans les MDDC exposées à HTLV-1. Cependant, des patients HAM/TSP ou des individus asymptomatiques souffrant de psoriasis expriment plus d'IL-17 que des individus sains, et

l'IL-17 contribuerait chez ces patients à l'inflammation chronique (Hamada et al., 2018; Sarkis et al., 2013). Le rôle de l'IL-17 dans la réponse immunitaire à HTLV-1 semble donc contrasté et de plus amples études sont nécessaires à ce sujet.

Nos résultats préliminaires d'analyse phénotypique des cDC exposées à HTLV-1 semblent indiquer un phénotype différent après capture virale des cDC2 par rapport aux MDDC exposées à HTLV-1. Ces résultats sont particulièrement intéressants à décortiquer, puisqu'ils pourraient indiquer une reconnaissance du virus différente suivant les types cellulaires concernés, ce qui pourrait correspondre à des voies d'entrée différentes du virus dans l'organisme, ainsi qu'à des étapes différentes de l'infection chronique par HTLV-1.

Nos résultats obtenus *in vitro* pourraient donc permettre de mieux comprendre les défauts de réponse immunitaire des patients souffrant de pathologies associées à HTLV-1. La compréhension des mécanismes moléculaires responsables de l'inhibition spécifique de certaines voies de signalisation des MDDC constituerait une avancée prometteuse pour le traitement de l'infection chronique par HTLV-1.

Quel peut-être le médiateur soluble responsable du défaut de restimulation des MDDC exposées à HTLV-1 ?

Notre étude a mis en évidence que le défaut de restimulation des MDDC exposées à HTLV-1 est induit par un médiateur soluble produit dans le milieu de la coculture des MDDC avec les cellules chroniquement infectées par HTLV-1, mais pas, ou alors en quantité insuffisante, par la culture des cellules infectées seules. D'autre part, nous avons déterminé que la production de ce médiateur est indépendante de la production de particules virales par les lignées infectées. Nous pouvons dans un premier temps nous intéresser aux exosomes et aux protéines virales qui sont produits par les cellules infectées et peuvent être transmis aux MDDC en l'absence de particules virales.

Les exosomes produits par les cellules infectées par HTLV-1 constituent un premier candidat prometteur pour constituer le médiateur soluble. En effet, les lignées T CD4+ chroniquement infectées par HTLV-1 C8166, MT-2, et Hut102 sont capables de produire des exosomes

contenant notamment des cytokines et des protéines virales (Jaworski et al., 2014; Y. Kim et al., 2021; Pinto et al., 2019). Ces exosomes peuvent donc constituer des messagers intercellulaires intéressants. Une étude notamment s'est intéressée aux exosomes produits par des cellules épithéliales d'un cancer gastrique associé à EBV, et a montré que ces exosomes contenaient de nombreux miARN (Hinata et al., 2020). De façon intéressante, des MDDC traitées par les exosomes issus des cellules cancéreuses présentaient une expression réduite de CD86 par rapport à des MDDC traitées par des exosomes de cellules saines (Hinata et al., 2020). Les exosomes constitueraient donc ainsi des médiateurs importants de l'induction de tolérance des MDDC, et sont à considérer particulièrement dans l'infection par HTLV-1. De plus, les exosomes mesurent environ 100 nm de diamètre, et peuvent donc passer à travers les pores du système de transwell (400 nm). Nous envisageons de répéter nos expériences d'induction de tolérance en incubant les MDDC en présence d'exosomes concentrés issus de cellules infectées par HTLV-1 et de la coculture MDDC/cellules infectées par HTLV-1. Pour compléter les résultats de notre étude, nous pourrions également réaliser une étude de la quantité et du contenu des exosomes produits par les cellules infectées seules et en coculture avec des MDDC pour observer une potentielle production plus importante ou un changement de composition à la suite du crosstalk. De telles études ont déjà été réalisées en collaboration avec notre équipe sur des exosomes de lignées chroniquement infectées par HTLV-1, mais pas pour les cocultures MDDC/lignées infectées (Pinto et al., 2021).

Nous pouvons également nous intéresser plus spécifiquement à certaines protéines virales produites par les différentes lignées chroniquement infectées par HTLV-1 indépendamment de leur production de particules virales, et connues pour interférer avec la réponse immunitaire. Parmi ces protéines virales, p12, ainsi que sa forme clivée p8, interagissent avec le complexe CMH-I et induisent sa dégradation par le protéasome, diminuant ainsi la présentation antigénique (J. M. Johnson et al., 2001, pour revue voir Sarkis et al., 2019). L'action de p8/p12 et leur présence dans de potentiels exosomes médiateurs n'a pas été investiguée dans notre système et est une piste intéressante qui permettrait de relier le défaut de maturation avec un défaut de l'induction de la réponse immunitaire.

La protéine virale p30 a quant à elle été montrée pour induire des altérations de la signalisation des MDDC. Fenizia et al. ont ainsi démontré que des MDDC exprimant p30 montraient une diminution de leur réponse IFN en réponse à une stimulation TLR3/4 mais pas TLR7/8 par rapport à des MDDC n'exprimant pas p30 (Fenizia et al., 2014). Nous avons au contraire

observé que la réponse IFN en réponse à une stimulation LPS n'était pas modifiée dans des MDDC exposées à HTLV-1. Nous n'avons cependant pas quantifié la présence de p30 ainsi que d'autres protéines virales dans notre système, et il est possible que nous n'ayons pas une expression suffisante de p30 pour récapituler le phénotype qu'ils observent. Enfin, il est à noter que les MDDC utilisées par Fenizia et al. sont différenciées à partir de monocytes en présence d'IL-4, de GM-CSF, mais également de TGF- β (Fenizia et al., 2014). Or, ces MDDC présentent un phénotype plus proche de celui de DC de Langerhans par rapport aux MDDC de notre système qui sont plus proches de DC inflammatoires (Rizkallah et al., 2017). L'étude de Fenizia et al. nous apporterait ainsi plutôt des pistes sur les modifications des DC de muqueuses exposées à HTLV-1. L'étude plus détaillée des modifications des DC de Langerhans induites par l'exposition à HTLV-1 pourrait compléter la caractérisation des sous-populations de DC que nous avons commencé d'envisager avec l'étude des cDC.

Enfin, HBZ est quant à elle connue pour inhiber la voie NF- κ B dans des lymphocytes en inhibant ou dégradant le facteur de transcription p65 (Zhao et al., 2009), donc en réprimant les gènes induits par la voie NF- κ B. HBZ constituerait donc ainsi un candidat intéressant pour l'induction du phénotype immunotolérant que nous observons.

Des médiateurs autres que les protéines virales peuvent également être produits par le crosstalk des MDDC avec les lignées infectées par HTLV-1. Parmi ceux-ci, le TGF- β , et plus largement la signalisation impliquant le TGF- β , pourrait être impliquée dans l'induction du défaut de restimulation des MDDC exposées à HTLV-1. En effet, la signalisation du TGF- β participe à l'induction d'un microenvironnement immuno tolérant dans un modèle murin de cancer du sein (Hanks et al., 2013, pour revue voir Batlle & Massagué, 2019). Plus précisément, l'engagement de récepteurs du TGF- β induit l'expression de IDO-1 dans les pDC et l'expression de CCL22 dans les cDC, et ces deux médiateurs facilitent l'infiltration de Treg dans la tumeur ainsi que la suppression de la réponse immunitaire (Hanks et al., 2013). De façon intéressante, nous avons observé une tendance à l'induction des gènes IDO1 et CCL22 dans les MDDC exposées à HTLV-1, mais cette induction n'est pas significative selon les paramètres que nous avons retenus pour la définition des gènes différenciellement exprimés. L'expression de ces gènes est donc à confirmer par RT-PCR pour confirmer les données de RNA-seq, ce qui pourrait nous permettre d'identifier des médiateurs impliqués dans l'induction de la tolérance des MDDC à HTLV-1.

Pour compléter, nous n'avons pas caractérisé la production de TGF- β au sein des cocultures des MDDC avec les cellules chroniquement infectées, et n'avons pas identifié le gène *TGFB1*, codant pour le TGF- β , parmi les gènes différentiellement exprimés dans les MDDC exposées à HTLV-1. L'analyse d'ontologie des MDDC restimulées au LPS semble cependant indiquer que la signalisation du TGF- β est spécifiquement induite dans les MDDC pré exposées à HTLV-1, ce qui confirme sa place de candidat potentiel intéressant pour l'induction du défaut de maturation des MDDC.

À quelle étape se situe l'inhibition par HTLV-1 ?

Nous avons mis en évidence une dérégulation différentielle des voies de signalisation NF- κ B et IFN dans les MDDC exposées à HTLV-1, ce qui nous incite à situer l'interférence de HTLV-1 au niveau de la voie NF- κ B.

Pour préciser l'interférence de HTLV-1 avec la voie NF- κ B, nous pouvons comparer la signature des MDDC obtenue dans nos expériences à celle observée dans d'autres infections virales, tel que détaillé dans la partie II. D. Détournement des fonctions des cellules dendritiques par les virus de l'introduction. Plusieurs infections virales chroniques présentent ainsi des similitudes avec nos résultats. L'infection par HCV en particulier diminue la capacité de réponse des cDC à produire des cytokines pro inflammatoires en réponse à une stimulation par des agonistes de TLR3 et TLR4, un phénotype similaire à celui que nous avons observé dans les MDDC (Rodrigue-Gervais et al., 2007). Bien que le mécanisme de cette inhibition reste à élucider, un mécanisme non exhaustif proposé est l'interaction de la protéase virale avec TRIF, la protéine adaptatrice des récepteurs TLR permettant l'induction de la voie IRF (K. Li et al., 2005). Nous n'avons pas observé de modification transcriptionnelle de la voie IRF dans les MDDC exposées à HTLV-1, ce qui suggère que si HTLV-1 interagit de façon similaire avec une protéine adaptatrice de TLR, un candidat préférentiel serait Myd88, l'adaptateur de la voie NF- κ B. Cependant, nos résultats suggèrent une action transcriptionnelle du médiateur soluble, ce qui irait donc à l'encontre d'une interaction directe entre une protéine virale et Myd88.

Nous pouvons de façon très intéressante comparer nos résultats à l'infection des MDDC par HPV. L'étude de Pahne-Zeppenfeld et al a montré que des MDDC conditionnées par du milieu de culture de cellules transformées par HPV montrent un défaut d'activation de la voie NF- κ B

en réponse à une stimulation LPS, caractérisé par une diminution de la transcription des gènes cibles de la voie NF- κ B (Pahne-Zeppenfeld et al., 2014). Ils ont également montré que cette inhibition de la voie NF- κ B était médiée par la signalisation IL-6, puisqu'un traitement par des anticorps neutralisants anti-IL-6 restaure l'activité transcriptionnelle de NF- κ B (Pahne-Zeppenfeld et al., 2014). Ces résultats sont particulièrement pertinents pour notre étude, puisqu'en plus de fortement recouper le phénotype que nous observons, le conditionnement des MDDC par HPV semble également passer par un médiateur soluble produit par les cellules infectées directement. Nous n'avons pas détecté de production d'IL-6 dans les cocultures des MDDC avec les cellules infectées par HTLV-1, à la fois au niveau transcriptomique ou protéique. Cependant, le gène codant pour l'interleukine IL-27, membre de la famille des cytokines IL-6 (Rose-John, 2018), est significativement induit dans les MDDC exposées à HTLV-1, suggérant un potentiel mécanisme commun d'inhibition de la réponse des MDDC exposées à ces deux virus.

Enfin, nous avons vu que des MDDC infectées par HSV-1 ne subissent pas de maturation en réponse à un traitement LPS (Ando et al., 2008; Salio et al., 1999). Ces résultats fortement similaires à ceux que nous obtenons en présence de HTLV-1 pourraient suggérer un mécanisme viral d'inhibition commun qui reste à déterminer puisque le mécanisme d'inhibition de la réponse des MDDC infectées par HSV-1 n'est pas connu. La comparaison des signatures transcriptomiques des MDDC exposées à HSV-1 et HTLV-1 constitue une piste intéressante pour de futures études s'intéressant aux interactions entre les DC et les virus responsables d'infections chroniques.

Interprétation de la signature observée dans les DC : peut-on parler de tolérance induite par HTLV-1 ?

Notre étude a permis de mettre en évidence une signature transcriptomique caractéristique des MDDC exposées à HTLV-1. Nous avons également décrit leur défaut de réponse à une stimulation TLR après exposition à HTLV-1, que nous avons qualifié d'état immunotolérant des MDDC. Nous nous sommes alors posé la question de la caractérisation exacte du phénotype des MDDC exposées à HTLV-1. Pouvons-nous en effet dire que HTLV-1 échappe à la réponse immunitaire des MDDC, ou bien que les MDDC exposées sont des DC tolérogènes ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous pouvons nous rapprocher de la définition des DC tolérogènes proposée pour les DC tumorales. Pour résumer ce que nous avons détaillé dans la partie II. C. 3. Réponse immunitaire immunogène ou tolérogène de l'introduction, les DC tolérogènes expriment généralement les cytokines TGF- β et IL-10, et expriment à leur surface de molécules de co-inhibition comme PD-L1. Au niveau métabolique, les DC tolérogènes expriment souvent IDO-1. Les MDDC exposées à HTLV-1 expriment certes IDO-1, ce qui est cohérent avec les dérégulations de métabolisme qu'elles présentent. En revanche, nous n'avons pas observé de production d'IL-10 ou d'expression de PD-L1 spécifiquement dans les MDDC exposées à HTLV-1, tandis que la production de TGF- β reste à déterminer. Ainsi, les MDDC exposées à HTLV-1 ne présentent pas les mêmes caractéristiques que des DC tolérogènes tumorales.

En dehors du cadre du microenvironnement pro tumoral, la définition des DC tolérogènes est bien plus floue, et les exemples de signatures transcriptomiques associées à la tolérance sont très variés. Une étude récente nous apporte cependant de nombreuses pistes d'études. Avancini et al. ont comparé le profil transcriptomique et l'accessibilité de la chromatine dans des MDDC humaines générées en présence ou non d'IL-10, qui induit la différenciation en MDDC tolérogènes. Cette double approche leur a permis d'identifier de régions amplificatrices (*Enhancer*) ou codant pour des gènes qui sont spécifiquement activées dans les DC tolérogènes. Les auteurs ont ainsi défini ainsi un ensemble de 91 gènes significativement induits dans les DC tolérogènes, qui peuvent donc être considérés comme une signature génique des DC tolérogènes (Avancini et al., 2023). Parmi les gènes mis en évidence, le gène codant pour la protéine DDIT4 (Protéine de transcription induite par les dommages à l'ADN 4, ou *DNA-damage-inducible transcript 4 protein*), un inhibiteur connu de la signalisation mTOR, est significativement induit dans les MDDC tolérogènes par rapport aux MDDC inflammatoires (Avancini et al., 2023). De façon intéressante, nous observons dans nos données que DDIT4 est significativement induit dans les MDDC/C91-PL + LPS par rapport aux MDDC/Jurkat + LPS, ce qui est cohérent avec leur comportement de DC tolérantes. Nous pouvons ainsi proposer que DDIT4 serait impliqué dans le conditionnement des MDDC exposées à HTLV-1.

Nos résultats nous amènent également à nous demander si HTLV-1 échappe à la réponse immunitaire. Pour l'instant, nos résultats montrent que les MDDC exposées à HTLV-1 ne subissent pas de maturation, malgré la capture importante du virus. Nous pouvons donc dire que HTLV-1 échappe à la reconnaissance par les cellules de l'immunité innée. Cependant,

d'autres études, portant notamment sur l'induction de l'immunité adaptative par ces MDDC conditionnées, sont nécessaires afin de déterminer si nous sommes effectivement face à une situation d'échappement à la réponse immunitaire. Pour cela, nous pouvons envisager d'étudier la capacité de présentation antigénique et d'induction de réponse T de ces MDDC. En effet, l'absence de présentation d'antigènes de HTLV-1, ou de réponse immunitaire spécifique de HTLV-1 par les MDDC mettrait en évidence un mécanisme complet d'échappement à la réponse immunitaire.

Pour conclure, nous pouvons proposer que les MDDC exposées à HTLV-1 sont dans un état immunotolérant qui se caractérise différemment de celui observé dans le cas de DC tumorales. La tolérance des MDDC à HTLV-1 est caractérisée par une absence de maturation des MDDC malgré une capture virale importante, et par un conditionnement des MDDC spécifique de certaines voies de signalisation, qui passerait certainement par une interférence de HTLV-1 au niveau de la cascade de signalisation de la voie NF- κ B. Au contraire des cellules tumorales, qui expriment de nombreuses molécules de coinhibition épuisant les DC, la tolérance à HTLV-1 passerait par la production d'un médiateur soluble produit lors de l'interaction des MDDC avec les cellules infectées par HTLV-1.

B. Perspectives à court terme

Plusieurs expériences en cours vont nous permettre d'apporter des précisions supplémentaires aux résultats obtenus jusqu'à présent. En premier lieu, nous avons également séquencé par RNAseq des MDDC exposées ou non à la lignée C8166, qui est chroniquement infectée par HTLV-1 mais ne produit pas de particules virales. Nous avons en effet démontré que l'induction de défaut de restimulation des MDDC ne dépendait pas de la capture de virus. Nous avons déjà obtenu les résultats de ce séquençage et nous en réalisons actuellement l'analyse bioinformatique, afin d'identifier les gènes différentiellement exprimés (DEG) par le contact avec les C8166 en comparaison des MDDC exposées aux cellules Jurkat. Ces résultats pourront ensuite être recoupsés les DEG identifiés après exposition des MDDC aux C91-PL en comparaison des MDDC exposées aux cellules Jurkat. Cela nous permettra d'identifier une signature transcriptomique des MDDC exposées aux cellules infectées par HTLV-1, indépendamment de la lignée utilisée et de la production de particules virales, et donc de préciser les voies de signalisation des MDDC modulées par HTLV-1. De plus, l'analyse des

gènes spécifiquement exprimés dans les MDDC exposées à HTLV-1 pourrait nous donner plus d'indices pour l'identification du médiateur soluble responsable du défaut de restimulation, dans le cas où celui-ci serait produit par les MDDC. Les expériences de restimulation utilisant du surnageant de coculture suggèrent en effet que la sécrétion du médiateur est régulée transcriptionnellement.

Ainsi, cette analyse transcriptomique nous permettra de mieux caractériser les voies de signalisation des MDDC impactées par l'exposition à HTLV-1, et peut-être de mieux caractériser le médiateur soluble responsable du défaut de restimulation ainsi que son niveau d'action dans les voies de signalisation ciblées.

Nos résultats ont montré que la coculture des MDDC avec les lignées infectées par HTLV-1 était nécessaire à l'observation du phénotype tolérant des MDDC, ce qui suggère un dialogue entre les MDDC et les lignées infectées dans la coculture. Pour mieux caractériser les interactions entre ces deux partenaires cellulaires, nous avons également séquencé le transcriptome des cellules C91-PL après contact ou non avec des MDDC. Les échantillons biologiques correspondants ont déjà été générés et sont en cours de séquençage. Ils pourront ensuite être analysés facilement à l'aide des outils bioinformatiques déjà mis en place. Avec ces données, nous souhaitons déterminer si le contact avec les MDDC induit une modification des cellules infectées par HTLV-1, qui pourrait se traduire notamment par la sécrétion de protéines impliquées dans les mécanismes de tolérance. L'identification d'un tel dialogue entre les MDDC et les cellules infectées par HTLV-1 apporterait de nouvelles perspectives pour l'étude de l'échappement de HTLV-1 à la réponse immunitaire. De plus, cette analyse pourrait nous permettre d'identifier des candidats médiateurs solubles dans le cas où celui-ci n'est pas produit par les MDDC mais serait produit par les cellules infectées par HTLV-1. Cette analyse nous permettra donc d'avoir une description plus globale des interactions entre les MDDC et les cellules chroniquement infectées par HTLV-1, et peut-être d'identifier les médiateurs solubles responsables de l'induction de tolérance des MDDC.

Afin de garder une analyse la plus exhaustive possible, nous nous sommes intéressés dans ces deux séquençages aux ARN long non codants (lncRNA) en plus des ARN codants. En effet, les lncRNA font l'objet d'une attention croissante pour leur association avec le développement de cancers et de maladies inflammatoires, et plusieurs lncRNA ont été identifiés comme biomarqueurs de certains cancers (pour revue voir Qian et al., 2020). Nous avons notamment

identifié le lncRNA *LINC00487* parmi les DEG induits dans les MDCC par l'exposition aux C91-PL infectées par HTLV-1. De façon très intéressante, ce lncRNA a précédemment été identifié parmi les DEG induits dans les lymphocytes B primaires de patients souffrant du syndrome de Sjögren, une maladie inflammatoire associée à HTLV-1 (Inamo et al., 2020). Ce résultat sera donc à confirmer avec l'étude des MDCC exposées aux C8166 afin de déterminer s'il s'agit d'un transcrit induit par les différentes lignées HTLV-1, et pourrait ainsi constituer une piste prometteuse dans la compréhension du phénotype de tolérance des MDCC exposées à HTLV-1.

Pour conclure, nous pourrons, en additionnant ces dernières analyses aux résultats présentés, proposer une description détaillée et inédite des interactions des MDCC avec les lymphocytes T infectés par HTLV-1. L'ensemble des mécanismes mis en évidence pourra servir de matériel à d'autres études permettant de mieux caractériser la réponse immunitaire innée à HTLV-1, et son implication dans les différentes pathologies associées à cette infection.

ANNEXES

I. Revues

Is the HTLV-1 Retrovirus Targeted by Host Restriction Factors?

page 220

Carcone Auriane, Journo Chloé, Dutartre Hélène

Viruses. 2022 Jul 23;14(8):1611. doi: 10.3390/v14081611.

HTLV-1 infection of myeloid cells: from transmission to immune alterations

page 238

Rocamonde Brenda, Carcone Auriane, Mahieux Renaud, Dutartre Hélène

Retrovirology 2019 Dec 23;16(1):45. doi: 10.1186/s12977-019-0506-x.

II. Communications orales et posters

2023

2023 European Congress of Virology. Gdansk (Pologne). 4-7 mai 2023.

page 250

Poster

HTLV-1 Retrovirus is not Detected by Dendritic Cells and Alters their Response to a Restimulation.

Carcone Auriane, Mortreux Franck, Alais Sandrine, Mathieu Cyrille, Journo Chloé, Dutartre Hélène.

Journées Francophones de Virologie 2023. Paris. 17-18 avril 2023.

Présentation orale

Le rétrovirus HTLV-1 n'est pas détecté par les cellules dendritiques et altère leur capacité de réponse après une restimulation

Séminaire d'unité du CIRI. Lyon. 3 mars 2023.

Présentation orale

HTLV-1 Retrovirus Manipulates Dendritic Cells Sensing and Orients their Response towards Tolerance

2022

HTLV 2022: 2022 International Conference on Human Retrovirology. Virtuel. 8-11 mai 2022.

Présentation orale

HTLV-1 Retrovirus is Not Detected by Dendritic Cells but Alters their Response to a Restimulation.

Journées Francophones de Virologie 2022. Strasbourg. 11-12 avril 2022.

page 251

Poster

Le rétrovirus HTLV-1 n'est pas détecté par les cellules dendritiques et altère leur capacité de réponse après une restimulation.

Carcone Auriane, Journo Chloé, Mortreux Franck, Dutartre Hélène.

2021

Journées Francophones de Virologie 2021. Virtuel. 26-27 avril 2021.

page 252

Poster

Acteur de l'invisibilité : comment le rétrovirus HTLV-1 altère la capacité de réponse des cellules dendritiques.

Carcone Auriane, Journo Chloé, Mahieux Renaud, Dutartre Hélène.

Séminaire d'unité du CIRI. Lyon. 22 janvier 2021.

Présentation orale

Alteration of dendritic cells response by HTLV-1 retrovirus

2019

2019 European Macrophage and Dendritic Cell Society Conference. Marseille. 12-14 septembre 2019.

Poster

page 253

Tolerant DCs induced upon exposure to HTLV-1-infected T cells.

Carcone Auriane, Journo Chloé, Mahieux Renaud, Dutartre Hélène.

Review

Is the HTLV-1 Retrovirus Targeted by Host Restriction Factors?

Auriane Carcone, Chloé Journo  and Hélène Dutartre * 

CIRI—Centre International de Recherche en Infectiologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm, U1111, CNRS, UMR5308, ENS Lyon, 69007 Lyon, France; auriane.carcone@ens-lyon.fr (A.C.); chloe.journo@ens-lyon.fr (C.J.)

* Correspondence: helene.dutartre@ens-lyon.fr

Abstract: Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1), the etiological agent of adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) and of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), was identified a few years before Human Immunodeficiency Virus (HIV). However, forty years later, our comprehension of HTLV-1 immune detection and the host immune responses to HTLV-1 is far more limited than for HIV. In addition to innate and adaptive immune responses that rely on specialized cells of the immune system, host cells may also express a range of antiviral factors that inhibit viral replication at different stages of the cycle, in a cell-autonomous manner. Multiple antiviral factors allowing such an intrinsic immunity have been primarily and extensively described in the context HIV infection. Here, we provide an overview of whether known HIV restriction factors might act on HTLV-1 replication. Interestingly, many of them do not exert any antiviral activity against HTLV-1, and we discuss viral replication cycle specificities that could account for these differences. Finally, we highlight future research directions that could help to identify antiviral factors specific to HTLV-1.

Keywords: human T cell leukemia virus type 1; restriction factors; intrinsic immunity; viral replication cycle



Citation: Carcone, A.; Journo, C.; Dutartre, H. Is the HTLV-1 Retrovirus Targeted by Host Restriction Factors? *Viruses* **2022**, *14*, 1611. <https://doi.org/10.3390/v14081611>

Academic Editor: Toshiki Watanabe

Received: 1 June 2022

Accepted: 19 July 2022

Published: 23 July 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright:   2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) is a Deltaretrovirus estimated to chronically infect 5–10 million people worldwide, a number that is probably underestimated [1]. The majority of people living with HTLV-1 remain life-long asymptomatic carriers. However, in 5% of the cases, infection leads to the development of one of the following severe pathologies: Adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL), or HTLV-1 associated myelopathy, also called tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) [2,3]. In addition, HTLV-1 is also the etiologic agent of uveitis and infectious dermatitis and has been associated with strongyloidiasis [4]. At present, the physio-pathological mechanisms governing the progression towards one or another of these pathologies remain largely unknown, and there is no satisfying treatment available.

Upon chronic infection, the major cellular target of HTLV-1 is CD4+ T cells, in which the viral oncogenic process can result in the development of leukemia/lymphoma. Other immune cells can also be infected, such as CD8+ T cells and myeloid cells. In particular, dendritic cells (DC) have been suggested to act as the first cells encountered during primo-infection [5]. DC can be productively infected by HTLV-1 and are able to transmit the virus to CD4+ T cells [6–8]. However, in vitro studies in immature DC demonstrated that despite their high capacity to capture the virus, only a small proportion of them are productively infected and able to support a complete viral replication cycle [7]. Although this might be sufficient for establishing chronic infection, this suggests that the viral replication cycle is compromised in the majority of susceptible DC. In addition, mature DC are completely resistant to infection [8]. The mechanisms accounting for this poor infectivity of HTLV-1 in

DC are not fully understood, but could be linked to intrinsic defense mechanisms in these host cells.

As a retrovirus, the HTLV-1 genome is integrated in the host cell genome. HTLV-1 chronic infection has been shown to be maintained by clonal proliferation of infected CD4+ T cells (Figure 1) [9]. This strategy allows for viral dissemination without the need for the production and release of new viral particles, and thus, reduces both the genetic variability of the virus, since reverse transcription is not used, and the exposure of the virus to possible antiviral factors. Nonetheless, it is now largely admitted that HTLV-1 chronic infection is also maintained by continuous infectious viral spread [10,11]. Intriguingly, HTLV-1-infected cells release low numbers of viral particles that are poorly infectious [12,13]. Accordingly, HTLV-1 infectious spread is thought to occur by cell-to-cell transfer using a biofilm (defined as an accumulation of viral particles associated with the extracellular matrix at the surface of chronically infected T cells), viral synapses, or protrusions and tunneling nanotubes [14], rather than by cell-free transmission (Figure 1). Strikingly, the proviral load, reflecting a successful dissemination of HTLV-1 both by clonal expansion of infected cells and by infectious spread, is very low in vivo, even in CD4+ T cells [15]. Combined with the observation that de novo infection of primary CD4+ T cells is also poorly efficient in vitro even through cell-to-cell contacts [7], this further strengthens the notion that host factors could exert an intrinsic block to HTLV-1 infection.

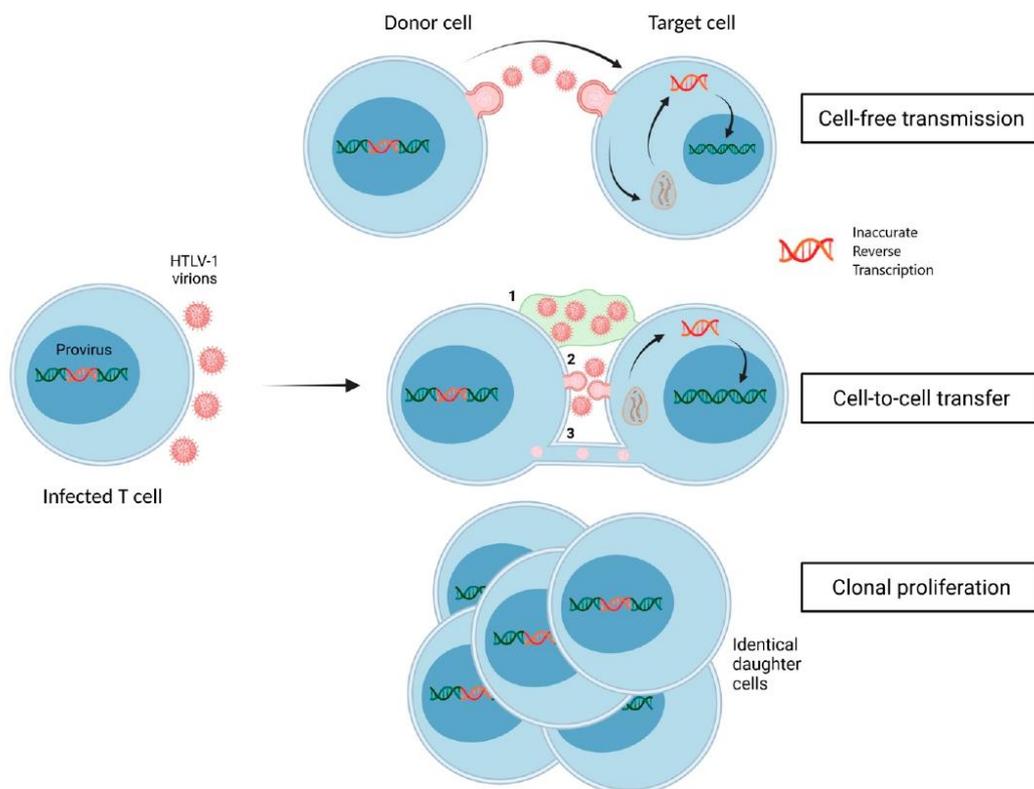


Figure 1. Modes of HTLV-1 dissemination. The donor cell is an infected CD4+ T cell containing a stably integrated provirus. In vitro cultures of infected cells produce low numbers of virions that are

poorly infectious. Thus, cell-free transmission is not considered as an efficient mode of dissemination of HTLV-1, in contrast to other viruses such as HIV. Viral dissemination upon infectious spread instead occurs through cell-to-cell contacts using a biofilm (1), viral synapses (2) or protrusions and tunneling nanotubes (3). Following uncoating, the viral RNA is converted into a double-stranded viral DNA (represented in red) by the error-prone viral reverse transcriptase, thus introducing some genome variation. The viral DNA is then imported to the nucleus and integrated within the host genome. Since infected CD4+ T cells can undergo successive rounds of cell division, HTLV-1 is also disseminated through the clonal proliferation of infected cells, a process generating infected daughter cells sharing identical integration sites and identical viral sequences.

In addition to innate and adaptive immune responses that rely on specialized cells of the immune system, host cells may also express a range of antiviral factors that inhibit viral replication at different stages of the cycle, in a cell-autonomous manner. These antiviral factors can be constitutively expressed, and therefore act as immediate intrinsic barriers to viral replication. However, most of the antiviral factors are inducible upon the innate sensing of viral infection by pattern recognition receptors, as they are encoded by type-I interferon (IFN-I)-stimulated genes (ISG). This feature of antiviral factors thus bridges intrinsic and innate immunity, as IFN-I can be produced in large amounts by specialized innate cells such as plasmacytoid dendritic cells (pDC) and myeloid cells.

Cell-autonomous antiviral factors were originally discovered in the HIV field, and multiple HIV-directed antiviral factors have been identified since then, belonging to diverse protein families and exerting antiviral activities through diverse mechanisms [16,17]. A subclass of these antiviral factors is referred to as “restriction factors” by some authors. These should meet a number of specific criteria, including being essentially ineffective against wild-type viruses infecting their natural host because of viral escape mechanisms or viral antagonism [18]. Antiviral factors for which no escape mechanisms or viral antagonism have been identified are dubbed “resistance factors” instead [18]. However, these strict definitions are debated, and other authors use the term “restriction factor” in a broader sense, to include all cellular factors with known antiviral activities that manifest in a cell-autonomous manner [19]. This broad acceptance of the term will be used hereafter.

Being close to the lentivirus HIV in terms of viral organization, tropism and viral replication cycle, it is tempting to speculate that HTLV-1, although belonging to a different retroviral genus, might also be controlled by restriction factors with demonstrated antiviral activity against HIV. However, while the infection of CD4+ T cells by HIV leads to the massive release of neo-synthesized viral particles, and to the death of the infected cell, infection by HTLV-1 leads to the rapid shut-down of viral particle production, and induces CD4+ T cell spontaneous proliferation that can progress to cell immortalization and transformation. Hence, while host T cells might be under a strong selection pressure to restrict HIV replication cycle, this might not be applicable to host T cells exposed to HTLV-1. In this work, we review the extent to which HIV restriction factors can restrict HTLV-1 replication (Figure 2). As expected from the different outcomes of HIV or HTLV-1 infections, many of these are found to be inactive against HTLV-1. Therefore, we discuss differences between HTLV-1 and HIV replication cycles that could account for these specificities. This comparative analysis leaves open the question of how HTLV-1 replication is controlled in susceptible cells, resulting in such a low yield of infected cells. We conclude this review article by highlighting future directions in the HTLV-1 basic research field that may foster the discovery of new restriction factors active against HTLV-1.

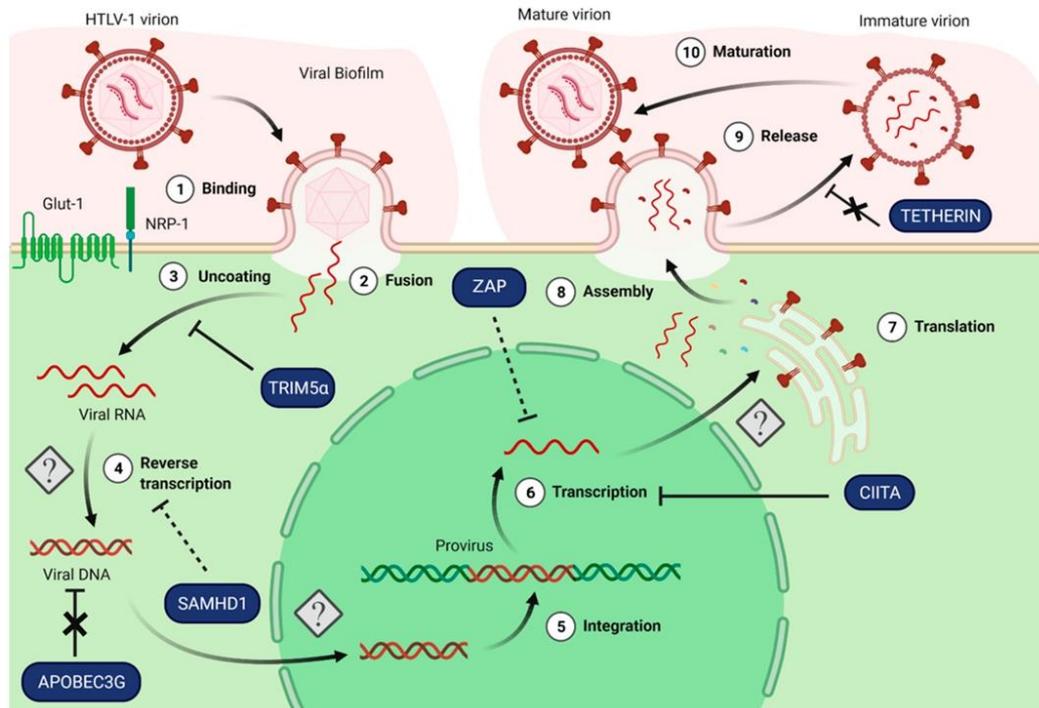


Figure 2. HTLV-1 viral replication cycle and restriction factors: knowledge and gaps. HTLV-1 viral replication cycle remains incompletely described, as indicated by the question marks. The model presented here relies on similarities with HIV viral replication cycle for steps remaining unresolved or not yet investigated. During early binding, HTLV-1 envelope proteins bind to NRP-1, Glut-1 and HSPG (not depicted) (1), which triggers conformational changes allowing fusion at the cell membrane (2). The two copies of the viral RNA genome are released in the cytoplasm (3) and converted into double-stranded DNA by the reverse transcriptase (4), although the exact sequence of events from uncoating to reverse transcription is not fully elucidated. After import of the viral dsDNA into the nucleus, a process that remains to be elucidated, viral DNA is integrated in the cellular genome by the viral integrase (5). During the late steps, the proviral genome is transcribed (6), viral mRNA are spliced and translated into viral proteins (7). These processes are not completely understood, but the HTLV-1 viral proteins Tax and Rex are known to control transcription and export of unspliced mRNA, respectively. Eventually, viral RNA and proteins assemble to form new viral particles (8) budding from the cell membrane and released as immature particles (9) that are later matured by viral protease cleavages (10). The antiviral activities of known restriction factors active against HIV (blue blocks) have been tested in the context of HTLV-1 infection. While some restriction factors such as TRIM5 α and CIITA are able to restrict the HTLV-1 replication cycle to some extent, others are inefficient (APOBEC3G and Tetherin), or show a controversial activity on HTLV-1 (SAMHD1) or not fully described (ZAP) activity on HTLV-1.

2. HTLV-1 Is Poorly Sensitive to Type-I Interferon, a Potent Inducer of HIV Restriction Factors

As stated in the introduction, most HIV restriction factors are encoded by ISG [20,21], explaining the long-standing observation that IFN-I potently inhibits HIV replication in cell cultures. The effects of IFN-I treatment on HTLV-1 infection have thus been thoroughly investigated.

Most studies focused on the possible activity of IFN-I in the late stages of the viral replication cycle and in the proliferation of chronically infected T cells. In several *in vitro* studies, Kinpara et al. demonstrated that an IFN- α treatment suppressed HTLV-1 gene expression and the proliferation of HTLV-1 infected T cells [22,23]. Similarly, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from ATL patients treated *ex vivo* with IFN- α displayed decreased viral expression and cell proliferation, as well as increased apoptosis [24], indicating that the late steps of the HTLV-1 replication cycle, and in particular the step of viral gene expression, are sensitive to the antiviral activity of IFN-I. We also confirmed these results in *de novo* infected T cell lines and primary T cells, in which IFN- α restricted the late stages of the viral replication cycle [25]. Of note, IFN- α had no inhibitory effect on the early stages of HTLV-1 infection [25]. This is different from HIV, as IFN-I induces several restriction factors that target both early and late stages of HIV replication cycle [26].

We further showed that IFN-I-induced restriction of the late stages of HTLV-1 infection in T cells is mediated by Protein Kinase R (PKR), whose activation reduces the translation of HTLV-1 mRNA [25]. PKR also prevents HIV mRNA translation, as well as that of multiple viral families [25,27]. While HIV Tat protein was shown to antagonize PKR activity [28], no direct HTLV-1 antagonism of PKR activity has been described so far. Surprisingly, however, we identified ADAR1 (Adenosine Deaminase Acting on RNA) as an ISG that exerts a proviral activity on HTLV-1 in T cells, by inhibiting PKR [29]. Thus, upon IFN-I treatment, the fine balance between the induction of anti- and proviral factors might determine the net effect of IFN-I observed in the viral replication cycle, independent of a specific antagonism provided by viral proteins.

Importantly, IFN-I might differentially affect HTLV-1 infection depending on the cell type. Accordingly, the HTLV-1 auxiliary p30 protein is required for the infection of monocytes and dendritic cells, but not of T cells [30]. This indicates that p30 might overcome a block in monocytes and dendritic cells, possibly by dampening antiviral ISG expression [31,32], and that this block would not be active in T cells. However, the exact nature of this block remains to be identified. In addition, in contrast to its effect on T cells, IFN-I treatment of DC prior to their exposure to HTLV-1 did not reduce their infection nor viral expression [8], suggesting that PKR might not be active in this context. Whether this is linked to a specific balance between PKR and ADAR1 expression induced by IFN-I treatment in DC, and/or to an HTLV-1 antagonism that would be restricted to this cell type, remains to be investigated.

3. Activity of Known HIV Restriction Factors on HTLV-1 Replication

Until now, no unbiased systematic screen for HTLV-1 restriction factors has been performed. Instead, most studies have analyzed the ability of known HIV restriction factors to restrict HTLV-1 replication. Because HTLV-1 shares a similar replication cycle with HIV, it is indeed tempting to hypothesize that HIV restriction factors are also active against HTLV-1. However, one should bear in mind that our understanding of some of the steps of the HTLV-1 replication cycle has been extrapolated from the HIV field, with no confirmation of the specific context of HTLV-1 infection. Therefore, the actual extent of similarity between the cycles of both viruses, in their molecular details, remains hypothetical. This holds true in particular for the early steps of uncoating, reverse transcription, nuclear transport and integration [33]. In contrast, the expression and function of regulatory and auxiliary proteins encoded by the pX region of HTLV-1, among which Tax, HBZ, and p30, have been extensively studied. Although HTLV-1 Tax shares some features with HIV Tat, such as its function as a viral transactivator, the respective functions of HTLV-1 and HIV regulatory and auxiliary proteins are mostly unrelated, with Tax and HBZ showing the unique ability to promote T cell proliferation, a process that can pave the way for cell immortalization and transformation.

Indeed, as stated above, infection by HTLV-1 induces persistent T cell polyclonal infected cells proliferation, a process that has been observed both *in vitro* and *in vivo*, and independent of the clinical status of the infected individual (i.e., in asymptomatic carriers,

HAM/TSP patients as well as ATL patients) [34]. Seminal research by Eric Wattel and colleagues, using the ex vivo culture of single isolated cells from infected individuals without malignancy, has shown that the clonal expansion of infected CD4+ T cell primarily results from HTLV-1 propelling the host cell into the cell cycle [35] in a Tax-dependent manner. Tax indeed exerts multiple actions on the cell cycle, for instance by inhibiting negative regulators such as p53, p16^{INK4A} and p27^{Kip1}, and by activating positive regulators such as CDK4/6 and E2F (for a review, see [36]). HBZ was also shown to enhance cell proliferation, by acting both in its mRNA and protein forms [37,38]. Tax and HBZ also contribute to cell immortalization, by reactivating the expression of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene, and modulating the activity of the telomerase complex [39,40]. Importantly, while HTLV-1 regulatory proteins are necessary to induce the initial steps of cell proliferation and immortalization, ultimately leading to cell transformation, infected cells might acquire a “HTLV-1 memory”, even in the absence of viral gene expression [41]. This occurs in particular through the acquisition of specific epigenetic signatures initiated by Tax and HBZ interaction with histone-modifying enzymes such as EZH2, SUV39H1, HDAC1, and the SWI/SNF chromatin remodeling family, and of somatic mutations allowed by the high genomic instability induced by Tax and HBZ expression (recently reviewed in [42]). Nonetheless, these effects of Tax and HBZ on cell proliferation occur during the late stages of viral replication, and thus after viral entry, uncoating, reverse transcription and integration. Those early stages might be consequently susceptible to cellular antiviral responses that would prevent the infection of target cells.

Importantly, several auxiliary proteins from HIV have demonstrated roles as antagonists of restriction factors, such as Nef or Vif, but these functions have not been identified in HTLV-1 proteins yet. This highlights the fact that the selection pressure exerted by host factors on both viruses might be very different, as will be discussed later in this review. In this section, we review the action or lack of action on HTLV-1 of some of the known HIV restriction factors, with a focus on TRIM family members, APOBEC3, SAMHD1, CIITA, ZAP and Tetherin (Table 1). We further discuss how these observations could be linked to differences in the viral replication cycle of both viruses.

Table 1. Known restriction factors for HIV and their effects on HTLV-1.

Antiviral Factor	Mechanism of the Antiviral Effect on HTLV-1	References
TRIM family	TRIM5 α may restrict HTLV-1 replication	[43,44]
	TRIM19/PML restricts HTLV-1 viral expression through Tax degradation	[45]
APOBEC3	No differences in A3G expression regarding the clinical status or the PVL	[46,47]
	Hypermutations of viral genomes indicating an evolutionary APOBEC3 editing in PBMC from asymptomatic carriers or ATL patients	[48–50]
	HTLV-1 is relatively resistant to A3G antiviral activity despite A3G being packaged into HTLV-1 virions	[48,51,52]
SAMHD1	A3A, A3B and A3H hapII are packaged into HTLV-1 virions and reduce viral replication in target cells	[53]
	No restriction by SAMHD1 in macrophages and dendritic cells	[54]
SAMHD1	Restriction of monocyte infection in vitro via SAMHD1-dependent abortive reverse transcription and induction of apoptosis	[55]
CIITA	CIITA restricts HTLV-1 viral expression through inhibition of Tax transactivating activity	[56,57]
ZAP	ZAP restricts HTLV-1 viral production, most probably by processing HTLV-1 transcripts	[58]
Tetherin	No restriction by Tetherin; in contrast, it may favor HTLV-1 spread	[59]

3.1. Factors Targeting Viral Uncoating: TRIM5 α

The tripartite motif (TRIM) family contains many interferon-induced proteins involved in restriction of several viruses, including lentiviruses [60]. Among them, TRIM5 α targets

the early stages of HIV infection after cell entry, through binding to the HIV capsid [61] and forming a cage around the capsid that impairs later uncoating [62] and/or directs capsids for degradation after their ubiquitination [63]. No HIV proteins have been described to directly counteract the action of TRIM5 α , and resistance to this restriction factor relies on capsid mutation at the cost of viral fitness [64].

No direct interaction of TRIM5 α with HTLV-1 capsid has been reported thus far, but one study performed on PBMC from HAM/TSP patients reported an association of TRIM5 α polymorphisms with high proviral loads, suggesting that TRIM5 α could also control HTLV-1 replication [43]. This result was later confirmed in a transcriptomic study conducted on PBMC from asymptomatic and HAM/TSP patients, in which all infected individuals displayed a negative correlation between TRIM5 α expression and HTLV-1 infection (assessed by the proviral load and the levels of Tax and HBZ mRNA) [44]. While these correlations suggest that TRIM5 α may restrict HTLV-1, direct evidence is still lacking, as are the mechanisms of this possible restriction. Of note, uncoating is one of the most poorly described steps of the HTLV-1 replication cycle, and a better characterization of this step might help to better understand the possible restriction of HTLV-1 by TRIM5 α .

Following these findings, other TRIM family members were investigated, and among them, TRIM19, also known as PML, was demonstrated to restrict HTLV-1 [45]. This restriction involves Tax SUMOylation followed by its poly-ubiquitination, two modifications that ultimately lead to Tax proteasomal degradation, and thus to a lower viral expression. Interestingly, this restriction was observed in chronically infected T cell lines in response to arsenic/interferon therapy [45]. Other TRIM family members remain to be investigated such as TRIM22 for example, which acts as restriction factor for many viruses including HIV [65], with only one viral antagonist identified [66]. Therefore, TRIM proteins might be promising candidates when searching for cellular factors able to restrict HTLV-1 replication.

3.2. Factors Targeting Viral DNA Synthesis: APOBEC3 and SAMHD1

APOBEC3 proteins (A3) are a family of DNA cytidine deaminases (A3A to A3H), some of which display potent antiviral activity against HIV. Among them, A3G was the first restriction factor discovered for HIV. It is incorporated into the newly produced viral particles, and thus delivered to the target cell together with the viral genome. A3 act during reverse transcription where they induce G-to-A mutations in the viral DNA genome, thus affecting its integrity. Of note, A3 restriction may also occur without deaminase activity [67], by direct binding to the reverse transcriptase and the inhibition of RT-catalyzed elongation [68,69]. The A3G restriction of HIV is counteracted by the viral protein Vif [70,71], either by inducing its degradation or by preventing its packaging into virions [72].

Interestingly, although it is incorporated into HTLV-1 particles, A3G has no noticeable effect on HTLV-1 infectivity. Indeed, in vitro assays using HTLV-1 virion produced in the presence of ectopic A3G were capable of infecting T cell lines as the A3G-free virions and no G-to-A mutations were observed in the genome of cells infected with A3G-containing virions [48,51,52,73]. Strikingly, in vivo, A3G expression is increased in HTLV-1 patients [46,47], and there is evidence of an imprint of APOBEC3 selection on the viral genome [49,50], as suggested by the presence of G-to-A substitution in PBMC from asymptomatic or ATL patients [49]. However, A3G expression in HTLV-1 patients correlated neither with the clinical status nor with the proviral load [46,47]. Nonetheless, while HTLV-1 does not encode for any analog to Vif, a portion of the nucleocapsid (NC) was reported to exclude A3G from packaging [52], suggesting that at least in vitro, A3G or other A3 proteins might have some restriction activity against HTLV-1 that would be counteracted by NC. Indeed, unbiased testing of all the seven A3 cytidine deaminases ectopically expressed in HTLV-1-producing cells identified A3A, A3B and A3H hapII as potent inhibitors of HTLV-1 infectivity packaged into HTLV-1 virions [53], while A3G was barely active, as previously reported. Interestingly, although both HIV and HTLV-1 were shown to be sensitive to A3B and A3H hapII in this study, HIV was resistant to A3A restriction. Moreover, the deaminase catalytic activities of A3H hapII were not necessary for HTLV-1 restriction, while they were

necessary for HIV restriction [53]. This further highlights the specific action of restriction factors in closely related retroviruses, and the importance of unbiased screening for factors specifically active in HTLV-1.

SAMHD1 is another HIV restriction factor that targets pre-integration steps of the viral replication cycle in cells from the myeloid lineage. SAMHD1 is antagonized by the HIV-2-encoded protein Vpx [20,74], which, again, has no analog in HTLV-1 [54]. SAMHD1 has been shown to decrease the pool of available dNTP, thus inhibiting HIV reverse transcription.

The effect of SAMHD1 on HTLV-1 is less clear. In DC and macrophages cultured *in vitro*, the degradation of SAMHD1 by SIV-Vpx delivered in target cells by lentivectors prior to infection did not affect HTLV-1 infection, while it efficiently increased that of HIV, suggesting that SAMHD1 is not active against HTLV-1 in DC and macrophages [54]. In contrast, *in vitro* experiments in primary monocytes showed that the expression of SAMHD1 induced an abortive infection by HTLV-1, which then triggered a STING-dependent apoptosis due to the accumulation of DNA replication intermediates [55]. Accordingly, the extinction of SAMHD1 in monocytes, or complementation with exogenous dNTP counteracting SAMHD1 restriction on reverse transcription, restored a complete reverse transcription, without induction of apoptosis and with HTLV-1 viral DNA detected in the nucleus of infected cells [55]. This suggests that SAMHD1 is able to restrict the replication of HTLV-1 in monocytes *in vitro*. Altogether, this shows that the SAMHD1 restriction of HTLV-1 might be dependent of the myeloid cell type, and thus, be less broad than that of HIV.

However, *in vivo* monocytes from HAM/TSP patients or asymptomatic carriers are positive for integrated viral DNA, despite high expression of SAMHD1 [75]. This could indicate a lack of SAMHD1 restriction in monocytes *in vivo*. Alternatively, the presence of HTLV-1 viral DNA in the genome of monocytes could result from the differentiation of infected hematopoietic stem cells (HSC) [76]. In this scenario, the reverse transcription step of the viral replication cycle would occur before the differentiation into monocytes, and thus before the expression of SAMHD1, accounting for the apparent lack of SAMHD1 restriction in monocytes.

Interestingly, the simian foamy virus (FV), a retrovirus from the Spumavirus genus, is also resistant to A3G [77] and SAMHD1 restriction [54], although it is sensitive to IFN-I [78], suggesting again, a specific action of antiviral factors to restrict different retroviruses. Interestingly, around 20% of viral particles released by FV-infected cells contain viral DNA instead of the expected viral RNA, suggesting that FV reverse transcription starts in the producer cell before the formation of the virions, and not in the target cell as expected [79]. This process could explain FV resistance to both A3G and SAMHD1, as both of these restriction factors interfere with the reverse transcription step in the target cell. Strikingly, some reports highlighted the presence of viral DNA in HIV virions, although in a very small proportion and with no impact on infectivity [80–82]. The presence of viral DNA in HTLV-1 particles has not been addressed yet, but if demonstrated, it could explain the resistance of HTLV-1 to A3G and SAMHD1 restriction. Again, the reverse transcription step of the HTLV-1 replication cycle is poorly described, and its in-depth analysis would help to better appreciate its possible inhibition by additional restriction factors that are yet to be identified.

3.3. Factors Targeting Viral Expression: CIITA and ZAP

MHC Class II Transactivator CIITA presents a particular interest in the field of antiviral immunity as it may affect viral infection through two main activities. First, CIITA positively controls the expression of Major Histocompatibility Class II (MHC-II) on antigen presenting cells [83], controlling antigen presentation and the activation of CD4+ T cells. Thus, CIITA allows an indirect antiviral action relying on the induction of the adaptive immune response. Second, CIITA exerts a direct antiviral activity by targeting viral expression, in a cell-autonomous manner. CIITA was first described to restrict HIV infection in human T cells through the inhibition of Tat-dependent LTR transactivation [84]. This restriction was then further demonstrated in a promonocytic cell line, broadening HIV

restriction by CIITA to the myeloid lineage [85,86]. Interestingly, the authors found that in myeloid cells, CIITA, TRIM22 and TRIM19/PML were recruited together into nuclear bodies during HIV infection, suggesting a collaborative action of these restriction factors in the infected cells [86].

The CIITA restriction of Deltaretroviruses was first investigated on HTLV-2, for which CIITA was demonstrated to exert antiviral activity in B and T cells [87]. Similar to what was observed for HIV, CIITA was able to inhibit the viral transactivation function of Tax-2, thus restricting viral expression [88]. Later on, a similar effect of CIITA was demonstrated in HTLV-1 [89], with an inhibition of Tax-dependent HTLV-1 LTR transactivation. Moreover, the interaction of CIITA with Tax blocked the Tax-induced activation of the NF- κ B pathway [57], a crucial pathway involved in HTLV-1 induced cellular transformation. Thus, the CIITA restriction of Tax-induced viral transactivation and activation of cellular pathways could both inhibit viral replication and counteract the first steps of the oncogenic process triggered in HTLV-1 infected cells.

These findings were observed following the ectopic expression of CIITA in 293T cells, but also in a promonocytic cell line, in which expression of CIITA is constitutive, strengthening its role in a more physiologic model. However, more research is needed to investigate whether CIITA is efficient in other myeloid cells, specifically in primary dendritic cells or monocytes that are most relevant to HTLV-1 infection.

HIV, but also other retroviruses such as murine leukemia virus (MLV) or avian leukosis virus (ALV) [90–92], and many other viruses from unrelated families, such as alphaviruses, filoviruses and HBV, are restricted by the ZAP protein (CCCH type zinc finger antiviral protein). ZAP selectively binds to CpG-rich RNA sequences that are present in viral mRNA and that discriminate non-self mRNA from host mRNA [93]. The binding of ZAP induces the processing and degradation of these viral mRNA, thus restricting viral expression.

Interestingly, HTLV-1 transcripts were found to be particularly enriched in CpG sequences susceptible to ZAP-mediated suppression [58]. In addition, the over-expression and silencing experiments conducted in HTLV-1-infected cell lines confirmed that ZAP restricts HTLV-1 expression and production [58]. Of note, CpG-rich sequences were also found in the genomes of STLV, the simian HTLV counterpart, and in those of bovine leukemia virus (BLV), another member of the Deltaretrovirus genus, suggesting that ZAP could be a common Deltaretrovirus restriction factor [58].

3.4. Factors Targeting Viral Release and Viral Spread: Tetherin

Tetherin, also known as BST-2 (Bone Marrow Stromal Cell antigen 2), is a restriction factor active in the late stages of HIV infection. Tetherin inhibits viral particle release from the infected cell by retaining the particles at the cell surface [21,94]. Once again, while HIV expresses the viral protein Vpu to counteract Tetherin antiviral action [95], HTLV-1 lacks the expression of a viral Tetherin antagonist, and Tetherin expression is even higher in HTLV-1-infected CD4+ T cell lines than in non-infected cell lines. This indicates that HTLV-1 does not inhibit Tetherin expression or activity, which in turn suggests that HTLV-1 might not be affected by Tetherin restriction [59].

Importantly, the inability of Tetherin to restrict HTLV-1 could be well-explained by differences in the modes of dissemination of HTLV-1 versus HIV. While HIV efficiently uses both cell-free and cell-to-cell transmission, cell-free transmission does not significantly contribute to HTLV-1 dissemination, as stated above (Figure 1). Because Tetherin activity consists of retaining virions associated with the donor cell surface, and because only cell-free, but not cell-to-cell transmission, requires the actual dissociation of virions from the donor cell surface, cell-to-cell transmission might represent a strategy to overcome Tetherin restriction. This notion is supported by data from the bovine retrovirus field, that indicate that the bovine ortholog of Tetherin restricts the release of BLV [96], of bovine foamy virus and of bovine immunodeficiency virus (BIV) [97], but has no effect on their cell-to-cell transmission [97].

In vitro, HTLV-1 cell-to-cell transmission is highly efficient when the virus is present at the cell surface of the donor cell and concentrated in the form of the viral biofilm. Interestingly, Tetherin has been identified as a component of HTLV-1 viral biofilm [98], leading to the intriguing hypothesis that Tetherin could in fact favor HTLV-1 transmission and thus, act as a proviral factor. Taken together, the specific role of Tetherin in viral transmission mediated by viral biofilms, but also its roles in transfer by viral synapses or protrusions and tunneling nanotubes, remains to be investigated.

Overall, these observations indicate that the antiviral activity of HIV restriction factors cannot be systematically extrapolated to HTLV-1, as some of them (such as A3G and Tetherin) fail to exert any antiviral activity against HTLV-1. In the absence of any known HTLV-1-encoded antagonists of these restriction factors, this lack of activity against HTLV-1 indicates that these restriction factors are not relevant in the HTLV-1 context. While the lack of activity of some restriction factors can be clearly explained by differences in the viral replication cycle of both viruses, as is the case of Tetherin and cell-free versus cell-to-cell viral transfer, the molecular basis for the lack of activity of other factors is still poorly understood. A better characterization of the HTLV-1 replication cycle, and in particular of the early steps that have not been specifically dissected, such as uncoating, reverse transcription, nuclear import and integration, might help to better understand the contrasting activity of restriction factors on both viruses.

4. How Can We Further Expand Our Understanding of HTLV-1 Restriction?

4.1. By Increasing Our Knowledge on HTLV-1 Sensing and Induction of Restriction Factors upon Dendritic Cell Maturation

As stated above, antiviral restriction is intimately linked to innate immunity, as most restriction factors are induced by IFN-I upon viral sensing [99]. Several cellular proteins interacting with HTLV-1 RNA or DNA have been reported as innate sensors in different cell types. HTLV-1 RNA is recognized by TLR7 in pDC [100,101], a cell type in which HTLV-1 does not replicate, and this leads to a robust induction of IFN-I. In susceptible cells, reverse transcription in the presence of SAMHD1 generates viral DNA intermediates, such as the ssDNA90 [55], that were found to be sensed by IFI16 [102] and Ku70 [103]. ssDNA90 sensing by these DNA sensors then activates IFN-I production in a STING-dependent manner, which in turn dampens HTLV-1 productive infection [102,103]. As mentioned above, sensing of viral DNA intermediates might also lead to an abortive infection after the STING-dependent induction of apoptosis, as demonstrated in vitro exposed monocytes [55].

Immature DC are permissive to HTLV-1 replication, although to a limited extent [6,7]. However, interestingly, no induction of IFN-I could be detected upon productive infection [8]. This suggests that in this cell type, viral sensing and / or antiviral signaling leading to IFN-I production is not efficient. How HTLV-1 might evade innate sensing in productively infected immature DC remains to be described. In contrast, autologous mature DC are resistant to infection [8], suggesting that maturation-induced restriction factors are still to be discovered. Because genes differentially expressed in immature *versus* mature DC are known [104], this offers a unique opportunity to screen for new HTLV-1 restriction factors in mature DC.

4.2. By Interrogating the Possible Relevance of Other Known Restriction Factors Active against HIV or Other Retroviruses

As reviewed in the previous sections, only a handful of HIV restriction factors have been tested against HTLV-1. In fact, many more HIV restriction factors are known, and the list has continued to expand in the last decade, as exemplified by the discovery of the anti-HIV properties of IFITM, MxB or SERINC3/5 [105–109], as well as those of other members of the TRIM family. A systematic analysis of their antiviral activity against HTLV-1 could therefore be of great interest, either to identify novel HTLV-1 restriction factors, should they prove active, or to help to pinpoint additional differences in HTLV-1 versus HIV cycles, should they prove inactive. Additional HIV restriction factors will probably be uncovered

in the upcoming years, in particular by extending the search for new host species such as bats. In this regard, Morrison et al. recently identified that primate lentiviruses were restricted in *Pteropus alecto* cells [110]. This occurs through a new mechanism that remains to be fully described, and should also be tested against Deltaretroviruses such as HTLV-1.

Because HIV is the most studied of human retroviruses, much HTLV-1 research has been inspired by discoveries made in the HIV field. However, widening the scope to other retroviruses aside from HIV might also prove useful (for insights into new hints for anti-HTLV-1 factors, see Figure 3). Inputs from foamy viruses (FV) regarding their resistance to HIV resistance factors, such as A3G, SAMHD1 and Tetherin, have already been illustrated above. In addition, FV restriction factors have also been identified. For instance, the cellular Pirh2 protein (p53-induced RING-H2 protein) was shown to interact with the FV transactivator protein Tas, leading to Tas degradation and FV restriction [111]. Very recently, TRIM28, a TRIM family member already known to transcriptionally restrict retroviruses by direct binding to proviral sequences [112], was also described as a Tas-binding partner able to induce Tas proteasomal degradation [113]. Interestingly, Tax from HTLV-1 shares structural and functional properties with Tas [114]. The degradation of Tax by Pirh2 or TRIM28 could thus be an attractive hypothesis for novel mechanisms of HTLV-1 restriction.

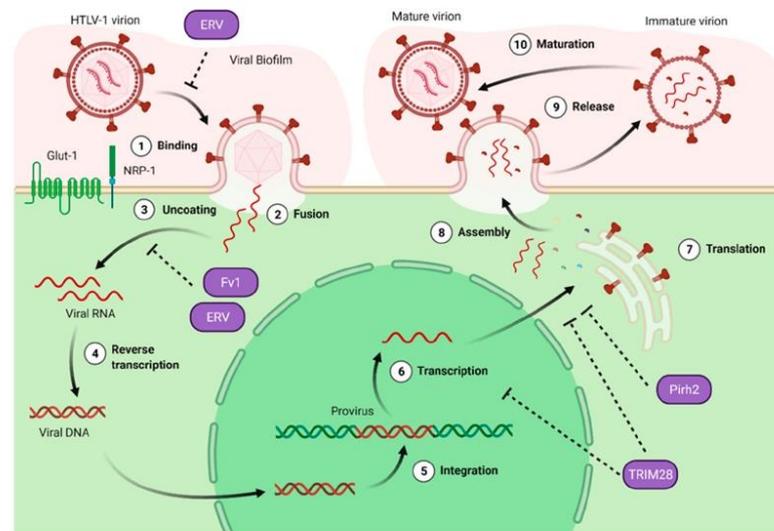


Figure 3. Hints for potential new factors able to restrict the HTLV-1 replication cycle. New HTLV-1 restriction factors can be searched by scrutinization of antiviral activities against viruses other than HIV. Among them, Pirh2 and TRIM28 target the Foamy virus transactivator Tas, leading to its degradation and restricting viral expression. Endogenous retroviral sequences (ERV) were found to restrict some exogenous retroviral infections in bats and feline animals, and they are thought to target the early steps of infection by inhibiting entry and uncoating. The uncoating step is also targeted by Fv1, a restriction factor identified in several retroviruses.

Beyond retroviral restriction exerted by host-encoded proteins, restriction by endogenous retroviral element-encoded factors is also described. For instance, Refrex-1 is a soluble truncated Env protein from a feline endogenous retrovirus that was found to restrict infection by feline leukemia virus, a Gammaretrovirus. Interestingly, sequences from endogenous Deltaretroviruses have been detected in several mammals, including bats or dolphins [115–117]. Whether endogenous sequences of Deltaretroviruses are also present

in primates, and whether they could control new rounds of exogenous Deltaretroviruses infection has not been investigated yet.

5. Conclusions

In conclusion, the identification of restriction factors active against HTLV-1 infection remains a challenging task. Interestingly, while HTLV-1 infection has been associated with several genetic polymorphisms in immune genes, these did not affect genes encoding restriction factors such as ISG [118], but rather genes encoding cytokines [119], suggesting that the pressure exerted by restriction might be relatively low, and targeted towards a reduction in cell proliferation rather than a reduction in cell infection. Of note, viral restriction by host factors is often balanced by viral factors that antagonize these restriction factors, or by the selection of escape variants, in which mutations allow resistance to restriction. This underlines the concept of the arms race between hosts and viruses [120], which translates into a constant balance between the selection of host strategies to restrict viral infection, and the selection of viruses that can overcome these restrictions. In stark contrast to HIV, HTLV-1 does not encode any viral protein whose primary function is to antagonize cell restriction factors, although this might also reflect our partial understanding of the functions of HTLV-1 regulatory and auxiliary proteins. In addition, while adaptive mutations in HIV and cellular genes encoding factors at the HIV / host interface have been observed, this is not the case in HTLV-1, whose genetic diversity is much lower than that of HIV [9,121]. This is first a consequence of the higher fidelity of HTLV-1 reverse transcriptase, whose mutation rate is four times lower than that of HIV, although similar to that of BLV [122]. Second, HTLV-1 also disseminates through clonal expansion of infected cells, which does not involve the viral reverse transcriptase (Figure 1).

In line with this last reflection, we should emphasize that HIV and HTLV-1 have evolved distinct modes of persistence in their host. While HIV persists through sustained viral production *in vivo*, HTLV-1 rather establishes a latent-like infection, with low (although continuous) levels of infectious spread *in vivo* that may be compensated by clonal expansion of infected cells. This could explain the distinct pressure exerted by restriction factors on HIV and HTLV-1. Interestingly, the clearest data on restriction factors active against HTLV-1 relate to factors targeting viral expression, such as CIITA and ZAP. In fact, these factors could be interpreted as beneficial for HTLV-1, as they enforce a low level of viral expression, which is most adapted to the mode of persistence of HTLV-1 [58]. This would also explain why no HTLV-1 escape mechanisms have evolved against these factors. Taken together, these observations underscore the limitation of relying on HIV as a reference to study HTLV-1.

Instead, searching for host factors that could inhibit HTLV-1 pro-proliferative action could represent an opportunity to identify HTLV-1-specific antiviral factors that could impede HTLV-1 clonal replication. Intriguingly, while HTLV-1 infects both CD4+ and CD8+ T cells and induces the clonal expansion of both cell types [35,123], the vast majority of ATL cases are CD4+ T cell leukemia, suggesting that some CD8+ T cell-specific factors could restrict the leukemogenic potential of HTLV-1 in this cell type. Accordingly, it has been shown that HTLV-1 induces excessive cell proliferation in CD4+ T cells, but not in CD8+ T cells, and that this is associated with the accumulation of cellular defects indicative of genetic instability in a CD4+-restricted manner [35]. Understanding how CD8+ T cells are refractory to HTLV-1 pro-proliferative action could be instrumental to identifying new sets of antiviral mechanisms adapted to viruses replicating via the clonal expansion of infected cells.

Primary CD4+ T cells isolated from infected individuals also show a heterogeneous ability to undergo spontaneous proliferation *ex vivo*, which correlates with viral gene expression [124]. In addition to determinants linked to the integration site [125,126], identifying the host factors able to silence HTLV-1 expression will be of utmost interest to better understand whether host cells can escape HTLV-1-induced proliferation, at least in the early stages at which an “HTLV-1 memory” is not yet acquired, and thus design possible

“block and lock” antiviral strategies [127]. Several host factors have been described as repressors of HTLV-1 transcription, such as Sp1 [128], FACT [129] or PRC1 [130], but their impact on HTLV-1-induced polyclonal proliferation remains to be investigated. Once more, investigating latency-inducing factors active against other retroviruses, such as the HUSH complex, which epigenetically silences the HIV genome (recently reviewed in [131]), could be a promising research direction.

In conclusion, while the classical concept of antiviral restriction against HTLV-1 might be rather inoperative in the chronic phase of infection, which shows low levels of infectious spread, the question of HTLV-1 restriction upon acute infection, which largely depends on infectious spread, remains open. Because DC are thought of as the first cells to become infected upon primo-infection, and because the infection of myeloid cells plays a crucial role in establishing HTLV-1 chronic infection [30,31,132], understanding the parameters that determine the efficiency of infection in DC specifically, and in myeloid cells more generally, is of utmost importance. In addition, efforts to pinpoint cell-type-, but also activation-state-specific restriction mechanisms, will definitely help to better characterize the replication cycle of HTLV-1 in myeloid cells, but also in T cells that are exposed to continuous, although mild, HTLV-1 infectious spread.

Author Contributions: All authors contributed to manuscript revisions, read and approved the submitted version. A.C.: conceptualization, initial draft, revisions. H.D. and C.J.: conceptualization, revisions. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Our research is supported by INSERM, ENS de Lyon, IDEX, and the “Fondation pour la Recherche Médicale, Equipe Labellisée program DEQ20180339200”. A.C. is supported by a fellowship from the ENS de Lyon.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: We are grateful to all the members of our team for their support. We apologize for the numerous contributions that may not have been cited in this review. Figures were created with BioRender.com (accessed on 15 February 2022).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Gessain, A.; Cassar, O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front. Microbiol.* **2012**, *3*, 388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gessain, A.; Barin, F.; Vernant, J.C.; Gout, O.; Maurs, L.; Calender, A.; de Thé, G. Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients with Tropical Spastic Paraparesis. *Lancet* **1985**, *2*, 407–410. [[CrossRef](#)]
- Uchiyama, T.; Yodoi, J.; Sagawa, K.; Takatsuki, K.; Uchino, H. Adult T-Cell Leukemia: Clinical and Hematologic Features of 16 Cases. *Blood* **1977**, *50*, 481–492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Eusebio-Ponce, E.; Anguita, E.; Paulino-Ramirez, R.; Javier Candel, F. HTLV-1 Infection: An Emerging Risk. Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Associated Diseases. *Rev. Esp. Quim.* **2019**, *32*, 485–496.
- Rocamonde, B.; Carcone, A.; Mahieux, R.; Dutartre, H. HTLV-1 Infection of Myeloid Cells: From Transmission to Immune Alterations. *Retrovirology* **2019**, *16*, 45. [[CrossRef](#)]
- Jones, K.S.; Petrow-Sadowski, C.; Huang, Y.K.; Bertolette, D.C.; Ruscetti, F.W. Cell-Free HTLV-1 Infects Dendritic Cells Leading to Transmission and Transformation of CD4+ T Cells. *Nat. Med.* **2008**, *14*, 429–436. [[CrossRef](#)]
- Alais, S.; Mahieux, R.; Dutartre, H. Viral Source-Independent High Susceptibility of Dendritic Cells to Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection Compared to That of T Lymphocytes. *J. Virol.* **2015**, *89*, 10580–10590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rizkallah, G.; Alais, S.; Futsch, N.; Tanaka, Y.; Journo, C.; Mahieux, R.; Dutartre, H. Dendritic Cell Maturation, but Not Type I Interferon Exposure, Restricts Infection by HTLV-1, and Viral Transmission to T-Cells. *PLoS Pathog.* **2017**, *13*, e1006353. [[CrossRef](#)]
- Wattel, E.; Cavrois, M.; Gessain, A.; Wain-Hobson, S. Clonal Expansion of Infected Cells: A Way of Life for HTLV-I. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1996**, *13*, S92–S99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kulkarni, A.; Mateus, M.; Thinnis, C.C.; McCullagh, J.S.; Schofield, C.J.; Taylor, G.P.; Bangham, C.R.M. Glucose Metabolism and Oxygen Availability Govern Reactivation of the Latent Human Retrovirus HTLV-1. *Cell Chem. Biol.* **2017**, *24*, 1377–1387.e3. [[CrossRef](#)]

11. Miura, M.; Dey, S.; Ramanayake, S.; Singh, A.; Rueda, D.S.; Bangham, C.R.M. Kinetics of HTLV-1 Reactivation from Latency Quantified by Single-Molecule RNA FISH and Stochastic Modelling. *PLoS Pathog.* **2019**, *15*, e1008164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Derse, D.; Hill, S.A.; Lloyd, P.A.; Chung, H.K.; Morse, B.A. Examining Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Replication by Cell-Free Infection with Recombinant Virus Vectors. *J. Virol.* **2001**, *75*, 8461–8468. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Derse, D.; Heidecker, G.; Mitchell, M.; Hill, S.; Lloyd, P.; Princler, G. Infectious Transmission and Replication of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. *Front. Biosci.* **2004**, *9*, 2495–2499. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Igakura, T.; Stinchcombe, J.C.; Goon, P.K.C.; Taylor, G.P.; Weber, J.N.; Griffiths, G.M.; Tanaka, Y.; Osame, M.; Bangham, C.R.M. Spread of HTLV-I between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton. *Science* **2003**, *299*, 1713–1716. [[CrossRef](#)]
15. Fan, N.; Gavalchin, J.; Paul, B.; Wells, K.H.; Lane, M.J.; Poiesz, B.J. Infection of Peripheral Blood Mononuclear Cells and Cell Lines by Cell-Free Human T-Cell Lymphoma/Leukemia Virus Type I. *J. Clin. Microbiol.* **1992**, *30*, 905–910. [[CrossRef](#)]
16. Colomer-Lluch, M.; Ruiz, A.; Moris, A.; Prado, J.G. Restriction Factors: From Intrinsic Viral Restriction to Shaping Cellular Immunity Against HIV-1. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2876. [[CrossRef](#)]
17. Malim, M.H.; Bieniasz, P.D. HIV Restriction Factors and Mechanisms of Evasion. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, *2*, a006940. [[CrossRef](#)]
18. Doyle, T.; Goujon, C.; Malim, M.H. HIV-1 and Interferons: Who's Interfering with Whom? *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, *13*, 403–413. [[CrossRef](#)]
19. Kluge, S.F.; Sauter, D.; Kirchhoff, F. SnapShot: Antiviral Restriction Factors. *Cell* **2015**, *163*, 774. [[CrossRef](#)]
20. Hrecka, K.; Hao, C.; Gierszewska, M.; Swanson, S.K.; Kesik-Brodacka, M.; Srivastava, S.; Florens, L.; Washburn, M.P.; Skowronski, J. Vpx Relieves Inhibition of HIV-1 Infection of Macrophages Mediated by the SAMHD1 Protein. *Nature* **2011**, *474*, 658–661. [[CrossRef](#)]
21. Van Damme, N.; Goff, D.; Katsura, C.; Jorgenson, R.L.; Mitchell, R.; Johnson, M.C.; Stephens, E.B.; Guatelli, J. The Interferon-Induced Protein BST-2 Restricts HIV-1 Release and Is Downregulated from the Cell Surface by the Viral Vpu Protein. *Cell Host Microbe* **2008**, *3*, 245–252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Kinpara, S.; Hasegawa, A.; Utsunomiya, A.; Nishitsuji, H.; Furukawa, H.; Masuda, T.; Kannagi, M. Stromal Cell-Mediated Suppression of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Expression In Vitro and In Vivo by Type I Interferon. *J. Virol.* **2009**, *83*, 5101–5108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Kinpara, S.; Kijiyama, M.; Takamori, A.; Hasegawa, A.; Sasada, A.; Masuda, T.; Tanaka, Y.; Utsunomiya, A.; Kannagi, M. Interferon- α (IFN- α) Suppresses HTLV-1 Gene Expression and Cell Cycling, While IFN- α Combined with Zidovudine Induces P53 Signaling and Apoptosis in HTLV-1-Infected Cells. *Retrovirology* **2013**, *10*, 52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Khouri, R.; Silva-Santos, G.; Dierckx, T.; Menezes, S.M.; Decanine, D.; Theys, K.; Silva, A.C.; Farré, L.; Bittencourt, A.; Mangino, M.; et al. A Genetic IFN/STAT1/FAS Axis Determines CD4 T Stem Cell Memory Levels and Apoptosis in Healthy Controls and Adult T-Cell Leukemia Patients. *Oncimmunology* **2018**, *7*, e1426423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Cachat, A.; Chevalier, S.A.; Alais, S.; Ko, N.L.; Ratner, L.; Journo, C.; Dutartre, H.; Mahieux, R. Alpha Interferon Restricts Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 de Novo Infection through PKR Activation. *J. Virol.* **2013**, *87*, 13386–13396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Goujon, C.; Malim, M.H. Characterization of the Alpha Interferon-Induced Postentry Block to HIV-1 Infection in Primary Human Macrophages and T Cells. *J. Virol.* **2010**, *84*, 9254–9266. [[CrossRef](#)]
27. Elde, N.C.; Child, S.J.; Geballe, A.P.; Malik, H.S. Protein Kinase R Reveals an Evolutionary Model for Defeating Viral Mimicry. *Nature* **2009**, *457*, 485–489. [[CrossRef](#)]
28. Roy, S.; Katze, M.G.; Parkin, N.T.; Ederly, I.; Hovanessian, A.G.; Sonenberg, N. Control of the Interferon-Induced 68-Kilodalton Protein Kinase by the HIV-1 Tat Gene Product. *Science* **1990**, *247*, 1216–1219. [[CrossRef](#)]
29. Cachat, A.; Alais, S.; Chevalier, S.A.; Journo, C.; Fusil, F.; Dutartre, H.; Boniface, A.; Ko, N.L.; Gessain, A.; Cosset, F.-L.; et al. ADAR1 Enhances HTLV-1 and HTLV-2 Replication through Inhibition of PKR Activity. *Retrovirology* **2014**, *11*, 93. [[CrossRef](#)]
30. Valeri, V.W.; Hryniewicz, A.; Andresen, V.; Jones, K.; Fenizia, C.; Bialuk, I.; Chung, H.K.; Fukumoto, R.; Parks, R.W.; Ferrari, M.G.; et al. Requirement of the Human T-Cell Leukemia Virus P12 and P30 Products for Infectivity of Human Dendritic Cells and Macaques but Not Rabbits. *Blood* **2010**, *116*, 3809–3817. [[CrossRef](#)]
31. Fenizia, C.; Focchi, M.; Jones, K.; Parks, R.W.; Chevalier, S.A.; Ruscetti, F.; Pise-Masison, C.; Franchini, G. Role of HTLV-1 P30 during Infection of Monocytes and Dendritic Cells. *Retrovirology* **2014**, *11*, P124. [[CrossRef](#)]
32. Fenizia, C.; Focchi, M.; Jones, K.; Parks, R.W.; Ceribelli, M.; Chevalier, S.A.; Edwards, D.; Ruscetti, F.; Pise-Masison, C.A.; Franchini, G. Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1 P30, but Not P12/P8, Counteracts Toll-Like Receptor 3 (TLR3) and TLR4 Signaling in Human Monocytes and Dendritic Cells. *J. Virol.* **2014**, *88*, 393–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Martin, J.L.; Maldonado, J.O.; Mueller, J.D.; Zhang, W.; Mansky, L.M. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses* **2016**, *8*, 31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Wattel, E.; Vartanian, J.P.; Pannetier, C.; Wain-Hobson, S. Clonal Expansion of Human T-Cell Leukemia Virus Type I-Infected Cells in Asymptomatic and Symptomatic Carriers without Malignancy. *J. Virol.* **1995**, *69*, 2863–2868. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Sibon, D. HTLV-1 Propels Untransformed CD4+ Lymphocytes into the Cell Cycle While Protecting CD8+ Cells from Death. *J. Clin. Investig.* **2006**, *116*, 974–983. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Carpentier, A.; Barez, P.-Y.; Hamaidia, M.; Gazon, H.; de Brogniez, A.; Perike, S.; Gillet, N.; Willems, L. Modes of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Transmission, Replication and Persistence. *Viruses* **2015**, *7*, 3603–3624. [[CrossRef](#)]

37. Satou, Y.; Yasunaga, J.; Yoshida, M.; Matsuoka, M. HTLV-I Basic Leucine Zipper Factor Gene mRNA Supports Proliferation of Adult T Cell Leukemia Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 720–725. [[CrossRef](#)]
38. Arnold, J.; Zimmerman, B.; Li, M.; Lairmore, M.D.; Green, P.L. Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antisense-Encoded Gene, Hbz, Promotes T-Lymphocyte Proliferation. *Blood* **2008**, *112*, 3788–3797. [[CrossRef](#)]
39. Kuhlmann, A.-S.; Villaudy, J.; Gazzolo, L.; Castellazzi, M.; Mesnard, J.-M.; Duc Dodon, M. HTLV-1 HBZ Cooperates with JunD to Enhance Transcription of the Human Telomerase Reverse Transcriptase Gene (HTRT). *Retrovirology* **2007**, *4*, 92. [[CrossRef](#)]
40. Bellon, M.; Yuan, Y.; Nicot, C. Transcription Independent Stimulation of Telomerase Enzymatic Activity by HTLV-I Tax Through Stimulation of IKK. *J. Cancer Sci.* **2021**, *8*, 24. [[CrossRef](#)]
41. Yamagishi, M.; Fujikawa, D.; Watanabe, T.; Uchimaru, K. HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 1686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Yamagishi, M.; Suzuki, Y.; Watanabe, T.; Uchimaru, K. Clonal Selection and Evolution of HTLV-1-Infected Cells Driven by Genetic and Epigenetic Alteration. *Viruses* **2022**, *14*, 587. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Nozuma, S.; Matsuura, E.; Kodama, D.; Tashiro, Y.; Matsuzaki, T.; Kubota, R.; Izumo, S.; Takashima, H. Effects of Host Restriction Factors and the HTLV-1 Subtype on Susceptibility to HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Retrovirology* **2017**, *14*, 26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Leal, F.E.; Menezes, S.M.; Costa, E.A.S.; Brailey, P.M.; Gama, L.; Segurado, A.C.; Kallas, E.G.; Nixon, D.F.; Dierckx, T.; Khouri, R.; et al. Comprehensive Antiretroviral Restriction Factor Profiling Reveals the Evolutionary Imprint of the Ex Vivo and In Vivo IFN- β Response in HTLV-1-Associated Neuroinflammation. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 985. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Dassouki, Z.; Sahin, U.; El Hajj, H.; Jollivet, F.; Kfoury, Y.; Lallemand-Breitenbach, V.; Hermine, O.; de Thé, H.; Bazarbachi, A. ATL Response to Arsenic/Interferon Therapy Is Triggered by SUMO/PML/RNF4-Dependent Tax Degradation. *Blood* **2015**, *125*, 474–482. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Kataoka, K.; Nagata, Y.; Kitanaka, A.; Shiraiishi, Y.; Shimamura, T.; Yasunaga, J.-I.; Totoki, Y.; Chiba, K.; Sato-Otsubo, A.; Nagae, G.; et al. Integrated Molecular Analysis of Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Nat. Genet.* **2015**, *47*, 1304–1315. [[CrossRef](#)]
47. Yao, J.; Tanaka, M.; Takenouchi, N.; Ren, Y.; Lee, S.-L.; Fujisawa, J.-I. Induction of APOBEC3B Cytidine Deaminase in HTLV-1-Infected Humanized Mice. *Exp. Med.* **2019**, *17*, 3701–3708. [[CrossRef](#)]
48. Mahieux, R.; Suspène, R.; Delebecque, F.; Henry, M.; Schwartz, O.; Wain-Hobson, S.; Vartanian, J.-P. 2005 Extensive Editing of a Small Fraction of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Genomes by Four APOBEC3 Cytidine Deaminases. *J. Gen. Virol.* **2005**, *86*, 2489–2494. [[CrossRef](#)]
49. Fan, J.; Ma, G.; Nosaka, K.; Tanabe, J.; Satou, Y.; Koito, A.; Wain-Hobson, S.; Vartanian, J.-P.; Matsuoka, M. APOBEC3G Generates Nonsense Mutations in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviral Genomes In Vivo. *J. Virol.* **2010**, *84*, 7278–7287. [[CrossRef](#)]
50. Poulain, F.; Lejeune, N.; Willemart, K.; Gillet, N.A. Footprint of the Host Restriction Factors APOBEC3 on the Genome of Human Viruses. *PLoS Pathog.* **2020**, *16*, e1008718. [[CrossRef](#)]
51. Navarro, F.; Bollman, B.; Chen, H.; König, R.; Yu, Q.; Chiles, K.; Landau, N.R. Complementary Function of the Two Catalytic Domains of APOBEC3G. *Virology* **2005**, *333*, 374–386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Derse, D.; Hill, S.A.; Princler, G.; Lloyd, P.; Heidecker, G. Resistance of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 to APOBEC3G Restriction Is Mediated by Elements in Nucleocapsid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 2915–2920. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Ooms, M.; Krikoni, A.; Kress, A.K.; Simon, V.; Münk, C. APOBEC3A, APOBEC3B, and APOBEC3H Haplotype 2 Restrict Human T-Lymphotropic Virus Type 1. *J. Virol.* **2012**, *86*, 6097–6108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Gramberg, T.; Kahle, T.; Bloch, N.; Wittmann, S.; Müllers, E.; Daddacha, W.; Hofmann, H.; Kim, B.; Lindemann, D.; Landau, N.R. Restriction of Diverse Retroviruses by SAMHD1. *Retrovirology* **2013**, *10*, 26. [[CrossRef](#)]
55. Sze, A.; Belgnaoui, S.M.; Olgarnier, D.; Lin, R.; Hiscott, J.; van Grevenynghe, J. Host Restriction Factor SAMHD1 Limits Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Infection of Monocytes via STING-Mediated Apoptosis. *Cell Host Microbe* **2013**, *14*, 422–434. [[CrossRef](#)]
56. Forlani, G.; Abdallah, R.; Accolla, R.S.; Tosi, G. The MHC-II Transactivator CIITA, a Restriction Factor against Oncogenic HTLV-1 and HTLV-2 Retroviruses: Similarities and Differences in the Inhibition of Tax-1 and Tax-2 Viral Transactivators. *Front. Microbiol.* **2013**, *4*, 234. [[CrossRef](#)]
57. Forlani, G.; Abdallah, R.; Accolla, R.S.; Tosi, G. The Major Histocompatibility Complex Class II Transactivator CIITA Inhibits the Persistent Activation of NF-KB by the Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Tax-1 Oncoprotein. *J. Virol.* **2016**, *90*, 3708–3721. [[CrossRef](#)]
58. Miyazato, P.; Matsuo, M.; Tan, B.J.Y.; Tokunaga, M.; Katsuya, H.; Islam, S.; Ito, J.; Murakawa, Y.; Satou, Y. HTLV-1 Contains a High CG Dinucleotide Content and Is Susceptible to the Host Antiviral Protein ZAP. *Retrovirology* **2019**, *16*, 38. [[CrossRef](#)]
59. Ilinskaya, A.; Derse, D.; Hill, S.; Princler, G.; Heidecker, G. Cell-Cell Transmission Allows Human T-Lymphotropic Virus 1 to Circumvent Tetherin Restriction. *Virology* **2013**, *436*, 201–209. [[CrossRef](#)]
60. van Gent, M.; Sparrer, K.M.J.; Gack, M.U. TRIM Proteins and Their Roles in Antiviral Host Defenses. *Annu. Rev. Virol.* **2018**, *5*, 385–405. [[CrossRef](#)]
61. Shi, J.; Friedman, D.B.; Aiken, C. Retrovirus Restriction by TRIM5 Proteins Requires Recognition of Only a Small Fraction of Viral Capsid Subunits. *J. Virol.* **2013**, *87*, 9271–9278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Skorupka, K.A.; Roganowicz, M.D.; Christensen, D.E.; Wan, Y.; Pornillos, O.; Ganser-Pornillos, B.K. Hierarchical Assembly Governs TRIM5 α Recognition of HIV-1 and Retroviral Capsids. *Sci. Adv.* **2019**, *5*, 3631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

63. Imam, S.; Kömürlü, S.; Mattick, J.; Selyutina, A.; Talley, S.; Eddins, A.; Diaz-Griffero, F.; Campbell, E.M. K63-Linked Ubiquitin Is Required for Restriction of HIV-1 Reverse Transcription and Capsid Destabilization by Rhesus TRIM5 α . *J. Virol.* **2019**, *93*, e00558-19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. OhAinle, M.; Helms, L.; Vermeire, J.; Roesch, F.; Humes, D.; Basom, R.; Delrow, J.J.; Overbaugh, J.; Emerman, M. A Virus-Packagable CRISPR Screen Identifies Host Factors Mediating Interferon Inhibition of HIV. *eLife* **2018**, *7*, e39823. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Pagani, I.; Poli, G.; Vicenzi, E. TRIM22. A Multitasking Antiviral Factor. *Cells* **2021**, *10*, 1864. [[CrossRef](#)]
66. Lim, K.-H.; Park, E.-S.; Kim, D.H.; Cho, K.C.; Kim, K.P.; Park, Y.K.; Ahn, S.H.; Park, S.H.; Kim, K.-H.; Kim, C.W.; et al. Suppression of Interferon-Mediated Anti-HBV Response by Single CpG Methylation in the 5'-UTR of TRIM22. *Gut* **2018**, *67*, 166–178. [[CrossRef](#)]
67. Harris, R.S.; Dudley, J.P. APOBECs and Virus Restriction. *Virology* **2015**, *479–480*, 131–145. [[CrossRef](#)]
68. Iwatani, Y.; Chan, D.S.B.; Wang, F.; Maynard, K.S.; Sugiura, W.; Gronenborn, A.M.; Rouzina, I.; Williams, M.C.; Musier-Forsyth, K.; Levin, J.G. Deaminase-Independent Inhibition of HIV-1 Reverse Transcription by APOBEC3G. *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 7096–7108. [[CrossRef](#)]
69. Pollpeter, D.; Parsons, M.; Sobala, A.E.; Coxhead, S.; Lang, R.D.; Bruns, A.M.; Papaioannou, S.; McDonnell, J.M.; Apolonia, L.; Chowdhury, J.A.; et al. Deep Sequencing of HIV-1 Reverse Transcripts Reveals the Multifaceted Anti-Viral Functions of APOBEC3G. *Nat. Microbiol.* **2018**, *3*, 220–233. [[CrossRef](#)]
70. Sheehy, A.M.; Gaddis, N.C.; Choi, J.D.; Malim, M.H. Isolation of a Human Gene That Inhibits HIV-1 Infection and Is Suppressed by the Viral Vif Protein. *Nature* **2002**, *418*, 646–650. [[CrossRef](#)]
71. Harris, R.S.; Bishop, K.N.; Sheehy, A.M.; Craig, H.M.; Petersen-Mahrt, S.K.; Watt, I.N.; Neuberger, M.S.; Malim, M.H. DNA Deamination Mediates Innate Immunity to Retroviral Infection. *Cell* **2003**, *113*, 803–809. [[CrossRef](#)]
72. Baig, T.T.; Feng, Y.; Chelico, L. Determinants of Efficient Degradation of APOBEC3 Restriction Factors by HIV-1 Vif. *J. Virol.* **2014**, *88*, 14380–14395. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Ohsugi, T.; Koito, A. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Is Resistant to the Antiviral Effects of APOBEC3. *J. Virol. Methods* **2007**, *139*, 93–96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Laguette, N.; Sobhian, B.; Casartelli, N.; Ringeard, M.; Chable-Bessia, C.; Ségéral, E.; Yatim, A.; Emiliani, S.; Schwartz, O.; Benkirane, M. SAMHD1 Is the Dendritic- and Myeloid-Cell-Specific HIV-1 Restriction Factor Counteracted by Vpx. *Nature* **2011**, *474*, 654–657. [[CrossRef](#)]
75. de Castro-Amarante, M.F.; Pise-Masison, C.A.; McKinnon, K.; Washington Parks, R.; Galli, V.; Omsland, M.; Andresen, V.; Massoud, R.; Brunetto, G.; Caruso, B.; et al. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Infection of the Three Monocyte Subsets Contributes to Viral Burden in Humans. *J. Virol.* **2015**, *90*, 2195–2207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Furuta, R.; Yasunaga, J.; Miura, M.; Sugata, K.; Saito, A.; Akari, H.; Ueno, T.; Takenouchi, N.; Fujisawa, J.; Koh, K.-R.; et al. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infects Multiple Lineage Hematopoietic Cells in Vivo. *PLoS Pathog.* **2017**, *13*, e1006722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Jaguva Vasudevan, A.A.; Becker, D.; Luedde, T.; Gohlke, H.; Münk, C. Foamy Viruses, Bet, and APOBEC3 Restriction. *Viruses* **2021**, *13*, 504. [[CrossRef](#)]
78. Bähr, A.; Singer, A.; Hain, A.; Vasudevan, A.A.J.; Schilling, M.; Reh, J.; Riess, M.; Panitz, S.; Serrano, V.; Schweizer, M.; et al. Interferon but Not MxB Inhibits Foamy Retroviruses. *Virology* **2016**, *488*, 51–60. [[CrossRef](#)]
79. Delelis, O.; Saïb, A.; Sonigo, P. Biphasic DNA Synthesis in Spumaviruses. *J. Virol.* **2003**, *77*, 8141–8146. [[CrossRef](#)]
80. Lori, F.; di Marzo Veronese, F.; de Vico, A.L.; Lusso, P.; Reitz, M.S.; Gallo, R.C. Viral DNA Carried by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Virions. *J. Virol.* **1992**, *66*, 5067–5074. [[CrossRef](#)]
81. Trono, D. Partial Reverse Transcripts in Virions from Human Immunodeficiency and Murine Leukemia Viruses. *J. Virol.* **1992**, *66*, 4893–4900. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Arts, E.J.; Mak, J.; Kleiman, L.; Wainberg, M.A. DNA Found in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Particles May Not Be Required for Infectivity. *J. Gen. Virol.* **1994**, *75 Pt 7*, 1605–1613. [[CrossRef](#)]
83. Pai, R.K.; Askew, D.; Boom, W.H.; Harding, C.V. Regulation of Class II MHC Expression in APCs: Roles of Types I, III, and IV Class II Transactivator. *J. Immunol.* **2002**, *169*, 1326–1333. [[CrossRef](#)]
84. Accolla, R.S.; Mazza, S.; De Lerma Barbaro, A.; De Maria, A.; Tosi, G. The HLA Class II Transcriptional Activator Blocks the Function of HIV-1 Tat and Inhibits Viral Replication. *Eur. J. Immunol.* **2002**, *32*, 2783–2791. [[CrossRef](#)]
85. Forlani, G.; Turrini, F.; Ghezzi, S.; Tedeschi, A.; Poli, G.; Accolla, R.S.; Tosi, G. The MHC-II Transactivator CIITA Inhibits Tat Function and HIV-1 Replication in Human Myeloid Cells. *J. Transl. Med.* **2016**, *14*, 94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Forlani, G.; Tosi, G.; Turrini, F.; Poli, G.; Vicenzi, E.; Accolla, R.S. Tripartite Motif-Containing Protein 22 Interacts with Class II Transactivator and Orchestrates Its Recruitment in Nuclear Bodies Containing TRIM19/PML and Cyclin T1. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Casoli, C.; De Lerma Barbaro, A.; Pilotti, E.; Bertazzoni, U.; Tosi, G.; Accolla, R.S. The MHC Class II Transcriptional Activator (CIITA) Inhibits HTLV-2 Viral Replication by Blocking the Function of the Viral Transactivator Tax-2. *Blood* **2004**, *103*, 995–1001. [[CrossRef](#)]

88. Tosi, G.; Pilotti, E.; Mortara, L.; Barbaro, A.D.L.; Casoli, C.; Accolla, R.S. Inhibition of Human T Cell Leukemia Virus Type 2 Replication by the Suppressive Action of Class II Transactivator and Nuclear Factor Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12861–12866. [[CrossRef](#)]
89. Tosi, G.; Forlani, G.; Andresen, V.; Turci, M.; Bertazzoni, U.; Franchini, G.; Poli, G.; Accolla, R.S. Major Histocompatibility Complex Class II Transactivator CIITA Is a Viral Restriction Factor That Targets Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Tax-1 Function and Inhibits Viral Replication. *J. Virol.* **2011**, *85*, 10719–10729. [[CrossRef](#)]
90. Gao, G.; Guo, X.; Goff, S.P. Inhibition of Retroviral RNA Production by ZAP, a CCCH-Type Zinc Finger Protein. *Science* **2002**, *297*, 1703–1706. [[CrossRef](#)]
91. Mao, R.; Nie, H.; Cai, D.; Zhang, J.; Liu, H.; Yan, R.; Cuconati, A.; Block, T.M.; Guo, J.-T.; Guo, H. Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by the Host Zinc Finger Antiviral Protein. *PLoS Pathog.* **2013**, *9*, e1003494. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Zhu, M.; Ma, X.; Cui, X.; Zhou, J.; Li, C.; Huang, L.; Shang, Y.; Cheng, Z. Inhibition of Avian Tumor Virus Replication by CCCH-Type Zinc Finger Antiviral Protein. *Oncotarget* **2017**, *8*, 58865–58871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Takata, M.A.; Gonçalves-Carneiro, D.; Zang, T.M.; Soll, S.J.; York, A.; Blanco-Melo, D.; Bieniasz, P.D. CG Dinucleotide Suppression Enables Antiviral Defence Targeting Non-Self RNA. *Nature* **2017**, *550*, 124–127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Neil, S.J.D.; Zang, T.; Bieniasz, P.D. Tetherin Inhibits Retrovirus Release and Is Antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* **2008**, *451*, 425–430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Klimkait, T.; Strelbel, K.; Hoggan, M.D.; Martin, M.A.; Orenstein, J.M. The Human Immunodeficiency Virus Type 1-Specific Protein Vpu Is Required for Efficient Virus Maturation and Release. *J. Virol.* **1990**, *64*, 621–629. [[CrossRef](#)]
96. Takeda, E.; Nakagawa, S.; Nakaya, Y.; Tanaka, A.; Miyazawa, T.; Yasuda, J. Identification and Functional Analysis of Three Isoforms of Bovine BST-2. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e41483. [[CrossRef](#)]
97. Liang, Z.; Zhang, Y.; Song, J.; Zhang, H.; Zhang, S.; Li, Y.; Tan, J.; Qiao, W. The Effect of Bovine BST2A1 on the Release and Cell-to-Cell Transmission of Retroviruses. *Virol. J.* **2017**, *14*, 173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Maali, Y.; Journo, C.; Mahieux, R.; Dutartre, H. Microbial Biofilms: Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 First in Line for Viral Biofilm but Far Behind Bacterial Biofilms. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 2041. [[CrossRef](#)]
99. van Montfoort, N.; Olganier, D.; Hiscott, J. Unmasking Immune Sensing of Retroviruses: Interplay between Innate Sensors and Host Effectors. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2014**, *25*, 657–668. [[CrossRef](#)]
100. Colisson, R.; Barblu, L.; Gras, C.; Raynaud, F.; Hadj-Slimane, R.; Pique, C.; Hermine, O.; Lepelletier, Y.; Herbeuval, J.-P. Free HTLV-1 Induces TLR7-Dependent Innate Immune Response and TRAIL Relocalization in Killer Plasmacytoid Dendritic Cells. *Blood* **2010**, *115*, 2177–2185. [[CrossRef](#)]
101. Assil, S.; Futsch, N.; Décembre, E.; Alais, S.; Gessain, A.; Cosset, F.-L.; Mahieux, R.; Dreux, M.; Dutartre, H. Sensing of Cell-Associated HTLV by Plasmacytoid Dendritic Cells Is Regulated by Dense β -Galactoside Glycosylation. *PLoS Pathog.* **2019**, *15*, e1007589. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Yang, B.; Song, D.; Liu, Y.; Cui, Y.; Lu, G.; Di, W.; Xing, H.; Ma, L.; Guo, Z.; Guan, Y.; et al. IFI16 Regulates HTLV-1 Replication through Promoting HTLV-1 RTI-Induced Innate Immune Responses. *FEBS Lett.* **2018**, *592*, 1693–1704. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Wang, J.; Yang, S.; Liu, L.; Wang, H.; Yang, B. HTLV-1 Tax Impairs K63-Linked Ubiquitination of STING to Evade Host Innate Immunity. *Virus Res.* **2017**, *232*, 13–21. [[CrossRef](#)]
104. Banchereau, R.; Baldwin, N.; Cepika, A.-M.; Athale, S.; Xue, Y.; Yu, C.I.; Metang, P.; Cheruku, A.; Berthier, I.; Gayet, I.; et al. Transcriptional Specialization of Human Dendritic Cell Subsets in Response to Microbial Vaccines. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5283. [[CrossRef](#)]
105. Lu, J.; Pan, Q.; Rong, L.; He, W.; Liu, S.-L.; Liang, C. The IFITM Proteins Inhibit HIV-1 Infection. *J. Virol.* **2011**, *85*, 2126–2137. [[CrossRef](#)]
106. Goujon, C.; Moncorgé, O.; Bauby, H.; Doyle, T.; Ward, C.C.; Schaller, T.; Hué, S.; Barclay, W.S.; Schulz, R.; Malim, M.H. Human MX2 Is an Interferon-Induced Post-Entry Inhibitor of HIV-1 Infection. *Nature* **2013**, *502*, 559–562. [[CrossRef](#)]
107. Kane, M.; Yadav, S.S.; Bitzegeio, J.; Kutluay, S.B.; Zang, T.; Wilson, S.J.; Schoggins, J.W.; Rice, C.M.; Yamashita, M.; Hatzioannou, T.; et al. MX2 Is an Interferon-Induced Inhibitor of HIV-1 Infection. *Nature* **2013**, *502*, 563–566. [[CrossRef](#)]
108. Rosa, A.; Chande, A.; Ziglio, S.; De Sanctis, V.; Bertorelli, R.; Goh, S.L.; McCauley, S.M.; Nowosielska, A.; Antonarakis, S.E.; Luban, J.; et al. HIV-1 Nef Promotes Infection by Excluding SERINC5 from Virion Incorporation. *Nature* **2015**, *526*, 212–217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Usami, Y.; Wu, Y.; Göttlinger, H.G. SERINC3 and SERINC5 Restrict HIV-1 Infectivity and Are Counteracted by Nef. *Nature* **2015**, *526*, 218–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. Morrison, J.H.; Miller, C.; Bankers, L.; Cramer, G.; Wang, L.-F.; Poeschla, E.M. A Potent Postentry Restriction to Primate Lentiviruses in a Yinpterochiropteran Bat. *mBio* **2020**, *11*, e01854-20. [[CrossRef](#)]
111. Dong, L.; Cheng, Q.; Wang, Z.; Yuan, P.; Li, Z.; Sun, Y.; Han, S.; Yin, J.; Peng, B.; He, X.; et al. Human Pirh2 Is A Novel Inhibitor of Prototype Foamy Virus Replication. *Viruses* **2015**, *7*, 1668–1684. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Wolf, D.; Goff, S.P. Embryonic Stem Cells Use ZFP809 to Silence Retroviral DNAs. *Nature* **2009**, *458*, 1201–1204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Yuan, P.; Yan, J.; Wang, S.; Guo, Y.; Xi, X.; Han, S.; Yin, J.; Peng, B.; He, X.; Bodem, J.; et al. Trim28 Acts as Restriction Factor of Prototype Foamy Virus Replication by Modulating H3K9me3 Marks and Destabilizing the Viral Transactivator Tas. *Retrovirology* **2021**, *18*, 38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

114. Alais, S.; Pasquier, A.; Jegado, B.; Journo, C.; Rua, R.; Gessain, A.; Tobaly-Tapiero, J.; Lacoste, R.; Turpin, J.; Mahieux, R. STLV-1 Co-Infection Is Correlated with an Increased SFV Proviral Load in the Peripheral Blood of SFV/STLV-1 Naturally Infected Non-Human Primates. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0006812. [[CrossRef](#)]
115. Hron, T.; Farkašová, H.; Gifford, R.J.; Benda, P.; Hulva, P.; Görföl, T.; Pačes, J.; Elleder, D. Remnants of an Ancient Deltaretrovirus in the Genomes of Horseshoe Bats (Rhinolophidae). *Viruses* **2018**, *10*, 185. [[CrossRef](#)]
116. Hron, T.; Elleder, D.; Gifford, R.J. Deltaretroviruses Have Circulated since at Least the Paleogene and Infected a Broad Range of Mammalian Species. *Retrovirology* **2019**, *16*, 33. [[CrossRef](#)]
117. Farkašová, H.; Hron, T.; Pačes, J.; Hulva, P.; Benda, P.; Gifford, R.J.; Elleder, D. Discovery of an Endogenous Deltaretrovirus in the Genome of Long-Fingered Bats (Chiroptera: Miniopteridae). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, 3145–3150. [[CrossRef](#)]
118. Coon, S.; Wang, D.; Wu, L. Polymorphisms of the *SAMHD1* Gene Are Not Associated with the Infection and Natural Control of HIV Type 1 in Europeans and African-Americans. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **2012**, *28*, 1565–1573. [[CrossRef](#)]
119. Sabouri, A.H.; Saito, M.; Lloyd, A.L.; Vine, A.M.; Witkover, A.W.; Furukawa, Y.; Izumo, S.; Arimura, K.; Marshall, S.E.F.; Usuku, K.; et al. Polymorphism in the Interleukin-10 Promoter Affects Both Provirus Load and the Risk of Human T Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J. Infect. Dis.* **2004**, *190*, 1279–1285. [[CrossRef](#)]
120. Savoy, S.K.A.; Boudreau, J.E. The Evolutionary Arms Race between Virus and NK Cells: Diversity Enables Population-Level Virus Control. *Viruses* **2019**, *11*, 959. [[CrossRef](#)]
121. Gallo, R.C. Human Retroviruses after 20 Years: A Perspective from the Past and Prospects for Their Future Control. *Immunol. Rev.* **2002**, *185*, 236–265. [[CrossRef](#)]
122. Mansky, L.M. In Vivo Analysis of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Reverse Transcription Accuracy. *J. Virol.* **2000**, *74*, 9525–9531. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Melamed, A.; Laydon, D.J.; Al Khatib, H.; Rowan, A.G.; Taylor, G.P.; Bangham, C.R. HTLV-1 Drives Vigorous Clonal Expansion of Infected CD8(+) T Cells in Natural Infection. *Retrovirology* **2015**, *12*, 91. [[CrossRef](#)]
124. Richardson, J.H.; Höllsberg, P.; Windhagen, A.; Child, L.A.; Hafler, D.A.; Lever, A.M.L. Variable Immortalizing Potential and Frequent Virus Latency in Blood-Derived T-Cell Clones Infected With Human T-Cell Leukemia Virus Type I. *Blood* **1997**, *89*, 3303–3314. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Gillet, N.A.; Malani, N.; Melamed, A.; Gormley, N.; Carter, R.; Bentley, D.; Berry, C.; Bushman, F.D.; Taylor, G.P.; Bangham, C.R. The Host Genomic Environment of the Provirus Determines the Abundance of HTLV-1-Infected T-Cell Clones. *Blood* **2011**, *117*, 3113–3122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
126. Melamed, A.; Laydon, D.J.; Gillet, N.A.; Tanaka, Y.; Taylor, G.P.; Bangham, C.R.M. Genome-Wide Determinants of Proviral Targeting, Clonal Abundance and Expression in Natural HTLV-1 Infection. *PLoS Pathog.* **2013**, *9*, e1003271. [[CrossRef](#)]
127. Bangham, C.R.M.; Miura, M.; Kulkarni, A.; Matsuoka, M. Regulation of Latency in the Human T Cell Leukemia Virus, HTLV-1. *Annu. Rev. Virol.* **2019**, *6*, 365–385. [[CrossRef](#)]
128. Fauquenoy, S.; Robette, G.; Kula, A.; Vanhulle, C.; Bouchat, S.; Delacourt, N.; Rodari, A.; Marban, C.; Schwartz, C.; Burny, A.; et al. Repression of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Long Terminal Repeat Sense Transcription by Sp1 Recruitment to Novel Sp1 Binding Sites. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 43221. [[CrossRef](#)]
129. Huang, H.; Santoso, N.; Power, D.; Simpson, S.; Dieringer, M.; Miao, H.; Gurova, K.; Giam, C.-Z.; Elledge, S.J.; Zhu, J. FACT Proteins, SUPT16H and SSRP1, Are Transcriptional Suppressors of HIV-1 and HTLV-1 That Facilitate Viral Latency. *J. Biol. Chem.* **2015**, *290*, 27297–27310. [[CrossRef](#)]
130. Kulkarni, A.; Taylor, G.P.; Klose, R.J.; Schofield, C.J.; Bangham, C.R. Histone H2A Monoubiquitylation and P38-MAPKs Regulate Immediate-Early Gene-like Reactivation of Latent Retrovirus HTLV-1. *JCI Insight* **2018**, *3*, e123196. [[CrossRef](#)]
131. Chougui, G.; Margottin-Goguet, F. HUSH, a Link Between Intrinsic Immunity and HIV Latency. *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
132. Moles, R.; Sarkis, S.; Galli, V.; Omsland, M.; Artesi, M.; Bissa, M.; McKinnon, K.; Brown, S.; Hahaut, V.; Washington-Parks, R.; et al. NK Cells and Monocytes Modulate Primary HTLV-1 Infection. *PLoS Pathog.* **2022**, *18*, e1010416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

REVIEW

Open Access



HTLV-1 infection of myeloid cells: from transmission to immune alterations

Brenda Rocamonde^{1,2}, Auriane Carcone^{1,2}, Renaud Mahieux^{1,2} and Hélène Dutartre^{1,2*}

Abstract

Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1), the etiological agent of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and the demyelinating neuroinflammatory disease known as HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), was the first human retrovirus to be discovered. T-cells, which represent the main reservoir for HTLV-1, have been the main focus of studies aimed at understanding viral transmission and disease progression. However, other cell types such as myeloid cells are also target of HTLV-1 infection and display functional alterations as a consequence. In this work, we review the current investigations that shed light on infection, transmission and functional alterations subsequent to HTLV-1 infection of the different myeloid cells types, and we highlight the lack of knowledge in this regard.

Keywords: HTLV-1, Myeloid cells, Infection

Background

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) was the first retrovirus known to be associated to a neoplastic disease, a type of T-cell leukemia in humans. In early 80's, several works described HTLV-1 endemicity in Japan, Caribbean, South America, and central Africa [1]. Later, it was also shown that the virus was endemic in Australian aborigines [2]. Even though most infected individuals will remain asymptomatic carriers (ACs), between 2 and 5% of the carriers will develop adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) [3]. HTLV-1 infection remains latent 20–30 years before ATLL development. Life expectancy of patients suffering from the most aggressive ATLL form remains below 12 months [4]. The acute phase is characterized by the presence of an elevated number of HTLV-1-infected CD4⁺CD25⁺ T-cells in blood [5, 6]. HTLV-1 infection is also associated with HTLV-1-Associated

Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), a neuroinflammatory disease that arises in 1–3% of all HTLV-1 infected individuals. HAM/TSP leads to demyelination middle-to-lower thoracic cord, resulting in motor dysfunction of the lower limbs [7, 8]. The hallmark of the HAM/TSP pathology is represented by parenchymal lymphocytic cell infiltration at the level of the lower thoracic spinal cord [9, 10]. Besides an increased proviral load (PVL), which is observed in patients with ATLL or HAM/TSP [11], these two diseases seem not only driven by the oncogenesis properties of HTLV-1 itself but also by potential interactions between the virus and its host's immune system, although the complete mechanisms leading to HAM/TSP or ATLL development are not fully understood.

A number of inflammatory diseases such as uveitis [12, 13], arthropathy, pneumopathy, dermatitis, exocrinopathy and myositis [14, 15] have also been shown to be linked to HTLV-1 infection.

CD4⁺, and to a lesser extent CD8⁺ T-cells represent the main target of HTLV-1 in vivo, and they present the highest PVL [11, 16]. Therefore, deciphering the role of T-cells in disease progression has been the focus of many research teams during the past decades. This has allowed

*Correspondence: helene.dutartre@ens-lyon.fr

¹International Center for Research in Infectiology, Retroviral Oncogenesis Laboratory, INSERM U1111 - Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université Lyon, Lyon, France
Full list of author information is available at the end of the article



  The Author(s) 2019. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

researchers to understand uninfected T-cells ability to respond to infection, to be activated, or infected and/or transformed by HTLV-1. Both ATLL and HAM/TSP diseases were shown to be linked to gene expression deregulation, increased expression of pro-inflammatory cytokines such as Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and Interferon gamma (IFN- γ) and increased Interleukin 12 (IL-12) levels. This maintains T-cells in a proliferative state [17, 18] and potentially influences the pathology and clinical manifestations of the end-stage disease. Although instrumental for understanding, classifying and characterizing HTLV-associated diseases, this "T-cells focused" research did not allow scientists to fully understand how HTLV-1 spreads within newly infected individuals, and why infection can lead to two immunological opposite diseases. Furthermore, currently used therapeutic strategies targeting adaptive immune response have shown limited efficiency [19, 20]. Finally, T-cell focused-studies did not explain why a small fraction of infected people would develop diseases, while the vast majority will remain asymptomatic. Altogether, these data highlight the fact that, besides CD4⁺ T-cells, HTLV-1 infection may affect other cell types, and that T-cells functional alteration may be the top of the iceberg, as a result of earlier or subtler modifications of other cells types or immune compartments. Since it is at the forefront of induction and maintenance of immune responses, myeloid compartment may deserve a special interest, through its unique ability to polarize naïve T-cells into either cytotoxic, inflammatory, regulator or tolerant T-cell effectors [21–25]. Thus, myeloid cells may interact with HTLV-1 throughout the course of infection, during the acute and/or chronic phases, either as potential targets of HTLV-1 infection or because there are functionally altered.

In this work, we review the current literature investigating the role of myeloid cells during HTLV-1 infection, and we highlight the lack of knowledge that impairs researchers from fully understanding HTLV-1 infection and, potentially, the differential mechanism of disease evolution.

Infection of myeloid cells by HTLV-1

In vivo

Myeloid cells derive from a common myeloid progenitor whose differentiation gives rise to several cell-type forming the myeloid compartment. This includes dendritic cells present in blood (named as myeloid or myDC throughout the text) and in the different mucosa, plasmacytoid dendritic cells (pDC), and monocytes, that can further differentiate into macrophages or dendritic cells (Fig. 1). As sentinel cells, DCs are present in all mucosa (i.e. intestine, vaginal or lung) and in circulating

blood [26, 27]. Due to its mode of transmission i.e. breast feeding, sexual intercourse or blood transfusion, HTLV-1 might interact with DCs during primo infection. Indeed, infection of blood dendritic cells was first reported in 1992 through detection of viral DNA in DCs purified from HTLV-1 infected individuals blood, using in situ hybridization [28]. Viral DNA was thereafter also detected by PCR in monocytes from HAM/TSP patients [29, 30], in pDC from HTLV-1 infected asymptomatic individuals [31], and in macrophages from milk obtained from infected mothers [32]. Of note viral DNA was not searched in any mucosal DC, although these cells might be in contact with HTLV-1 during transmission through breast feeding or unprotected sexual practices (see Table 1).

Recently, HTLV-1 DNA was also detected in hematopoietic stem cells (HSC) in vivo [33, 34]. HSC are multipotent, self-replicative blood cells able to give rise to both myeloid and lymphoid lineages during hematopoiesis occurring in the bone marrow (Fig. 1). Using cutting-edge molecular biology tools, HSC-derived blood cells (neutrophils, monocytes, B cells, CD8⁺ and CD4⁺ T-cells) isolated from HAM/TSP blood samples were shown to share the same HTLV-1-integration site. Same results were obtained using cells from HTLV-1 infected Japanese macaques. These results demonstrate a primary infection of stem-cell lineage [33, 34].

In vitro

To validate these in vivo results, several groups performed in vitro exposure of blood macrophages, myDC, monocytes, monocytes derived DC (MDDC) or pDC to HTLV-1 [29, 35–43]. Dendritic cells-derived from monocytes generate larger amount of DC, compared to DC purified from blood or extracted from mucosa, that are furthermore transcriptionally and functionally close to myeloid DC [44]. Using different cocktail of cytokines, monocytes can generate different DC subtypes, defined as surrogates of mucosal DC (when differentiated in the presence of Transforming growth factor beta, TGF- β), myeloid blood DC (when differentiated in the presence of IL-4) or activated/mature DC (when differentiated in the presence of IFN- γ). Using these experimental settings, it was shown that both TGF- β DC [39, 43, 45] and IL-4 DC [29, 38, 42, 43] were susceptible to HTLV-1 infection (see Table 1), while IFN-DCs were resistant [43]. Similar expression of HTLV-1 receptor, i.e. Glut-1 and BDCA-4/NRP-1 was observed in susceptible and resistant DCs, and consequently viral entry, measured by flow cytometry using p19gag intracellular staining, was not lower, but in contrast increased in resistant DC [43]. Resistance of IFN-treated DC to HTLV-1 infection was not due to the presence of exogenous recombinant IFN- α , since, in

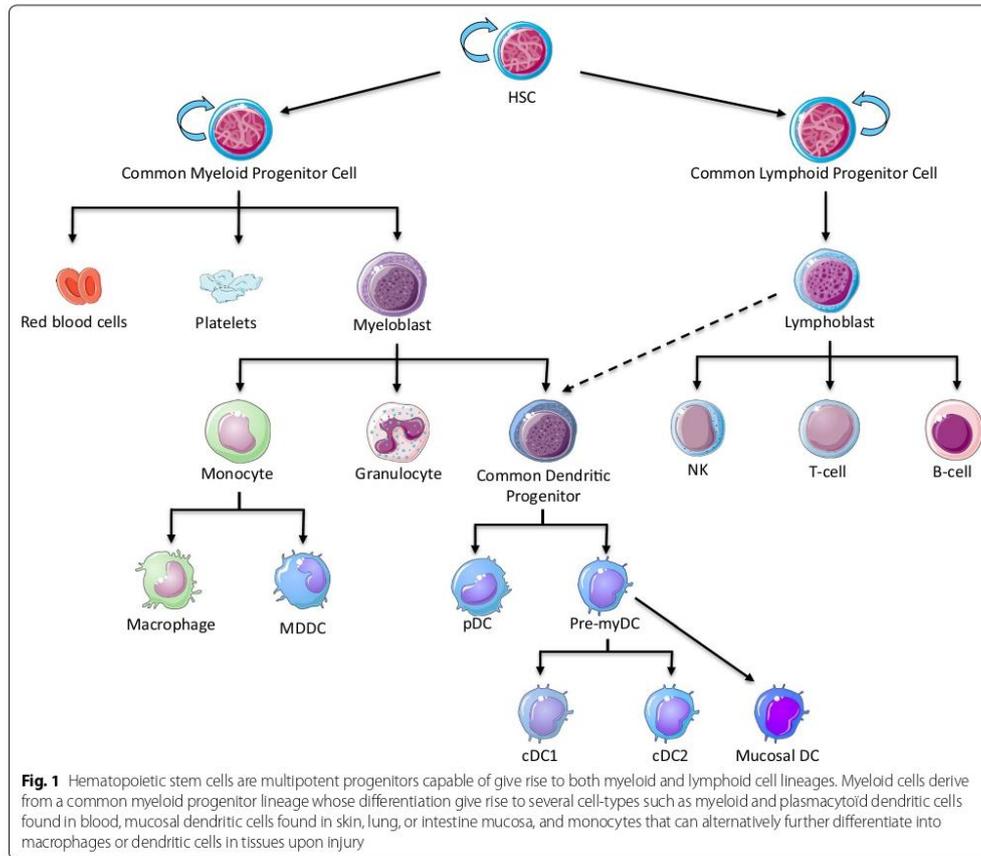


Table 1 Recapitulation of the susceptibility of in vitro and in vivo infection, the capacity for viral transmission and the immune response adopted by the different cell types upon HTLV-1 infection

Cell type/condition	Mucosal DC (TGF-β derived)	MDDC (IL-4 derived)	myDC	pDC	Monocyte	Macrophage	HSC
In vitro infection	+	+	+	±	-	?	?
In vivo infection	?	n/a	+	+*	+*	+	+
In vitro transmission	?	+	+	±	-	?	?
Ex vivo Immune response	?	▲CD80, CD86, ▲CD83, MHCI ▲IL-12, TNFα, Mip1β	?	▼IFNα	▲TNFα, IFN-I ▼CD16	▲CCL5, CXCL9, ▲CXCL10, TNFα, IFN-I ▼IL-10	?

n/a: non applicable. Asterisk (*) indicates the presence of viral DNA originating from HSC differentiation

contrast to T-cells results [46, 47] treatment of IL-4 DC with recombinant IFN-α did not prevent their infection [43]. On the contrary, DC maturation account for

their resistance to HTLV-1 infection [43]. These results suggest that restriction factors different from those induced by IFN treatment might be induced during DC

maturation and might be responsible for their resistance to HTLV-1 infection. Finally, comparison of MDDCs generated using different cytokine cocktails revealed that MDDCs generated in presence of IL-4 were more susceptible to HTLV-1 infection than those generated in the presence of TGF- β , with again similar HTLV-1 receptor expression and equivalent HTLV-1 entry in DC generated in presence of IL-4 or TGF- β [43]. In addition, IL-4 DCs are more susceptible to HTLV-1 infection than their autologous T-cells counterparts [42]. DC infection was confirmed using myeloid DC purified from blood [39]. Altogether these data support the idea that DC but not T-cells, might be the first cell encountered by HTLV-1 during the primo infection [48], independently of the route of infection, i.e. bloodborne or mucosal. Nevertheless, why different subtypes of DCs are differentially susceptible to HTLV-1 infection is still not fully understood.

In contrast to MDDC, investigations using pDC represented a challenge due to their sparse representation in human blood. Nevertheless, one study reported in vitro infection of blood pDC by cell-free HTLV-1 viral particles, with a permanent viral production even after several weeks of pDC culture [39]. This result was very surprising given the fact that pDCs have a half-life of 72 h in culture and in vivo [49, 50] and more importantly, because they are commonly known as fully resistant to any viral infection due to their strong ability to produce type I interferon (IFN-I) upon pathogens sensing [51]. These results were not reproduced recently, when pDC were exposed to HTLV-1-infected cells lines instead of cell free virus (see below) and were cultured for a short period of time consistent with their in vivo lifetime. In this report, no viral infection was observed, as determined by absence of viral Tax expression, a viral protein that is absent from the incoming viral particle [52].

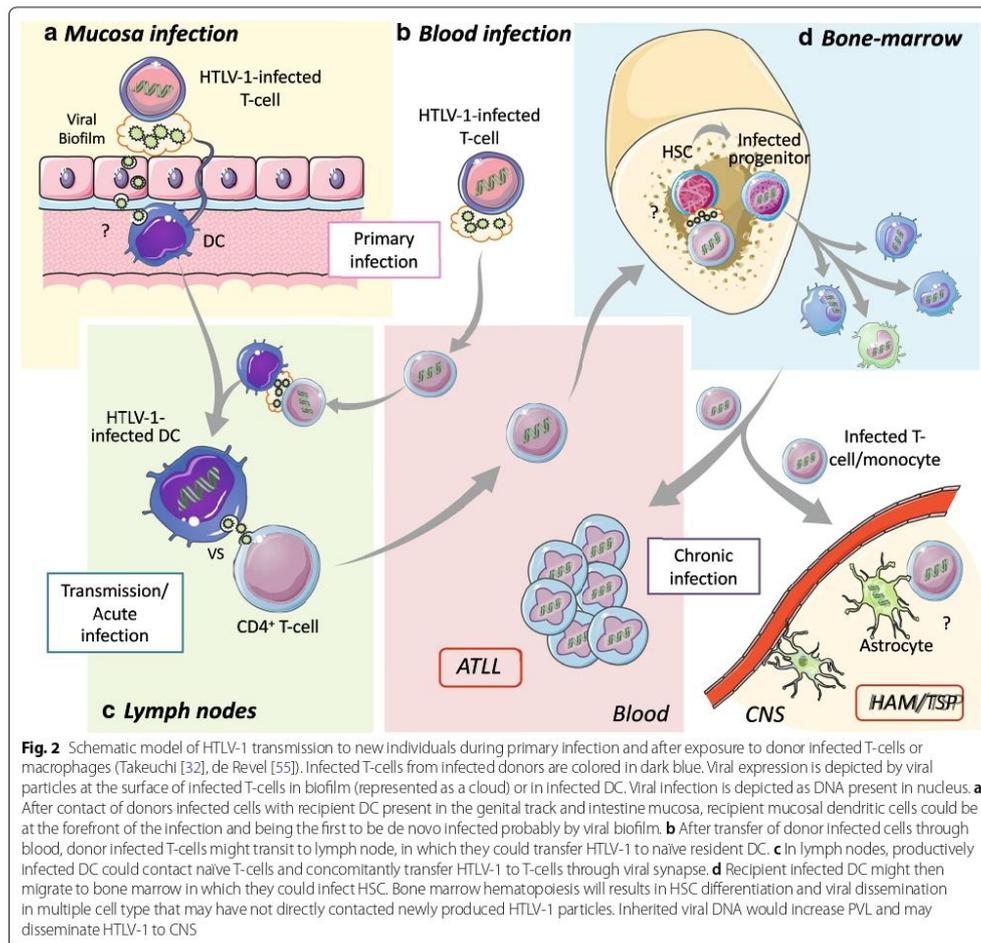
While several groups were able to show in vitro infection of MDDC [36, 38–43, 53, 54] and of macrophages [35, 55], in vitro infection of monocytes was less documented [29, 37, 54] and seems more controversial. Indeed, while in vitro infection was observed using either adherent plastic monocytes infected with cell-free HTLV-1 [29], or the monocytic-like cell line THP-1 after co-culture with B-cell lines previously transfected with HTLV-1 molecular clone [37], it was not observed when using purified monocytes exposed to highly concentrated cell-free HTLV-1 [54]. Interestingly, all these studies detected expression of the viral protein Gag, either by flow cytometry 5 days post infection [29], by ELISA using culture supernatant 10 days post-infection [37] or western-blot 48 h post-infection [54], suggesting that (i) viruses might persist for long period of time in monocytes or monocytes-like cell lines and that (ii) viral Gag detection should not be used as a tool to conclude

for productive HTLV-1 infection. Indeed, Tax expression was not observed in purified monocytes [54], but was not investigated in plastic adherent monocytes infection [29]. In addition, it was further reported that HTLV-1 exposure of monocytes led to their apoptosis, because of reverse transcription inhibition by SAM domain and HD domain-containing protein 1 (SAMHD-1). This led to Stimulator of interferon genes (STING)-signaling dependent sensing of viral replication intermediates [54]. Thus, it seems likely that primary monocytes might not be productively infected per se in vitro by HTLV-1. Productive infection of monocyte-like cell line could result from defective SAMHD-1 or STING signaling, due to leukemic transformation, and might not reflect the in vivo situation, although this remains to be determined.

Since in vitro infection is abortive, how viral DNA could be detected in monocytes and pDC after their purification from patient's blood remains to be understood. One possible explanation relies on the fact that viral DNA was detected in HSC [33, 34]. The fact that an identical viral integration site was identified in monocytes, pDC and HSC from a given individual, demonstrated that the viral DNA present in monocytes or pDC has been inherited from infected HSC. The mechanism of HSC infection by HTLV-1 has not been investigated yet. It looks reasonable to hypothesize that infected T-lymphocytes trafficking in the bone marrow during primary infection may lead to infection of bone-marrow resident HSCs [56]. Later on, infected HSCs, will give rise to myeloid and lymphoid lineage cell types, thus spreading the infection (Fig. 2).

Viral transmission to T-cells by myeloid cells

As expected, all in vitro infected DCs were shown to produce HTLV-1 viral particles, detected in the supernatant using Gag p24 detection kit [39] or in cell cytoplasm using imaging after p24 immunostaining [41] or using flow cytometry after Tax immunostaining [43]. Productively infected DC can transmit HTLV-1 to T-cells [39, 42, 43]. Viral transmission was strongly impaired when DC were treated with antivirals such as Zidovudine (AZT) [39, 42] or when DC were matured using Toll-like receptor (TLR) agonist before their exposure to HTLV-1 [43]. Since HTLV-1 entry into these cells was not impaired regardless of their treatment [43], these results suggest that, in contrast to the human immunodeficiency virus (HIV) [57] HTLV-1 transmission from DC to T-cells requires first a productive replication. However, it is worth noting that, in some case, i.e. when HTLV-1 accumulated at MDDCs surface without internalization and thus without productive infection, viral transfer and productive T-cells infection was efficient [58].



The role of DC infection in HTLV-1 dissemination is also supported by investigations performed in animals. After dendritic cells depletion, mice infection with a chimeric HTLV-1 virus pseudotyped with the murine leukemia virus (MLV) envelop showed lower HTLV-1 proviral load in CD4⁺ T-cells, compared to a similar experiment performed in mice without DC depletion [59]. In addition, HTLV-1 viruses harboring mutations in the p12 and p30 regulatory genes were shown to be unable to infect dendritic cells in vitro and led to poor seroconversion rates of infected macaques [36]. Thus, in addition to be the first cells encountered by HTLV-1, DC might also

be important intermediaries for viral dissemination and further T-cell infection. HTLV-1 will thereafter replicate through clonal expansion of infected T-cells.

Mechanisms/route of viral transmission

HTLV-1 transmission requires an interaction between the target cell and an infected cell. Transfusion of cellular blood components of HTLV-1 infected donors results in infection of recipients, whereas recipients of non-cellular blood compartment are not infected [60, 61]. Importantly, 1- or 2-LTR DNA circles, that are ρερρεσεντατιωε of an active HTLV-1 replication,

are detected in the blood obtained either from asymptomatic HTLV-1 carriers, and from ATLL or HAM/TSP patients [62]. Thus this strongly suggests that true viral replication is maintained during infection. Indeed, a minimal number of 90,000 infected cells was estimated to be required for the infection of a given recipient [63]. Thus, infected cells are the infectious entity accounting for HTLV-1 transmission, and viral reactivation in donor-infected cells must occur during their transmission to new recipients. Given the viral latency of infected T-cells present in the blood of infected patients [64], and unless ex vivo peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from infected patients are cultured in vitro [65–68], it remains to be determined how DCs might be infected in vivo.

In vivo observations were confirmed by in vitro studies showing that cell–cell contact was required for HTLV-1 transmission between T-cells, either through (i) viral synapse formation between infected T-cells and target T-cell [69], (ii) the transfer of viruses accumulated at the surface of infected-cell and embedded in the extracellular matrix (ECM) of the viral biofilm, [42, 52, 70], or (iii) the transfer of virus through nanotubes induced in the infected cells by the p8 and p12 accessory viral proteins [71, 72] or Tax [73, 74]. Strikingly, DCs were first shown to be infected by highly concentrated cell-free HTLV-1 harvested in the supernatant of chronically-infected cell lines cultured at high density [39, 40]. These results challenged the idea that cell-free HTLV-1 was not infectious compared to cell–cell contact, as demonstrated in T-cells [42]. One possible explanation could be that viral biofilm was co-purified by accident and therefore cell-free preparation was not truly composed of cell-free virus but also of contained viral biofilm detached from infected cells and released in culture supernatant. This explanation is supported by the fact that HTLV-1 chronically infected cell lines lacking biofilm are poorly able to transfer HTLV-1 to other cells [70]. Consistent with this finding, HTLV-1 biofilm artificially separated from the surface of infected-cells was shown to efficiently infect MDDC and autologous T-cells. On the opposite, cell-free HTLV-1 viral preparation used in similar amount was not [42]. Altogether, this data thus demonstrated that as T-cells, MDDC, are not efficiently infected by cell-free HTLV-1. Rather, HTLV-1 biofilm present either at the surface of infected cells during cell–cell contact or in culture supernatant when cell culture is prolonged at high cell density is the efficient mode of transmission.

In the context of breast-feeding or sexual intercourse, infected T-cells present in the maternal milk or in the semen are exposed to the luminal side of intestine or genital mucosa, mainly composed of epithelial cells. However, HTLV-1 infected T-cells were shown to be unable

to infect in vitro epithelial cells or to cross the epithelial barrier [45], thus precluding the hypothesis that they would contact DC for in vivo HTLV-1 transmission. In contrast, epithelial barrier was also shown to be pervious to HTLV-1 particles thanks to their transcytosis properties. Indeed, epithelial cells can capture HTLV-1 from infected T-cells present at the apical face and release the virus at the basal face using transcytosis [45]. It was further shown that after transcytosis through epithelial cells, HTLV-1 could infect MDDC placed underneath the epithelial barrier [45]. Interestingly in that case, cell–cell contact was still maintained since MDDC were adherent to epithelial cells. Whether epithelium could transfer viral biofilm using transcytosis was not addressed in that study. Alternatively, because DC generate long cellular protrusions to patrol the luminal environment, they might be infected at the edge of the protrusion by direct cell–cell contact with infected T-cells present in the lumen, without the need for infected T-cells or HTLV-1 biofilm to cross the epithelial barrier.

Altogether a model in which dendritic cells play a central role during primo-infection for HTLV-1 dissemination in new individuals can be proposed. In the case of breast-feeding or sexual transmission (Fig. 2a), capture and transcytosis of HTLV-1 particles by epithelial cells to underneath DC or DC infection after direct contact with luminal infected T-cells at the edge of DC protrusions, results in mucosal DC infection thus being the first de novo infected cell. Migration of infected DC to lymph nodes will then allow HTLV-1 transfer to T-cells (Fig. 2c). In case of contact with blood containing infected cells (Fig. 2b), low density of myeloid DC and high blood flow in recipient would very likely decrease the probability of donor-infected cell to contact recipient circulating DC. However, donors infected T-cells might transit to lymph nodes in which fluid circulation might be lower, density of dendritic cells higher, and viral latency relieved because of changes in nutrient availability [75]. This will allow viral expression in donor T-cells, their contact with recipient DC, subsequent viral transmission to DC, viral replication in DC and then final transmission to T-cells from productively infected DC (Fig. 2c).

Although not truly infected by HTLV-1, monocytes bearing viral DNA inherited from HSC differentiation [33, 34] may also participate in viral dissemination, especially to the central nervous system (CNS). Interestingly, HTLV-1 is latent in monocytes, as in T-cells, but can be reactivated after in vitro culture [76], although a mechanism that controls this viral reactivation has not been investigated yet. Indeed, monocytes can be found in the meninges and the choroid plexus [77–81] and play an essential role in CNS recovery upon injury or demyelinating diseases [82–84]. Although the mechanism is not well

understood and as in T-cells, latent HTLV-1 in monocytes can be reactivated under certain conditions in vitro [76, 85]. Infiltration of silently infected monocytes in the CNS could be responsible, after viral reactivation, in viral dissemination to neural cells, in particular astrocytes [86]. Thus this will participate in the inflammatory loop characteristic of HAM/TSP [87] (Fig. 2d).

Impaired function of HTLV-1 infected myeloid cells

Besides its viral transmission to T-cells, HTLV-1 presence and expression in myeloid cells may alter their function. However, compared to what is known regarding T-cells functional perturbation little is known concerning these changes [88]. Moreover, most studies have been focused on monocytes, investigating their frequencies or abilities to differentiate into DC. Very little is known concerning macrophages or pDC functions in HTLV-1 infected patients (see Table 1).

Macrophages present altered cytokines production in HTLV-1-infected patients

Little is known about modifications in macrophage's cytokines secretion upon HTLV-1 infection. Balistrieri et al. [89] demonstrated that monocytes-derived macrophages secreted important amounts of CC-chemokines when exposed to Tax. Moreover, upon stimulation, but also at steady state, macrophages from HTLV-1 infected patients (both asymptomatic carriers and HAM/TSP subjects) secrete elevated quantities of chemokines (C–C motif) ligand 5 (CCL5) and chemokine C-X-C motif ligand 9 (CXCL9), both acting as T-cell chemoattractant induced by IFN γ , and reduced quantities of anti-inflammatory cytokine IL-10, (Table 1) [90]. Furthermore, the levels of CXCL10 and TNF- α secretion were correlated with HTLV-1 proviral load. However, macrophages from HTLV-1-asymptomatic carriers and HAM/TSP were not impaired in their ability to kill intracellular pathogens.

Patients monocytes frequencies, phenotype and functions are perturbed

Nascimento et al. [91] observed that monocytes from HTLV-1-infected individuals showed a decreased percentage of intermediate monocytes (CD16⁺CD14⁺) compared to monocytes from healthy donors, while the frequency of classical monocytes (CD16⁻CD14⁺) was not affected. Of note, frequency of non-classical monocytes (CD16⁺CD14⁻) was not investigated in this study. However, others using more precise identification of monocytes showed that frequency of non-classical (CD16⁺CD14⁻) monocytes was increased, while the frequency of classical monocytes was decreased in HTLV-1 infected individuals (AC and HAM/TSP) [30]. Interestingly, CD16⁺ monocytes (comprising both intermediate

and non-classical) have been reported to be more prone to differentiation into dendritic cells and could be the monocyte subset committed to DC differentiation in vivo.

Direct alteration of monocytes from HAM/TSP patients was also reported and was associated with an increased ability to induce CD8⁺ T-cells degranulation compared to monocytes from healthy donors or from asymptomatic carriers [76, 85]. This property was linked to higher frequencies of monocytes expressing HLA-DR and CX3CR1 and producing TNF- α and IL1 β after short in vitro culture [85] (Table 1). Interestingly, upon co-culture, these activated monocytes stimulate viral expression in CD4⁺ infected T-cells, suggesting that direct interaction of activated monocytes (including those that carry viral DNA) with CD4⁺ lymphocytes potentiate reactivation of viral replication, thus skewing monocyte immune function in favor of viral replication.

Yet the mechanism responsible of such monocytes activation is not known. Furthermore, whether these defects are linked to their proviral load in vivo is unknown, although a negative correlation between virus burden in intermediate monocytes and their phagocytic function was observed [30]. Alternatively, Matsuura et al. [92] observed that infected cells from HAM/TSP patients were able to transfer Tax to monocytes after close cell–cell contact in culture. This was then correlated to elevated numbers of CTL:CD14⁺ conjugates in samples from HAM/TSP patients compared to uninfected samples, and to the loss of monocytes populations after 18 h culture of PBMCs from HAM/TSP patients [92]. This suggests that monocytes from HAM/TSP patients can acquire Tax and then be targets for cytotoxic depletion by CD8⁺ T-cells, thus reducing monocytes count independently of their ability to be infected by HTLV-1 or to be differentiated in DC.

Ability of monocytes from patients to differentiate into DC

Study performed in monocytes obtained from ATLL patients showed they poor ability to differentiate into Monocytes Derived Dendritic Cells in vitro, probably as a result in alterations of the CD16⁺ monocyte compartment by HTLV-1, as discussed above. Furthermore, MDCC derived from monocytes of ATLL patients have a reduced ability to present antigen and have altered capacities to stimulate proliferation of allogenic T-lymphocytes [29, 93]. In contrast, MDCCs obtained from HAM/TSP patients have increased capabilities to stimulate proliferation of autologous CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes [38], although their differentiation into MDCCs is also altered, with a lower expression of CD83, CD86 and CD1a [38, 91] (Table 1). Finally, differentiation defects of MDCCs from HAM/TSP patients is not due to their infection [85, 91], leaving opened the mechanism of these alterations.

Alternatively, impaired DC differentiation and decreased T-cell activation ability could be the consequence of an altered micro-environment in which monocytes originated. Interestingly, elevated levels of IL-10 were found in ATLL patients sera [94], whose production may be due to both HTLV-1 infected cells and surrounding micro-environment. DC development in the presence of IL-10 and TGF- β , can lead to tolerance and immune evasion. In addition, *ex vivo*, spontaneous TNF- α and IL-1 β production by HAM/TSP patients monocytes impairs DC differentiation [85]. Finally, monocytes dysfunction or decreased ability to differentiate into MDDC could also be due to viral proteins (p8/12 p30 and Tax, see below) either directly expressed by monocytes containing viral DNA or delivered to monocytes after contact with infected cells. These hypothetical models now need to be confirmed *in vivo*.

In vitro MDDC alterations induced by ectopic expression of p8/12, p30 or Tax

The viral proteins, p8, p12, p30 and Tax have been shown to be delivered from HTLV-1-infected cells to target cells by respectively nanotubes [72, 95, 96] and exosomes [97]. Furthermore, in *in vitro* studies using ectopic expression in cells from healthy donors, Tax has been shown to modulate class-I major histocompatibility complex (MHC-I) expression [98] and nuclear factor-kappa B (NF κ B) signaling in T-cells [99], while p8/12 and p30 have been shown to modulate TLR4 expression [100] and TLR3/4 signaling in monocytes and MDDC [37]. Interestingly, although the role of Tax is widely unknown in myeloid cells, exposure of MDDC to recombinant Tax, lead to MDDC expression of activation and maturation markers [101, 102], and secretion of TNF- α , IL-12 and Mip1- β [102]. Whether exosome-containing Tax [97] are also able to modulate MDDC activation remains to be determined.

Moreover, Tax-induced MDDC activation also leads to T-cell stimulation and proliferation [102]. Inhibition of NF- κ B pathways in Tax-exposed MDDC did not alter surface expression of activation markers, neither cytokine expression but reduced their ability to promote T-cell proliferation [102]. Thus, this suggests that Tax could also account for the strong inflammatory response and the ability of MDDC from HAM/TSP to induce T-cell proliferation. In contrast, following their transfer through nanotube or their expression in myeloid infected cells, the presence of p8/12 and 30 in monocytes and/or MDDC lead to impaired MDDC activation [37]. Thus, this could account for the reduced activity and lack of induction of T-cell proliferation observed in ATLL patients.

pDC and IFN- α production

ATLL patients have impaired IFN-I production [31, 103], associated with decreased pDC populations [31, 104–106]. In addition, IFN- α impaired production and lower pDC count was associated with increased PVL in HTLV-1-infected donors [31, 103] suggesting a potential mechanism of evasion to IFN-I antiviral control (Table 1). Yet, viral burden might not be the sole mechanism for the blunted pDC IFN production, since viral DNA was evaluated as 400 to 4000 copies for 10,000 pDC, i.e. representing 4 to 40% of the total pDC population. This suggests that in ATL patients most pDC were free of viral DNA. Thus, even if HTLV-1 DNA presence in some pDC might directly impair their ability to produce IFN-I, other mechanisms are responsible for their lack of responsiveness in the absence of HTLV-1. Strikingly, pDC count was also decreased in HAM/TSP patients [104–106], even if IFN-induced signature was detected [107]. Transcriptomic analyses of PBMCs isolated from HAM/TSP blood samples evidenced an over-expression of a subset of IFN-stimulated genes. These genes are distinct from those induced during acute viral infection i.e. when IFN-I production is linked to viral control. Moreover, distinct IFN-I signature was not observed in asymptomatic carriers, in which viral replication is efficiently controlled, as demonstrated *in vitro* using recombinant IFN- α previously shown to control viral replication in T-cells [46, 47, 108], although not in MDDC [43]. This IFN-induced signature was mainly found in circulating monocytes and neutrophils from HAM/TSP patients but not in their T-cells, which are the cellular reservoir of HTLV-1 *in vivo* and thus are expected to be the main inducer as well as the main target of IFN. This IFN-inducible signature positively correlated with the clinical severity of the inflammatory disease but not with proviral load [107]. Altogether, these results might suggest that production of type I IFN (i.e. IFN α and β) by monocytes and neutrophils of HAM/TSP patients could be deleterious, while production by other cell types, such as stromal cells [108] from healthy carriers might control more efficiently the virus. However, the role of IFN-I production in patients and its role in disease progression or viral control remain elusive, as are the cells involved in its production *in vivo*.

In vitro studies, demonstrated that pDC purified from healthy donors produced important levels of IFN-I after exposure to highly concentrated cell-free HTLV-1 [109], and upon contact with infected cells containing viral biofilm [52]. Interestingly, side-by-side analyses demonstrated that purified biofilm triggered IFN-I pDC production whilst similar amount cell-free HTLV-1 preparation was less capable of having this effect [52]. Thus, as discussed above, viral biofilm might have been present in

the cell-free HTLV-1 preparation used in the Colisson et al. study. Nonetheless, HTLV-1-induced pDCs response is dependent on TLR-7 signaling and involves mobilization of tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) [52, 109], transforming them in IFN-producing killer pDCs (IKpDC) that are capable of inducing apoptosis in CD4⁺ T-cells expressing DR5, the TRAIL receptor [109]. Whether IKpDC persist during chronic infection and which role they might have in controlling HTLV-1 burden or disease progression remains to be investigated. Importantly, pDC responsiveness to infected cells was shown to be regulated by the composition of the extracellular matrix surrounding the viral biofilm [52], with in particular high density of terminal β -galactoside glycosylation leading to reduced pDC IFN-I production. Given that such glycosylation, also known as Tn antigen, is associated to the aggressiveness of cancer cells [110, 111], it might also control the ability of pDC to produce IFN- α in ATLL patients. Future investigations are required to clarify these points.

Conclusion

Upon HTLV-1 infection, infected T-cells act as the viral reservoir until potential development, although in a small fraction of individuals, of an hyperproliferative blood malignancy, the ATLL or of a neuroinflammatory chronic disease known as HAM/TSP. However, even though both diseases are caused as a consequence of HTLV-1 infection, the mechanisms leading to these two complete different disorders are fully unknown. Beside CD4⁺ and CD8⁺ T-cell infection, it is now nicely demonstrated that different subsets of the myeloid compartment are infected. In particular, both myeloid and monocyte-derived dendritic cells have been convincingly proved to be productively infected by HTLV-1 *in vitro*, and then able to transmit very efficiently HTLV-1 to T-cells. As for T-cells infection, DC infection relies on cell–cell contact and on viral biofilm accumulated at the surface of infected donor cells. However, the different DC subsets present in human mucosa or blood are not equally susceptible to HTLV-1 infection. Thus, it remains to be determined which mechanisms govern such restrictions. Especially because the cellular mechanisms controlling susceptibility *vs* resistance to HTLV-1 infection could be essential hints to prevent HTLV-1 dissemination. In contrast, whereas monocytes and pDCs do not support HTLV-1 infection *in vitro*, detection of viral DNA in these subtypes *in vivo* has been a source of debates. This contradiction was recently removed by the discovery of HTLV-1-infected hematopoietic stem cells in the bone marrow of HAM/TSP patients. Thus, presence of viral DNA in monocytes and pDCs *in vivo* is very likely

inherited from HSC during their differentiation, and monocytes or pDCs may not directly participate in viral dissemination during the primo-infection. Thus, while DC are accepted to be key players in viral dissemination during primo-infection, monocytes and pDCs might rather play an important role during the chronic phase allowing viral escape from the immune system and subsequent HTLV-1 associated diseases.

The complete characterization of HTLV-1-induced perturbations of the immune compartment is still lacking, in particular in understanding why the same virus can lead to opposite immune manifestation as immune tolerance leading to ATLL or chronic inflammation leading to HAM/TSP. Also, since the route of infection (breast-feeding, sexual intercourse or blood transfusion) might be a key factor in immune system maturation, and especially regarding the role of myeloid cells in controlling the viral adaptive immune responses, further investigations should be focused on understanding the role of myeloid cells in HTLV-1 spreading and disease progression.

Abbreviations

HTLV-1: Human T-cell leukemia virus type 1; ATLL: adult T-cell leukemia/lymphoma; HAM/TSP: HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; ACs: asymptomatic carriers; PVL: proviral load; myDC: myeloid dendritic cell; pDC: plasmacytoid dendritic cells; DC: dendritic cells; HSC: hematopoietic stem cells; MDDC: monocytes derived DC; IFN-I: type-I interferon; IL: interleukine; TGF: transforming growth factor beta; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; AZT: zidovudine; TLR: toll-like receptor; MLV: murine leukemia virus; PBMCs: peripheral blood mononuclear cells; STING: stimulator of interferon genes; SAMHD1: SAM domain and HD domain contain protein 1; LTR: long terminal repeat; ECM: extracellular matrix; CNS: central nervous system; CCL5: chemokine (C–C motif) ligand; CXCL9: chemokine C-X-C motif ligand; CX3CR1: chemokine C-X3-C motif receptor; MHC: major histocompatibility complex; NF κ B: nuclear factor-kappa B; TRAIL: tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand; IKpDC: IFN-producing killer pDCs.

Acknowledgements

BR is supported by Fondation pour la Recherche Médicale, AC and RM are supported by Ecole Normale Supérieure de Lyon. HD is supported by INSERM. RM is part of the French Laboratory of Excellence project ECOFECT (ANR-11-LABX-0048). The authors acknowledge the support from Fondation pour la recherche médicale (équipe Labellisée).

Authors' contributions

BR, AC wrote the initial draft of the manuscript. HD and BR wrote the final drafts. RM and HD revised the final version. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by Fondation pour la Recherche Médicale, Equipe Labellisée program DEQ20180339200 to Pr. Renaud Mahieux and Dr. Hélène Dutartre. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (PhD grant).

Availability of data and materials

Not applicable

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ International Center for Research in Infectiology, Retroviral Oncogenesis Laboratory, INSERM U1111 - Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université Lyon, Lyon, France. ² Equipe labellisée par la Fondation pour la Recherche Médicale, Labex Ecofect, Lyon, France.

Received: 26 July 2019 Accepted: 12 December 2019

Published online: 23 December 2019

References

- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3:388.
- Einsiedel L, Woodman RJ, Flynn M, Wilson K, Cassar O, Gessain A. Human T-lymphotropic virus type 1 infection in an indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC Public Health.* 2016;16:787.
- Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood.* 1977;50:481–92.
- Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:577–89.
- Oliere S, Hernandez E, Lezin A, Arguello M, Douville R, Nguyen TL, et al. HTLV-1 evades type I interferon antiviral signaling by inducing the suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1). *PLoS Pathog.* 2010;6:e1001177.
- Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer Control.* 2007;14:133–40.
- Gessain A, Barin F, Vernant J, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet.* 1985;2:407–10.
- Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Armitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* 1986;1:1031–2.
- Levin MC, Jacobson S. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): a chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system. *J Neurovirol.* 1997;3:126–40.
- Umehara F, Izumo S, Nakagawa M, Ronquillo AT, Takahashi K, Matsumuro K, et al. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993;52:424–30.
- Bangham CRM, Cook LB, Melamed A. HTLV-1 clonality in adult T-cell leukaemia and non-malignant HTLV-1 infection. *Semin Cancer Biol.* 2014;26:89–98.
- Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol.* 2012;3:270.
- Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol.* 1992;114:123–9.
- Watanabe T. HTLV-1-associated diseases. *Int J Hematol.* 1997;66:257–78.
- Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1531–46.
- Maeda Y, Terasawa H, Tanaka Y, Mitsuura C, Nakashima K, Yusa K, et al. Separate cellular localizations of human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) Env and glucose transporter type 1 (GLUT1) are required for HTLV-1 Env-mediated fusion and infection. *J Virol.* 2015;89:502–11.
- 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;4:7.
- Itoyama Y, Minato S, Kira J, Goto I, Sato H, Okochi K, et al. Spontaneous proliferation of peripheral blood lymphocytes increased in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology.* 1988;38:1302–7.
- Croda MG, de Oliveira ACP, Vergara MPP, Bonasser F, Smid J, da Silva Duarte AJ, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci.* 2008;269:133–7.
- Ishitsuka K, Tamura K. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: past, present, and future. *Eur J Haematol.* 2008;80:185–96.
- Banchereau J, Fay J, Pascual V, Palucka AK. Dendritic cells: controllers of the immune system and a new promise for immunotherapy. *Novartis Found Symp.* 2003;252:226–35 (discussion 235–8, 257–67).
- Duluc D, Gannevat J, Anguiano E, Zurawski S, Carley M, Boreham M, et al. Functional diversity of human vaginal APC subsets in directing T-cell responses. *Mucosal Immunol.* 2013;6:626–38.
- Palucka K, Banchereau J. How dendritic cells and microbes interact to elicit or subvert protective immune responses. *Curr Opin Immunol.* 2002;14:420–31.
- Pulendran B, Palucka K, Banchereau J. Sensing pathogens and tuning immune responses. *Science.* 2001;293:253–6.
- Xu W, Banchereau J. The antigen presenting cells instruct plasma cell differentiation. *Front Immunol.* 2014;4:504.
- Solano-Gálvez SG, Tovar-Torres SM, Tron-Gómez MS, Weiser-Srnek AE, Alvarez-Hernández DA, Franyuti-Kelly GA, et al. Human dendritic cells: ontogeny and their subsets in health and disease. *Med Sci (Basel).* 2018;6:133–7.
- Ueno H, Palucka AK, Banchereau J. The expanding family of dendritic cell subsets. *Nat Biotechnol.* 2010;28:813–5.
- Macatonia S, Cruickshank J, Rudge P, Knight S. Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992;8:1699–706.
- Makino M, Wakamatsu S, Shimokubo S, Arima N, Baba M. Production of functionally deficient dendritic cells from HTLV-1-infected monocytes: implications for the dendritic cell defect in adult T cell leukemia. *Virology.* 2000;274:140–8.
- de Castro-Amarante MF, Pise-Masison CA, McKinnon K, Washington Parks R, Galli V, Ormsland M, et al. Human T cell leukemia virus type 1 infection of the three monocyte subsets contributes to viral burden in humans. *J Virol.* 2015;90:2195–207.
- Hishizawa M, Imada K, Kitawaki T, Ueda M, Kadowaki N, Uchiyama T. Depletion and impaired interferon-alpha-producing capacity of blood plasmacytoid dendritic cells in human T-cell leukaemia virus type I-infected individuals. *Br J Haematol.* 2004;125:568–75.
- Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H. Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. *Biomed Res.* 2010;31:53–61.
- Yasunaga J, Furuta R, Miura M, Sugata K, Saito A, Hirofumi A, et al. Hematopoietic Stem cell infected with HTLV-1 functions as a viral reservoir in vivo. *Blood.* 2016;128:1343.
- Furuta R, Yasunaga J, Miura M, Sugata K, Saito A, Akari H, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006722.
- Koralnik IJ, Lemp JF Jr, Gallo RC, Franchini G. In vitro infection of human macrophages by human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I (HTLV-I). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992;8:1845–9.
- Valeri V, Hryniewicz A, Andresen V, Jones K, Fenizia C, Bialuk I, et al. Requirement of the human T-cell leukemia virus p12 and p30 products for infectivity of human dendritic cells and macaques but not rabbits. *Blood.* 2010;116:3809–17.
- Fenizia C, Focchi M, Jones K, Parks RW, Cerbelli M, Chevalier SA, et al. Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 p30, but not p12/p8, counteracts toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 signaling in human monocytes and dendritic cells. *J Virol.* 2014;88:393–402.
- Makino M, Shimokubo S, Wakamatsu S, Izumo S, Baba M. The role of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected dendritic cells in the development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Virol.* 1999;73:4575–81.
- Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertoletto DC, Ruscetti FW. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4(+) T cells. *Nat Med.* 2008;14:429–36.
- Jain P, Manuel SL, Khan ZK, Ahuja J, Quann K, Wgdahl B. DC-SIGN mediates cell-free infection and transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by dendritic cells. *J Virol.* 2009;83:10908–21.

41. Ceccaldi PEE, Delebecque F, Prevost MCC, Moris A, Abastado JPP, Gessain A, et al. DC-SIGN facilitates fusion of dendritic cells with human T-cell leukemia virus type 1-infected cells. *J Virol*. 2006;80:4771–80.
42. Alais S, Mahieux R, Dutartre H. Viral source-independent high susceptibility of dendritic cells to human T-Cell leukemia virus type 1 infection compared to that of T lymphocytes. *J Virol*. 2015;89:10580–90.
43. Rizkallah G, Alais S, Futsch N, Tanaka Y, Journo C, Mahieux R, et al. Dendritic cell maturation, but not type I interferon exposure, restricts infection by HTLV-1, and viral transmission to T-cells. *PLoS Pathog*. 2017;13:e1006353.
44. Banchereau R, Baldwin N, Cepika AM, Athale S, Xue Y, Yu C, et al. Transcriptional specialization of human dendritic cell subsets in response to microbial vaccines. *Nat Commun*. 2014;5:5283.
45. Martin-Latil S, Gnadig NF, Mallet A, Desdouts M, Guivel-Benhassine F, Jeannin P, et al. Transcytosis of HTLV-1 across a tight human epithelial barrier and infection of subepithelial dendritic cells. *Blood*. 2012;120:572–80.
46. Cachat A, Chevalier SA, Alais S, Ko NL, Ratner L, Journo C, et al. Alpha interferon restricts human T-lymphotropic virus type 1 and 2 de novo infection through PKR activation. *J Virol*. 2013;87:13386–96.
47. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, et al. Interferon-alpha (IFN-alpha) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN-alpha combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. *Retrovirology*. 2013;10:52.
48. Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol*. 2012;3:378.
49. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, Raynaud F, Hadj-Slimane R, Cappuccio A, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells (pDCs). *Blood*. 2010;116:3389–97.
50. Grouard G, Risoan M-C, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu Y-J. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med*. 1997;185:1101–12.
51. Webster B, Assil S, Dreux M. Cell–cell sensing of viral infection by plasmacytoid dendritic cells. *J Virol*. 2016;90:10050–3.
52. Assil S, Futsch N, Décembre E, Alais S, Gessain A, Cosset F-L, et al. Sensing of cell-associated HTLV by plasmacytoid dendritic cells is regulated by dense β -galactoside glycosylation. *PLoS Pathog*. 2019;15:e1007589.
53. Gramberg T, Kahle T, Bloch N, Wittmann S, Müllers E, Daddacha W, et al. Restriction of diverse retroviruses by SAMHD1. *Retrovirology*. 2013;10:26.
54. Sze A, Belgnaoui SM, Olagnier D, Lin R, Hiscott J, van Grevenynghe J. Host restriction factor SAMHD1 limits human T cell leukemia virus type 1 infection of monocytes via STING-mediated apoptosis. *Cell Host Microbe*. 2013;14:422–34.
55. de Revel T, Mabondzo A, Gras G, Delord B, Roques P, Boussin F, et al. In vitro infection of human macrophages with human T-cell leukemia virus type 1. *Blood*. 1993;81:1598–606.
56. Alexaki A, Wigdahl B. HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000215.
57. Turville SG, Santos JJ, Frank I, Cameron PU, Wilkinson J, Miranda-Saksena M, et al. Immunodeficiency virus uptake, turnover, and 2-phase transfer in human dendritic cells. *Blood*. 2004;103:2170–9.
58. Shimauchi T, Caucheteux S, Finsterbusch K, Turpin J, Blanchet F, Ladell K, et al. Dendritic cells promote the spread of human T-cell leukemia virus type 1 via bidirectional interactions with CD4+ T cells. *J Invest Dermatol*. 2019;139:157–66.
59. Rahman S, Manuel SL, Khan ZK, Wigdahl B, Acheampong E, Tangy F, et al. Depletion of dendritic cells enhances susceptibility to cell-free infection of human T cell leukemia virus type 1 in CD11c-diphtheria toxin receptor transgenic mice. *J Immunol*. 2010;184:5553–61.
60. Laimore MD, Jason JM, Hartley TM, Khabbaz RF, De B, Evatt BL. Absence of human T-cell lymphotropic virus type I coinfection in human immunodeficiency virus-infected hemophilic men. *Blood*. 1989;74:2596–9.
61. Jason JM, McDougal JS, Cabradilla C, Kalyanaraman VS, Evatt BL. Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) p24 antibody in New York City blood product recipients. *Am J Hematol*. 1985;20:129–37.
62. Fox JM, Hilburn S, Demontis M-A, Brighty DW, Rios Grassi MF, Galvão-Castro B, et al. Long terminal repeat circular DNA as markers of active viral replication of human T lymphotropic virus-1 in vivo. *Viruses*. 2016;8:80.
63. Sobata R, Matsumoto C, Uchida S, Suzuki Y, Satake M, Tadokoro K. Estimation of the infectious viral load required for transfusion-transmitted human T-lymphotropic virus type 1 infection (TT-HTLV-1) and of the effectiveness of leukocyte reduction in preventing TT-HTLV-1. *Vox Sang*. 2015;109:122–8.
64. Miyazato P, Matsuo M, Katsuya H, Satou Y. Transcriptional and epigenetic regulatory mechanisms affecting HTLV-1 provirus. *Viruses*. 2016;8:171.
65. Minato S, Itoyama Y, Goto I, Yamamoto N. Expression of HTLV-I antigen in cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci*. 1988;87:233–44.
66. Tochikura T, Iwahashi M, Matsumoto T, Koyanagi Y, Hinuma Y, Yamamoto N. Effect of human serum anti-HTLV antibodies on viral antigen induction in vitro cultured peripheral lymphocytes from adult T-cell leukemia patients and healthy virus carriers. *Int J Cancer*. 1985;36:1–7.
67. Bangham CRM, Miura M, Kulkarni A, Matsuoka M. Regulation of latency in the human T cell leukemia virus, HTLV-1. *Annu Rev Virol*. 2019. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-092818-015501>. Accessed 17 Jul 2019.
68. Kulkarni A, Bangham CRM. HTLV-1: regulating the balance between proviral latency and reactivation. *Front Microbiol*. 2018;9:449.
69. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003;299:1713–6.
70. Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med*. 2010;16:83–9.
71. Van Prooyen N, Andresen V, Gold H, Bialuk I, Cynthia P-M, Franchini G. Hijacking the T-cell communication network by the human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) p12 and p8 proteins. *Mol Aspects Med*. 2010;31:333–43.
72. Van Prooyen N, Gold H, Andresen V, Schwartz O, Jones K, Ruscetti F, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:20738–43.
73. Kress AK, Kalmer M, Rowan AG, Grassmann R, Fleckenstein B. The tumor marker Fascin is strongly induced by the Tax oncoprotein of HTLV-1 through NF-kappaB signals. *Blood*. 2011;117:3609–12.
74. Gross C, Wiesmann V, Millen S, Kalmer M, Wittenberg T, Gettemans J, et al. The tax-inducible actin-bundling protein fascin is crucial for release and cell-to-cell transmission of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1). *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005916.
75. Kulkarni A, Mateus M, Thinnis CC, McCullagh JS, Schofield CJ, Taylor GP, et al. Glucose metabolism and oxygen availability govern reactivation of the latent human retrovirus HTLV-1. *Cell Chem Biol*. 2017;24(1377–1387):e3.
76. Enose-Akahata Y, Oh U, Grant C, Jacobson S. Retrovirally induced CTL degranulation mediated by IL-15 expression and infection of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. *Blood*. 2008;112:2400–10.
77. Mildner A, Djukic M, Garbe D, Wellmer A, Kuziel WA, Mack M, et al. Ly-6G+ CCR2- myeloid cells rather than Ly-6ChighCCR2+ monocytes are required for the control of bacterial infection in the central nervous system. *J Immunol*. 2008;181:2713–22.
78. Anandasabapathy N, Victoria GD, Meredith M, Feder R, Dong B, Kluger C, et al. Fli3L controls the development of radiosensitive dendritic cells in the meninges and choroid plexus of the steady-state mouse brain. *J Exp Med*. 2011;208:1695–705.
79. Chinnery HR, Rutenberg MJ, McMenamin PG. Novel characterization of monocyte-derived cell populations in the meninges and choroid plexus and their rates of replenishment in bone marrow chimeric mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69:896–909.
80. McMenamin PG. Distribution and phenotype of dendritic cells and resident tissue macrophages in the dura mater, leptomeninges, and choroid plexus of the rat brain as demonstrated in wholemount preparations. *J Comp Neurol*. 1999;405:553–62.
81. Serot JM, Foliguet B, Béné MC, Faure GC. Ultrastructural and immunohistological evidence for dendritic-like cells within human choroid plexus epithelium. *NeuroReport*. 1997;8:1995–8.

82. Gadani SP, Walsh JT, Smirnov I, Zheng J, Kipnis J. The glia-derived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury. *Neuron*. 2015;85:703–9.
83. Shechter R, London A, Varol C, Raposo C, Cusimano M, Yovel G, et al. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS Med*. 2009;6:e1000113.
84. Shechter R, Miller O, Yovel G, Rosenzweig N, London A, Ruckh J, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity*. 2013;38:555–69.
85. Enose-Akahata Y, Matsuura E, Tanaka Y, Oh U, Jacobson S. Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease. *Retrovirology*. 2012;9:16.
86. Lehky TJ, Fox CH, Koenig S, Levin MC, Flerlage N, Izumo S, et al. Detection of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax RNA in the central nervous system of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by *in situ* hybridization. *Ann Neurol*. 1995;37:167–75.
87. Yamano Y, Coler-Reilly A. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. *J Neuroimmunol*. 2017;304:51–5.
88. Tanaka A, Matsuoka M. HTLV-1 alters T cells for viral persistence and transmission. *Front Microbiol*. 2018;9:461.
89. Balistrieri G, Barrios C, Castillo L, Umunakwe TC, Giam C-Z, Zhi H, et al. Induction of CC-chemokines with antiviral function in macrophages by the human T lymphotropic virus type 2 transactivating protein, Tax2. *Viral Immunol*. 2013;26:3–12.
90. Amorim CF, Souza AS, Diniz AG, Carvalho NB, Santos SB, Carvalho EM. Functional activity of monocytes and macrophages in HTLV-1 infected subjects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3399.
91. Nascimento CR, Lima MA, de Andrade Serpa MJ, Espindola O, Leite ACC, Echevarria-Lima J. Monocytes from HTLV-1-infected patients are unable to fully mature into dendritic cells. *Blood*. 2011;117:489–99.
92. Matsuura E, Enose-Akahata Y, Yao K, Oh U, Tanaka Y, Takashima H, et al. Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: role in neurologic disease. *J Neuroimmunol*. 2017;304:43–50.
93. Al-Dahoodi ZM, Takemoto S, Kataoka S, Taguchi H. Dysfunction of dendritic and T cells as the cause of immune suppression in HTLV-1 infected individuals. *J Clin Exp Hematopathol*. 2003;43:43–8.
94. Kagdi H, Demontis MA, Ramos JC, Taylor GP. Switching and loss of cellular cytokine producing capacity characterize *in vivo* viral infection and malignant transformation in human T-lymphotropic virus type 1 infection. *PLoS Pathog*. 2018;8:14.
95. Onsland M, Pise-Masison C, Fujikawa D, Galli V, Fenizia C, Parks RW, et al. Inhibition of tunneling nanotube (TNT) formation and human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) transmission by cytarabine. *Sci Rep*. 2018;8:11118.
96. Donhauser N, Heym S, Thoma-Kress AK. Quantitating the transfer of the HTLV-1 p8 protein between T-cells by flow cytometry. *Front Microbiol*. 2018;9:400.
97. Jaworski E, Narayanan A, Van Duyn R, Shabbeer-Meyering S, Iordanskiy S, Saifuddin M, et al. Human T-lymphotropic virus type 1-infected cells secrete exosomes that contain Tax protein. *J Biol Chem*. 2014;289:22284–305.
98. Johnson JM, Nicot C, Fullen J, Ciminale V, Casareto L, Mulloy JC, et al. Free major histocompatibility complex class I heavy chain is preferentially targeted for degradation by human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 p12(i) protein. *J Virol*. 2001;75:6086–94.
99. Fochi S, Mutascio S, Bertazzoni U, Zipeto D, Romanelli MG. HTLV deregulation of the NF- κ B pathway: an update on tax and antisense proteins role. *Front Microbiol*. 2018;9:285.
100. Datta A, Sinha-Datta U, Dhillon NK, Buch S, Nicot C. The HTLV-I p30 interferes with TLR4 signaling and modulates the release of pro- and anti-inflammatory cytokines from human macrophages. *J Biol Chem*. 2006;281:23414–24.
101. Mostoller K, Norbury CC, Jain P, Wiggahl B. Human T-cell leukemia virus type I Tax induces the expression of dendritic cell markers associated with maturation and activation. *J Neurovirol*. 2004;10:358–71.
102. Jain P, Ahuja J, Khan ZK, Shimizu S, Meucci O, Jennings SR, et al. Modulation of dendritic cell maturation and function by the Tax protein of human T cell leukemia virus type 1. *J Leukoc Biol*. 2007;82:44–56.
103. Fujihara K, Itoyama Y, Yu F, Kubo C, Goto I. Cellular immune surveillance against HTLV-1 infected T lymphocytes in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci*. 1991;105:99–107.
104. Azakami K, Sato T, Araya N, Utsunomiya A, Kubota R, Suzuki K, et al. Severe loss of invariant NKT cells exhibiting anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. *Blood*. 2009;114:3208–15.
105. Best I, López G, Verdonck K, González E, Tipismana M, Gotuzzo E, et al. IFN- γ production in response to Tax 161–233, and frequency of CD4+Foxp3+ and Lin–HLA-DRhigh CD123+ cells, discriminate HAM/TSP patients from asymptomatic HTLV-1-carriers in a Peruvian population. *Immunology*. 2009;128:e777–86.
106. Manuel SL, Sehgal M, Khan ZK, Goedert JJ, Betts MR, Jain P. An altered maturation and adhesion phenotype of dendritic cells in diseased individuals compared to asymptomatic carriers of human T cell leukemia virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:1273–85.
107. Tattermusch S, Skinner JA, Chaussabel D, Banchemareau J, Berry MP, McNab FW, et al. Systems biology approaches reveal a specific interferon-inducible signature in HTLV-1 associated myelopathy. *PLoS Pathog*. 2012;8:e1002480.
108. Kinpara S, Hasegawa A, Utsunomiya A, Nishitsuji H, Furukawa H, Masuda T, et al. Stromal cell-mediated suppression of human T-cell leukemia virus type 1 expression *in vitro* and *in vivo* by type I interferon. *J Virol*. 2009;83:5101–8.
109. Colisson R, Barblu L, Gras C, Raynaud F, Hadj-Slimane R, Pique C, et al. Free HTLV-1 induces TLR7-dependent innate immune response and TRAIL relocation in killer plasmacytoid dendritic cells. *Blood*. 2010;115:2177–85.
110. Gill DJ, Tham KM, Chia J, Wang SC, Steentoft C, Clausen H, et al. Initiation of GalNAc-type O-glycosylation in the endoplasmic reticulum promotes cancer cell invasiveness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:E3152–61.
111. Sasaki M, Yamato T, Nakanuma Y. Expression of sialyl-Tn, Tn and T antigens in primary liver cancer. *Pathol Int*. 1999;49:325–31.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Carcone Auriane^{1*}, Mortreux Franck², Alais Sandrine¹, Mathieu Cyrille³, Journo Chloé¹, Dutartre Hélène¹

¹ CIRI – Retroviral Oncogenesis Team, Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, Lyon, France

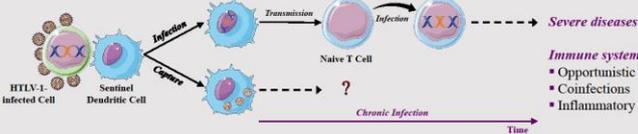
² Laboratory of Biology and Modeling of the Cell, CNRS UMR 5239, INSERM U1210, University of Lyon, Lyon, France

³ CIRI – Team NITROVIRE, Inserm U1111, ENS de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5308, 21 avenue Tony Garnier 69365 Lyon, France

*Contact: auriane.carcone@ens-lyon.fr

Introduction

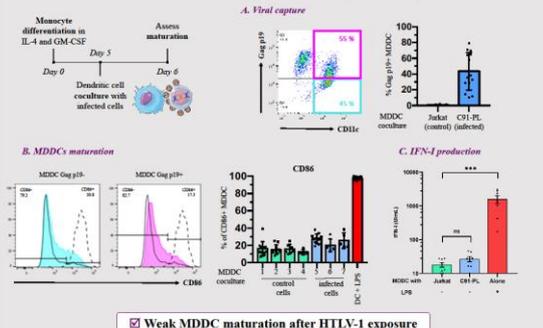
Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection leads to a chronic and mostly asymptomatic infection that evolves in 5-10% of the patients in one of two severe diseases: adult T-cell leukemia/lymphoma, or HTLV-1-associated myelopathy. Besides these severe diseases, immune dysfunctions have been repeatedly reported in asymptomatic HTLV-1 carriers. We and others have demonstrated that HTLV-1-infected dendritic cells can transmit the virus to T-lymphocytes but fail to fully induce their proliferation. These results suggest that HTLV-1 alters dendritic cells responsiveness.



How does HTLV-1 impact dendritic cells functions?

1 HTLV-1 does not induce complete MDDCs maturation despite important viral capture

Figure 1. Monocyte-derived dendritic cells (MDDCs) were cocultured with HTLV-1-chronically infected (C91-PL, blue) or non infected (Jurkat, green) T CD4+ cell lines for 24h or 48h. Expression of the MDDCs maturation marker CD86 and the viral matrix protein Gag p19 (indicating the presence of viral particles) was measured by flow cytometry, and IFN-1 production in the coculture medium was measured by luciferase reporter system. A. Representative plot of MDDCs (CD11c+) that have captured or not viral particles (gag and gagp19, respectively) after 24h of coculture with C91-PL infected cells (CD11c-p19 Gag+). Histogram: MDDCs maturation marker CD86 expression. Solid line: negative control. Dashed line: positive control with LPS stimulation. B. Quantification of CD86 (left) and Gag p19 (right) expression as described in A (% positive cells). C. Quantification of IFN-1 secreted into the medium after 48h of coculture. Data not shown: similar results obtained with other maturation markers (CD80, CD83, CD40...) or cytokines (TNF-α).



After 24h of coculture, MDDCs were isolated from infected cell lines by magnetic beads separation and total RNAs were extracted and sequenced. D. Expression heatmap of preselected genes representative of MDDCs maturation is shown for 3 cell independent donors. E. Comparison of the differentially expressed genes dysregulated in MDDCs after HTLV-1 exposure in comparison to LPS-induced maturation.

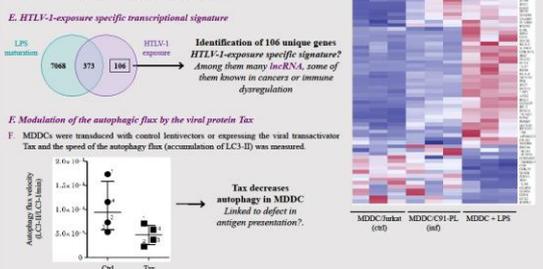


Figure 2. MDDCs exposed to HTLV-1-infected (C91-PL) or control (Jurkat) cell lines were restimulated with LPS (TLR-4) against or R848 (TLR-7/8 agonist) after 24h of coculture. CD86 expression is represented as median fluorescence intensity (MFI) normalized to the control (Jurkat) condition set at 100 (A-B). IFN-1 and TNF-α production was measured in coculture supernatant (C-D). Data not shown: similar results were obtained with other HTLV-1 chronically infected cell lines (MT-2, Hut103).

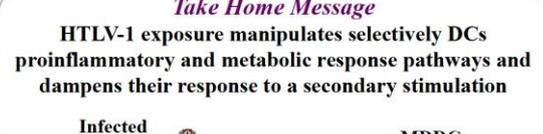


Figure 3. MDDCs were cultured for 24h with: A. HTLV-1-chronically infected cell lines producing (C91-PL) or not (C8166) viral particles. B. Infected cells separated from MDDCs by a 0.4 μm meshbar (transwell) not allowing cell-cell contact. C. Culture supernatant from chronically infected lines. D. The supernatant of a 24h-coculture of MDDCs exposed to HTLV-1-infected cells. Naive MDDCs are from the same donor. Then restimulated with LPS. CD86 expression is represented as median fluorescence intensity (MFI) normalized to the control (Jurkat) condition set at 100.

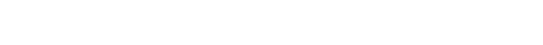
Weak MDDC maturation after HTLV-1 exposure
Affects selectively proinflammatory signaling and metabolic pathways

HTLV-1 exposure imprints MDDCs to selectively manipulate responsiveness
Affects selectively proinflammatory signaling and metabolic pathways

An inducible soluble mediator recapitulates HTLV-1 imprinting of exposed MDDCs

MDDCs/HTLV-1-infected cells coculture induces the production of a soluble mediator sufficient to imprint MDDCs response
Independent from viral capture
Produced under transcriptional control

Take Home Message
HTLV-1 exposure manipulates selectively DCs proinflammatory and metabolic response pathways and dampens their response to a secondary stimulation



- Weak DC maturation after HTLV-1 exposure
- DC-Infected cells crosstalk produce a soluble mediator imprinting MDDCs response
- Exposure imprints DC's ability to respond to a secondary stimulation

Carcone A¹, Journo C¹, Mortreux F², Dutartre H¹

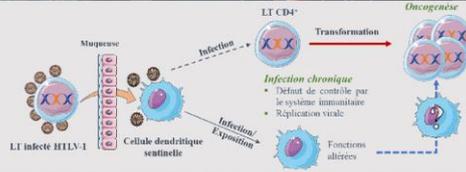


¹ Equipe Oncogénèse Rétrovirale, Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5308, École Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France.

² Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule, CNRS UMR 5239, INSERM U1210, University of Lyon, France

Introduction

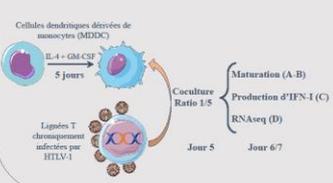
Le rétrovirus HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus type-1) est responsable d'une infection chronique majoritairement asymptomatique mais qui évolue chez certains porteurs vers deux pathologies sévères : la leucémie/lymphome T de l'adulte, et la parapésie spastique tropicale, selon des mécanismes qui ne sont pas totalement élucidés. L'infection par HTLV-1 et la transformation des lymphocytes T est essentielle dans le développement de la leucémie. Cependant, l'infection d'autres populations de cellules immunitaires, en particulier des cellules dendritiques, pourrait affecter l'induction d'une réponse immunitaire efficace y compris chez les patients asymptomatiques qui développent d'autres pathologies opportunistes. Nos résultats, ainsi que ceux d'autres groupes, suggèrent que HTLV-1 diminuerait la fonctionnalité des cellules dendritiques.



Question scientifique : Comment les cellules dendritiques réagissent-elles à l'exposition à HTLV-1

Les MDDC exposées à HTLV-1 ne sont pas activées malgré une capture virale importante

Figure 1. Les cellules dendritiques dérivées de monocytes (MDDC) sont cocultivées en présence des lignées cellulaires T CD4+ chroniquement infectées par HTLV-1 (C91-PL) ou non infectées (Juk). L'expression du marqueur de maturation des MDDC CD86 ainsi que de la protéine de surface virale Gag p19 (indiquant la présence de particules virales) est mesurée par cytométrie en flux, et la production d'IFN- γ dans le milieu de coculture est mesurée par système rapporteur luciférase.



- A. Capture virale et expression de CD86.** Plot représentatif des MDDC (CD11c+) ayant capturé ou non le virus (coloré rouge/bleu respectivement) après 24h de coculture avec les cellules infectées C91-PL (CD11c-p19 Gag+). Tout plot : contrôle séparé - tout positif - contrôle positif
- B. Quantification de l'expression de CD86 et de Gag p19.** présentées en A (% de cellules positives) pour n=10 expériences indépendantes
- C. Production d'IFN- γ sécrétée dans le milieu** après 48h de coculture n=8 expériences indépendantes
- D. Expression des gènes dans les MDDC.** Les gènes les plus différenciellement exprimés dans les MDDC après stimulation LPS sont représentés sous forme de heatmap pour les MDDC exposées ou non à HTLV-1. n = 3 données indépendantes

Non montré : résultats similaires obtenus avec d'autres lignées chroniquement infectées (MT-2, Hai102, C9166) et d'autres marqueurs de maturation (CD86, CD83, CD40, HLA-DR, ...)

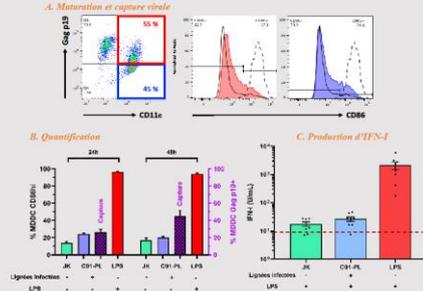
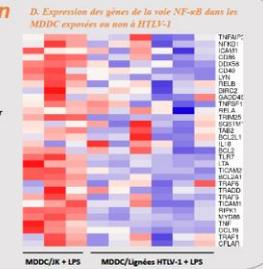
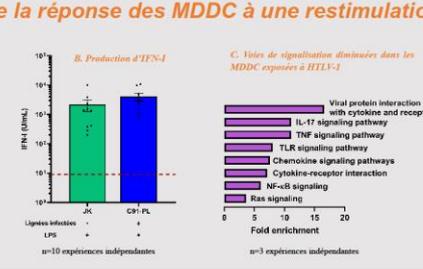
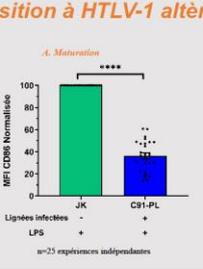
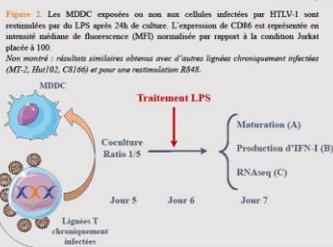


Figure 2. Les MDDC exposées ou non aux cellules infectées par HTLV-1 sont restimulées par du LPS après 24h de culture. L'expression de CD86 est représentée en intensité médiane de fluorescence (MFI) normalisée par rapport à la condition Juk et placée à 100.



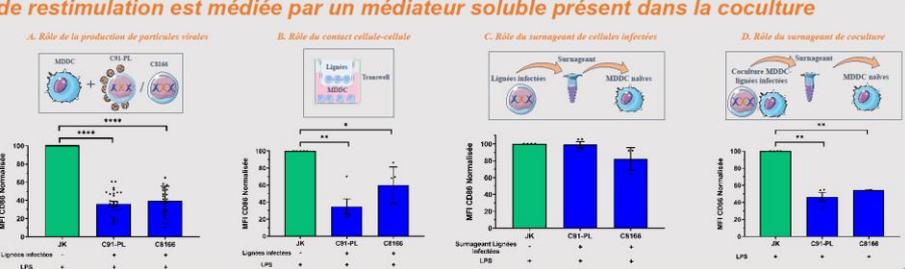
L'exposition à HTLV-1 altère la réponse des MDDC à une restimulation

Figure 3. Les MDDC ont été cultivées pendant 24h avec :

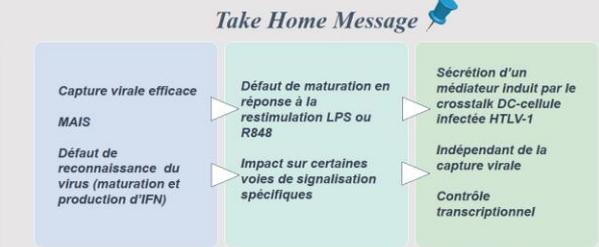
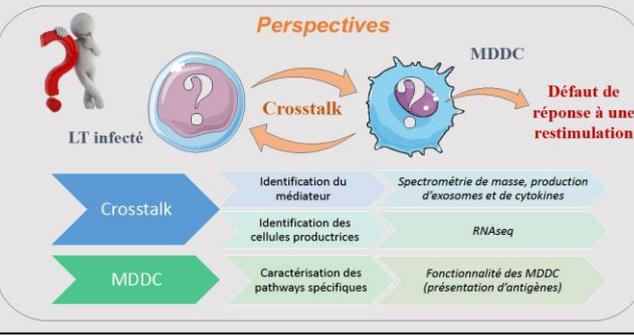
- A. Les lignées chroniquement infectées par HTLV-1 produisant (C91-PL) ou non (C9166) des particules virales.** n=25 expériences indépendantes
- B. Les cellules infectées séparées des MDDC par un membrane de 0.4 μ m (nanovest) ne permettant pas le contact cellule-cellule.** n=4 expériences indépendantes
- C. Le surnageant de culture des lignées chroniquement infectées.** n=4 expériences indépendantes
- D. Le surnageant d'une coculture pendant 24h de MDDC exposées aux cellules infectées.** Les MDDC natives sont issues du même donneur. n = 3 ou 4 expériences indépendantes

Puis restimulées par du LPS. L'expression de CD86 est représentée en intensité médiane de fluorescence (MFI) normalisée par rapport à la condition Juk et placée à 100.

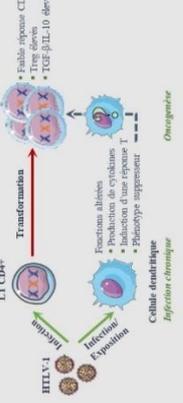
Résultats préliminaires non montrés : le médiateur est produit après 18h de coculture des MDDC avec les lignées infectées. Le défaut de stimulation des MDDC natives est induit après 15-18h de culture avec le surnageant contenant le médiateur.



Conclusion : Dérégulation spécifique de certaines voies de signalisation dans les MDDC après leur contact avec des lignées HTLV-1 chroniquement infectées

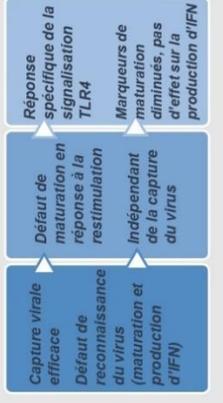


Introduction : Le rétrovirus HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus type-1) est responsable d'une infection chronique majoritairement asymptomatique mais qui évolue chez certains porteurs vers deux pathologies sévères : la leucémie/lymphome T de l'adulte, et la paraparésie spastique tropicale, selon des mécanismes qui ne sont pour l'instant pas complètement élucidés. L'infection par HTLV-1 et la transformation des lymphocytes T est essentielle dans le développement de la leucémie. Cependant, l'infection d'autres populations de cellules immunitaires, en particulier des cellules dendritiques, pourrait affecter l'induction d'une réponse immunitaire efficace, contribuant à la mise en place d'un microenvironnement pro-tumoral (voir figure ci-dessous). Nos résultats, ainsi que ceux d'autres groupes, suggèrent que HTLV-1 induirait un état immunotolerant dans les cellules dendritiques.

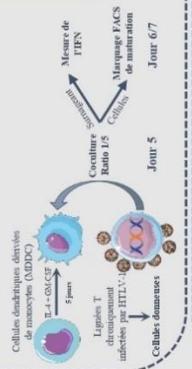


Question scientifique : Caractérisation du phénotype des cellules dendritiques exposées à HTLV-1

Take Home Message

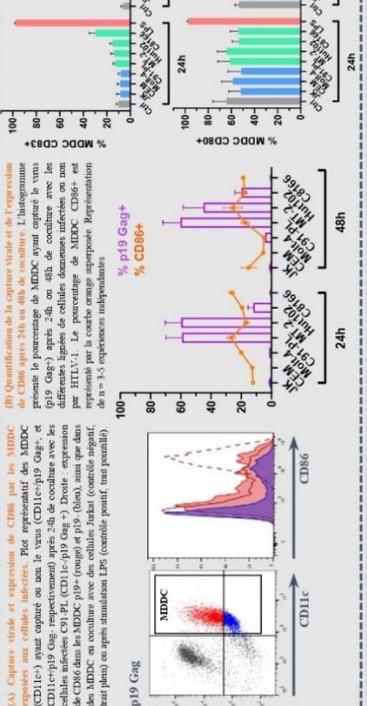
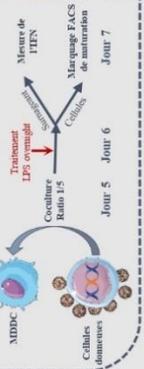


Les MDDC exposées à HTLV-1 ne sont pas activées malgré une capture virale importante
 Les cellules dendritiques dérivées de monocytes (MDDC) sont obtenues par différenciation de cellules souches hématopoïétiques en présence de ligands de maturation. Les MDDC sont co-cultivées en présence des ligands cellulaires T CD4+ chroniquement infectés par HTLV-1 (C91 PL, MT.2, Hml02, C3166) ou non infectés (Hml4, CEM, Mol-4). L'expression des marqueurs de maturation des MDDC (CD86, CD83 et CD80) est mesurée par cytométrie en flux, et la production d'IFN- β dans le milieu de culture est mesurée par système rapporteur luciférase. Les MDDC sont analysées par cytométrie en flux, et la capture de particules virales par les MDDC, est analysée par cytométrie en flux.

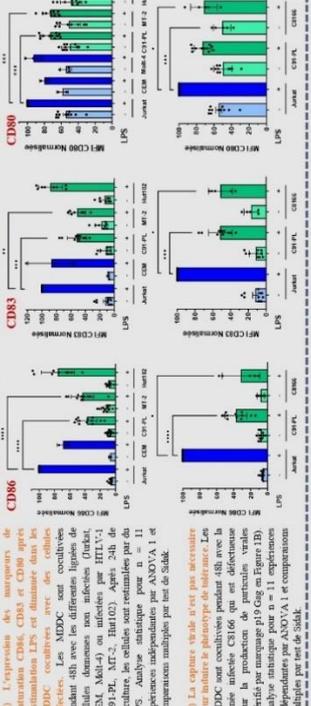


Les MDDC exposées aux cellules infectées par HTLV-1 sont incapables de répondre correctement à une restimulation LPS

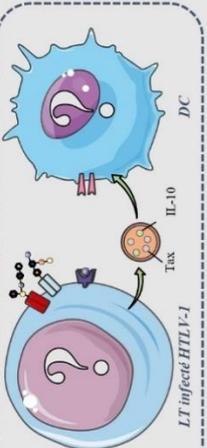
Les MDDC co-cultivées avec les cellules dendritiques chroniquement infectées par HTLV-1 (C91 PL, MT.2, Hml02, C3166) ou non infectées (Hml4, CEM, Mol-4) en présence de particules virales (Hml4, CEM, Mol-4) ou infectées par HTLV-1 (C91 PL, MT.2, Hml02, C3166) sont restimulées par du LPS après 24h de culture. L'expression des marqueurs de maturation des MDDC (CD86, CD83 et CD80) est mesurée par cytométrie en flux, et représentée en histogramme de fluorescence (MFI) normalisée par rapport à la condition Justat placée à 100. La production d'IFN- β dans le milieu de culture est mesurée par système rapporteur luciférase.



(A) Capture virale et expression de CD86 par les MDDC
 Le pourcentage de MDDC qui ont capturé le virus HTLV-1 (C91 PL, MT.2, Hml02, C3166) ou non infectés (Hml4, CEM, Mol-4) est mesuré par cytométrie en flux. Le pourcentage de MDDC qui ont capturé le virus HTLV-1 (C91 PL, MT.2, Hml02, C3166) ou non infectés (Hml4, CEM, Mol-4) est mesuré par cytométrie en flux. Le pourcentage de MDDC qui ont capturé le virus HTLV-1 (C91 PL, MT.2, Hml02, C3166) ou non infectés (Hml4, CEM, Mol-4) est mesuré par cytométrie en flux.



(B) L'expression des marqueurs de maturation CD86, CD83 et CD80 après stimulation LPS est diminuée dans les MDDC infectés.
 Les MDDC co-cultivés pendant 48h avec les différents ligands de cellules dendritiques non infectés (Hml4, CEM, Mol-4) ou infectés par HTLV-1 (C91 PL, MT.2, Hml02, C3166) sont restimulés par du LPS. L'expression des marqueurs de maturation des MDDC (CD86, CD83 et CD80) est mesurée par cytométrie en flux, et représentée en histogramme de fluorescence (MFI) normalisée par rapport à la condition Justat placée à 100. La production d'IFN- β dans le milieu de culture est mesurée par système rapporteur luciférase.



Perspectives
 Élément déclencheur dans les cellules chroniquement infectées HTLV-1 ?
 ▪ Sécrétion d'exosomes
 ▪ Cytokines produites
 ▪ Composition de la matrice extracellulaire
 ▪ Altiérations des voies de signalisation dans les MDDC
 ▪ RNAséq
 ▪ Transduction du signal (voies NF- κ B et IRF)

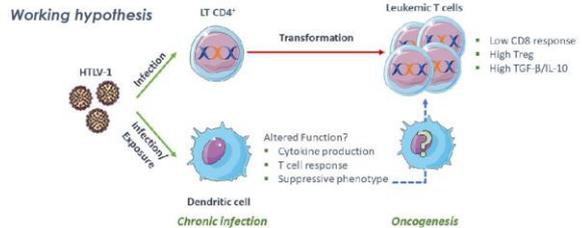


Tolerant DCs induced upon exposure to HTLV-1-infected T cells

Carcone A¹, Mahieux R¹, Journo C¹ and Dutartre H¹

¹International Center for Research in Infectiology, Retroviral Oncogenesis Laboratory, "Fondation pour la Recherche Médicale" labelled team, INSERM U1111 – Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure of Lyon, Université Lyon, F-69007, Lyon, France.

Introduction: Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) is the etiological agent of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), one of the most aggressive CD4⁺ T cells blood cancers described to date, and for which the available treatments show limited efficacy. ATLL progression is associated with a low CD8⁺ T cell response, and an increase in the number and activity of regulatory T cells as well as in the levels of anti-inflammatory cytokines such as TGF- β and IL-10. How this immunotolerant status is induced is not completely understood. Infection of innate immune cells, such as dendritic cells (DCs) by HTLV-1 impairs several innate functions, such as secretion of anti-inflammatory cytokines, and ability to sustain T cell proliferation, suggesting that HTLV-1 might also induce suppressive DCs. We thus aimed at analyzing the tolerant properties of HTLV-1-exposed DCs, and at identifying the viral determinants required to induce these properties.



Global Aim: Characterize DCs phenotype upon HTLV-1 exposure

MDDCs are not activated following HTLV-1 exposure

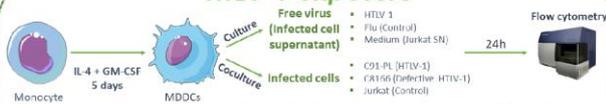
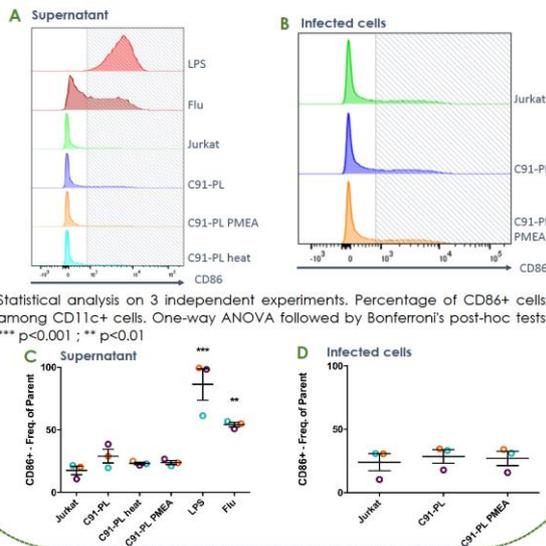


Figure 1. Monocytes isolated from healthy donor blood are differentiated in monocyte-derived dendritic cells (MDDCs) using IL-4 and GM-CSF. MDDCs are cocultured with HTLV-1 chronically infected T cells (C91-PL or C8156, an infected cell line defective for virion production, as control Jurkat T cells) or cultured with infected cell supernatant (HTLV-1 \approx 3 ng p19 equivalent, as viral control Flu MOI 0.01 and LPS 1 μ g/mL as maturation control ; PMEA: reverse transcriptase inhibitor). MDDC activation is assessed by measurement of CD86 surface expression. Representative histogram of the median fluorescence intensity (MFI) from MDDCs incubated with donor cell supernatant (A, C) or cocultured with donor cells (B, D).



MDDCs exposed to HTLV-1-infected T cells are unresponsive to a secondary LPS stimulation

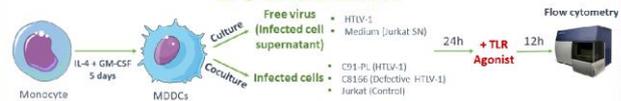
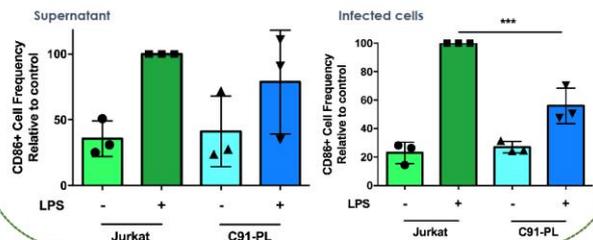


Figure 2. MDDCs exposed to HTLV-1 infected T cells (C91-PL) supernatant or infected cells are restimulated with LPS. Jurkat cells are used as control. CD86 surface expression is assessed by flow cytometry and presented as percentage relative to Jurkat condition set as 100. Statistical analysis on 3 independent experiments.



HTLV-1-infected T-cells induce specific tolerance to TLR3/4 signaling

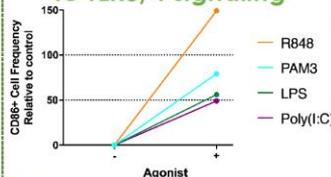


Figure 3. Preliminary results. MDDCs cocultured with Jurkat or C91-PL cells are restimulated with different TLR agonists: poly(I:C) (TLR3), PAM3 (TLR2), R848 (TLR7-8), and CD86 expression is presented as relative to Jurkat condition.

Virus production is not necessary to induce tolerance

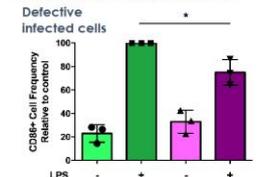
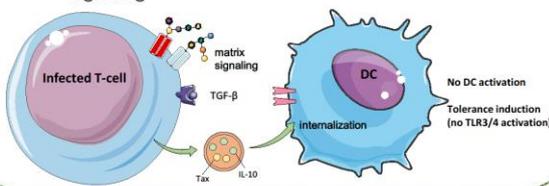


Figure 4. MDDCs cultured with defective HTLV-1 infected (C8156) are restimulated with LPS. Results from 3 independent experiments * p<0.1

Perspectives

Investigate the mechanisms of tolerance induction:

- Matrix signaling & glycosylation profile
- Cytokine signaling (TGF- β , IL-10)
- Transfer of viral material via exosomes
- Crosstalk between infected cell sensing and TLR3/4 signaling



Take Home Message

HTLV-1 virus and infected cells escape DC surveillance

HTLV-1 infected cells exposure induce DC unresponsiveness to TLR3/4 agonists

Unresponsiveness induction is independent on virus production

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abaitua, F., Zia, F. R., Hollinshead, M., & O'Hare, P. (2013). Polarized Cell Migration during Cell-to-Cell Transmission of Herpes Simplex Virus in Human Skin Keratinocytes. *Journal of Virology*, *87*(14), 7921–7932. <https://doi.org/10.1128/JVI.01172-13>
- Abbas, A. K., Murphy, K. M., & Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, *383*(6603), Article 6603. <https://doi.org/10.1038/383787a0>
- Abdelbary, N. H., Abdullah, H. M., Matsuzaki, T., Hayashi, D., Tanaka, Y., Takashima, H., Izumo, S., & Kubota, R. (2011). Reduced Tim-3 expression on human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection. *The Journal of Infectious Diseases*, *203*(7), 948–959. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq153>
- Ablasser, A., Goldeck, M., Cavlar, T., Deimling, T., Witte, G., Röhl, I., Hopfner, K.-P., Ludwig, J., & Hornung, V. (2013). cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature*, *498*(7454), 380–384. <https://doi.org/10.1038/nature12306>
- Achachi, A., Vocanson, M., Bastien, P., Péguet-Navarro, J., Grande, S., Goujon, C., Breton, L., Castiel-Higounenc, I., Nicolas, J.-F., & Gueniche, A. (2015). UV Radiation Induces the Epidermal Recruitment of Dendritic Cells that Compensate for the Depletion of Langerhans Cells in Human Skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, *135*(8), 2058–2067. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.118>
- Afonso, P. V., Cassar, O., & Gessain, A. (2019). Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. *Retrovirology*, *16*(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0504-z>
- Afonso, P. V., Ozden, S., Cumont, M.-C., Seilhean, D., Cartier, L., Rezaie, P., Mason, S., Lambert, S., Huerre, M., Gessain, A., Couraud, P.-O., Pique, C., Ceccaldi, P.-E., & Romero, I. A. (2008). Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection. *PLoS Pathogens*, *4*(11), e1000205. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000205>
- Aghajanian, S., Teymoori-Rad, M., Molaverdi, G., & Mozhgani, S.-H. (2020). Immunopathogenesis and Cellular Interactions in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Frontiers in Microbiology*, *11*, 614940. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.614940>
- Agrawal, S., Agrawal, A., Doughty, B., Gerwitz, A., Blenis, J., Van Dyke, T., & Pulendran, B. (2003). Cutting Edge: Different Toll-Like Receptor Agonists Instruct Dendritic Cells to Induce Distinct Th Responses via Differential Modulation of Extracellular Signal-Regulated Kinase-Mitogen-Activated Protein Kinase and c-Fos 1. *The Journal of Immunology*, *171*(10), 4984–4989. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.4984>
- Akiba, H., Takeda, K., Kojima, Y., Usui, Y., Harada, N., Yamazaki, T., Ma, J., Tezuka, K., Yagita, H., & Okumura, K. (2005). The role of ICOS in the CXCR5+ follicular B helper T cell maintenance in vivo. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *175*(4), 2340–2348. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2340>
- Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews. Immunology*, *4*(7), 499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
- Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*, *124*(4), 783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
- Akkouche, A., Moodad, S., Hleihel, R., Skayneh, H., Chambeyron, S., El Hajj, H., & Bazarbachi, A. (2021). In vivo antagonistic role of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 regulatory proteins Tax and HBZ. *PLoS Pathogens*, *17*(1), e1009219. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009219>
- Alais, S., Mahieux, R., & Dutartre, H. (2015). Viral Source-Independent High Susceptibility of Dendritic Cells to Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection Compared to That of T Lymphocytes. *Journal of Virology*, *89*(20), 10580–10590. <https://doi.org/10.1128/JVI.01799-15>
- Amorim, C. F., Souza, A. S., Diniz, A. G., Carvalho, N. B., Santos, S. B., & Carvalho, E. M. (2014). Functional activity of monocytes and macrophages in HTLV-1 infected subjects. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *8*(12), e3399. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003399>
- Anderson, M. R., Kashanchi, F., & Jacobson, S. (2016). Exosomes in Viral Disease. *Neurotherapeutics*, *13*(3), 535–546. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0450-6>
- Anderson, M. R., Pleet, M. L., Enose-Akahata, Y., Erickson, J., Monaco, M. C., Akpamagbo, Y., Velluci, A., Tanaka, Y., Azodi, S., Lepene, B., Jones, J., Kashanchi, F., & Jacobson, S. (2018). Viral antigens detectable in CSF exosomes from patients with retrovirus associated neurologic disease: functional role of exosomes. *Clinical and Translational Medicine*, *7*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0204-7>
- Ando, Y., Kitayama, H., Kawaguchi, Y., & Koyanagi, Y. (2008). Primary target cells of herpes simplex virus type 1 in the hippocampus. *Microbes and Infection*, *10*(14–15), 1514–1523. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2008.09.005>
- Araujo, A., Bangham, C. R. M., Casseb, J., Gotuzzo, E., Jacobson, S., Martin, F., Oliveira, A. P. de, Puccioni-Sohler, M., Taylor, G. P., & Yamano, Y. (2021). Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. *Neurology: Clinical Practice*, *11*(1), 49–56. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000832>

- Araujo, A., & Hall, W. W. (2004). Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Annals of Neurology*, *56*(1), 10–19. <https://doi.org/10.1002/ana.20126>
- Araya, N., Sato, T., Ando, H., Tomaru, U., Yoshida, M., Coler-Reilly, A., Yagishita, N., Yamauchi, J., Hasegawa, A., Kannagi, M., Hasegawa, Y., Takahashi, K., Kunitomo, Y., Tanaka, Y., Nakajima, T., Nishioka, K., Utsunomiya, A., Jacobson, S., & Yamano, Y. (2014). HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *The Journal of Clinical Investigation*, *124*(8), 3431–3442. <https://doi.org/10.1172/JCI75250>
- Arrighi, J.-F., Rebsamen, M., Rousset, F., Kindler, V., & Hauser, C. (2001). A Critical Role for p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in the Maturation of Human Blood-Derived Dendritic Cells Induced by Lipopolysaccharide, TNF- α , and Contact Sensitizers. *The Journal of Immunology*, *166*(6), 3837–3845. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.6.3837>
- Asquith, B., Mosley, A. J., Barfield, A., Marshall, S. E. F., Heaps, A., Goon, P., Hanon, E., Tanaka, Y., Taylor, G. P., & Bangham, C. R. M. (2005). A functional CD8+ cell assay reveals individual variation in CD8+ cell antiviral efficacy and explains differences in human T-lymphotropic virus type 1 proviral load. *Journal of General Virology*, *86*(5), 1515–1523. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80766-0>
- Assil, S., Futsch, N., Décembre, E., Alais, S., Gessain, A., Cosset, F.-L., Mahieux, R., Dreux, M., & Dutartre, H. (2019). Sensing of cell-associated HTLV by plasmacytoid dendritic cells is regulated by dense β -galactoside glycosylation. *PLoS Pathogens*, *15*(2), e1007589. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007589>
- Avancini, D., Testori, A., Fresolone, L., Andolfi, G., Vuono, M., Martinelli, V., Santoni de Sio, F. R., & Gregori, S. (2023). Aryl hydrocarbon receptor activity downstream of IL-10 signaling is required to promote regulatory functions in human dendritic cells. *Cell Reports*, *42*(3), 112193. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112193>
- Aye, M. M., Matsuoka, E., Moritoyo, T., Umehara, F., Suehara, M., Hokezu, Y., Yamanaka, H., Isashiki, Y., Osame, M., & Izumo, S. (2000). Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathologica*, *100*(3), 245–252. <https://doi.org/10.1007/s004019900170>
- Baban, B., Chandler, P. R., Sharma, M. D., Pihkala, J., Koni, P. A., Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2009). IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into TH17-like T cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *183*(4), 2475–2483. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900986>
- Baecher-Allan, C., Brown, J. A., Freeman, G. J., & Hafler, D. A. (2001). CD4+CD25high Regulatory Cells in Human Peripheral Blood. *The Journal of Immunology*, *167*(3), 1245–1253. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.3.1245>
- Bai, X. T., & Nicot, C. (2012). Overview on HTLV-1 p12, p8, p30, p13: accomplices in persistent infection and viral pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00400>
- Baize, S. (2019). Virus Lassa et cellules dendritiques myéloïdes - Un tropisme privilégié pour la suppression de la réponse lymphocytaire T. *médecine/sciences*, *35*(8–9), Article 8–9. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019122>
- Baize, S., Kaplon, J., Faure, C., Pannetier, D., Georges-Courbot, M.-C., & Deubel, V. (2004). Lassa virus infection of human dendritic cells and macrophages is productive but fails to activate cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *172*(5), 2861–2869. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.5.2861>
- Bakdash, G., Sittig, S., van Dijk, T., Figdor, C., & de Vries, I. J. (2013). The nature of activatory and tolerogenic dendritic cell-derived signal II. *Frontiers in Immunology*, *4*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2013.00053>
- Balan, S., Saxena, M., & Bhardwaj, N. (2019). Dendritic cell subsets and locations. *International Review of Cell and Molecular Biology*, *348*, 1–68. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.07.004>
- Balistreri, G., Barrios, C., Castillo, L., Umunakwe, T. C., Giam, C., Zhi, H., & Beilke, M. A. (2013). Induction of CC-Chemokines with Antiviral Function in Macrophages by the Human T Lymphotropic Virus Type 2 Transactivating Protein, Tax2. *Viral Immunology*, *26*(1), 3–12. <https://doi.org/10.1089/vim.2012.0060>
- Bamboat, Z. M., Stableford, J. A., Plitas, G., Burt, B. M., Nguyen, H. M., Welles, A. P., Gonen, M., Young, J. W., & DeMatteo, R. P. (2009). Human Liver Dendritic Cells Promote T Cell Hyporesponsiveness. *The Journal of Immunology*, *182*(4), 1901–1911. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803404>
- Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, *392*(6673), Article 6673. <https://doi.org/10.1038/32588>
- Banchereau, R., Baldwin, N., Cepika, A.-M., Athale, S., Xue, Y., Yu, C. I., Metang, P., Cheruku, A., Berthier, I., Gayet, I., Wang, Y., Ohouo, M., Snipes, L., Xu, H., Obermoser, G., Blankenship, D., Oh, S., Ramilo, O., Chaussabel, D., ... Pascual, V. (2014). Transcriptional specialization of human dendritic cell subsets in response to microbial vaccines. *Nature Communications*, *5*(1), 5283. <https://doi.org/10.1038/ncomms6283>
- Bangham, C. R. M. (2023). HTLV-1 persistence and the oncogenesis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Blood*, *blood.2022019332*. <https://doi.org/10.1182/blood.2022019332>

- Bangham, C. R. M., Cook, L. B., & Melamed, A. (2014). HTLV-1 clonality in adult T-cell leukaemia and non-malignant HTLV-1 infection. *Seminars in Cancer Biology*, *26*, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.003>
- Bangham, C. R. M., & Osame, M. (2005). Cellular immune response to HTLV-1. *Oncogene*, *24*(39), 6035–6046. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208970>
- Barnard, A. L., Igakura, T., Tanaka, Y., Taylor, G. P., & Bangham, C. R. M. (2005). Engagement of specific T-cell surface molecules regulates cytoskeletal polarization in HTLV-1-infected lymphocytes. *Blood*, *106*(3), 988–995. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2850>
- Barry, M., & Bleackley, R. C. (2002). Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nature Reviews Immunology*, *2*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/nri819>
- Barski, M. S., Minnell, J. J., & Maertens, G. N. (2019). Inhibition of HTLV-1 Infection by HIV-1 First- and Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 1877. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01877>
- Bashaw, A. A., Leggatt, G. R., Chandra, J., Tuong, Z. K., & Frazer, I. H. (2017). Modulation of antigen presenting cell functions during chronic HPV infection. *Papillomavirus Research*, *4*, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.08.002>
- Battle, E., & Massagué, J. (2019). Transforming Growth Factor- β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity*, *50*(4), 924–940. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.024>
- Baydoun, H. H., Bellon, M., & Nicot, C. (2008). HTLV-1 Yin and Yang: Rex and p30 Master Regulators of Viral mRNA Trafficking. *AIDS Reviews*, *10*(4), 195–204.
- Bazarbachi, A., Cwynarski, K., Boumendil, A., Finel, H., Fields, P., Raj, K., Nagler, A., Mohty, M., Sureda, A., Dreger, P., & Hermine, O. (2014). Outcome of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma after SCT: a retrospective study by the EBMT LWP. *Bone Marrow Transplantation*, *49*(10), 1266–1268. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.143>
- Beckebaum, S., Cicinnati, V. R., Dworacki, G., Müller-Berghaus, J., Stolz, D., Harnaha, J., Whiteside, T. L., Thomson, A. W., Lu, L., Fung, J. J., & Bonham, C. A. (2002). Reduction in the circulating pDC1/pDC2 ratio and impaired function of ex vivo-generated DC1 in chronic hepatitis B infection. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, *104*(2), 138–150. <https://doi.org/10.1006/clim.2002.5245>
- Beckebaum, S., Cicinnati, V. R., Zhang, X., Ferencik, S., Frilling, A., Grosse-Wilde, H., Broelsch, C. E., & Gerken, G. (2003). Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology*, *109*(4), 487–495. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01699.x>
- Beinke, S., & Ley, S. C. (2004). Functions of NF-kappaB1 and NF-kappaB2 in immune cell biology. *The Biochemical Journal*, *382*(Pt 2), 393–409. <https://doi.org/10.1042/BJ20040544>
- Bellon, M., Baydoun, H. H., Yao, Y., & Nicot, C. (2010). HTLV-I Tax-dependent and -independent events associated with immortalization of human primary T lymphocytes. *Blood*, *115*(12), 2441–2448. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-241117>
- Bhattacharyya, S., Sen, P., Wallet, M., Long, B., Baldwin, A. S., & Tisch, R. (2004). Immunoregulation of dendritic cells by IL-10 is mediated through suppression of the PI3K/Akt pathway and of IkappaB kinase activity. *Blood*, *104*(4), 1100–1109. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4302>
- Bhowmik, D., & Zhu, F. (2021). Evasion of Intracellular DNA Sensing by Human Herpesviruses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.647992>
- Billman, M. R., Rueda, D., & Bangham, C. R. M. (2017). Single-cell heterogeneity and cell-cycle-related viral gene bursts in the human leukaemia virus HTLV-1. *Wellcome Open Research*, *2*, 87. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.12469.2>
- Blas, M. M., Alva, I. E., Garcia, P. J., Carcamo, C., Montano, S. M., Muñante, R., & Zunt, J. R. (2012). Association between Human Papillomavirus and Human T-Lymphotropic Virus in Indigenous Women from the Peruvian Amazon. *PLoS ONE*, *7*(8), e44240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044240>
- Blum, J. S., Wearsch, P. A., & Cresswell, P. (2013). Pathways of Antigen Processing. *Annual Review of Immunology*, *31*(1), 443–473. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095910>
- Boxus, M., & Willems, L. (2009). Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. *British Journal of Cancer*, *101*(9), 1497–1501. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605345>
- Boyette, L. B., Macedo, C., Hadi, K., Elinoff, B. D., Walters, J. T., Ramaswami, B., Chalasani, G., Taboas, J. M., Lakkis, F. G., & Metes, D. M. (2017). Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS ONE*, *12*(4), e0176460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176460>
- Brandacher, G., Margreiter, R., & Fuchs, D. (2008). Clinical relevance of indoleamine 2,3-dioxygenase for alloimmunity and transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, *13*(1), 10. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3282f3df26>

- Breitfeld, D., Ohl, L., Kremmer, E., Ellwart, J., Sallusto, F., Lipp, M., & Förster, R. (2000). Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *The Journal of Experimental Medicine*, 192(11), 1545–1552. <https://doi.org/10.1084/jem.192.11.1545>
- Brubaker, S. W., Bonham, K. S., Zaroni, I., & Kagan, J. C. (2015). Innate Immune Pattern Recognition: A Cell Biological Perspective. *Annual Review of Immunology*, 33, 257–290. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112240>
- Burchill, M. A., Yang, J., Vogtenhuber, C., Blazar, B. R., & Farrar, M. A. (2007). IL-2 receptor beta-dependent STAT5 activation is required for the development of Foxp3⁺ regulatory T cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 178(1), 280–290. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.280>
- Burgdorf, S., & Kurts, C. (2008). Endocytosis mechanisms and the cell biology of antigen presentation. *Current Opinion in Immunology*, 20(1), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.12.002>
- Burns, S., Thrasher, A. J., Blundell, M. P., Machesky, L., & Jones, G. E. (2001). Configuration of human dendritic cell cytoskeleton by Rho GTPases, the WAS protein, and differentiation. *Blood*, 98(4), 1142–1149. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.4.1142>
- Cancel, J.-C., Crozat, K., Dalod, M., & Mattiuz, R. (2019). Are Conventional Type 1 Dendritic Cells Critical for Protective Antitumor Immunity and How? *Frontiers in Immunology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00009>
- Cao, S., Maldonado, J. O., Grigsby, I. F., Mansky, L. M., & Zhang, W. (2015). Analysis of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Particles by Using Cryo-Electron Tomography. *Journal of Virology*, 89(4), 2430–2435. <https://doi.org/10.1128/JVI.02358-14>
- Carcone, A., Journo, C., & Dutartre, H. (2022). Is the HTLV-1 Retrovirus Targeted by Host Restriction Factors? *Viruses*, 14(8), 1611. <https://doi.org/10.3390/v14081611>
- Carpentier, S., Vu Manh, T.-P., Chelbi, R., Henri, S., Malissen, B., Haniffa, M., Ginhoux, F., & Dalod, M. (2016). Comparative genomics analysis of mononuclear phagocyte subsets confirms homology between lymphoid tissue-resident and dermal XCR1⁺ DCs in mouse and human and distinguishes them from Langerhans cells. *Journal of Immunological Methods*, 432, 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.02.023>
- Carvalho, N. B., de Lourdes Bastos, M., Souza, A. S., Netto, E. M., Arruda, S., Santos, S. B., & Carvalho, E. M. (2018). Impaired TNF, IL-1 β , and IL-17 production and increased susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection in HTLV-1 infected individuals. *Tuberculosis*, 108, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.10.004>
- Cassatella, M. A., Meda, L., Bonora, S., Ceska, M., & Constantin, G. (1993). Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *Journal of Experimental Medicine*, 178(6), 2207–2211. <https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2207>
- Caux, C., Massacrier, C., Vanbervliet, B., Dubois, B., Van Kooten, C., Durand, I., & Banchereau, J. (1994). Activation of human dendritic cells through CD40 cross-linking. *Journal of Experimental Medicine*, 180(4), 1263–1272. <https://doi.org/10.1084/jem.180.4.1263>
- Ceccaldi, P.-E., Delebecque, F., Prevost, M.-C., Moris, A., Abastado, J.-P., Gessain, A., Schwartz, O., & Ozden, S. (2006). DC-SIGN Facilitates Fusion of Dendritic Cells with Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Infected Cells. *Journal of Virology*, 80(10), 4771. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.10.4771-4780.2006>
- Cella, M., Engering, A., Pinet, V., Pieters, J., & Lanzavecchia, A. (1997). Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature*, 388(6644), 782–787. <https://doi.org/10.1038/42030>
- Chan, J. K., & Greene, W. C. (2012). Dynamic roles for NF- κ B in HTLV-I and HIV-1 retroviral pathogenesis. *Immunological Reviews*, 246(1), 286–310. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01094.x>
- Chaves, D. G., Sales, C. C., de Cássia Gonçalves, P., da Silva-Malta, M. C. F., Romanelli, L. C., Ribas, J. G., de Freitas Carneiro-Proietti, A. B., & Martins, M. L. (2016). Plasmatic proinflammatory chemokines levels are tricky markers to monitoring HTLV-1 carriers. *Journal of Medical Virology*, 88(8), 1438–1447. <https://doi.org/10.1002/jmv.24481>
- Chen, G., Shaw, M. H., Kim, Y.-G., & Nuñez, G. (2009). NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annual Review of Pathology*, 4, 365–398. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092239>
- Chevalier, S. A., Durand, S., Dasgupta, A., Radonovich, M., Cimarelli, A., Brady, J. N., Mahieux, R., & Pise-Masison, C. A. (2012). The transcription profile of Tax-3 is more similar to Tax-1 than Tax-2: insights into HTLV-3 potential leukemogenic properties. *PloS One*, 7(7), e41003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041003>

- Chevalier, S. A., Turpin, J., Cachat, A., Afonso, P. V., Gessain, A., Brady, J. N., Pise-Masison, C. A., & Mahieux, R. (2014). Gem-induced cytoskeleton remodeling increases cellular migration of HTLV-1-infected cells, formation of infected-to-target T-cell conjugates and viral transmission. *PLoS Pathogens*, *10*(2), e1003917. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003917>
- Chibueze, C. E., Yoshimitsu, M., & Arima, N. (2014). CD160 expression defines a uniquely exhausted subset of T lymphocytes in HTLV-1 infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *453*(3), 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.09.084>
- Christian, M. (2014). Dendritic cells during Epstein Barr virus infection. *Frontiers in Microbiology*, *5*, 308. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00308>
- Chtanova, T., Tangye, S. G., Newton, R., Frank, N., Hodge, M. R., Rolph, M. S., & Mackay, C. R. (2004). T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *173*(1), 68–78. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.1.68>
- Chu, C.-C., Ali, N., Karagiannis, P., Di Meglio, P., Skowera, A., Napolitano, L., Barinaga, G., Grys, K., Sharif-Paghaleh, E., Karagiannis, S. N., Peakman, M., Lombardi, G., & Nestle, F. O. (2012). Resident CD141 (BDCA3)+ dendritic cells in human skin produce IL-10 and induce regulatory T cells that suppress skin inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, *209*(5), 935–945. <https://doi.org/10.1084/jem.20112583>
- Coffin, J., Blomberg, J., Fan, H., Gifford, R., Hatzioannou, T., Lindemann, D., Mayer, J., Stoye, J., Tristem, M., Johnson, W., & ICTV Report Consortium. (2021). ICTV Virus Taxonomy Profile: Retroviridae 2021. *Journal of General Virology*, *102*(12), 001712. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001712>
- Colisson, R., Barblu, L., Gras, C., Raynaud, F., Hadj-Slimane, R., Pique, C., Hermine, O., Lepelletier, Y., & Herbeuval, J.-P. (2010). Free HTLV-1 induces TLR7-dependent innate immune response and TRAIL relocalization in killer plasmacytoid dendritic cells. *Blood*, *115*(11), 2177–2185. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-224741>
- Collin, M., & Bigley, V. (2018). Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*, *154*(1), 3. <https://doi.org/10.1111/imm.12888>
- Collins, M., Ling, V., & Carreno, B. M. (2005). The B7 family of immune-regulatory ligands. *Genome Biology*, *6*(6), 223. <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-6-223>
- Colomer-Lluch, M., Ruiz, A., Moris, A., & Prado, J. G. (2018). Restriction Factors: From Intrinsic Viral Restriction to Shaping Cellular Immunity Against HIV-1. *Frontiers in Immunology*, *9*, 2876. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02876>
- Cook, L. B., Fuji, S., Hermine, O., Bazarbachi, A., Ramos, J. C., Ratner, L., Horwitz, S., Fields, P., Tanase, A., Bumbea, H., Cwynarski, K., Taylor, G., Waldmann, T. A., Bittencourt, A., Marçais, A., Suarez, F., Sibon, D., Phillips, A., Lunning, M., ... Watanabe, T. (2019). Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(8), 677–687. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00501>
- Cook, L. B., Melamed, A., Niederer, H., Valganon, M., Laydon, D., Foroni, L., Taylor, G. P., Matsuoka, M., & Bangham, C. R. M. (2014). The role of HTLV-1 clonality, proviral structure, and genomic integration site in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, *123*(25), 3925–3931. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553602>
- Cook, L. B., & Phillips, A. A. (2021). How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, *137*(4), 459–470. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004045>
- Crotzer, V. L., & Blum, J. S. (2009). Autophagy and its role in MHC-mediated antigen presentation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *182*(6), 3335–3341. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803458>
- Czystowska-Kuzmicz, M., Sosnowska, A., Nowis, D., Ramji, K., Szajnik, M., Chlebowska-Tuz, J., Wolinska, E., Gaj, P., Grazul, M., Pilch, Z., Zerrouqi, A., Graczyk-Jarzynka, A., Soroczynska, K., Cierniak, S., Koktyisz, R., Elishaev, E., Gruca, S., Stefanowicz, A., Blaszczyk, R., ... Golab, J. (2019). Small extracellular vesicles containing arginase-1 suppress T-cell responses and promote tumor growth in ovarian carcinoma. *Nature Communications*, *10*, 3000. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10979-3>
- Dalod, M., Chelbi, R., Malissen, B., & Lawrence, T. (2014). Dendritic cell maturation: functional specialization through signaling specificity and transcriptional programming. *The EMBO Journal*, *33*(10), 1104–1116. <https://doi.org/10.1002/embj.201488027>
- Dassouki, Z., Sahin, U., El Hajj, H., Jollivet, F., Kfoury, Y., Lallemand-Breitenbach, V., Hermine, O., de Thé, H., & Bazarbachi, A. (2015). ATL response to arsenic/interferon therapy is triggered by SUMO/PML/RNF4-dependent Tax degradation. *Blood*, *125*(3), 474–482. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-572750>
- Datta, A., Sinha-Datta, U., Dhillon, N. K., Buch, S., & Nicot, C. (2006). The HTLV-I p30 interferes with TLR4 signaling and modulates the release of pro- and anti-inflammatory cytokines from human macrophages. *The Journal of Biological Chemistry*, *281*(33), 23414–23424. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600684200>

- de Castro-Amarante, M. F., Pise-Masison, C. A., McKinnon, K., Washington Parks, R., Galli, V., Omsland, M., Andresen, V., Massoud, R., Brunetto, G., Caruso, B., Venzon, D., Jacobson, S., & Franchini, G. (2015). Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Infection of the Three Monocyte Subsets Contributes to Viral Burden in Humans. *Journal of Virology*, *90*(5), 2195–2207. <https://doi.org/10.1128/JVI.02735-15>
- de Heer, H. J., Hammad, H., Soullié, T., Hijdra, D., Vos, N., Willart, M. A. M., Hoogsteden, H. C., & Lambrecht, B. N. (2004). Essential Role of Lung Plasmacytoid Dendritic Cells in Preventing Asthmatic Reactions to Harmless Inhaled Antigen. *The Journal of Experimental Medicine*, *200*(1), 89–98. <https://doi.org/10.1084/jem.20040035>
- De Monte, A., Olivieri, C.-V., Vitale, S., Bailleux, S., Castillo, L., Giordanengo, V., Maryanski, J. L., Segura, E., & Doglio, A. (2016). CD1c-Related DCs that Express CD207/Langerin, but Are Distinguishable from Langerhans Cells, Are Consistently Present in Human Tonsils. *Frontiers in Immunology*, *7*, 197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00197>
- de Revel, T., Mabondzo, A., Gras, G., Delord, B., Roques, P., Boussin, F., Neveux, Y., Bahuau, M., Fleury, H. J., & Dormont, D. (1993). In vitro infection of human macrophages with human T-cell leukemia virus type 1. *Blood*, *81*(6), 1598–1606.
- Deguchi, H. E., & Amemiya, T. (2003). Two cases of uveitis with tubulointerstitial nephritis in HTLV-1 carriers. *Japanese Journal of Ophthalmology*, *47*(4), 372–378. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(03\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(03)00045-5)
- Del Prete, G. (1992). Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy*, *47*(5), 450–455. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1992.tb00662.x>
- Demontis, M. A., Sadiq, M. T., Golz, S., & Taylor, G. P. (2015). HTLV-1 viral RNA is detected rarely in plasma of HTLV-1 infected subjects. *Journal of Medical Virology*, *87*(12), 2130–2134. <https://doi.org/10.1002/jmv.24264>
- Derse, D., Heidecker, G., Mitchell, M., Hill, S., Lloyd, P., & Princler, G. (2004). Infectious transmission and replication of human T-cell leukemia virus type 1. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, *9*, 2495–2499. <https://doi.org/10.2741/1411>
- Derse, D., Hill, S. A., Lloyd, P. A., Chung Hk, null, & Morse, B. A. (2001). Examining human T-lymphotropic virus type 1 infection and replication by cell-free infection with recombinant virus vectors. *Journal of Virology*, *75*(18), 8461–8468. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.18.8461-8468.2001>
- Desrames, A., Cassar, O., Gout, O., Hermine, O., Taylor, G. P., Afonso, P. V., & Gessain, A. (2014). Northern African Strains of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Arose from a Recombination Event. *Journal of Virology*, *88*(17), 9782–9788. <https://doi.org/10.1128/JVI.01591-14>
- DeVito, N. C., Plebanek, M. P., Theivanthiran, B., & Hanks, B. A. (2019). Role of Tumor-Mediated Dendritic Cell Tolerization in Immune Evasion. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2876. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02876>
- Dieu, M.-C., Vanbervliet, B., Vicari, A., Bridon, J.-M., Oldham, E., Ait-Yahia, S., Brière, F., Zlotnik, A., Lebecque, S., & Caux, C. (1998). Selective Recruitment of Immature and Mature Dendritic Cells by Distinct Chemokines Expressed in Different Anatomic Sites. *Journal of Experimental Medicine*, *188*(2), 373–386. <https://doi.org/10.1084/jem.188.2.373>
- Dinarello, C. A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*, *281*(1), 8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
- Drummond, R. A., & Brown, G. D. (2011). The role of Dectin-1 in the host defence against fungal infections. *Current Opinion in Microbiology*, *14*(4), 392–399. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.07.001>
- Ducasa, N., Grasso, D., Benencio, P., Papademetrio, D. L., Biglione, M., Kashanchi, F., Berini, C., & Garcia, M. N. (2021). Autophagy in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Induced Leukemia. *Frontiers in Oncology*, *11*, 641269. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.641269>
- Dunne, A., Ejdeback, M., Ludidi, P. L., O'Neill, L. A. J., & Gay, N. J. (2003). Structural complementarity of Toll/interleukin-1 receptor domains in Toll-like receptors and the adaptors Mal and MyD88. *The Journal of Biological Chemistry*, *278*(42), 41443–41451. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301742200>
- Dunne, E. F., & Park, I. U. (2013). HPV and HPV-Associated Diseases. *Infectious Disease Clinics*, *27*(4), 765–778. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.001>
- Durand, S., Nguyen, X.-N., Turpin, J., Cordeil, S., Nazaret, N., Croze, S., Mahieux, R., Lachuer, J., Legras-Lachuer, C., & Cimarelli, A. (2013). Tailored HIV-1 vectors for genetic modification of primary human dendritic cells and monocytes. *Journal of Virology*, *87*(1), 234–242. <https://doi.org/10.1128/JVI.01459-12>
- Dzionic, A., Inagaki, Y., Okawa, K., Nagafune, J., Röck, J.ürgen, Sohma, Y., Winkels, G., Zysk, M., Yamaguchi, Y., & Schmitz, J.ürgen. (2002). Plasmacytoid dendritic cells: from specific surface markers to specific cellular functions. *Human Immunology*, *63*(12), 1133–1148. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(02\)00752-8](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(02)00752-8)
- Dzionic, A., Sohma, Y., Nagafune, J., Cella, M., Colonna, M., Facchetti, F., Günther, G., Johnston, I., Lanzavecchia, A., Nagasaka, T., Okada, T., Vermi, W., Winkels, G., Yamamoto, T., Zysk, M.,

- Yamaguchi, Y., & Schmitz, J. (2001). BDCA-2, a Novel Plasmacytoid Dendritic Cell-specific Type II C-type Lectin, Mediates Antigen Capture and Is a Potent Inhibitor of Interferon α/β Induction. *Journal of Experimental Medicine*, *194*(12), 1823–1834. <https://doi.org/10.1084/jem.194.12.1823>
- English, J., Pearson, G., Wilsbacher, J., Swantek, J., Karandikar, M., Xu, S., & Cobb, M. H. (1999). New insights into the control of MAP kinase pathways. *Experimental Cell Research*, *253*(1), 255–270. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4687>
- Enose-Akahata, Y., Matsuura, E., Oh, U., & Jacobson, S. (2009). High Expression of CD244 and SAP Regulated CD8+ T Cell Responses of Patients with HTLV-I Associated Neurologic Disease. *PLoS Pathogens*, *5*(12), e1000682. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000682>
- Enose-Akahata, Y., Matsuura, E., Tanaka, Y., Oh, U., & Jacobson, S. (2012). Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease. *Retrovirology*, *9*, 16. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-9-16>
- European Centre for Disease Prevention and Control., Cassar, O., & Gessain, A. (2015). *Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-I infection*. Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2900/047633>
- Everts, B., Amiel, E., Huang, S. C.-C., Smith, A. M., Chang, C.-H., Lam, W. Y., Redmann, V., Freitas, T. C., Blagih, J., van der Windt, G. J. W., Artyomov, M. N., Jones, R. G., Pearce, E. L., & Pearce, E. J. (2014). TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKK ϵ supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nature Immunology*, *15*(4), 323–332. <https://doi.org/10.1038/ni.2833>
- Everts, B., Amiel, E., Windt, G. J. W. van der, Freitas, T. C., Chott, R., Yarasheski, K. E., Pearce, E. L., & Pearce, E. J. (2012). Commitment to glycolysis sustains survival of NO-producing inflammatory dendritic cells. *Blood*, *120*(7), 1422. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-419747>
- Fang, J. Y., & Richardson, B. C. (2005). The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *The Lancet Oncology*, *6*(5), 322–327. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70168-6)
- Felts, R. L., Narayan, K., Estes, J. D., Shi, D., Trubey, C. M., Fu, J., Hartnell, L. M., Ruthel, G. T., Schneider, D. K., Nagashima, K., Bess, J. W., Bavari, S., Lowekamp, B. C., Bliss, D., Lifson, J. D., & Subramaniam, S. (2010). 3D visualization of HIV transfer at the virological synapse between dendritic cells and T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(30), 13336–13341. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003040107>
- Fenizia, C., Fiocchi, M., Jones, K., Parks, R. W., Ceribelli, M., Chevalier, S. A., Edwards, D., Ruscetti, F., Pise-Masison, C. A., & Franchini, G. (2014). Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 p30, but not p12/p8, counteracts toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 signaling in human monocytes and dendritic cells. *Journal of Virology*, *88*(1), 393–402. <https://doi.org/10.1128/JVI.01788-13>
- Fernandes-Alnemri, T., Yu, J.-W., Wu, J., Datta, P., & Alnemri, E. S. (2009). AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*, *458*(7237), 509–513. <https://doi.org/10.1038/nature07710>
- Fisher, D. G., Gnazzo, V., Holthausen, D. J., & López, C. B. (2022). Non-standard viral genome-derived RNA activates TLR3 and type I IFN signaling to induce cDC1-dependent CD8+ T-cell responses during vaccination in mice. *Vaccine*, *40*(50), 7270–7279. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.052>
- Fitzgerald-Bocarsly, P., Dai, J., & Singh, S. (2008). Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *19*(1), 3–19. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.10.006>
- Flower cells of leukemia. (2010). *Blood*, *115*(9), 1668–1668. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245233>
- Fonteneau, J.-F., Gilliet, M., Larsson, M., Dasilva, I., Münz, C., Liu, Y.-J., & Bhardwaj, N. (2003). Activation of influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cells: a new role for plasmacytoid dendritic cells in adaptive immunity. *Blood*, *101*(9), 3520–3526. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3063>
- Fuji, S., & Shindo, T. (2016). Friend or foe? Mogamulizumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Stem Cell Investigation*, *3*, 70–70. <https://doi.org/10.21037/sci.2016.09.13>
- Fukumoto, R., Andresen, V., Bialuk, I., Cecchinato, V., Walser, J.-C., Valeri, V. W., Nauroth, J. M., Gessain, A., Nicot, C., & Franchini, G. (2009). In vivo genetic mutations define predominant functions of the human T-cell leukemia/lymphoma virus p12I protein. *Blood*, *113*(16), 3726–3734. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-146928>
- Furuta, R., Yasunaga, J., Miura, M., Sugata, K., Saito, A., Akari, H., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Koh, K.-R., Higuchi, Y., Mahgoub, M., Shimizu, M., Matsuda, F., Melamed, A., Bangham, C. R., & Matsuoka, M. (2017). Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. *PLoS Pathogens*, *13*(11), e1006722. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006722>
- Futsch, N., Prates, G., Mahieux, R., Casseb, J., & Dutartre, H. (2018). Cytokine Networks Dysregulation during HTLV-1 Infection and Associated Diseases. *Viruses*, *10*(12), 691. <https://doi.org/10.3390/v10120691>

- Gallagher, R. E., & Gallo, R. C. (1975). Type C RNA tumor virus isolated from cultured human acute myelogenous leukemia cells. *Science (New York, N.Y.)*, *187*(4174), 350–353. <https://doi.org/10.1126/science.46123>
- Gao, P., Ascano, M., Wu, Y., Barchet, W., Gaffney, B. L., Zillinger, T., Serganov, A. A., Liu, Y., Jones, R. A., Hartmann, G., Tuschl, T., & Patel, D. J. (2013). Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase. *Cell*, *153*(5), 1094–1107. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.046>
- Garcia, E., & Pigué, V. (2006). Virological Synapse for Cell-Cell Spread of Viruses. *Cell-Cell Channels*, 288–297. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46957-7_22
- Gaudray, G., Gachon, F., Basbous, J., Biard-Piechaczyk, M., Devaux, C., & Mesnard, J.-M. (2002). The Complementary Strand of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 RNA Genome Encodes a bZIP Transcription Factor That Down-Regulates Viral Transcription. *Journal of Virology*, *76*(24), 12813–12822. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.24.12813-12822.2002>
- Gessain, A., Barin, F., Vernant, J. C., Gout, O., Maurs, L., Calender, A., & de Thé, G. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet (London, England)*, *2*(8452), 407–410.
- Gessain, A., & Cassar, O. (2012). Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in Microbiology*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388>
- Gessain, A., Gallo, R. C., & Franchini, G. (1992). Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *Journal of Virology*, *66*(4), 2288–2295. <https://doi.org/10.1128/JVI.66.4.2288-2295.1992>
- Ghislain, G., Cheema, A. S., Baudoin, E., Verthuy, C., Ballester, P. J., Crozat, K., Attaf, N., Dong, C., Milpied, P., Malissen, B., Auphan-Anezin, N., Manh, T. P. V., Dalod, M., & Lawrence, T. (2021). NF-κB-dependent IRF1 activation programs cDC1 dendritic cells to drive antitumor immunity. *Science Immunology*, *6*(61), eabg3570. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg3570>
- Ghislain, G., & Lawrence, T. (2018). Autophagy in dendritic cells. *Cellular and Molecular Immunology*, *15*(11), 944–952. <https://doi.org/10.1038/cmi.2018.2>
- Giam, C.-Z., & Semmes, O. J. (2016). HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*, *8*(6), 161. <https://doi.org/10.3390/v8060161>
- Gill, N., Deacon, P. M., Lichty, B., Mossman, K. L., & Ashkar, A. A. (2006). Induction of Innate Immunity against Herpes Simplex Virus Type 2 Infection via Local Delivery of Toll-Like Receptor Ligands Correlates with Beta Interferon Production. *Journal of Virology*, *80*(20), 9943–9950. <https://doi.org/10.1128/JVI.01036-06>
- Gillet, N. A., Malani, N., Melamed, A., Gormley, N., Carter, R., Bentley, D., Berry, C., Bushman, F. D., Taylor, G. P., & Bangham, C. R. M. (2011). The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood*, *117*(11), 3113–3122. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-312926>
- Gout, O., Baulac, M., Gessain, A., Semah, F., Saal, F., Périès, J., Cabrol, C., Foucault-Fretz, C., Laplane, D., & Sigaux, F. (1990). Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *The New England Journal of Medicine*, *322*(6), 383–388. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002083220607>
- Goutagny, N., Fatmi, A., De Ledinghen, V., Penin, F., Couzigou, P., Inchauspé, G., & Bain, C. (2003). Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, *187*(12), 1951–1958. <https://doi.org/10.1086/375350>
- Gringhuis, S. I., den Dunnen, J., Litjens, M., van der Vlist, M., Wevers, B., Bruijns, S. C. M., & Geijtenbeek, T. B. H. (2009). Dectin-1 directs T helper cell differentiation by controlling noncanonical NF-κB activation through Raf-1 and Syk. *Nature Immunology*, *10*(2), 203–213. <https://doi.org/10.1038/ni.1692>
- Gröne, M., Hoffmann, E., Berchtold, S., Cullen, B. R., & Grassmann, R. (1994). A single stem-loop structure within the HTLV-1 Rex response element is sufficient to mediate Rex activity in vivo. *Virology*, *204*(1), 144–152. <https://doi.org/10.1006/viro.1994.1518>
- Gross, C., & Thoma-Kress, A. K. (2016). Molecular Mechanisms of HTLV-1 Cell-to-Cell Transmission. *Viruses*, *8*(3), 74. <https://doi.org/10.3390/v8030074>
- Grossman, W. J., Kimata, J. T., Wong, F. H., Zutter, M., Ley, T. J., & Ratner, L. (1995). Development of leukemia in mice transgenic for the tax gene of human T-cell leukemia virus type I. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*(4), 1057–1061.
- Grouard, G., Risoan, M. C., Filgueira, L., Durand, I., Banchereau, J., & Liu, Y. J. (1997). The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *The Journal of Experimental Medicine*, *185*(6), 1101–1111. <https://doi.org/10.1084/jem.185.6.1101>
- Guérin, B., Arfi, S., Numéric, P., Jean-Baptiste, G., Le Parc, J. M., Smadja, D., & Grollier-Bois, L. (1995). Polyarthrititis in HTLV-1-infected patients. A review of 17 cases. *Revue Du Rhumatisme (English Ed.)*, *62*(1), 21–28.

- Guo, Y.-J., Pan, W.-W., Liu, S.-B., Shen, Z.-F., Xu, Y., & Hu, L.-L. (2020). ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(3), 1997–2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
- Hamada, K., Sawada, Y., Hino, R., & Nakamura, M. (2018). HTLV-1 carrier psoriasis patients treated by anti-IL-23/IL-17. *The Australasian Journal of Dermatology*, 59(2), e154. <https://doi.org/10.1111/ajd.12701>
- Hanchard, B. (1996). Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology: Official Publication of the International Retrovirology Association*, 13 Suppl 1, S20-25. <https://doi.org/10.1097/00042560-199600001-00005>
- Hanks, B. A., Holtzhausen, A., Evans, K. S., Jamieson, R., Gimpel, P., Campbell, O. M., Hector-Greene, M., Sun, L., Tewari, A., George, A., Starr, M., Nixon, A. B., Augustine, C., Beasley, G., Tyler, D. S., Osada, T., Morse, M. A., Ling, L., Lyerly, H. K., & Blobe, G. C. (2013). Type III TGF- β receptor downregulation generates an immunotolerant tumor microenvironment. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(9), 3925–3940. <https://doi.org/10.1172/JCI65745>
- Hanon, E., Hall, S., Taylor, G. P., Saito, M., Davis, R., Tanaka, Y., Usuku, K., Osame, M., Weber, J. N., & Bangham, C. R. (2000). Abundant tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. *Blood*, 95(4), 1386–1392.
- Hänsel, A., Günther, C., Ingwersen, J., Starke, J., Schmitz, M., Bachmann, M., Meurer, M., Rieber, E. P., & Schäkel, K. (2011). Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong T 17/T 1 T-cell responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 787-794.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.009>
- Harding, D., Rosadas, C., Tsoti, S. M., Heslegrave, A., Stewart, M., Kelleher, P., Zetterberg, H., Taylor, G. P., & Dhasmana, D. (2022). Refining the risk of HTLV-1-associated myelopathy in people living with HTLV-1: identification of a HAM-like phenotype in a proportion of asymptomatic carriers. *Journal of Neurovirology*, 28(4–6), 473–482. <https://doi.org/10.1007/s13365-022-01088-x>
- Hardison, S. E., & Brown, G. D. (2012). C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Nature Immunology*, 13(9), 817–822. <https://doi.org/10.1038/ni.2369>
- Hardy, A. W., Graham, D. R., Shearer, G. M., & Herbeval, J.-P. (2007). HIV turns plasmacytoid dendritic cells (pDC) into TRAIL-expressing killer pDC and down-regulates HIV coreceptors by Toll-like receptor 7-induced IFN- α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(44), 17453–17458. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707244104>
- Harrington, L. E., Hatton, R. D., Mangan, P. R., Turner, H., Murphy, T. L., Murphy, K. M., & Weaver, C. T. (2005). Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunology*, 6(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/ni1254>
- Hasegawa, H., Sawa, H., Lewis, M. J., Orba, Y., Sheehy, N., Yamamoto, Y., Ichinohe, T., Tsunetsugu-Yokota, Y., Katano, H., Takahashi, H., Matsuda, J., Sata, T., Kurata, T., Nagashima, K., & Hall, W. W. (2006). Thymus-derived leukemia-lymphoma in mice transgenic for the Tax gene of human T-lymphotropic virus type I. *Nature Medicine*, 12(4), 466–472. <https://doi.org/10.1038/nm1389>
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). NF- κ B in immunobiology. *Cell Research*, 21(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
- Heger, L., Hofer, T. P., Bigley, V., de Vries, I. J. M., Dalod, M., Dudziak, D., & Ziegler-Heitbrock, L. (2020). Subsets of CD1c+ DCs: Dendritic Cell Versus Monocyte Lineage. *Frontiers in Immunology*, 11, 559166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.559166>
- Heim, M. H., & Thimme, R. (2014). Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *Journal of Hepatology*, 61(1), S14–S25. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.035>
- Heuzé, M. L., Vargas, P., Chabaud, M., Le Berre, M., Liu, Y.-J., Collin, O., Solanes, P., Voituriez, R., Piel, M., & Lennon-Duménil, A.-M. (2013). Migration of dendritic cells: physical principles, molecular mechanisms, and functional implications. *Immunological Reviews*, 256(1), 240–254. <https://doi.org/10.1111/imr.12108>
- Hewlett, L., Prescott, A., & Watts, C. (1994). The coated pit and macropinocytic pathways serve distinct endosome populations. *Journal of Cell Biology*, 124(5), 689–703. <https://doi.org/10.1083/jcb.124.5.689>
- Hidaka, M., Inoue, J., Yoshida, M., & Seiki, M. (1988). Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. *The EMBO Journal*, 7(2), 519–523.
- Higuchi, Y., Yasunaga, J., & Matsuoka, M. (2022). HTLV-1's Foxy Strategy for Survival and Transmission. *Frontiers in Virology*, 1. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fviro.2021.792659>
- Hinata, M., Kunita, A., Abe, H., Morishita, Y., Sakuma, K., Yamashita, H., Seto, Y., Ushiku, T., & Fukayama, M. (2020). Exosomes of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma Suppress Dendritic Cell Maturation. *Microorganisms*, 8(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111776>
- Hiraragi, H., Michael, B., Nair, A., Silic-Benussi, M., Ciminale, V., & Lairmore, M. (2005). Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Mitochondrion-Localizing Protein p13^{HTLV-1} Sensitizes Jurkat T Cells to Ras-

- Mediated Apoptosis. *Journal of Virology*, 79(15), 9449–9457. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.15.9449-9457.2005>
- Hishizawa, M., Imada, K., Kitawaki, T., Ueda, M., Kadowaki, N., & Uchiyama, T. (2004). Depletion and impaired interferon-alpha-producing capacity of blood plasmacytoid dendritic cells in human T-cell leukaemia virus type I-infected individuals. *British Journal of Haematology*, 125(5), 568–575. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04956.x>
- Hong, W., Yang, B., He, Q., Wang, J., & Weng, Q. (2022). New Insights of CCR7 Signaling in Dendritic Cell Migration and Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 841687. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841687>
- Hornung, V., Ablasser, A., Charrel-Dennis, M., Bauernfeind, F., Horvath, G., Caffrey, D. R., Latz, E., & Fitzgerald, K. A. (2009). AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1 activating inflammasome with ASC. *Nature*, 458(7237), 514–518. <https://doi.org/10.1038/nature07725>
- Hornung, V., Ellegast, J., Kim, S., Brzózka, K., Jung, A., Kato, H., Poeck, H., Akira, S., Conzelmann, K.-K., Schlee, M., Endres, S., & Hartmann, G. (2006). 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science (New York, N.Y.)*, 314(5801), 994–997. <https://doi.org/10.1126/science.1132505>
- Hoving, J. C., Wilson, G. J., & Brown, G. D. (2014). Signalling C-Type lectin receptors, microbial recognition and immunity. *Cellular Microbiology*, 16(2), 185–194. <https://doi.org/10.1111/cmi.12249>
- Hrecka, K., Hao, C., Gierszewska, M., Swanson, S. K., Kesik-Brodacka, M., Srivastava, S., Florens, L., Washburn, M. P., & Skowronski, J. (2011). Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature*, 474(7353), 658–661. <https://doi.org/10.1038/nature10195>
- Hsieh, C. S., Macatonia, S. E., Tripp, C. S., Wolf, S. F., O'Garra, A., & Murphy, K. M. (1993). Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science (New York, N.Y.)*, 260(5107), 547–549. <https://doi.org/10.1126/science.8097338>
- Huang, G., Wang, Y., Vogel, P., Kanneganti, T.-D., Otsu, K., & Chi, H. (2012). p38 α signaling programs dendritic cells to drive TH17 cell differentiation and autoimmune inflammation. *Nature Immunology*, 13(2), 152–161. <https://doi.org/10.1038/ni.2207>
- Hutloff, A., Dittrich, A. M., Beier, K. C., Eljaschewitsch, B., Kraft, R., Anagnostopoulos, I., & Kroczek, R. A. (1999). ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature*, 397(6716), Article 6716. <https://doi.org/10.1038/16717>
- Igakura, T., Stinchcombe, J. C., Goon, P. K. C., Taylor, G. P., Weber, J. N., Griffiths, G. M., Tanaka, Y., Osame, M., & Bangham, C. R. M. (2003). Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5613), 1713–1716. <https://doi.org/10.1126/science.1080115>
- Imaizumi, Y., Iwanaga, M., Nosaka, K., Ishitsuka, K., Ishizawa, K., Ito, S., Amano, M., Ishida, T., Uike, N., Utsunomiya, A., Ohshima, K., Tanaka, J., Tokura, Y., Tobinai, K., Watanabe, T., Uchimarui, K., Tsukasaki, K., & for collaborative Investigators. (2020). Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. *Cancer Science*, 111(12), 4567–4580. <https://doi.org/10.1111/cas.14658>
- Inaba, K., Pack, M., Inaba, M., Sakuta, H., Isdell, F., & Steinman, R. M. (1997). High Levels of a Major Histocompatibility Complex II–Self Peptide Complex on Dendritic Cells from the T Cell Areas of Lymph Nodes. *The Journal of Experimental Medicine*, 186(5), 665–672.
- Inaba, K., Steinman, R. M., Van Voorhis, W. C., & Muramatsu, S. (1983). Dendritic cells are critical accessory cells for thymus-dependent antibody responses in mouse and in man. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80(19), 6041–6045.
- Inamo, J., Suzuki, K., Takeshita, M., Kassai, Y., Takiguchi, M., Kurisu, R., Okuzono, Y., Tasaki, S., Yoshimura, A., & Takeuchi, T. (2020). Identification of novel genes associated with dysregulation of B cells in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 22, 153. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02248-2>
- Jordan, I., Onisăi, M., Vlădăreanu, A.-M., Mambet, C., Marinescu, E. C., Nistor, R., & Bumbea, H. (2022). Particularities of Neurological Manifestations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Need for a Multidisciplinary Approach-A Narrative Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(11), 1553. <https://doi.org/10.3390/medicina58111553>
- Ip, Y. T., & Davis, R. J. (1998). Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase (JNK)--from inflammation to development. *Current Opinion in Cell Biology*, 10(2), 205–219. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(98\)80143-9](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(98)80143-9)
- Isaacs, A., & Lindenmann, J. (1957). Virus interference. I. The interferon. By A. Isaacs and J. Lindenmann, 1957. *Journal of Interferon Research*, 7(5), 429–438. <https://doi.org/10.1089/jir.1987.7.429>
- Ishida, T., Hishizawa, M., Kato, K., Tanosaki, R., Fukuda, T., Taniguchi, S., Eto, T., Takatsuka, Y., Miyazaki, Y., Moriuchi, Y., Hidaka, M., Akashi, K., Uike, N., Sakamaki, H., Morishima, Y., Kato, K., Suzuki, R., Nishiyama, T., & Utsunomiya, A. (2012). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult

- T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood*, 120(8), 1734–1741. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-414490>
- Ishida, T., Jo, T., Takemoto, S., Suzushima, H., Uozumi, K., Yamamoto, K., Uike, N., Saburi, Y., Nosaka, K., Utsunomiya, A., Tobinai, K., Fujiwara, H., Ishitsuka, K., Yoshida, S., Taira, N., Moriuchi, Y., Imada, K., Miyamoto, T., Akinaga, S., ... Ueda, R. (2015). Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *British Journal of Haematology*, 169(5), 672–682. <https://doi.org/10.1111/bjh.13338>
- Ishikawa, H., & Barber, G. N. (2008). STING an Endoplasmic Reticulum Adaptor that Facilitates Innate Immune Signaling. *Nature*, 455(7213), 674–678. <https://doi.org/10.1038/nature07317>
- Ishikawa, H., Ma, Z., & Barber, G. N. (2009). STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*, 461(7265), 788–792. <https://doi.org/10.1038/nature08476>
- Israël, A. (2010). The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(3), a000158. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000158>
- Ito, T., Yang, M., Wang, Y.-H., Lande, R., Gregorio, J., Perng, O. A., Qin, X.-F., Liu, Y.-J., & Gilliet, M. (2007). Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. *Journal of Experimental Medicine*, 204(1), 105–115. <https://doi.org/10.1084/jem.20061660>
- Itoyama, Y., Minato, S., Kira, J., Goto, I., Sato, H., Okochi, K., & Yamamoto, N. (1988). Spontaneous proliferation of peripheral blood lymphocytes increased in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology*, 38(8), 1302–1307. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1302>
- Ivanov, I. I., McKenzie, B. S., Zhou, L., Tadokoro, C. E., Lepelley, A., Lafaille, J. J., Cua, D. J., & Littman, D. R. (2006). The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, 126(6), 1121–1133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.035>
- Iwakiri, D., Zhou, L., Samanta, M., Matsumoto, M., Ebihara, T., Seya, T., Imai, S., Fujieda, M., Kawa, K., & Takada, K. (2009). Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from toll-like receptor 3. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(10), 2091–2099. <https://doi.org/10.1084/jem.20081761>
- Iwanaga, M., Watanabe, T., Utsunomiya, A., Okayama, A., Uchamaru, K., Koh, K.-R., Ogata, M., Kikuchi, H., Sagara, Y., Uozumi, K., Mochizuki, M., Tsukasaki, K., Saburi, Y., Yamamura, M., Tanaka, J., Moriuchi, Y., Hino, S., Kamihira, S., & Yamaguchi, K. (2010). Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*, 116(8), 1211–1219. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-257410>
- Iwasaki, Y., Ohara, Y., Kobayashi, I., & Akizuki, S. (1992). Infiltration of helper/inducer T lymphocytes heralds central nervous system damage in human T-cell leukemia virus infection. *The American Journal of Pathology*, 140(5), 1003–1008.
- Izaguirre, A., Barnes, B. J., Amrute, S., Yeow, W.-S., Megjugorac, N., Dai, J., Feng, D., Chung, E., Pitha, P. M., & Fitzgerald-Bocarsly, P. (2003). Comparative analysis of IRF and IFN-alpha expression in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 74(6), 1125–1138. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603255>
- Izumo, S., Goto, I., Itoyama, Y., Okajima, T., Watanabe, S., Kuroda, Y., Araki, S., Mori, M., Nagataki, S., Matsukura, S., Akamine, T., Nakagawa, M., Yamamoto, I., & Osame, M. (1996). Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology*, 46(4), 1016–1021. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.1016>
- Jain, P., Ahuja, J., Khan, Z. K., Shimizu, S., Meucci, O., Jennings, S. R., & Wigdahl, B. (2007). Modulation of dendritic cell maturation and function by the Tax protein of human T cell leukemia virus type 1. *Journal of Leukocyte Biology*, 82(1), 44–56. <https://doi.org/10.1189/jlb.1006641>
- Jain, P., Manuel, S. L., Khan, Z. K., Ahuja, J., Quann, K., & Wigdahl, B. (2009). DC-SIGN Mediates Cell-Free Infection and Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 by Dendritic Cells. *Journal of Virology*, 83(21), 10908–10921. <https://doi.org/10.1128/JVI.01054-09>
- Jamali, A., Hu, K., Sendra, V. G., Blanco, T., Lopez, M. J., Ortiz, G., Qazi, Y., Zheng, L., Turhan, A., Harris, D. L., & Hamrah, P. (2020). Characterization of Resident Corneal Plasmacytoid Dendritic Cells and Their Pivotal Role in Herpes Simplex Keratitis. *Cell Reports*, 32(9), 108099. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108099>
- Janela, B., Patel, A. A., Lau, M. C., Goh, C. C., Msallam, R., Kong, W. T., Fehlings, M., Hubert, S., Lum, J., Simoni, Y., Malleret, B., Zolezzi, F., Chen, J., Poidinger, M., Satpathy, A. T., Briseno, C., Wohn, C., Malissen, B., Murphy, K. M., ... Ginhoux, F. (2019). A Subset of Type I Conventional Dendritic Cells Controls Cutaneous Bacterial Infections through VEGF α -Mediated Recruitment of Neutrophils. *Immunity*, 50(4), 1069-1083.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.001>
- Jaworski, E., Narayanan, A., Van Duyne, R., Shabbeer-Meyering, S., Iordanskiy, S., Saifuddin, M., Das, R., Afonso, P. V., Sampey, G. C., Chung, M., Popratiloff, A., Shrestha, B., Sehgal, M., Jain, P., Vertes, A., Mahieux, R., & Kashanchi, F. (2014). Human T-lymphotropic Virus Type 1-infected Cells Secrete

- Exosomes That Contain Tax Protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(32), 22284–22305. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.549659>
- Jeannin, P., Chaze, T., Giai Gianetto, Q., Matondo, M., Gout, O., Gessain, A., & Afonso, P. V. (2018). Proteomic analysis of plasma extracellular vesicles reveals mitochondrial stress upon HTLV-1 infection. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23505-0>
- Jenkins, M. K., & Schwartz, R. H. (1987). Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, 165(2), 302–319. <https://doi.org/10.1084/jem.165.2.302>
- Joffre, O. P., Segura, E., Savina, A., & Amigorena, S. (2012). Cross-presentation by dendritic cells. *Nature Reviews Immunology*, 12(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/nri3254>
- Johnson, J. M., Nicot, C., Fullen, J., Ciminale, V., Casareto, L., Mulloy, J. C., Jacobson, S., & Franchini, G. (2001). Free major histocompatibility complex class I heavy chain is preferentially targeted for degradation by human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 p12(I) protein. *Journal of Virology*, 75(13), 6086–6094. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.13.6086-6094.2001>
- Johnson, J. S., De Veaux, N., Rives, A. W., Lahaye, X., Lucas, S. Y., Perot, B. P., Luka, M., Garcia-Paredes, V., Amon, L. M., Watters, A., Abdessalem, G., Aderem, A., Manel, N., Littman, D. R., Bonneau, R., & Ménager, M. M. (2020). A Comprehensive Map of the Monocyte-Derived Dendritic Cell Transcriptional Network Engaged upon Innate Sensing of HIV. *Cell Reports*, 30(3), 914-931.e9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.054>
- Jones, K. S., Lambert, S., Bouttier, M., Bénit, L., Ruscetti, F. W., Hermine, O., & Pique, C. (2011). Molecular aspects of HTLV-1 entry: functional domains of the HTLV-1 surface subunit (SU) and their relationships to the entry receptors. *Viruses*, 3(6), 794–810. <https://doi.org/10.3390/v3060794>
- Jones, K. S., Petrow-Sadowski, C., Bertolette, D. C., Huang, Y., & Ruscetti, F. W. (2005). Heparan Sulfate Proteoglycans Mediate Attachment and Entry of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Virions into CD4+ T Cells. *Journal of Virology*, 79(20), 12692–12702. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.12692-12702.2005>
- Jones, K. S., Petrow-Sadowski, C., Huang, Y. K., Bertolette, D. C., & Ruscetti, F. W. (2008). Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4+ T cells. *Nature Medicine*, 14(4), 429–436. <https://doi.org/10.1038/nm1745>
- Jongbloed, S. L., Kassianos, A. J., McDonald, K. J., Clark, G. J., Ju, X., Angel, C. E., Chen, C.-J. J., Dunbar, P. R., Wadley, R. B., Jeet, V., Vulink, A. J. E., Hart, D. N. J., & Radford, K. J. (2010). Human CD141+ (BDCA-3)+ dendritic cells (DCs) represent a unique myeloid DC subset that cross-presents necrotic cell antigens. *Journal of Experimental Medicine*, 207(6), 1247–1260. <https://doi.org/10.1084/jem.20092140>
- Josefowicz, S. Z., Lu, L.-F., & Rudensky, A. Y. (2012). Regulatory T Cells: Mechanisms of Differentiation and Function. *Annual Review of Immunology*, 30, 531–564. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623>
- Journo, C., Filipe, J., About, F., Chevalier, S. A., Afonso, P. V., Brady, J. N., Flynn, D., Tangy, F., Israël, A., Vidalain, P.-O., Mahieux, R., & Weil, R. (2009). NRP/Optineurin Cooperates with TAX1BP1 to Potentiate the Activation of NF- κ B by Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Tax Protein. *PLoS Pathogens*, 5(7), e1000521. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000521>
- Kagdi, H. H., Demontis, M. A., Fields, P. A., Ramos, J. C., Bangham, C. R. M., & Taylor, G. P. (2017). Risk stratification of adult T-cell leukemia/lymphoma using immunophenotyping. *Cancer Medicine*, 6(1), 298–309. <https://doi.org/10.1002/cam4.928>
- Kalantari, T., Kamali-Sarvestani, E., Ciric, B., Karimi, M. H., Kalantari, M., Faridar, A., Xu, H., & Rostami, A. (2011). Generation of immunogenic and tolerogenic Clinical-grade dendritic cells. *Immunologic Research*, 51(2–3), 153–160. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8255-5>
- Kalinichenko, S., Komkov, D., & Mazurov, D. (2022). HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. *Viruses*, 14(1), 152. <https://doi.org/10.3390/v14010152>
- Kalluri, R. (2016). The biology and function of exosomes in cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(4), 1208–1215. <https://doi.org/10.1172/JCI81135>
- Kalyanaraman, V. S., Sarngadharan, M. G., Robert-Guroff, M., Miyoshi, I., Blayney, D., Golde, D., & Gallo, R. C. (1982). A New Subtype of Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV-II) Associated with a T-Cell Variant of Hairy Cell Leukemia. *Science*, 218(4572), 571–573. <https://doi.org/10.1126/science.6981847>
- Kaplan, M. H., Schindler, U., Smiley, S. T., & Grusby, M. J. (1996). Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity*, 4(3), 313–319. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80439-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80439-2)
- Karin, M., & Delhase, M. (2000). The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Seminars in Immunology*, 12(1), 85–98. <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0210>
- Kashanchi, F., & Brady, J. N. (2005). Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. *Oncogene*, 24(39), Article 39. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208973>

- Katsuya, H., Ishitsuka, K., Utsunomiya, A., Hanada, S., Eto, T., Moriuchi, Y., Saburi, Y., Miyahara, M., Sueoka, E., Uike, N., Yoshida, S., Yamashita, K., Tsukasaki, K., Suzushima, H., Ohno, Y., Matsuoka, H., Jo, T., Amano, M., Hino, R., ... ATL-Prognostic Index Project. (2015). Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*, *126*(24), 2570–2577. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-632489>
- Kattan, T., MacNamara, A., Rowan, A. G., Nose, H., Mosley, A. J., Tanaka, Y., Taylor, G. P., Asquith, B., & Bangham, C. R. M. (2009). The avidity and lytic efficiency of the CTL response to HTLV-1. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *182*(9), 5723–5729. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900069>
- Kawakami, T. G., Huff, S. D., Buckley, P. M., Dungworth, D. L., Snyder, S. P., & Gilden, R. V. (1972). C-Type Virus associated with Gibbon Lymphosarcoma. *Nature New Biology*, *235*(58), Article 58. <https://doi.org/10.1038/newbio235170a0>
- Kawamura, T., Gatanaga, H., Borris, D. L., Connors, M., Mitsuya, H., & Blauvelt, A. (2003). Decreased stimulation of CD4+ T cell proliferation and IL-2 production by highly enriched populations of HIV-infected dendritic cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *170*(8), 4260–4266. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.8.4260>
- Kchour, G., Tarhini, M., Kooshyar, M.-M., El Hajj, H., Wattel, E., Mahmoudi, M., Hatoum, H., Rahimi, H., Maleki, M., Rafatpanah, H., Rezaee, S. A. R., Yazdi, M. T., Shirdel, A., de Thé, H., Hermine, O., Farid, R., & Bazarbachi, A. (2009). Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood*, *113*(26), 6528–6532. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-211821>
- Kim, J. T., Chang, E., Sigal, A., & Baltimore, D. (2018). Dendritic cells efficiently transmit HIV to T Cells in a tenofovir and raltegravir insensitive manner. *PLoS ONE*, *13*(1), e0189945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189945>
- Kim, S. K., & Cho, S. W. (2022). The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Pharmacology*, *13*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.868695>
- Kim, Y., Mensah, G. A., Al Sharif, S., Pinto, D. O., Branscome, H., Yelamanchili, S. V., Cowen, M., Erickson, J., Khatkar, P., Mahieux, R., & Kashanchi, F. (2021). Extracellular Vesicles from Infected Cells Are Released Prior to Virion Release. *Cells*, *10*(4), 781. <https://doi.org/10.3390/cells10040781>
- Kinpara, S., Kijiyama, M., Takamori, A., Hasegawa, A., Sasada, A., Masuda, T., Tanaka, Y., Utsunomiya, A., & Kannagi, M. (2013). Interferon- α (IFN- α) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. *Retrovirology*, *10*, 52. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-52>
- Klechevsky, E., Morita, R., Liu, M., Cao, Y., Coquery, S., Thompson-Snipes, L., Briere, F., Chaussabel, D., Zurawski, G., Palucka, A. K., Reiter, Y., Banchereau, J., & Ueno, H. (2008). Functional Specializations of Human Epidermal Langerhans Cells and CD14+ Dermal Dendritic Cells. *Immunity*, *29*(3), 497–510. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.07.013>
- Kolls, J. K., & Lindén, A. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, *21*(4), 467–476. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018>
- Koralnik, I. J., Lemp, J. F., Gallo, R. C., & Franchini, G. (1992). In vitro infection of human macrophages by human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I (HTLV-I). *AIDS Research and Human Retroviruses*, *8*(11), 1845–1849. <https://doi.org/10.1089/aid.1992.8.1845>
- Kowada, A. (2023). Cost-effectiveness of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening for prevention of mother-to-child transmission. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *17*(2), e0011129. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011129>
- Kozako, T., Arima, N., Toji, S., Masamoto, I., Akimoto, M., Hamada, H., Che, X.-F., Fujiwara, H., Matsushita, K., Tokunaga, M., Haraguchi, K., Uozumi, K., Suzuki, S., Takezaki, T., & Sonoda, S. (2006). Reduced frequency, diversity, and function of human T cell leukemia virus type 1-specific CD8+ T cell in adult T cell leukemia patients. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *177*(8), 5718–5726. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.8.5718>
- Kozako, T., Yoshimitsu, M., Akimoto, M., White, Y., Matsushita, K., Soeda, S., Shimeno, H., Kubota, R., Izumo, S., & Arima, N. (2011). Programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligand pathway-mediated immune responses against human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and carriers with autoimmune disorders. *Human Immunology*, *72*(11), 1001–1006. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.07.308>
- Kozako, T., Yoshimitsu, M., Fujiwara, H., Masamoto, I., Horai, S., White, Y., Akimoto, M., Suzuki, S., Matsushita, K., Uozumi, K., Tei, C., & Arima, N. (2009). PD-1/PD-L1 expression in human T-cell leukemia virus type 1 carriers and adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *Leukemia*, *23*(2), 375–382. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.272>
- Krawczyk, C. M., Holowka, T., Sun, J., Blagih, J., Amiel, E., DeBerardinis, R. J., Cross, J. R., Jung, E., Thompson, C. B., Jones, R. G., & Pearce, E. J. (2010). Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism

- regulate dendritic cell activation. *Blood*, *115*(23), 4742–4749. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-249540>
- Kubo, A., Nagao, K., Yokouchi, M., Sasaki, H., & Amagai, M. (2009). External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *Journal of Experimental Medicine*, *206*(13), 2937–2946. <https://doi.org/10.1084/jem.20091527>
- Kulkarni, A., Taylor, G. P., Klose, R. J., Schofield, C. J., & Bangham, C. R. (2018). Histone H2A monoubiquitylation and p38-MAPKs regulate immediate-early gene-like reactivation of latent retrovirus HTLV-1. *JCI Insight*, *3*(20), e123196, 123196. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123196>
- Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2011). Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *International Reviews of Immunology*, *30*(1), 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>
- Kurata, H., Lee, H. J., O'Garra, A., & Arai, N. (1999). Ectopic expression of activated Stat6 induces the expression of Th2-specific cytokines and transcription factors in developing Th1 cells. *Immunity*, *11*(6), 677–688. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80142-9](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80142-9)
- Kyung Kim, M., & Kim, J. (2019). Properties of immature and mature dendritic cells: phenotype, morphology, phagocytosis, and migration. *RSC Advances*, *9*(20), 11230–11238. <https://doi.org/10.1039/C9RA00818G>
- LaGrenade, L., Hanchard, B., Fletcher, V., Cranston, B., & Blattner, W. (1990). Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet (London, England)*, *336*(8727), 1345–1347. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92896-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92896-p)
- Laguette, N., Sobhian, B., Casartelli, N., Ringeard, M., Chable-Bessia, C., Ségéral, E., Yatim, A., Emiliani, S., Schwartz, O., & Benkirane, M. (2011). SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature*, *474*(7353), 654–657. <https://doi.org/10.1038/nature10117>
- Lambert, S., Bouttier, M., Vassy, R., Seigneuret, M., Petrow-Sadowski, C., Janvier, S., Heveker, N., Ruscetti, F. W., Perret, G., Jones, K. S., & Pique, C. (2009). HTLV-1 uses HSPG and neuropilin-1 for entry by molecular mimicry of VEGF165. *Blood*, *113*(21), 5176–5185. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150342>
- Lamkanfi, M., & Dixit, V. M. (2014). Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, *157*(5), 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.007>
- Langerhans, P. (1868). Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, *44*(2), 325–337. <https://doi.org/10.1007/BF01959006>
- Leal Rojas, I. M., Mok, W.-H., Pearson, F. E., Minoda, Y., Kenna, T. J., Barnard, R. T., & Radford, K. J. (2017). Human Blood CD1c+ Dendritic Cells Promote Th1 and Th17 Effector Function in Memory CD4+ T Cells. *Frontiers in Immunology*, *8*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00971>
- LeBreton, M., Switzer, W. M., Djoko, C. F., Gillis, A., Jia, H., Sturgeon, M. M., Shankar, A., Zheng, H., Nkeunen, G., Tamoufe, U., Nana, A., Le Doux Diffo, J., Tafon, B., Kiyang, J., Schneider, B. S., Burke, D. S., & Wolfe, N. D. (2014). A gorilla reservoir for human T-lymphotropic virus type 4. *Emerging Microbes & Infections*, *3*(1), e7. <https://doi.org/10.1038/emi.2014.7>
- Lechmann, M., Berchtold, S., Steinkasserer, A., & Hauber, J. (2002). CD83 on dendritic cells: more than just a marker for maturation. *Trends in Immunology*, *23*(6), 273–275. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(02\)02214-7](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(02)02214-7)
- Lee, A. J., & Ashkar, A. A. (2018). The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02061>
- Lehmann, M. J., Sherer, N. M., Marks, C. B., Pypaert, M., & Mothes, W. (2005). Actin- and myosin-driven movement of viruses along filopodia precedes their entry into cells. *The Journal of Cell Biology*, *170*(2), 317–325. <https://doi.org/10.1083/jcb.200503059>
- Lennert, K., & Remmele, W. (1958). [Karyometric research on lymph node cells in man. I. Germinoblasts, lymphoblasts & lymphocytes]. *Acta Haematologica*, *19*(2), 99–113. <https://doi.org/10.1159/000205419>
- León, B., López-Bravo, M., & Ardavín, C. (2007). Monocyte-Derived Dendritic Cells Formed at the Infection Site Control the Induction of Protective T Helper 1 Responses against Leishmania. *Immunity*, *26*(4), 519–531. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.01.017>
- Leung, C. S., Maurer, M. A., Meixlsperger, S., Lippmann, A., Cheong, C., Zuo, J., Haigh, T. A., Taylor, G. S., & Münz, C. (2013). Robust T-cell stimulation by Epstein-Barr virus-transformed B cells after antigen targeting to DEC-205. *Blood*, *121*(9), 1584–1594. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-450775>
- Lewis, M. R. (1937). Myeloid Hyperplasia Brought about in Mice by the Growth of Dibenzanthracene Tumors and its Relation to the Transplantability of the Tumors into Mice of Alien Strains. *The American Journal of Cancer*, *29*(3), 510–516. <https://doi.org/10.1158/ajc.1937.510>
- Li, K., Foy, E., Ferreón, J. C., Nakamura, M., Ferreón, A. C. M., Ikeda, M., Ray, S. C., Gale, M., & Lemon, S. M. (2005). Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(8), 2992–2997. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408824102>

- Li, Y., Zhou, J., & Li, T. (2022). Regulation of the HBV Entry Receptor NTCP and its Potential in Hepatitis B Treatment. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2022.879817>
- Li, Y.-H., Kuo, C.-H., Shi, G.-Y., & Wu, H.-L. (2012). The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. *Journal of Biomedical Science*, 19(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-34>
- Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
- Lim, J. P., & Gleeson, P. A. (2011). Macropinocytosis: an endocytic pathway for internalising large gulps. *Immunology & Cell Biology*, 89(8), 836–843. <https://doi.org/10.1038/icb.2011.20>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S.-C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Liu, Y., Shepherd, E. G., & Nelin, L. D. (2007). MAPK phosphatases — regulating the immune response. *Nature Reviews Immunology*, 7(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/nri2035>
- Liu, Z., & Roche, P. A. (2015). Macropinocytosis in phagocytes: regulation of MHC class-II-restricted antigen presentation in dendritic cells. *Frontiers in Physiology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2015.00001>
- Loo, Y.-M., & Gale, M. (2011). Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity*, 34(5), 680–692. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.003>
- Lord, K. A., Hoffman-Liebermann, B., & Liebermann, D. A. (1990). Nucleotide sequence and expression of a cDNA encoding MyD88, a novel myeloid differentiation primary response gene induced by IL6. *Oncogene*, 5(7), 1095–1097.
- Luckheeram, R. V., Zhou, R., Verma, A. D., & Xia, B. (2012). CD4+T Cells: Differentiation and Functions. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 925135. <https://doi.org/10.1155/2012/925135>
- Lund, J. M., Linehan, M. M., Iijima, N., & Iwasaki, A. (2006). Cutting Edge: Plasmacytoid Dendritic Cells Provide Innate Immune Protection against Mucosal Viral Infection In Situ. *The Journal of Immunology*, 177(11), 7510–7514. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.11.7510>
- Ma, D. Y., & Clark, E. A. (2009). The role of CD40 and CD40L in Dendritic Cells. *Seminars in Immunology*, 21(5), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.05.010>
- Ma, S., Wan, X., Deng, Z., Shi, L., Hao, C., Zhou, Z., Zhou, C., Fang, Y., Liu, J., Yang, J., Chen, X., Li, T., Zang, A., Yin, S., Li, B., Plumas, J., Chaperot, L., Zhang, X., Xu, G., ... Xiao, H. (2017). Epigenetic regulator CXXC5 recruits DNA demethylase Tet2 to regulate TLR7/9-elicited IFN response in pDCs. *Journal of Experimental Medicine*, 214(5), 1471–1491. <https://doi.org/10.1084/jem.20161149>
- Maali, Y., Journo, C., Mahieux, R., & Dutartre, H. (2020). Microbial Biofilms: Human T-cell Leukemia Virus Type 1 First in Line for Viral Biofilm but Far Behind Bacterial Biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 11, 2041. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02041>
- Macatonia, S. E., Cruickshank, J. K., Rudge, P., & Knight, S. C. (1992). Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 8(9), 1699–1706. <https://doi.org/10.1089/aid.1992.8.1699>
- Macchi, B., Balestrieri, E., Ascolani, A., Hilburn, S., Martin, F., Mastino, A., & Taylor, G. P. (2011). Susceptibility of primary HTLV-1 isolates from patients with HTLV-1-associated myelopathy to reverse transcriptase inhibitors. *Viruses*, 3(5), 469–483. <https://doi.org/10.3390/v3050469>
- Macchi, B., Balestrieri, E., Frezza, C., Grelli, S., Valletta, E., Marçais, A., Marino-Merlo, F., Turpin, J., Bangham, C. R., Hermine, O., Mastino, A., & Bazarbachi, A. (2017). Quantification of HTLV-1 reverse transcriptase activity in ATL patients treated with zidovudine and interferon-α. *Blood Advances*, 1(12), 748–752. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001370>
- Mahgoub, M., Yasunaga, J., Iwami, S., Nakaoka, S., Koizumi, Y., Shimura, K., & Matsuoka, M. (2018). Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(6), E1269–E1278. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715724115>
- Mahieux, R., & Gessain, A. (2011). HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: Discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects. *Viruses*, 3(7), 1074–1090. <https://doi.org/10.3390/v3071074>
- Majorovits, E., Nejmeddine, M., Tanaka, Y., Taylor, G. P., Fuller, S. D., & Bangham, C. R. M. (2008). Human T-Lymphotropic Virus-1 Visualized at the Virological Synapse by Electron Tomography. *PLoS ONE*, 3(5), e2251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002251>
- Makino, M., Wakamatsu, S., Shimokubo, S., Arima, N., & Baba, M. (2000). Production of Functionally Deficient Dendritic Cells from HTLV-I-Infected Monocytes: Implications for the Dendritic Cell Defect in Adult T Cell Leukemia. *Virology*, 274(1), 140–148. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0445>
- Manches, O., Frleta, D., & Bhardwaj, N. (2014). Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. *Trends in Immunology*, 35(3), 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.10.003>

- Manel, N., Kim, F. J., Kinet, S., Taylor, N., Sitbon, M., & Battini, J.-L. (2003). The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell*, *115*(4), 449–459. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00881-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00881-x)
- Manel, N., & Littman, D. R. (2011). Censoring the sensors: how HIV flies under the radar of innate immunity. *Cell*, *147*(2), 271–274. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.010>
- Mangan, P. R., Harrington, L. E., O'Quinn, D. B., Helms, W. S., Bullard, D. C., Elson, C. O., Hatton, R. D., Wahl, S. M., Schoeb, T. R., & Weaver, C. T. (2006). Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, *441*(7090), 231–234. <https://doi.org/10.1038/nature04754>
- Manivannan, K., Rowan, A. G., Tanaka, Y., Taylor, G. P., & Bangham, C. R. M. (2016). CADM1/TSLC1 Identifies HTLV-1-Infected Cells and Determines Their Susceptibility to CTL-Mediated Lysis. *PLoS Pathogens*, *12*(4), e1005560. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005560>
- Manns, M. P., Buti, M., Gane, E., Pawlotsky, J.-M., Razavi, H., Terrault, N., & Younossi, Z. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>
- Mansky, L. M. (2000). In vivo analysis of human T-cell leukemia virus type 1 reverse transcription accuracy. *Journal of Virology*, *74*(20), 9525–9531. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.20.9525-9531.2000>
- Manuel, S. L., Sehgal, M., Connolly, J., Makedonas, G., Khan, Z. K., Gardner, J., Goedert, J. J., Betts, M. R., & Jain, P. (2013). Lack of recall response to Tax in ATL and HAM/TSP patients but not in asymptomatic carriers of human T-cell leukemia virus type 1. *Journal of Clinical Immunology*, *33*(7), 1223–1239. <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9918-x>
- Manuel, S. L., Sehgal, M., Khan, Z. K., Goedert, J. J., Betts, M. R., & Jain, P. (2013). An Altered Maturation and Adhesion Phenotype of Dendritic Cells in Diseased Individuals Compared to Asymptomatic Carriers of Human T Cell Leukemia Virus Type 1. *AIDS Research and Human Retroviruses*, *29*(9), 1273–1285. <https://doi.org/10.1089/aid.2013.0054>
- Marin, E., Bouchet-Delbos, L., Renoult, O., Louvet, C., Nerriere-Daguin, V., Managh, A. J., Even, A., Giraud, M., Vu Manh, T. P., Aguesse, A., Bériou, G., Chiffolleau, E., Alliot-Licht, B., Prieur, X., Croyal, M., Hutchinson, J. A., Obermajer, N., Geissler, E. K., Vanhove, B., ... Moreau, A. (2019). Human Tolerogenic Dendritic Cells Regulate Immune Responses through Lactate Synthesis. *Cell Metabolism*, *30*(6), 1075–1090.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.011>
- Marriott, S. J., & Semmes, O. J. (2005). Impact of HTLV-I Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. *Oncogene*, *24*(39), 5986–5995. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208976>
- Martin, F., Taylor, G. P., & Jacobson, S. (2014). Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Review of Clinical Immunology*, *10*(11), 1531–1546. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.966690>
- Martin, Fedina, A., Youshya, S., & Taylor, G. P. (2010). A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(12), 1336–1340. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.191239>
- Martin, J. L., Maldonado, J. O., Mueller, J. D., Zhang, W., & Mansky, L. M. (2016). Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses*, *8*(2), 31. <https://doi.org/10.3390/v8020031>
- Martín-Moreno, A., & Muñoz-Fernández, M. A. (2019). Dendritic Cells, the Double Agent in the War Against HIV-1. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2485. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02485>
- Matsui, T., Connolly, J. E., Michnevitz, M., Chaussabel, D., Yu, C.-I., Glaser, C., Tindle, S., Pypaert, M., Freitas, H., Piqueras, B., Banchereau, J., & Palucka, A. K. (2009). CD2 Distinguishes Two Subsets of Human Plasmacytoid Dendritic Cells with Distinct Phenotype and Functions1. *The Journal of Immunology*, *182*(11), 6815–6823. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802008>
- Mazurov, D., Ilinskaya, A., Heidecker, G., & Filatov, A. (2012). Role of O-Glycosylation and Expression of CD43 and CD45 on the Surfaces of Effector T Cells in Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Cell-to-Cell Infection. *Journal of Virology*, *86*(5), 2447–2458. <https://doi.org/10.1128/JVI.06993-11>
- McDonald, D., Wu, L., Bohks, S. M., KewalRamani, V. N., Unutmaz, D., & Hope, T. J. (2003). Recruitment of HIV and its receptors to dendritic cell-T cell junctions. *Science (New York, N.Y.)*, *300*(5623), 1295–1297. <https://doi.org/10.1126/science.1084238>
- McGeachy, M. J., Bak-Jensen, K. S., Chen, Y., Tato, C. M., Blumenschein, W., McClanahan, T., & Cua, D. J. (2007). TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nature Immunology*, *8*(12), 1390–1397. <https://doi.org/10.1038/ni1539>
- McGrath, M., & Najafian, N. (2012). The Role of Coinhibitory Signaling Pathways in Transplantation and Tolerance. *Frontiers in Immunology*, *3*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2012.00047>
- Mehta-Shah, N., Ratner, L., & Horwitz, S. M. (2017). Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Journal of Oncology Practice*, *13*(8), 487–492. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.021907>
- Melamed, A., Fitzgerald, T. W., Wang, Y., Ma, J., Birney, E., & Bangham, C. R. M. (2022). Selective clonal persistence of human retroviruses in vivo: Radial chromatin organization, integration site, and host transcription. *Science Advances*, *8*(17), eabm6210. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm6210>

- Merad, M., Manz, M. G., Karsunky, H., Wagers, A., Peters, W., Charo, I., Weissman, I. L., Cyster, J. G., & Engleman, E. G. (2002). Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nature Immunology*, 3(12), 1135–1141. <https://doi.org/10.1038/ni852>
- Metlay, J. P., Witmer-Pack, M. D., Agger, R., Crowley, M. T., Lawless, D., & Steinman, R. M. (1990). The distinct leukocyte integrins of mouse spleen dendritic cells as identified with new hamster monoclonal antibodies. *The Journal of Experimental Medicine*, 171(5), 1753–1771. <https://doi.org/10.1084/jem.171.5.1753>
- Millen, S., Gross, C., Donhauser, N., Mann, M. C., Péloponèse, J.-M., & Thoma-Kress, A. K. (2019). Collagen IV (COL4A1, COL4A2), a Component of the Viral Biofilm, Is Induced by the HTLV-1 Oncoprotein Tax and Impacts Virus Transmission. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2439. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02439>
- Mittelbrunn, M., Gutiérrez-Vázquez, C., Villarroja-Beltri, C., González, S., Sánchez-Cabo, F., González, M. Á., Bernad, A., & Sánchez-Madrid, F. (2011). Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nature Communications*, 2, 282. <https://doi.org/10.1038/ncomms1285>
- Miyoshi, I., Kubonishi, I., Yoshimoto, S., Akagi, T., Ohtsuki, Y., Shiraishi, Y., Nagata, K., & Hinuma, Y. (1981). Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature*, 294(5843), 770–771. <https://doi.org/10.1038/294770a0>
- Mochizuki, M., Yamaguchi, K., Takatsuki, K., Watanabe, T., Mori, S., & Tajima, K. (1992). HTLV-I and uveitis. *Lancet (London, England)*, 339(8801), 1110. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90699-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90699-4)
- Mogensen, T. H. (2019). IRF and STAT Transcription Factors - From Basic Biology to Roles in Infection, Protective Immunity, and Primary Immunodeficiencies. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.03047>
- Montaño-Castellón, I., Marconi, C. S. C., Saffe, C., & Brites, C. (2022). Clinical and Laboratory Outcomes in HIV-1 and HTLV-1/2 Coinfection: A Systematic Review. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.820727>
- Montoya, M., Schiavoni, G., Mattei, F., Gresser, I., Belardelli, F., Borrow, P., & Tough, D. F. (2002). Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. *Blood*, 99(9), 3263–3271. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.9.3263>
- Morelli, A. E., & Thomson, A. W. (2007). Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nature Reviews Immunology*, 7(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/nri2132>
- Mori, N., Gill, P. S., Mougdil, T., Murakami, S., Eto, S., & Prager, D. (1996). Interleukin-10 gene expression in adult T-cell leukemia. *Blood*, 88(3), 1035–1045.
- Mosialos, G., Birkenbach, M., Ayeahunie, S., Matsumura, F., Pinkus, G. S., Kieff, E., & Langhoff, E. (1996). Circulating human dendritic cells differentially express high levels of a 55-kd actin-bundling protein. *The American Journal of Pathology*, 148(2), 593–600.
- Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., & Coffman, R. L. (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 136(7), 2348–2357.
- Mostoller, K., Norbury, C. C., Jain, P., & Wigdahl, B. (2004). Human T-cell leukemia virus type I Tax induces the expression of dendritic cell markers associated with maturation and activation. *Journal of Neurovirology*, 10(6), 358–371. <https://doi.org/10.1080/13550280490521104>
- Mullen, A. C., High, F. A., Hutchins, A. S., Lee, H. W., Villarino, A. V., Livingston, D. M., Kung, A. L., Cereb, N., Yao, T. P., Yang, S. Y., & Reiner, S. L. (2001). Role of T-bet in commitment of TH1 cells before IL-12-dependent selection. *Science (New York, N.Y.)*, 292(5523), 1907–1910. <https://doi.org/10.1126/science.1059835>
- Munn, D. H. (2011). Indoleamine 2,3-dioxygenase, Tregs and cancer. *Current Medicinal Chemistry*, 18(15), 2240–2246. <https://doi.org/10.2174/092986711795656045>
- Murphy, E. L. (2016). Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): Implications for blood transfusion safety. *Transfusion Clinique Et Biologique: Journal De La Societe Francaise De Transfusion Sanguine*, 23(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.001>
- Murphy, K. M., & Weaver, C. (2017). *Janeway's immunobiology* (9th edition). GS, Garland Science, Taylor & Francis Group.
- Muzio, M., Ni, J., Feng, P., & Dixit, V. M. (1997). IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5343), 1612–1615. <https://doi.org/10.1126/science.278.5343.1612>
- Nagai, M., Brennan, M. B., Sakai, J. A., Mora, C. A., & Jacobson, S. (2001). CD8(+) T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood*, 98(6), 1858–1861. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1858>
- Nagai, M., Usuku, K., Matsumoto, W., Kodama, D., Takenouchi, N., Moritoyo, T., Hashiguchi, S., Ichinose, M., Bangham, C. R., Izumo, S., & Osame, M. (1998). Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP

- patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *Journal of Neurovirology*, 4(6), 586–593. <https://doi.org/10.3109/13550289809114225>
- Nagl, M., Kacani, L., Müllauer, B., Lemberger, E.-M., Stoiber, H., Sprinzl, G. M., Schennach, H., & Dierich, M. P. (2002). Phagocytosis and killing of bacteria by professional phagocytes and dendritic cells. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9(6), 1165–1168. <https://doi.org/10.1128/cdli.9.6.1165-1168.2002>
- Nakagawa, M., Izumo, S., Ijichi, S., Kubota, H., Arimura, K., Kawabata, M., & Osame, M. (1995). HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *Journal of Neurovirology*, 1(1), 50–61. <https://doi.org/10.3109/13550289509111010>
- Nakahara, T., Moroi, Y., Uchi, H., & Furue, M. (2006). Differential role of MAPK signaling in human dendritic cell maturation and Th1/Th2 engagement. *Journal of Dermatological Science*, 42(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.11.004>
- Nakahata, S., & Morishita, K. (2012). CADM1/TS�C1 is a novel cell surface marker for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology: JCEH*, 52(1), 17–22. <https://doi.org/10.3960/jslrt.52.17>
- Nakamura, H., Eguchi, K., Nakamura, T., Mizokami, A., Shirabe, S., Kawakami, A., Matsuoka, N., Migita, K., Kawabe, Y., & Nagataki, S. (1997). High prevalence of Sjögren’s syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56(3), 167–172. <https://doi.org/10.1136/ard.56.3.167>
- Nakamura, H., Tsukamoto, M., Nagasawa, Y., Kitamura, N., Shimizu, T., Kawakami, A., Nagata, K., & Takei, M. (2022). Does HTLV-1 Infection Show Phenotypes Found in Sjögren’s Syndrome? *Viruses*, 14(1), 100. <https://doi.org/10.3390/v14010100>
- Nakamura, N., Lill, J. R., Phung, Q., Jiang, Z., Bakalarski, C., de Mazière, A., Klumperman, J., Schlatter, M., Delamarre, L., & Mellman, I. (2014). Endosomes are specialized platforms for bacterial sensing and NOD2 signalling. *Nature*, 509(7499), 240–244. <https://doi.org/10.1038/nature13133>
- Nascimento, C. R., Lima, M. A., Serpa, M. J. de A., Espindola, O., Leite, A. C. C., & Echevarria-Lima, J. (2011). Monocytes from HTLV-1–infected patients are unable to fully mature into dendritic cells. *Blood*, 117(2), 489–499. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-272690>
- Neco, H. V. P. da C., Teixeira, V. G. da S., da Trindade, A. C. L., Magalhães, P. M. R., de Lorena, V. M. B., Castellano, L. R. C., de Souza, J. R., Vasconcelos, L. R., de Moura, P. M. M. F., & de Moraes, C. N. L. (2017). Mediators Go Together: High Production of CXCL9, CXCL10, IFN- γ , and TNF- α in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 33(11), 1134–1139. <https://doi.org/10.1089/AID.2016.0296>
- Nejmeddine, M., Negi, V. S., Mukherjee, S., Tanaka, Y., Orth, K., Taylor, G. P., & Bangham, C. R. M. (2009). HTLV-1–Tax and ICAM-1 act on T-cell signal pathways to polarize the microtubule-organizing center at the virological synapse. *Blood*, 114(5), 1016–1025. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-136770>
- Nestle, F. O., Zheng, X. G., Thompson, C. B., Turka, L. A., & Nickoloff, B. J. (1993). Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 151(11), 6535–6545.
- Ng, S. L., Teo, Y. J., Setiagani, Y. A., Karjalainen, K., & Ruedl, C. (2018). Type 1 Conventional CD103+ Dendritic Cells Control Effector CD8+ T Cell Migration, Survival, and Memory Responses During Influenza Infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 3043. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03043>
- Nicot, C. (2015). HTLV-I Tax-Mediated Inactivation of Cell Cycle Checkpoints and DNA Repair Pathways Contribute to Cellular Transformation: “A Random Mutagenesis Model”. *Journal of Cancer Sciences*, 2(2), 10.13188/2377-9292.1000009.
- Nicot, C., Mulloy, J. C., Ferrari, M. G., Johnson, J. M., Fu, K., Fukumoto, R., Trovato, R., Fullen, J., Leonard, W. J., & Franchini, G. (2001). HTLV-1 p12(I) protein enhances STAT5 activation and decreases the interleukin-2 requirement for proliferation of primary human peripheral blood mononuclear cells. *Blood*, 98(3), 823–829. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.3.823>
- Niederer, H. A., Laydon, D. J., Melamed, A., Elemans, M., Asquith, B., Matsuoka, M., & Bangham, C. R. (2014). HTLV-1 proviral integration sites differ between asymptomatic carriers and patients with HAM/TSP. *Virology Journal*, 11, 172. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-172>
- Niitsu, Y., Urushizaki, Y., Koshida, Y., Terui, K., Mahara, K., Kohgo, Y., & Urushizaki, I. (1988). Expression of TGF-beta gene in adult T cell leukemia. *Blood*, 71(1), 263–266.
- Nozuma, S., & Jacobson, S. (2019). Neuroimmunology of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Frontiers in Microbiology*, 10, 885. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00885>
- Nozuma, S., Kubota, R., & Jacobson, S. (2020). Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and cellular immune response in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Journal of Neurovirology*, 26(5), 652–663. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00881-w>

- Nurieva, R. I., Chung, Y., Hwang, D., Yang, X. O., Kang, H. S., Ma, L., Wang, Y., Watowich, S. S., Jetten, A. M., Tian, Q., & Dong, C. (2008). Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity*, 29(1), 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.05.009>
- Nurieva, R., Yang, X. O., Martinez, G., Zhang, Y., Panopoulos, A. D., Ma, L., Schluns, K., Tian, Q., Watowich, S. S., Jetten, A. M., & Dong, C. (2007). Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 448(7152), 480–483. <https://doi.org/10.1038/nature05969>
- Obst, R., van Santen, H.-M., Melamed, R., Kamphorst, A. O., Benoist, C., & Mathis, D. (2007). Sustained antigen presentation can promote an immunogenic T cell response, like dendritic cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(39), 15460–15465. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707331104>
- Ogura, M., Imaizumi, Y., Uike, N., Asou, N., Utsunomiya, A., Uchida, T., Aoki, T., Tsukasaki, K., Taguchi, J., Choi, I., Maruyama, D., Nosaka, K., Chen, N., Midorikawa, S., Ohtsu, T., & Tobinai, K. (2016). Lenalidomide in relapsed adult T-cell leukaemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma (ATLL-001): a phase 1, multicentre, dose-escalation study. *The Lancet. Haematology*, 3(3), e107–118. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00284-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00284-7)
- Omsland, M., Pise-Masison, C., Fujikawa, D., Galli, V., Fenizia, C., Parks, R. W., Gjertsen, B. T., Franchini, G., & Andresen, V. (2018). Inhibition of Tunneling Nanotube (TNT) Formation and Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Transmission by Cytarabine. *Scientific Reports*, 8, 11118. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29391-w>
- O’Quinn, D. B., Palmer, M. T., Lee, Y. K., & Weaver, C. T. (2008). Emergence of the Th17 pathway and its role in host defense. *Advances in Immunology*, 99, 115–163. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)00605-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)00605-6)
- Orsini, G., Legitimo, A., Failli, A., Massei, F., Biver, P., & Consolini, R. (2012). Enumeration of human peripheral blood dendritic cells throughout the life. *International Immunology*, 24(6), 347–356. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxs006>
- Osame, M., Usuku, K., Izumo, S., Ijichi, N., Amitani, H., Igata, A., Matsumoto, M., & Tara, M. (1986). HTLV-I ASSOCIATED MYELOPATHY, A NEW CLINICAL ENTITY. *The Lancet*, 327(8488), 1031–1032. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91298-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91298-5)
- O’Sullivan, B., & Thomas, R. (2003). CD40 and dendritic cell function. *Critical Reviews in Immunology*, 23(1–2), 83–107. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v23.i12.50>
- Otaguiri, K. K., Dos Santos, D. F., Slavov, S. N., Depieri, L. V., Palma, P. V. B., Meirelles, F. V., Covas, D. T., da Silveira, J. C., & Kashima, S. (2018). TAX-mRNA-Carrying Exosomes from Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Infected Cells Can Induce Interferon-Gamma Production In Vitro. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 34(12), 1075–1082. <https://doi.org/10.1089/AID.2018.0115>
- Pahne-Zeppenfeld, J., Schröder, N., Walch-Rückheim, B., Oldak, M., Gortler, A., Hegde, S., & Smola, S. (2014). Cervical cancer cell-derived interleukin-6 impairs CCR7-dependent migration of MMP-9-expressing dendritic cells. *International Journal of Cancer*, 134(9), 2061–2073. <https://doi.org/10.1002/ijc.28549>
- Pais-Correia, A.-M., Sachse, M., Guadagnini, S., Robbiati, V., Lasserre, R., Gessain, A., Gout, O., Alcover, A., & Thoulouze, M.-I. (2010). Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nature Medicine*, 16(1), 83–89. <https://doi.org/10.1038/nm.2065>
- Paiva, A. M., Assone, T., Haziot, M. E. J., Smid, J., Fonseca, L. A. M., Luiz, O. do C., de Oliveira, A. C. P., & Casseb, J. (2018). Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25939-y>
- Paludan, C., Schmid, D., Landthaler, M., Vockerodt, M., Kube, D., Tuschl, T., & Münz, C. (2005). Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5709), 593–596. <https://doi.org/10.1126/science.1104904>
- Pannetier, D., Reynard, S., Russier, M., Journeaux, A., Tordo, N., Deubel, V., & Baize, S. (2011). Human dendritic cells infected with the nonpathogenic Mopeia virus induce stronger T-cell responses than those infected with Lassa virus. *Journal of Virology*, 85(16), 8293–8306. <https://doi.org/10.1128/JVI.02120-10>
- Pantel, A., Teixeira, A., Haddad, E., Wood, E. G., Steinman, R. M., & Longhi, M. P. (2014). Direct Type I IFN but Not MDA5/TLR3 Activation of Dendritic Cells Is Required for Maturation and Metabolic Shift to Glycolysis after Poly IC Stimulation. *PLoS Biology*, 12(1), e1001759. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001759>
- Park, H., Li, Z., Yang, X. O., Chang, S. H., Nurieva, R., Wang, Y.-H., Wang, Y., Hood, L., Zhu, Z., Tian, Q., & Dong, C. (2005). A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature Immunology*, 6(11), 1133–1141. <https://doi.org/10.1038/ni1261>
- Park, J.-H., Kim, Y.-G., McDonald, C., Kanneganti, T.-D., Hasegawa, M., Body-Malapel, M., Inohara, N., & Núñez, G. (2007). RICK/RIP2 mediates innate immune responses induced through Nod1 and Nod2 but

- not TLRs. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 178(4), 2380–2386. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2380>
- Parzych, K. R., & Klionsky, D. J. (2014). An Overview of Autophagy: Morphology, Mechanism, and Regulation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(3), 460–473. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371>
- Pasquier, A., Alais, S., Roux, L., Thoulouze, M.-I., Alvarez, K., Journou, C., Dutartre, H., & Mahieux, R. (2018). How to Control HTLV-1-Associated Diseases: Preventing de Novo Cellular Infection Using Antiviral Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 9, 278. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00278>
- Patente, T. A., Pinho, M. P., Oliveira, A. A., Evangelista, G. C. M., Bergami-Santos, P. C., & Barbuto, J. A. M. (2019). Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.03176>
- Pearce, E. L., & Pearce, E. J. (2013). Metabolic Pathways In Immune Cell Activation And Quiescence. *Immunity*, 38(4), 633–643. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.005>
- Pereira, F. M., de Almeida, M. da C. C., Santos, F. L. N., Carreiro, R. P., Galvão-Castro, B., & Grassi, M. F. R. (2020). Distribution of Human T-Lymphotropic Virus (HTLV) and Hepatitis C Co-infection in Bahia, Brazil. *PLoS ONE*, 15(7), e0223087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223087>
- Philips, R. L., Wang, Y., Cheon, H., Kanno, Y., Gadina, M., Sartorelli, V., Horvath, C. M., Darnell, J. E., Stark, G. R., & O'Shea, J. J. (2022). The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do. *Cell*, 185(21), 3857–3876. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.023>
- Pichlmair, A., Schulz, O., Tan, C.-P., Rehwinkel, J., Kato, H., Takeuchi, O., Akira, S., Way, M., Schiavo, G., & Reis e Sousa, C. (2009). Activation of MDA5 Requires Higher-Order RNA Structures Generated during Virus Infection. *Journal of Virology*, 83(20), 10761–10769. <https://doi.org/10.1128/JVI.00770-09>
- Piguet, V., & Sattentau, Q. (2004). Dangerous liaisons at the virological synapse. *Journal of Clinical Investigation*, 114(5), 605–610. <https://doi.org/10.1172/JCI200422812>
- Pinto, D. O., Al Sharif, S., Mensah, G., Cowen, M., Khatkar, P., Erickson, J., Branscome, H., Lattanze, T., DeMarino, C., Alem, F., Magni, R., Zhou, W., Alais, S., Dutartre, H., El-Hage, N., Mahieux, R., Liotta, L. A., & Kashanchi, F. (2021). Extracellular vesicles from HTLV-1 infected cells modulate target cells and viral spread. *Retrovirology*, 18(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12977-021-00550-8>
- Pinto, D. O., DeMarino, C., Pleet, M. L., Cowen, M., Branscome, H., Al Sharif, S., Jones, J., Dutartre, H., Lepene, B., Liotta, L. A., Mahieux, R., & Kashanchi, F. (2019). HTLV-1 Extracellular Vesicles Promote Cell-to-Cell Contact. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2147. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02147>
- Pishesha, N., Harmand, T. J., & Ploegh, H. L. (2022). A guide to antigen processing and presentation. *Nature Reviews Immunology*, 22(12), 751–764. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00707-2>
- Poiesz, B. J., Ruscetti, F. W., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Minna, J. D., & Gallo, R. C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(12), 7415–7419. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
- Prates, G., Assone, T., Corral, M., Baldassin, M. P. M., Mitiko, T., Silva Sales, F. C., Haziot, M. E., Smid, J., Fonseca, L. A. M., de Toledo Gonçalves, F., Penalva de Oliveira, A. C., & Casseb, J. (2021). Prognosis Markers for Monitoring HTLV-1 Neurologic Disease. *Neurology: Clinical Practice*, 11(2), 134–140. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000866>
- Primate T-lymphotropic virus 1 ~ ViralZone*. (n.d.). Retrieved 31 March 2023, from https://viralzone.expasy.org/59?outline=all_by_species
- Prochasson, L., Jalinot, P., & Mocquet, V. (2020). The Complex Relationship between HTLV-1 and Nonsense-Mediated mRNA Decay (NMD). *Pathogens*, 9(4), 287. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040287>
- Puig-Kröger, A., Relloso, M., Fernández-Capetillo, O., Zubiaga, A., Silva, A., Bernabéu, C., & Corbí, A. L. (2001). Extracellular signal-regulated protein kinase signaling pathway negatively regulates the phenotypic and functional maturation of monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*, 98(7), 2175–2182. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.7.2175>
- Qian, Y., Shi, L., & Luo, Z. (2020). Long Non-coding RNAs in Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.612393>
- Rai, K. R., Shrestha, P., Yang, B., Chen, Y., Liu, S., Maarouf, M., & Chen, J.-L. (2021). Acute Infection of Viral Pathogens and Their Innate Immune Escape. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.672026>
- Ramanayake, S., Moulding, D. A., Tanaka, Y., Singh, A., & Bangham, C. R. M. (2022). Dynamics and consequences of the HTLV-1 proviral plus-strand burst. *PLOS Pathogens*, 18(11), e1010774. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010774>
- Ratner, L., Rauch, D., Abel, H., Caruso, B., Noy, A., Barta, S. K., Parekh, S., Ramos, J. C., Ambinder, R., Phillips, A., Harding, J., Baydoun, H. H., Cheng, X., & Jacobson, S. (2016). Dose-adjusted EPOCH chemotherapy

- with bortezomib and raltegravir for human T-cell leukemia virus-associated adult T-cell leukemia lymphoma. *Blood Cancer Journal*, 6(3), e408. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.21>
- Reinhardt, R. L., Liang, H.-E., & Locksley, R. M. (2009). Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire. *Nature Immunology*, 10(4), 385–393. <https://doi.org/10.1038/ni.1715>
- Ren, T., Takahashi, Y., Liu, X., Loughran, T. P., Sun, S.-C., Wang, H.-G., & Cheng, H. (2015). HTLV-1 Tax deregulates autophagy by recruiting autophagic molecules into lipid raft microdomains. *Oncogene*, 34(3), 334–345. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.552>
- Rende, F., Cavallari, I., Andresen, V., Valeri, V. W., D'Agostino, D. M., Franchini, G., & Ciminale, V. (2015). Identification of novel monocistronic HTLV-1 mRNAs encoding functional Rex isoforms. *Retrovirology*, 12, 58. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0184-2>
- Richardson, J. H., Höllsberg, P., Windhagen, A., Child, L. A., Hafler, D. A., & Lever, A. M. (1997). Variable immortalizing potential and frequent virus latency in blood-derived T-cell clones infected with human T-cell leukemia virus type I. *Blood*, 89(9), 3303–3314.
- Rizkallah, G., Alais, S., Futsch, N., Tanaka, Y., Journo, C., Mahieux, R., & Dutartre, H. (2017). Dendritic cell maturation, but not type I interferon exposure, restricts infection by HTLV-1, and viral transmission to T-cells. *PLOS Pathogens*, 13(4), e1006353. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006353>
- Robbins, S. H., Walzer, T., Dembélé, D., Thibault, C., Defays, A., Bessou, G., Xu, H., Vivier, E., Sellars, M., Pierre, P., Sharp, F. R., Chan, S., Kastner, P., & Dalod, M. (2008). Novel insights into the relationships between dendritic cell subsets in human and mouse revealed by genome-wide expression profiling. *Genome Biology*, 9(1), R17. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-1-r17>
- Roberts, E. W., Broz, M. L., Binnewies, M., Headley, M. B., Nelson, A. E., Wolf, D. M., Kaisho, T., Bogunovic, D., Bhardwaj, N., & Krummel, M. F. (2016). Critical Role for CD103⁺/CD141⁺ Dendritic Cells Bearing CCR7 for Tumor Antigen Trafficking and Priming of T Cell Immunity in Melanoma. *Cancer Cell*, 30(2), 324–336. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.06.003>
- Roberts, M. L., Luxembourg, A. T., & Cooper, N. R. (1996). Epstein-Barr virus binding to CD21, the virus receptor, activates resting B cells via an intracellular pathway that is linked to B cell infection. *The Journal of General Virology*, 77 (Pt 12), 3077–3085. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-77-12-3077>
- Rocamonde, B., Carcone, A., Mahieux, R., & Dutartre, H. (2019). HTLV-1 infection of myeloid cells: from transmission to immune alterations. *Retrovirology*, 16(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0506-x>
- Rocamonde, B., Futsch, N., Orii, N., Allatif, O., Penalva de Oliveira, A. C., Mahieux, R., Casseb, J., & Dutartre, H. (2021). Immunoprofiling of fresh HAM/TSP blood samples shows altered innate cell responsiveness. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(11), e0009940. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009940>
- Rocha-Filho, P. A. S., & Goncalves, L. R. (2018). Depression and anxiety disorders among patients with human T-cell lymphotropic virus type-1: a cross-sectional study with a comparison group. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 51(3), 357–360. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0365-2016>
- Rodrigue-Gervais, I. G., Jouan, L., Beaulé, G., Sauvé, D., Bruneau, J., Willems, B., Sékaly, R.-P., & Lamarre, D. (2007). Poly(I:C) and Lipopolysaccharide Innate Sensing Functions of Circulating Human Myeloid Dendritic Cells Are Affected In Vivo in Hepatitis C Virus-Infected Patients. *Journal of Virology*, 81(11), 5537–5546. <https://doi.org/10.1128/JVI.01741-06>
- Rodriguez-Fernandez, S., Murillo, M., Villalba, A., Perna-Barrull, D., Cano-Sarabia, M., Gomez-Muñoz, L., Aguilera, E., MasPOCH, D., Vazquez, F., Bel, J., & Vives-Pi, M. (2019). Impaired Phagocytosis in Dendritic Cells From Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Does Not Hamper Their Tolerogenic Potential. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02811>
- Rogers, N. C., Slack, E. C., Edwards, A. D., Nolte, M. A., Schulz, O., Schweighoffer, E., Williams, D. L., Gordon, S., Tybulewicz, V. L., Brown, G. D., & Reis e Sousa, C. (2005). Syk-dependent cytokine induction by Dectin-1 reveals a novel pattern recognition pathway for C type lectins. *Immunity*, 22(4), 507–517. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.03.004>
- Romagnani, S. (1991). Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunology Today*, 12(8), 256–257. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(91\)90120-1](https://doi.org/10.1016/0167-5699(91)90120-1)
- Romagnani, S. (1997). The Th1/Th2 paradigm. *Immunology Today*, 18(6), 263–266. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(97\)80019-9](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(97)80019-9)
- Rosadas, C., & Taylor, G. P. (2022). HTLV-1 and Co-infections. *Frontiers in Medicine*, 9, 812016. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812016>
- Rose-John, S. (2018). Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(2), a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>
- Rowan, A. G., Dillon, R., Witkover, A., Melamed, A., Demontis, M.-A., Gillet, N. A., Mun, L. J., Bangham, C. R. M., Cook, L. B., Fields, P. A., & Taylor, G. P. (2020). Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis. *Blood*, 135(23), 2023–2032. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002665>

- Rowan, A. G., Suemori, K., Fujiwara, H., Yasukawa, M., Tanaka, Y., Taylor, G. P., & Bangham, C. R. (2014). Cytotoxic T lymphocyte lysis of HTLV-1 infected cells is limited by weak HBZ protein expression, but non-specifically enhanced on induction of Tax expression. *Retrovirology*, *11*, 116. <https://doi.org/10.1186/s12977-014-0116-6>
- Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Asano, M., Itoh, M., & Toda, M. (1995). Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *155*(3), 1151–1164.
- Sakamoto, Y., Ishida, T., Masaki, A., Murase, T., Yonekura, K., Tashiro, Y., Tokunaga, M., Utsunomiya, A., Ito, A., Kusumoto, S., Iida, S., Ueda, R., & Inagaki, H. (2018). CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Blood*, *132*(7), 758–761. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-835991>
- Salio, M., Cella, M., Suter, M., & Lanzavecchia, A. (1999). Inhibition of dendritic cell maturation by herpes simplex virus. *European Journal of Immunology*, *29*(10), 3245–3253. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199910\)29:10<3245::AID-IMMU3245>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199910)29:10<3245::AID-IMMU3245>3.0.CO;2-X)
- Sallusto, F. (2016). Heterogeneity of Human CD4⁺ T Cells Against Microbes. *Annual Review of Immunology*, *34*(1), 317–334. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112056>
- Sallusto, F., Cella, M., Danieli, C., & Lanzavecchia, A. (1995). Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products. *Journal of Experimental Medicine*, *182*(2), 389–400. <https://doi.org/10.1084/jem.182.2.389>
- Sallusto, F., & Lanzavecchia, A. (1994). Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *The Journal of Experimental Medicine*, *179*(4), 1109–1118. <https://doi.org/10.1084/jem.179.4.1109>
- Samanta, M., Iwakiri, D., Kanda, T., Imaizumi, T., & Takada, K. (2006). EB virus-encoded RNAs are recognized by RIG-I and activate signaling to induce type I IFN. *The EMBO Journal*, *25*(18), 4207–4214. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601314>
- Sancho, D., Joffre, O. P., Keller, A. M., Rogers, N. C., Martínez, D., Hernanz-Falcón, P., Rosewell, I., & Sousa, C. R. e. (2009). Identification of a dendritic cell receptor that couples sensing of necrosis to immunity. *Nature*, *458*(7240), 899–903. <https://doi.org/10.1038/nature07750>
- Sansom, D. M. (2000). CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? *Immunology*, *101*(2), 169–177. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00121.x>
- Santos, S. B., Porto, A. F., Muniz, A. L., de Jesus, A. R., Magalhães, E., Melo, A., Dutra, W. O., Gollob, K. J., & Carvalho, E. M. (2004). Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infectious Diseases*, *4*, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-4-7>
- Sarkis, S., Belrose, G., Peloponese, J.-M., Olindo, S., Césaire, R., Mesnard, J.-M., & Gross, A. (2013). Increased osteopontin expression in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patient cells is associated with IL-17 expression. *Journal of Clinical Virology*, *58*(1), 295–298. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.05.006>
- Sarkis, S., Galli, V., Moles, R., Yurick, D., Khoury, G., Purcell, D. F. J., Franchini, G., & Pise-Masison, C. A. (2019). Role of HTLV-1 orf-I encoded proteins in viral transmission and persistence. *Retrovirology*, *16*, 43. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0502-1>
- Sasaki, H., Nishikata, I., Shiraga, T., Akamatsu, E., Fukami, T., Hidaka, T., Kubuki, Y., Okayama, A., Hamada, K., Okabe, H., Murakami, Y., Tsubouchi, H., & Morishita, K. (2005). Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood*, *105*(3), 1204–1213. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1222>
- Sato, T., Coler-Reilly, A., Utsunomiya, A., Araya, N., Yagishita, N., Ando, H., Yamauchi, J., Inoue, E., Ueno, T., Hasegawa, Y., Nishioka, K., Nakajima, T., Jacobson, S., Izumo, S., & Yamano, Y. (2013). CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *7*(10), e2479. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002479>
- Satou, Y., Utsunomiya, A., Tanabe, J., Nakagawa, M., Nosaka, K., & Matsuoka, M. (2012). HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4⁺ T cells in virus-infected individuals. *Retrovirology*, *9*, 46. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-9-46>
- Satou, Y., Yasunaga, J., Yoshida, M., & Matsuoka, M. (2006). HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(3), 720–725. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507631103>

- Sawada, L., Nagano, Y., Hasegawa, A., Kanai, H., Nogami, K., Ito, S., Sato, T., Yamano, Y., Tanaka, Y., Masuda, T., & Kannagi, M. (2017). IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways. *PLoS Pathogens*, *13*(9), e1006597. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006597>
- Schaeffer, J., Carnec, X., Reynard, S., Mateo, M., Picard, C., Pietrosemoli, N., Dillies, M.-A., & Baize, S. (2018). Lassa virus activates myeloid dendritic cells but suppresses their ability to stimulate T cells. *PLoS Pathogens*, *14*(11), e1007430. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007430>
- Schäkel, K. (2009). Dendritic cells – why can they help and hurt us. *Experimental Dermatology*, *18*(3), 264–273. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00823.x>
- Schechter, M., Harrison, L. H., Halsey, N. A., Trade, G., Santino, M., Moulton, L. H., & Quinn, T. C. (1994). Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA*, *271*(5), 353–357.
- Schierhout, G., McGregor, S., Gessain, A., Einsiedel, L., Martinello, M., & Kaldor, J. (2020). Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *The Lancet. Infectious Diseases*, *20*(1), 133–143. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30402-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30402-5)
- Schmitt, N., Bustamante, J., Bourdery, L., Bentebibel, S. E., Boisson-Dupuis, S., Hamlin, F., Tran, M. V., Blankenship, D., Pascual, V., Savino, D. A., Banchereau, J., Casanova, J.-L., & Ueno, H. (2013). IL-12 receptor β 1 deficiency alters in vivo T follicular helper cell response in humans. *Blood*, *121*(17), 3375–3385. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448902>
- Schmitt, N., & Ueno, H. (2015). Regulation of Human Helper T Cell Subset Differentiation by Cytokines. *Current Opinion in Immunology*, *34*, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.03.007>
- Schneider, C. A., Rasband, W. S., & Eliceiri, K. W. (2012). NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, *9*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
- Schneider, W. M., Chevillotte, M. D., & Rice, C. M. (2014). Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annual Review of Immunology*, *32*, 513–545. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>
- Schuler, G., & Steinman, R. M. (1985). Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *Journal of Experimental Medicine*, *161*(3), 526–546. <https://doi.org/10.1084/jem.161.3.526>
- Schwob, A., Teruel, E., Dubuisson, L., Lormières, F., Verlhac, P., Abudu, Y. P., Gauthier, J., Naoumenko, M., Cloarec-Ung, F.-M., Faure, M., Johansen, T., Dutartre, H., Mahieux, R., & Journo, C. (2019). SQSTM-1/p62 potentiates HTLV-1 Tax-mediated NF- κ B activation through its ubiquitin binding function. *Scientific Reports*, *9*(1), 16014. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52408-x>
- Scott, T. A., Soemardy, C., Ray, R. M., & Morris, K. V. (2023). Targeted zinc-finger repressors to the oncogenic HBZ gene inhibit adult T-cell leukemia (ATL) proliferation. *NAR Cancer*, *5*(1), zcac046. <https://doi.org/10.1093/narcan/zcac046>
- See, P., Dutertre, C.-A., Chen, J., Günther, P., McGovern, N., Irac, S. E., Gunawan, M., Beyer, M., Händler, K., Duan, K., Sumatoh, H. R. B., Ruffin, N., Jouve, M., Gea-Mallorquí, E., Hennekam, R. C. M., Lim, T., Yip, C. C., Wen, M., Malleret, B., ... Ginhoux, F. (2017). Mapping the human DC lineage through the integration of high-dimensional techniques. *Science (New York, N.Y.)*, *356*(6342), eaag3009. <https://doi.org/10.1126/science.aag3009>
- Seegulam, M. E., & Ratner, L. (2011). Integrase inhibitors effective against human T-cell leukemia virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *55*(5), 2011–2017. <https://doi.org/10.1128/AAC.01413-10>
- Segura, E., & Amigorena, S. (2013). Inflammatory dendritic cells in mice and humans. *Trends in Immunology*, *34*(9), 440–445. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.06.001>
- Segura, E., Touzot, M., Bohineust, A., Cappuccio, A., Chiochia, G., Hosmalin, A., Dalod, M., Soumelis, V., & Amigorena, S. (2013). Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*, *38*(2), 336–348. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.018>
- Sehgal, M., Khan, Z. K., Talal, A. H., & Jain, P. (2013). Dendritic Cells in HIV-1 and HCV Infection: Can They Help Win the Battle? *Virology*, *4*, 1–25. <https://doi.org/10.4137/VRT.S11046>
- Sen, R., & Baltimore, D. (1986). Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*, *46*(5), 705–716. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90346-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90346-6)
- Seneschal, J., Clark, R. A., Gehad, A., Baecher-Allan, C. M., & Kupper, T. S. (2012). Human Epidermal Langerhans Cells Maintain Immune Homeostasis in Skin by Activating Skin Resident Regulatory T Cells. *Immunity*, *36*(5), 873–884. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.018>
- Senftleben, U., Cao, Y., Xiao, G., Greten, F. R., Krähn, G., Bonizzi, G., Chen, Y., Hu, Y., Fong, A., Sun, S. C., & Karin, M. (2001). Activation by IKK α of a second, evolutionary conserved, NF- κ B signaling pathway. *Science (New York, N.Y.)*, *293*(5534), 1495–1499. <https://doi.org/10.1126/science.1062677>

- Serbina, N. V., Shi, C., & Pamer, E. G. (2012). Monocyte-Mediated Immune Defense Against Murine *Listeria monocytogenes* Infection. In *Advances in Immunology* (Vol. 113, pp. 119–134). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394590-7.00003-8>
- Seth, R. B., Sun, L., Ea, C.-K., & Chen, Z. J. (2005). Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell*, *122*(5), 669–682. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.012>
- Sheremata, W. A., Benedict, D., Squillacote, D. C., Sazant, A., & DeFreitas, E. (1993). High-dose zidovudine induction in HTLV-I-associated myelopathy: safety and possible efficacy. *Neurology*, *43*(10), 2125–2129. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.10.2125>
- Shih, C., Yang, C.-C., Chojijilsuren, G., Chang, C.-H., & Liou, A.-T. (2018). Hepatitis B Virus. *Trends in Microbiology*, *26*(4), 386–387. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.01.009>
- Shimauchi, T., Caucheteux, S., Finsterbusch, K., Turpin, J., Blanchet, F., Ladell, K., Triantafilou, K., Czubala, M., Tatsuno, K., Easter, T., Ahmed, Z., Bayliss, R., Hakobyan, S., Price, D. A., Tokura, Y., & Piguet, V. (2019). Dendritic Cells Promote the Spread of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 via Bidirectional Interactions with CD4+ T Cells. *The Journal of Investigative Dermatology*, *139*(1), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.06.188>
- Shimoda, K., van Deursen, J., Sangster, M. Y., Sarawar, S. R., Carson, R. T., Tripp, R. A., Chu, C., Quelle, F. W., Nosaka, T., Vignali, D. A., Doherty, P. C., Grosveld, G., Paul, W. E., & Ihle, J. N. (1996). Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted Stat6 gene. *Nature*, *380*(6575), 630–633. <https://doi.org/10.1038/380630a0>
- Shimoyama, M., & al., members of T. L. S. (1991). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *British Journal of Haematology*, *79*(3), 428–437. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x>
- Shin, D.-I., Banning, U., Kim, Y.-M., Verheyen, J., Hannen, M., Bönig, H., & Körholz, D. (1999). Interleukin 10 Inhibits TNF-Alpha Production in Human Monocytes Independently of Interleukin 12 and Interleukin 1 Beta. *Immunological Investigations*, *28*(2–3), 165–175. <https://doi.org/10.3109/08820139909061145>
- Shirinian, M., Kambris, Z., Hamadeh, L., Grabbe, C., Journo, C., Mahieux, R., & Bazarbachi, A. (2015). A Transgenic *Drosophila melanogaster* Model To Study Human T-Lymphotropic Virus Oncoprotein Tax-1-Driven Transformation In Vivo. *Journal of Virology*, *89*(15), 8092–8095. <https://doi.org/10.1128/JVI.00918-15>
- Shrimpton, R. E., Butler, M., Morel, A.-S., Eren, E., Hue, S. S., & Ritter, M. A. (2009). CD205 (DEC-205): A recognition receptor for apoptotic and necrotic self. *Molecular Immunology*, *46*(6), 1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.11.016>
- Silic-Benussi, M., Cannizzaro, E., Venerando, A., Cavallari, I., Petronilli, V., La Rocca, N., Marin, O., Chiecobianchi, L., Di Lisa, F., D'Agostino, D. M., Bernardi, P., & Ciminale, V. (2009). Modulation of mitochondrial K(+) permeability and reactive oxygen species production by the p13 protein of human T-cell leukemia virus type 1. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1787*(7), 947–954. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.02.001>
- Silvin, A., Yu, C. I., Lahaye, X., Imperatore, F., Brault, J.-B., Cardinaud, S., Becker, C., Kwan, W.-H., Conrad, C., Maurin, M., Goudot, C., Marques-Ladeira, S., Wang, Y., Pascual, V., Anguiano, E., Albrecht, R. A., Iannacone, M., García-Sastre, A., Goud, B., ... Manel, N. (2017). Constitutive resistance to viral infection in human CD141+ dendritic cells. *Science Immunology*, *2*(13), eaai8071. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aai8071>
- Sittig, S. P., Bakdash, G., Weiden, J., Sköld, A. E., Tel, J., Figdor, C. G., de Vries, I. J. M., & Schreiber, G. (2016). A Comparative Study of the T Cell Stimulatory and Polarizing Capacity of Human Primary Blood Dendritic Cell Subsets. *Mediators of Inflammation*, *2016*, 3605643. <https://doi.org/10.1155/2016/3605643>
- Sköld, A. E., Mathan, T. S. M., van Beek, J. J. P., Flórez-Grau, G., van den Beukel, M. D., Sittig, S. P., Wimmers, F., Bakdash, G., Schreiber, G., & de Vries, I. J. M. (2018). Naturally produced type I IFNs enhance human myeloid dendritic cell maturation and IL-12p70 production and mediate elevated effector functions in innate and adaptive immune cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *67*(9), 1425–1436. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2204-2>
- Smadja, D., Bellance, R., Cabre, P., Arfi, S., & Vernant, J. C. (1995). Clinical characteristics of HTLV-1 associated dermato-polymyositis. Seven cases from Martinique. *Acta Neurologica Scandinavica*, *92*(3), 206–212. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb01689.x>
- Smed-Sörensen, A., Chalouni, C., Chatterjee, B., Cohn, L., Blattmann, P., Nakamura, N., Delamarre, L., & Mellman, I. (2012). Influenza A Virus Infection of Human Primary Dendritic Cells Impairs Their Ability to Cross-Present Antigen to CD8 T Cells. *PLoS Pathogens*, *8*(3), e1002572. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002572>

- Smed-Sørensen, A., Loré, K., Vasudevan, J., Louder, M. K., Andersson, J., Mascola, J. R., Spetz, A.-L., & Koup, R. A. (2005). Differential Susceptibility to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection of Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells. *Journal of Virology*, 79(14), 8861–8869. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.14.8861-8869.2005>
- Smed-Sørensen, A., Loré, K., Walther-Jallow, L., Andersson, J., & Spetz, A.-L. (2004). HIV-1-infected dendritic cells up-regulate cell surface markers but fail to produce IL-12 p70 in response to CD40 ligand stimulation. *Blood*, 104(9), 2810–2817. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2314>
- Soares-Silva, M., Diniz, F. F., Gomes, G. N., & Bahia, D. (2016). The Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway: Role in Immune Evasion by Trypanosomatids. *Frontiers in Microbiology*, 7, 183. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00183>
- Sodroski, J. G., Rosen, C. A., & Haseltine, W. A. (1984). Trans-acting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T lymphotropic viruses in infected cells. *Science (New York, N.Y.)*, 225(4660), 381–385. <https://doi.org/10.1126/science.6330891>
- Solan, N. J., Miyoshi, H., Carmona, E. M., Bren, G. D., & Paya, C. V. (2002). RelB cellular regulation and transcriptional activity are regulated by p100. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(2), 1405–1418. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109619200>
- Souza, L. S., Lins-Silva, D. H., Dorea-Bandeira, I., Barouh, J. L., Tolentino, A., Bandeira, I. D., & Quarantini, L. C. (2021). Prevalence and factors associated with depression and anxiety in people living with HTLV-1: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *General Hospital Psychiatry*, 73, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2021.08.012>
- Stanford, M. M., & Issekutz, T. B. (2003). The relative activity of CXCR3 and CCR5 ligands in T lymphocyte migration: concordant and disparate activities in vitro and in vivo. *Journal of Leukocyte Biology*, 74(5), 791–799. <https://doi.org/10.1189/jlb.1102547>
- Steinman, R. M. (2007). Dendritic cells: understanding immunogenicity. *European Journal of Immunology*, 37 Suppl 1, S53–60. <https://doi.org/10.1002/eji.200737400>
- Steinman, R. M., & Cohn, Z. A. (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *The Journal of Experimental Medicine*, 137(5), 1142–1162. <https://doi.org/10.1084/jem.137.5.1142>
- Steinman, R. M., Hawiger, D., & Nussenzweig, M. C. (2003). Tolerogenic dendritic cells. *Annual Review of Immunology*, 21, 685–711. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141040>
- Steinman, R. M., & Witmer, M. D. (1978). Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 75(10), 5132–5136. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.10.5132>
- Stephens, L. A., Mottet, C., Mason, D., & Powrie, F. (2001). Human CD4+CD25+ thymocytes and peripheral T cells have immune suppressive activity in vitro. *European Journal of Immunology*, 31(4), 1247–1254. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200104\)31:4<1247::AID-IMMU1247>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200104)31:4<1247::AID-IMMU1247>3.0.CO;2-M)
- Sugimoto, M., Nakashima, H., Watanabe, S., Uyama, E., Tanaka, F., Ando, M., Araki, S., & Kawasaki, S. (1987). T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet (London, England)*, 2(8569), 1220. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91362-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91362-6)
- Sugiyama, K., Muroi, M., Kinoshita, M., Hamada, O., Minai, Y., Sugita-Konishi, Y., Kamata, Y., & Tanamoto, K. (2016). NF-κB activation via MyD88-dependent Toll-like receptor signaling is inhibited by trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *The Journal of Toxicological Sciences*, 41(2), 273–279. <https://doi.org/10.2131/jts.41.273>
- Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X., & Chen, Z. J. (2013). Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6121), 786–791. <https://doi.org/10.1126/science.1232458>
- Sun, S.-C. (2011). Non-canonical NF-κB signaling pathway. *Cell Research*, 21(1), 71–85. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.177>
- Sun, S.-C., Chang, J.-H., & Jin, J. (2013). Regulation of nuclear factor-κB in autoimmunity. *Trends in Immunology*, 34(6), 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.01.004>
- Sun, S.-C., & Ley, S. C. (2008). New insights into NF-κB regulation and function. *Trends in Immunology*, 29(10), 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.07.003>
- Sun, X., Hua, S., Chen, H.-R., Ouyang, Z., Einkauf, K., Tse, S., Ard, K., Ciaranello, A., Yawetz, S., Sax, P., Rosenberg, E. S., Lichterfeld, M., & Yu, X. G. (2017). Transcriptional Changes during Naturally Acquired Zika Virus Infection Render Dendritic Cells Highly Conducive to Viral Replication. *Cell Reports*, 21(12), 3471–3482. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.087>
- Suzuki, S., Zhou, Y., Refaat, A., Takasaki, I., Koizumi, K., Yamaoka, S., Tabuchi, Y., Saiki, I., & Sakurai, H. (2010). Human T Cell Lymphotropic Virus 1 Manipulates Interferon Regulatory Signals by Controlling the TAK1-IRF3 and IRF4 Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 285(7), 4441–4446. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.031476>

- Swiecki, M., & Colonna, M. (2010). Accumulation of plasmacytoid DC: Roles in disease pathogenesis and targets for immunotherapy. *European Journal of Immunology*, *40*(8), 2094–2098. <https://doi.org/10.1002/eji.201040602>
- Swiecki, M., & Colonna, M. (2015). The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nature Reviews Immunology*, *15*(8), 471–485. <https://doi.org/10.1038/nri3865>
- Sze, A., Belgnaoui, S. M., Olagnier, D., Lin, R., Hiscott, J., & van Grevenynghe, J. (2013). Host restriction factor SAMHD1 limits human T cell leukemia virus type 1 infection of monocytes via STING-mediated apoptosis. *Cell Host & Microbe*, *14*(4), 422–434. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.09.009>
- Takaoka, A., Wang, Z., Choi, M. K., Yanai, H., Negishi, H., Ban, T., Lu, Y., Miyagishi, M., Kodama, T., Honda, K., Ohba, Y., & Taniguchi, T. (2007). DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature*, *448*(7152), 501–505. <https://doi.org/10.1038/nature06013>
- Takatsuki, K., Matsuoka, M., & Yamaguchi, K. (1996). Mini Review: Adult T-Cell Leukemia in Japan. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *13*, S15.
- Takeuchi, H., Takahashi, M., Norose, Y., Takeshita, T., Fukunaga, Y., & Takahashi, H. (2010). Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. *Biomedical Research (Tokyo, Japan)*, *31*(1), 53–61. <https://doi.org/10.2220/biomedres.31.53>
- Tanaka, Y., Fukudome, K., Hayashi, M., Takagi, S., & Yoshie, O. (1995). Induction of ICAM-1 and LFA-3 by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1 and mechanism of down-regulation of ICAM-1 or LFA-1 in adult-T-cell-leukemia cell lines. *International Journal of Cancer*, *60*(4), 554–561. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600421>
- Tanaka, Y., Yoshida, A., Takayama, Y., Tsujimoto, H., Tsujimoto, A., Hayami, M., & Tozawa, H. (1990). Heterogeneity of antigen molecules recognized by anti-tax1 monoclonal antibody Lt-4 in cell lines bearing human T cell leukemia virus type I and related retroviruses. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, *81*(3), 225–231. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1990.tb02554.x>
- Tang, A., Amagai, M., Granger, L. G., Stanley, J. R., & Udey, M. C. (1993). Adhesion of epidermal Langerhans cells to keratinocytes mediated by E-cadherin. *Nature*, *361*(6407), 82–85. <https://doi.org/10.1038/361082a0>
- Tas, S. W., Vervoordeldonk, M. J., Hajji, N., Schuitemaker, J. H. N., van der Sluijs, K. F., May, M. J., Ghosh, S., Kapsenberg, M. L., Tak, P. P., & de Jong, E. C. (2007). Noncanonical NF- κ B signaling in dendritic cells is required for indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) induction and immune regulation. *Blood*, *110*(5), 1540–1549. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056010>
- Taylor, G. P., Goon, P., Furukawa, Y., Green, H., Barfield, A., Mosley, A., Nose, H., Babiker, A., Rudge, P., Usuku, K., Osame, M., Bangham, C. R., & Weber, J. N. (2006). Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology*, *3*(1), 63. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-63>
- Terawaki, S., Camosseto, V., Prete, F., Wenger, T., Papadopoulos, A., Rondeau, C., Combes, A., Rodriguez Rodrigues, C., Vu Manh, T.-P., Fallet, M., English, L., Santamaria, R., Soares, A. R., Weil, T., Hammad, H., Desjardins, M., Gorvel, J.-P., Santos, M. A. S., Gatti, E., & Pierre, P. (2015). RUN and FYVE domain-containing protein 4 enhances autophagy and lysosome tethering in response to Interleukin-4. *The Journal of Cell Biology*, *210*(7), 1133–1152. <https://doi.org/10.1083/jcb.201501059>
- Théry, C., & Amigorena, S. (2001). The cell biology of antigen presentation in dendritic cells. *Current Opinion in Immunology*, *13*(1), 45–51. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(00\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(00)00180-1)
- Thoulouze, M.-I., & Alcover, A. (2011). Can viruses form biofilms? *Trends in Microbiology*, *19*(6), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.03.002>
- Trifari, S., Kaplan, C. D., Tran, E. H., Crellin, N. K., & Spits, H. (2009). Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nature Immunology*, *10*(8), 864–871. <https://doi.org/10.1038/ni.1770>
- Tripp, A., Banerjee, P., Sieburg, M., Planelles, V., Li, F., & Feuer, G. (2005). Induction of Cell Cycle Arrest by Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Tax in Hematopoietic Progenitor (CD34+) Cells: Modulation of p21cip1/waf1 and p27kip1 Expression. *Journal of Virology*, *79*(22), 14069–14078. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14069-14078.2005>
- Tsukasaki, K., Utsunomiya, A., Fukuda, H., Shibata, T., Fukushima, T., Takatsuka, Y., Ikeda, S., Masuda, M., Nagoshi, H., Ueda, R., Tamura, K., Sano, M., Momita, S., Yamaguchi, K., Kawano, F., Hanada, S., Tobinai, K., Shimoyama, M., Hotta, T., ... Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. (2007). VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *25*(34), 5458–5464. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9958>
- Tung, S. L., Boardman, D. A., Sen, M., Letizia, M., Peng, Q., Cianci, N., Dioni, L., Carlin, L. M., Lechler, R., Bollati, V., Lombardi, G., & Smyth, L. A. (2018). Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function. *Scientific Reports*, *8*, 6065. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24531-8>

- Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K., & Uchino, H. (1977). Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*, *50*(3), 481–492.
- Untergasser, A., Zedler, U., Langenkamp, A., Hösel, M., Quasdorff, M., Esser, K., Dienes, H.-P., Tappertzhofen, B., Kolanus, W., & Protzer, U. (2006). Dendritic cells take up viral antigens but do not support the early steps of hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *43*(3), 539–547. <https://doi.org/10.1002/hep.21048>
- Unterholzner, L., Keating, S. E., Baran, M., Horan, K. A., Jensen, S. B., Sharma, S., Sirois, C. M., Jin, T., Latz, E., Xiao, T. S., Fitzgerald, K. A., Paludan, S. R., & Bowie, A. G. (2010). IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nature Immunology*, *11*(11), 997–1004. <https://doi.org/10.1038/ni.1932>
- Utsunomiya, A., Miyazaki, Y., Takatsuka, Y., Hanada, S., Uozumi, K., Yashiki, S., Tara, M., Kawano, F., Saburi, Y., Kikuchi, H., Hara, M., Sao, H., Morishima, Y., Kodera, Y., Sonoda, S., & Tomonaga, M. (2001). Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, *27*(1), 15–20. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702731>
- Valladeau, J., & Saeland, S. (2005). Cutaneous dendritic cells. *Seminars in Immunology*, *17*(4), 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2005.05.009>
- van der Aa, E., van Montfoort, N., & Woltman, A. M. (2015). BDCA3+CLEC9A+ human dendritic cell function and development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *41*, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2014.05.016>
- Van Dooren, S., Salemi, M., & Vandamme, A. M. (2001). Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV-I) subtypes. *Molecular Biology and Evolution*, *18*(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a003846>
- Van Prooyen, N., Gold, H., Andresen, V., Schwartz, O., Jones, K., Ruscetti, F., Lockett, S., Gudla, P., Venzon, D., & Franchini, G. (2010). Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(48), 20738–20743. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009635107>
- Van Voorhis, W. C., Hair, L. S., Steinman, R. M., & Kaplan, G. (1982). Human dendritic cells. Enrichment and characterization from peripheral blood. *The Journal of Experimental Medicine*, *155*(4), 1172–1187. <https://doi.org/10.1084/jem.155.4.1172>
- Vandamme, A.-M., Salemi, M., & Desmyter, J. (1998). The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends in Microbiology*, *6*(12), 477–483. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(98\)01406-1](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(98)01406-1)
- Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science (New York, N.Y.)*, *324*(5930), 1029–1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
- Vander Lugt, B., Riddell, J., Khan, A. A., Hackney, J. A., Lesch, J., DeVoss, J., Weirauch, M. T., Singh, H., & Mellman, I. (2017). Transcriptional determinants of tolerogenic and immunogenic states during dendritic cell maturation. *Journal of Cell Biology*, *216*(3), 779–792. <https://doi.org/10.1083/jcb.201512012>
- Vandermeulen, C., O’Grady, T., Wayet, J., Galvan, B., Maseko, S., Cherkaoui, M., Desbuleux, A., Coppin, G., Olivet, J., Ben Ameer, L., Kataoka, K., Ogawa, S., Hermine, O., Marcais, A., Thiry, M., Mortreux, F., Calderwood, M. A., Van Weyenbergh, J., Peloponese, J.-M., ... Twizere, J.-C. (2021). The HTLV-1 viral oncoproteins Tax and HBZ reprogram the cellular mRNA splicing landscape. *PLoS Pathogens*, *17*(9), e1009919. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009919>
- Verdonck, K., González, E., Van Dooren, S., Vandamme, A.-M., Vanham, G., & Gotuzzo, E. (2007). Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *The Lancet Infectious Diseases*, *7*(4), 266–281. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70081-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70081-6)
- Villani, A.-C., Satija, R., Reynolds, G., Sarkizova, S., Shekhar, K., Fletcher, J., Griesbeck, M., Butler, A., Zheng, S., Lazo, S., Jardine, L., Dixon, D., Stephenson, E., Nilsson, E., Grundberg, I., McDonald, D., Filby, A., Li, W., De Jager, P. L., ... Hacohen, N. (2017). Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors. *Science*, *356*(6335), eaah4573. <https://doi.org/10.1126/science.aah4573>
- Vinay, D. S., Ryan, E. P., Pawelec, G., Talib, W. H., Stagg, J., Elkord, E., Lichtor, T., Decker, W. K., Whelan, R. L., Kumara, H. M. C. S., Signori, E., Honoki, K., Georgakilas, A. G., Amin, A., Helferich, W. G., Boosani, C. S., Guha, G., Ciriolo, M. R., Chen, S., ... Kwon, B. S. (2015). Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in Cancer Biology*, *35* Suppl, S185–S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>
- Wack, A., Terczyńska-Dyla, E., & Hartmann, R. (2015). Guarding the frontiers: the biology of type III interferons. *Nature Immunology*, *16*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/ni.3212>
- Wagner, E. F., & Nebreda, Á. R. (2009). Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nature Reviews Cancer*, *9*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/nrc2694>

- Wang, W., Zhou, J., Shi, J., Zhang, Y., Liu, S., Liu, Y., & Zheng, D. (2014). Human T-cell leukemia virus type 1 Tax-deregulated autophagy pathway and c-FLIP expression contribute to resistance against death receptor-mediated apoptosis. *Journal of Virology*, *88*(5), 2786–2798. <https://doi.org/10.1128/JVI.03025-13>
- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science (New York, N.Y.)*, *123*(3191), 309–314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
- Wassink, L., Vieira, P. L., Smits, H. H., Kingsbury, G. A., Coyle, A. J., Kapsenberg, M. L., & Wierenga, E. A. (2004). ICOS expression by activated human Th cells is enhanced by IL-12 and IL-23: increased ICOS expression enhances the effector function of both Th1 and Th2 cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *173*(3), 1779–1786. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.3.1779>
- Watanabe, T. (2017). Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood*, *129*(9), 1071–1081. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-692574>
- Watanabe, T., Seiki, M., Tsujimoto, H., Miyoshi, I., Hayami, M., & Yoshida, M. (1985). Sequence homology of the simian retrovirus genome with human T-cell leukemia virus type I. *Virology*, *144*(1), 59–65. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(85\)90304-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(85)90304-6)
- Watchmaker, P. B., Lahl, K., Lee, M., Baumjohann, D., Morton, J., Kim, S. J., Zeng, R., Dent, A., Ansel, K. M., Diamond, B., Hadeiba, H., & Butcher, E. C. (2014). Comparative transcriptional and functional profiling defines conserved programs of intestinal DC differentiation in humans and mice. *Nature Immunology*, *15*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/ni.2768>
- Wattel, E., Vartanian, J. P., Pannetier, C., & Wain-Hobson, S. (1995). Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *Journal of Virology*, *69*(5), 2863–2868. <https://doi.org/10.1128/JVI.69.5.2863-2868.1995>
- Wculek, S. K., Cueto, F. J., Mujal, A. M., Melero, I., Krummel, M. F., & Sancho, D. (2020). Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, *20*(1), 7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
- Weiss, R. A., & Vogt, P. K. (2011). 100 years of Rous sarcoma virus. *The Journal of Experimental Medicine*, *208*(12), 2351–2355. <https://doi.org/10.1084/jem.20112160>
- Wolfe, L. G., Deinhardt, F., Theilen, G. H., Rabin, H., Kawakami, T., & Bustad, L. K. (1971). Induction of Tumors in Marmoset Monkeys by Simian Sarcoma Virus, Type 1 (Lagothrix): A Preliminary Report2. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *47*(5), 1115–1120. <https://doi.org/10.1093/jnci/47.5.1115>
- Wollenberg, A., Mommaas, M., Opiel, T., Schottdorf, E.-M., Günther, S., & Moderer, M. (2002). Expression and function of the mannose receptor CD206 on epidermal dendritic cells in inflammatory skin diseases. *The Journal of Investigative Dermatology*, *118*(2), 327–334. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01665.x>
- World Health Organization. (2021). *Public health impact and implications for future actions: WHO global consultation on the human T-lymphotropic virus type 1, Tokyo, Japan, 13-15 November 2019*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339886>
- Wu, J., Sun, L., Chen, X., Du, F., Shi, H., Chen, C., & Chen, Z. J. (2013). Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science (New York, N.Y.)*, *339*(6121), 826–830. <https://doi.org/10.1126/science.1229963>
- Xie, Z.-X., Zhang, H.-L., Wu, X.-J., Zhu, J., Ma, D.-H., & Jin, T. (2015). Role of the Immunogenic and Tolerogenic Subsets of Dendritic Cells in Multiple Sclerosis. *Mediators of Inflammation*, *2015*, e513295. <https://doi.org/10.1155/2015/513295>
- Xu, Y., Zhan, Y., Lew, A. M., Naik, S. H., & Kershaw, M. H. (2007). Differential development of murine dendritic cells by GM-CSF versus Flt3 ligand has implications for inflammation and trafficking. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *179*(11), 7577–7584. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7577>
- Yamakita, Y., Matsumura, F., Lipscomb, M. W., Chou, P., Werlen, G., Burkhardt, J. K., & Yamashiro, S. (2011). Fascin1 Promotes Cell Migration of Mature Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, *186*(5), 2850–2859. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001667>
- Yamamoto, M., Sato, S., Mori, K., Hoshino, K., Takeuchi, O., Takeda, K., & Akira, S. (2002). Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *169*(12), 6668–6672. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.6668>
- Yamamoto, N., Okada, M., Koyanagi, Y., Kannagi, M., & Hinuma, Y. (1982). Transformation of human leukocytes by cocultivation with an adult T cell leukemia virus producer cell line. *Science (New York, N.Y.)*, *217*(4561), 737–739. <https://doi.org/10.1126/science.6980467>
- Yamamoto-Taguchi, N., Satou, Y., Miyazato, P., Ohshima, K., Nakagawa, M., Katagiri, K., Kinashi, T., & Matsuoka, M. (2013). HTLV-1 bZIP factor induces inflammation through labile Foxp3 expression. *PLoS Pathogens*, *9*(9), e1003630. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003630>

- Yanagihara, S., Komura, E., Nagafune, J., Watarai, H., & Yamaguchi, Y. (1998). EB1/CCR7 is a new member of dendritic cell chemokine receptor that is up-regulated upon maturation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *161*(6), 3096–3102.
- Yang, W., Song, Y., Lu, Y.-L., Sun, J.-Z., & Wang, H.-W. (2013). Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *Immunology*, *139*(4), 513–522. <https://doi.org/10.1111/imm.12101>
- Yang, X. O., Panopoulos, A. D., Nurieva, R., Chang, S. H., Wang, D., Watowich, S. S., & Dong, C. (2007). STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *The Journal of Biological Chemistry*, *282*(13), 9358–9363. <https://doi.org/10.1074/jbc.C600321200>
- Yasuma, K., Yasunaga, J., Takemoto, K., Sugata, K., Mitobe, Y., Takenouchi, N., Nakagawa, M., Suzuki, Y., & Matsuoka, M. (2016). HTLV-1 bZIP Factor Impairs Anti-viral Immunity by Inducing Co-inhibitory Molecule, T Cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT). *PLoS Pathogens*, *12*(1), e1005372. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005372>
- Ye, L., Taylor, G. P., & Rosadas, C. (2022). Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and Strongyloides stercoralis Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, *9*, 832430. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.832430>
- Yonejima, A., Mizukoshi, E., Tamai, T., Nakagawa, H., Kitahara, M., Yamashita, T., Arai, K., Terashima, T., Iida, N., Fushimi, K., Okada, H., Yamashita, T., Sakai, Y., Honda, M., & Kaneko, S. (2019). Characteristics of Impaired Dendritic Cell Function in Patients With Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*, *70*(1), 25–39. <https://doi.org/10.1002/hep.30637>
- Yoneyama, M., Kikuchi, M., Natsukawa, T., Shinobu, N., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Akira, S., & Fujita, T. (2004). The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nature Immunology*, *5*(7), 730–737. <https://doi.org/10.1038/ni1087>
- Yoshida, M., Miyoshi, I., & Hinuma, Y. (1982). Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *79*(6), 2031–2035. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.6.2031>
- Zanin, N., & Blouin, C. M. (2018). Contrôle endosomal de la signalisation intracellulaire. *Biologie Aujourd'hui*, *212*(1–2), Article 1–2. <https://doi.org/10.1051/jbio/2018023>
- Zelenay, S., Keller, A. M., Whitney, P. G., Schraml, B. U., Deddouch, S., Rogers, N. C., Schulz, O., Sancho, D., & Sousa, C. R. e. (2012). The dendritic cell receptor DNGR-1 controls endocytic handling of necrotic cell antigens to favor cross-priming of CTLs in virus-infected mice. *The Journal of Clinical Investigation*, *122*(5), 1615–1627. <https://doi.org/10.1172/JCI60644>
- Zhang, J.-G., Czabotar, P. E., Policheni, A. N., Caminschi, I., San Wan, S., Kitsoulis, S., Tullett, K. M., Robin, A. Y., Brammananth, R., van Delft, M. F., Lu, J., O'Reilly, L. A., Josefsson, E. C., Kile, B. T., Chin, W. J., Mintern, J. D., Olshina, M. A., Wong, W., Baum, J., ... Lahoud, M. H. (2012). The Dendritic Cell Receptor Clec9A Binds Damaged Cells via Exposed Actin Filaments. *Immunity*, *36*(4), 646–657. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.009>
- Zhang, L., & Yu, D. (2019). Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochimica Et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, *1871*(2), 455–468. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.04.004>
- Zhao, T., Yasunaga, J., Satou, Y., Nakao, M., Takahashi, M., Fujii, M., & Matsuoka, M. (2009). Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF- κ B. *Blood*, *113*(12), 2755–2764. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-161729>
- Zheng, W., & Flavell, R. A. (1997). The Transcription Factor GATA-3 Is Necessary and Sufficient for Th2 Cytokine Gene Expression in CD4 T Cells. *Cell*, *89*(4), 587–596. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80240-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80240-8)
- Zhi, H., Yang, L., Kuo, Y.-L., Ho, Y.-K., Shih, H.-M., & Giam, C.-Z. (2011). NF- κ B Hyper-Activation by HTLV-1 Tax Induces Cellular Senescence, but Can Be Alleviated by the Viral Anti-Sense Protein HBZ. *PLoS Pathogens*, *7*(4), e1002025. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002025>
- Zhong, M., Zhong, C., Cui, W., Wang, G., Zheng, G., Li, L., Zhang, J., Ren, R., Gao, H., Wang, T., Li, X., Che, J., & Gohda, E. (2019). Induction of tolerogenic dendritic cells by activated TGF- β /Akt/Smad2 signaling in RIG-I-deficient stemness-high human liver cancer cells. *BMC Cancer*, *19*(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5670-9>
- Zhou, L., Ivanov, I. I., Spolski, R., Min, R., Shenderov, K., Egawa, T., Levy, D. E., Leonard, W. J., & Littman, D. R. (2007). IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nature Immunology*, *8*(9), 967–974. <https://doi.org/10.1038/ni1488>
- Ziegler-Heitbrock, L., Ohteki, T., Ginhoux, F., Shortman, K., & Spits, H. (2023). Reclassifying plasmacytoid dendritic cells as innate lymphocytes. *Nature Reviews Immunology*, *23*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00806-0>

- Zong, J., Keskinov, A. A., Shurin, G. V., & Shurin, M. R. (2016). Tumor-derived factors modulating dendritic cell function. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 65(7), 821–833. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1820-y>
- Zou, G.-M., & Hu, W.-Y. (2005). LIGHT regulates CD86 expression on dendritic cells through NF-kappaB, but not JNK/AP-1 signal transduction pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 205(3), 437–443. <https://doi.org/10.1002/jcp.20420>