

Relación etiopatogénica del HTLV-I y la esclerosis múltiple

Elizabeth Hernández¹, Juan Enrique Bender¹,
Héctor Manuel Díaz², Lourdes Lorigados¹, Juan Carlos Millán³.

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Múltiple es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del Sistema Nervioso Central, cuya etiopatogenia es aún desconocida, a pesar de que existen evidencias clínicas y epidemiológicas que la relacionan con un factor ambiental, infeccioso, posiblemente un virus, capaz de desencadenar una respuesta inmune anormal, produciendo afectación de los oligodendrocitos y de la mielina del SNC. **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo para determinar la presencia de anticuerpos contra el HTLV-I en muestras de suero y de líquido cefalorraquídeo de 10 pacientes con Esclerosis Múltiple definida, a través del método de ELISA heterogéneo indirecto; a las muestras reactivas se les realizó prueba suplementaria de Western blot, y se correlacionaron algunos parámetros clínicos e inmunológicos. **Resultados:** Se encontraron anticuerpos séricos para el HTLV-I en un paciente (10%), el que funcionalmente presentaba mayor deterioro clínico; el Western blot resultó indeterminado, por la presencia de una proteína de la matriz del virus p19, no existiendo anticuerpos para el virus en el LCR. **Conclusiones:** Aunque se reporta una asociación relativamente frecuente del HTLV-I y la Esclerosis Múltiple; en nuestra serie, sólo 1 de 10 pacientes presentó anticuerpos para este virus, por lo que sería interesante determinar su presencia en nuestro medio, en un mayor número de pacientes con esta enfermedad, para confirmar si existe alguna relación con su presencia y una peor evolución clínica.

Palabras claves: Esclerosis Múltiple, Etiopatogenia, HTLV-I, virus.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 37-42

Abstract

Back ground: Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the Central Nervous System (CNS) whose etiopatogeny is still unknown, in spite of clinical and epidemiologic evidences that relate this sickness with an environmental infectious, probably a virus, which is able to unclain an abnormal immune response, thus producing affectation of oligodendrocytes and SNC myelin. **Patients and Methods:** We performed a descriptive study to determine the presence of antibodies against HTLV I in serum samples and CSF from 10 patients with Multiple Sclerosis, through ELISA indirect heterogeneous method. We also carried out relative samples of supplementary western blot test, as well as correlated some clinical and immunological parameters. **Results:** Serum antibodies were found for HTLV I in a patients for a 10 % as he functionally presented a resulted to be undetermined by the presence of a protein from the virus matrix p19 as there were no antibodies for virus in CSF. **Conclusions:** Although a relatively frequent association of HTLV I and Multiple Sclerosis is reported in our series only one out of 10 patients presented antibodies for this virus, something that would be interesting to determine its presence in our environment in a greater number of patients suffering from this diseases, in order to confirm if there is any relation with its presence and therefore, worse clinical evolution.

Key words: Multiple sclerosis, Etiopatogeny, HTLV I.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 37-42

INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades desmielinizantes del SNC, se encuentra la Esclerosis Múltiple, que a pesar de haber sido una de las más estudiadas en el último siglo, aún existen múltiples interrogantes

relacionadas con su neurobiología, inmunología, virología y genética que influyen en su patogénesis aún no bien esclarecidas y que son de interés científico en la investigación básica y en la práctica clínica actual¹. Existen evidencias en relación con su etiopatogenia, que apoyan la hipótesis que uno o más agentes infecciosos pueden desencadenar la enfermedad en un huésped genéticamente susceptible^{2,4} sin embargo estos factores no parecen ser suficientes o necesarios para desarrollar la enfermedad, más que la exposición familiar a un ambiente común⁵.

El papel del sistema inmune también ha sido ampliamente estudiado, al existir un modelo experimental, que reproduce desde el punto de vista clí-

¹ CIREN

² Laboratorio de Investigaciones del SIDA.

³ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

Correspondencia: Dra. Elizabeth Hernández González.
Clínica de afecciones raquimedulares, neuromusculares
y Esclerosis Múltiple.

Centro Internacional de Restauración Neurológica.
Ave 25 No. 15805 Entre 158 y 160, Cubanacán, Playa,
C.P. 11300 CH. Cuba.

Eliza@neuro.sld.cu

Fax 336087

nico y patológico la entidad; además se han realizado múltiples estudios para la identificación de un virus, por tener esta capacidad demostrada de producir infecciones latentes, con períodos de activación seguidos por períodos de quiescencia y de ser capaces de inducir desmielinización en el SNC^{6,7}.

PROPUESTAS ETIOPATOGÉNICAS ACTUALES

Existen evidencias acerca de la influencia de factores ambientales, posiblemente infecciosos, en la etiopatogenia de la EM, quizás relacionado con la exposición a determinados agentes en los primeros años de la vida, seguido por un período largo de latencia, y la sucesiva exposición al mismo agente puede ser necesaria para desarrollar la enfermedad⁸.

Diferentes hechos apoyan la idea que este agente puede ser un virus, y de acuerdo con estos postulados, la inmigración desde zonas de alta prevalencia hacia zonas de baja prevalencia no modifica la incidencia de la EM en personas que han migrado después de los 15 años, sin embargo, los que migran antes de los 15 años, tienen la misma que la de la población hacia donde han migrado; de manera que se ha interpretado como una enfermedad ambiental, exógena y adquirida, con un período de incubación prolongado entre la adquisición y la expresión clínica, situación compatible con una enfermedad infecciosa^{9,10}.

El papel etiopatogénico de los virus ha sido ampliamente estudiado; dentro de éstos, el herpes virus humano (HHV), reportándose la presencia de genoma específico de HHV-6 en LCR detectado por reacción en cadena de la polimerasa (RCP), en pacientes con forma exacerbación-remisión (ER), otros han detectado que 3/5 de los pacientes con EM que se encuentran en recaída de la enfermedad, tienen estudios positivos para el HHV-6 en monocitos de sangre periférica, relacionándolo con esta forma de evolución de la enfermedad; se ha encontrado DNA viral en cultivo de oligodendrocitos de pacientes con EM. Todas estas evidencias refuerzan su relación con la enfermedad¹¹.

No obstante existen otros estudios que han detectado DNA en monocitos de sangre periférica en porcentaje similar en controles sanos que en enfermos¹² o han detectado el virus en suero y LCR por esta misma técnica sólo 1/15 de los pacientes, no existiendo una significativa relación entre pacientes y controles, por lo que no parece tratarse de un fenómeno común en todos los enfermos^{13,15}. Otro virus que se ha relacionado con la EM ha sido el Epstein Bar Virus (EBV); al estudiarse la seroprevalencia para éste y su relación prospectiva con el desarrollo de la enfermedad, no demostrándose el agente en cerebro de estos pacientes, lo cual para

algunos, no argumenta su participación etiopatogénica^{16,17}. Reportes relacionados con la alta frecuencia de seropositividad de anticuerpos para el virus Inoue-Melnick tipo 1 y 2 en la población de Búfalo, donde existe además, alta prevalencia de EM, así como el bajo título de éstos en regiones de Japón, donde la incidencia de EM es baja^{18,20}; el aislamiento de este virus del LCR de un grupo de pacientes con la enfermedad, son evidencias más recientes de su posible papel patogénico, no obstante, se trata de un virus de DNA, relacionado con los Herpesvirus, (no con los enterovirus, como se había pensado inicialmente), además de haberse aislado de otras enfermedades del SNC y SNP, como la ELA y la neuropatía epidémica en Cuba^{21,22}.

Hechos que han implicado a los Enterovirus (EV) como causa de la EM han sido el desencadenamiento de recaídas de la enfermedad en relación con infecciones respiratorias virales, sugiriendo que existe cierto mimetismo molecular entre éstas y los antígenos mielínicos que desencadenan el ataque²³, o que el virus actúa como un superantígeno, capaz de inducir las células T y activar la enfermedad adulta, al ser conocida la similitud existente entre secuencias aminoácidas de proteínas no estructurales de los EV y las reportadas para la proteína básica de la mielina (PBM) y otros antígenos presentes en el SNC humano; se ha descrito por ejemplo dicho mimetismo entre la proteína mielínica y proteasas virales, sugiriéndose como posible causa de inicio o continuación de una reacción autoinmune, por la semejanza de la región P3A de la poliproteína del Coxsackie B3 y Coxsackie B4 y la PBM^{24,25}.

La relación de los retrovirus con la EM ha merecido un interés especial en la última década, como un factor potencial de la enfermedad; se han estudiado células mononucleares de sangre periférica de pacientes con EM, así como LCR reportándose una relación significativa entre la actividad de la enfermedad y la reactividad de péptidos retrovirales^{26,28}.

Más recientemente se ha relacionado con un retrovirus endógeno, que ha sido detectado y secuenciado de células T humanas, de pacientes con EM, localizándose en la vecindad del gen humano que codifica para el receptor de células T de la cadena γ del cromosoma 14, lo cual puede ser muy interesante para la patogénesis de la enfermedad^{29,30}. Este retrovirus (MSRU), el cual produce partículas detectadas en el plasma y el LCR en cultivos celulares, es un factor citotóxico para las células gliales (gliotóxico) y pudiera ser de utilidad como marcador de la enfermedad, ya que esta gliotoxina asociada al MSRU actúa como superantígeno que puede iniciar y perpetuar la cascada de eventos que conducen a la enfermedad y a otras enfermedades

autoinmunes como el síndrome de Sjogren, Lupus eritematoso sistémico, Diabetes Mellitus tipo I.

También se ha reportado un retrovirus endógeno (RGH), en forma de partículas en un grupo de pacientes con EM, en cultivos de células mononucleares de sangre periférica, que se ha relacionado con la familia de los onco-retrovirus, no obstante, pudiera tratarse de una misma subsección, y ser dos hechos de un mismo fenómeno^{31,32}.

Las bacterias se han encontrado también asociadas, reportándose un caso de anticuerpos y cultivo positivo para *Clamidia pneumoneae*^{33,34} así como se han encontrado *mycoplasmas* en 100% de los aislamientos de cultivos leptomeníngeos de una serie de pacientes con EM³⁵, no obstante, la asociación de estos patógenos a enfermedades neurológicas es de relativamente reciente observación, y los reportes han sido muy aislados, por lo que sería necesario realizar otras investigaciones al respecto.

Considerado un tema que ha creado gran inquietud científica en la actualidad, nos propusimos estudiar la presencia de anticuerpos para el HTLV-I en pacientes con EM.

OBJETIVOS

GENERALES

Relacionar la presencia de infección crónica del SNC en la etiopatogenia de la Esclerosis Múltiple.

ESPECÍFICOS

- 1) Determinar la presencia de anticuerpos para HTLV-I en suero de pacientes con EM.
- 2) Determinar la presencia de anticuerpos para el HTLV-I en Líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM.
- 3) Correlacionar la presencia de anticuerpos para HTLV-I con el estado clínico-inmunológico de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de EM definida, según criterios de Poser modificados, procedentes de la consulta externa del Centro Internacional de Restauración Neurológica. A los mismos se les aplicó una encuesta (con interrogatorio y exámen clínico) así como una escala extendida del estado de incapacidad ampliada de Kurtzke para pacientes con EM, considerándose incapacidad ligera o grado 1 (1.0 hasta 4.0), moderada o grado 2 (4.5 hasta 6.5) y severa o grado 3 (7.0 hasta 10). Se les tomó muestra de sangre y de LCR, excluyéndose aquellos pacientes que en el momento del examen o en el último mes presentaran una infección aguda de cualquier etiología, así como si presentaban alguna enfermedad crónica descom-

pensada o en estadio terminal. Se realizó estudio para determinación de anticuerpos contra el HTLV-I, a través de un sistema DAVIH HTLH-I, que identifica anticuerpos, mediante ELISA Heterogéneo Indirecto y que son interpretadas como reactivas, si su densidad óptica es igual o mayor al valor límite, o no reactivas si es menor al valor límite, donde $n = \text{media de los controles negativos} \cdot VL: 0.5 (n) + 0.300$.

Las muestras inicialmente reactivas fueron repetidas y se les realizó una prueba suplementaria (la inmunoelectrotransferencia o Western blot) para confirmar la presencia de anticuerpos dirigidos a cada una de las proteínas antigénicas del virus.

Se les realizó además estudio de barrera hematoencefálica y determinación de IgG, por el método de inmunodifusión radial, determinándose el Índice de Albúmina y el índice de Link y col. respectivamente.

Los resultados de este estudio se procesaron a través del método estadístico t de student, coeficiente de correlación de Person y la prueba de Kruskal-Wallis para más de dos muestras o grupos.

RESULTADOS

Anticuerpos Anti-HTL V-I:

De los 10 pacientes estudiados, sólo 1 (10%) presentó positividad en el suero para el Ac. contra el virus linfotrópico de células T humanas; al realizarse el Western Blot, este fue indeterminado, el antígeno encontrado fue la p19 (proteína codificada por el gen gag, y específicamente relacionada con la matriz viral). En el LCR todos los estudios fueron negativos.

Estudios Inmunológicos del LCR:

De los 10 pacientes estudiados, 3 (30%), presentan ruptura de BHE, y 5 de ellos (50%) presentaron síntesis intratecal de inmunoglobulinas, a pesar de que sólo uno de ellos estaba en exacerbación de la enfermedad, no existiendo correlación entre las variables inmunológicas estudiadas y el estado clínico de los pacientes, según la escala de incapacidad funcional. Al comparar las medias de las variables inmunológicas y el estado clínico de los pacientes por grupos de edad, observamos que no existen diferencias significativas entre éstos, excepto en el estudio de BEH en el grupo de 40-49 años, con respecto a los demás grupos, para una ($p < 0.01$).

DISCUSIÓN

No podemos afirmar por los resultados expuestos en este estudio, que exista una relación directa entre el onco-retrovirus HTLV-I y la EM, pues sólo una paciente presentó reactividad en el suero para una de las proteínas virales, y no en el LCR, lo que no es significativo estadísticamente. En el estudio

para determinación antigénica del mismo, sólo se detecta una proteína de la matriz, lo cual no es concluyente. Tampoco relacionamos que la presencia de anticuerpos para este virus pueda influir en el grado de deterioro clínico-neurológico (paciente No. 2, que es la de mayores secuelas neurológicas y peor estado funcional cuando se le aplicó la escala de valoración funcional), ya que pueden estar influyendo otras variables como la forma clínica de progresión primaria de la enfermedad, con más de 10 años de evolución de la misma, las complicaciones asociadas (espasticidad severa, encamamiento prolongado, infecciones respiratorias y urinarias frecuentes), por lo que sería necesario aumentar el número de casos, si tenemos en consideración que los estudios de seroprevalencia en Cuba para este virus tienen un índice de seropositividad de 0.037%³⁶, por lo que incluso, pudiera tratarse de un portador asintomático del mismo. No obstante, se conoce de la respuesta inmune humoral a antígenos varios de este virus, fundamentalmente contra la proteína gag (p15, p24, p19, que son las principales inmunogénicas y responsables de la aparición temprana de anticuerpos. Algunas series han reportado picos sanguíneos de IgG para HTLV-I durante las recaídas clínicas de los pacientes.

En el caso de nuestra paciente, la cual tiene niveles de IgG en suero elevados, así como anticuerpos contra la p19, con ausencia de éstos en LCR, y así como ausencia de infección para otros virus o para bacterias, descartándose la posibilidad de estancias en áreas endémicas; y teniendo como referencia la muy baja frecuencia del virus en la población cubana, así como la baja incidencia de la PET; no ha recibido transfusiones de sangre, y aunque existe posibilidad de transmisión por la vía sexual, la fuente probable de antigenicidad y reactividad a dicha proteína puede estar relacionada con la presencia de retrovirus endógenos, que bajo determinadas condiciones donde los provirus son capaces de replicarse en la célula huésped, pueden expresarse a bajos niveles y causar infección, expresando anticuerpos humorales a dichos antígenos, los cuales frecuentemente se han relacionado con este tipo de reacción inmunológica en pacientes con EM^{37,39}.

Se ha demostrado que la citotoxicidad celular contra las células nerviosas infectadas por el HTLV-I, es el principal mecanismo de daño de oligodendrocitos, células microgliales y astrocitos; posiblemente a través de neurotoxicidad directa o mediados por citoquinas⁴⁰. Se ha estudiado la secuencia de

nucleótidos del virus y se ha observado un cambio de ésta, que ha producido mutantes defectivas en los genes tax y rex, en pacientes con mielopatía asociada al HTLV-I, no en portadores asintomáticos del virus, lo que pudiera relacionarse tanto con la transactivación de varios genes celulares como con el inicio de la replicación viral, y de esta forma contribuir al daño neural^{41,42}, pudiendo guardar hipotéticamente alguna relación con el grado de deterioro presentado en este caso.

La falta de correlación entre las variables en estudio (ruptura de BHE, síntesis intratecal de inmunoglobulinas, y el estado clínico de los pacientes) puede ser debido posiblemente, en primer lugar a que los enfermos presentaban distintas formas clínicas evolutivas y en segundo lugar pueden haber influido los diferentes tratamientos recibidos por los pacientes (Corticoides, Interferones, Timosina, Inmunosupresores), en dependencia de la sintomatología presentada, los cuales modifican la respuesta inmune del paciente. Al comparar estas variables por grupos de edades, se encuentra que existe una correlación con la presencia de ruptura de la BHE y el grupo de edad de 40-49 años, donde se encuentran 3 de los 10 pacientes estudiados y aunque pudiera estar en relación con el climaterio y los trastornos hormonales en esta etapa de la vida, posiblemente se trate de un fenómeno casual e influenciado por el pequeño número de casos de la muestra.

CONCLUSIONES

1. La presencia de anticuerpos contra el HTLV-I en pacientes con Esclerosis Múltiple no es un fenómeno común en nuestro estudio, pero su existencia en una paciente, la cual presenta severo deterioro neurológico, pudiera relacionarse con peor evolución de la enfermedad.

2. No existe correlación entre los estudios inmunológicos del LCR en pacientes con EM (síntesis intratecal de inmunoglobulinas y ruptura de la barrera hematoencefálica) y el grado de discapacidad de los enfermos.

RECOMENDACIONES

Continuar estudiando la presencia de anticuerpos para el HTLV-I así como de otros virus en pacientes con Esclerosis Múltiple, en una muestra mayor de pacientes y controles para confirmar si existe alguna relación etiopatogénica entre el virus y la enfermedad y si su presencia se relaciona con una peor evolución clínica.

Tabla I. Características generales y clínicas del grupo estudiado.

Paciente	Edad	Sexo	Raza	T. ev (a). Kurtzke	F. evolut.	Secuela neurológ.	Esc.
1	52	F	B	10	PS	M,S,C,PC,E,PP,NP	8.5
2	34	F	B	11	PP	M,S,C,PC,E,NP,PP	9.5
3	33	F	N	4	ER	M,S,C	4.5
4	46	F	B	11	PE	M,C,S,PC,E,PP	8
5	48	M	B	14	ER	M,S,C,E,PC	7.5
6	26	F	B	4	ER	PC,S,E,M	3.5
7	37	F	M	3	ER	C,N,E,PC	5.5
8	37	F	M	9	PS	M,E,PC,S	6.5
9	50	F	B	6	PS	M,C,PP,PC,NP	7.5
10	40	F	B	14	PS	M,PC,E	6.5

M (defecto Motor), S (alt. Sensitivas), C (alt. Cerebelosas), PC (alt. Pares Craneales), E (alt. Esfinterianas), PP (alt. Psicopatológicas), NP (alt. Neuropsicológicas).

Tabla II. Anticuerpos para el HTLV-I en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Paciente	Ac. HTLV-I (suero)	Ac. HTLV-I (LCR)	VR
1	0.131	0.070	0.387
2	0.536*	0.073	0.387
3	0.131	0.079	0.387
4	0.109	0.145	0.382
5	0.095	0.104	0.382
6	0.076	0.078	0.348
7	0.064	0.061	0.348
8	0.154	0.061	0.348
9	0.064	0.143	0.348
10	0.057	0.087	0.348

REFERENCIAS

- Tolosa SE, Rosich PA. Enfermedades desmielinizantes en: *Medicina Interna*. Farreras-Rozman, eds. 13th Ed (CD-ROM). Mosby/Doyma. 1482-90. 1996.
- Weinshenker BG. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiol* 1996; 14 (2):291-308.
- Sadovnick AD, Armstrong H, Rice PA, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993; 33:281-5.
- Hauser SL, Goodking DE. Multiple Sclerosis and other Demyelinating Diseases. In Harrison'Principles of Internal Medicine. Fauci et al. Eds. 14 th ed. Mc Grow-Hill (ed). 1998; 2409-17.
- Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for Multiple Sclerosis as an Infections. *Clinical Microbiol Rev* 1993; 6 (4): 382-427.
- Mokhtarian F, Zhang Z, Shi Y, González E, Sobel RA. Molecular mimicry between a viral peptide and myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide induce autoimmune demyelinating disease in mice. *J Neuroimmunol* 1999 mar; 95 (1-2):43-54.
- Tsunoda I, Fujinami RS. Theiler' Murine Encephalomyelitis Virus. R Ahmed and I. Chen.1999; 517-36.
- Kurtzke JF. Epidemiology of Multiple Sclerosis In: Multiple Sclerosis, JF Hollpike, CWM Adams and WW Tourtellotte (eds). Chapman and Hall, London;1983:47-96.
- Gauder JP, Hashimoto L, Sadovnick AD, Ebers GC. Is sporadic Multiple Sclerosis Caused by an infection of adolescence and early adulthood? A case-control study of birth order position. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:19-21.
- Sarchielli P, Traquattrini A, Usai F, et al. Role of viruses in the Etiopathogenesis of Multiple sclerosis. *Acta Neurol* 1993;15 (5):363-76.
- Albrigh AV et al. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neuro cell oligodendrocytes and microglia. *J neurovirol* 1998 oct; 4 (5):486-94.
- Enbom M. Human Herpesvirus-6 in the pathogenesis of multiple sclerosis. *APMIS* 2001 Jun; 109(6):401-11.
- Mayne M, Krishnan J, Mets L, et al. Infrequent detections of human herpesvirus 6 NA in peripheral blood mononuclear cell from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;44 (3):391-4.
- Golbert SH, Albrigh AV, Lisak RP, González-Scarano F. Polymerase chain reaction analysis of the sero and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999; 5(2):134-9.
- Nielsen L, Larsen AM, Munk M, Vestergaard BF. Human herpesvirus-6 immuno-Globulin G antibodies in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1997;169:76-8.
- Munch M, Hvas J, Chirtensen T, et al. The implications of Epstein-Barr virus in Multiple sclerosis, a review. *Acta Neurol Scand-Suppl.* 1997; 169:59-64.
- Munch M, Hvas J, Chirtensen T, et al. A single subtype of Epstein-Barr virus in members of multiple sclerosis clusters. *Acta Neurol Scand.* 1998; 98(6):395-9.
- Ito M. Seroepidemiology of Inoue-Melnick virus in the general population of Buffalo, N.Y. *J-Med-Virol* 1995;47(1):83-6.
- Melnick JL, Wang SS, Siedel E, et al. Characterization of Inoue Melnick Virus. Which is frequently isolated from cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other

- chronic diseases of the Central Nervous System. *J Virol* 1984;52(3):739-44.
20. Ito M, Nishibe Y, Hove YK. Isolated of Inoue Melnick virus from cerebrospinal fluid of patients with epidemic neuropathy in Cuba. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:520-22.
 21. Mas PL, Guzman MG, Sarmiento L, et al. Mecanismo de participación de los Enterovirus en la Neuropatía epidémica. Hipótesis fisiopatológicas. *Rev Cub Med trop* 1997;49(3):186-95.
 22. Berger M, Kopp N, Vital C, Redl B, Aymard M, Lena B. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. *Neurology* 2000; 54:20.
 23. Souberbielle BE, Kemp G, Russell WC. Viral homologies with myelin basic protein (letter). *Immunol Today* 1991;12:464-5.
 24. Wucherpfenning KW et al. T cell recognition of myelin basic protein (MBP) in multiple sclerosis patients. *Immunol Today* 1991;12:277-82.
 25. Martyn CN. Infection in childhood and neurological diseases in adult life. *Br. Med Bull* 1997; 53 (1):24-39.
 26. Rasmussen HB, Lucotte G, Clausen J. Endogenous retroviruses and multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000 May; 6 Suppl 2: S80-4.
 27. Clausen J. Expression of endogenous retroviruses in blood mononuclear cell and Brain tissue from multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand-Suppl.* 1997;169 (38-44).
 28. Rasmussen HB, Clausen J. Possible involvement of endogenous retroviruses in the Development of autoimmune disorders, specially multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand-Suppl.* 1997; 169:32-7.
 29. Alliel PM, Perin JP, Belliveau J, Pierig R, et al. Endogenous retroviral sequences analogous to that of the new retroviral MSRV associated with multiple sclerosis. *CR Acad Sci III* 1998; 321 (6): 695-9.
 30. Alliel PM, Perin JP, Pierig R, Rieger F. An endogenous retrovirus with nucleic acid sequences similar to those of the multiple sclerosis associated retrovirus at the human T-cell receptor alpha, delta gene locus. *Cell Mol Biol* 1998; 44 (6): 927-31.
 31. Perron H. [MSRV retrovirus and gliotoxin protein potential biological markers in Multiple sclerosis]? *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56(4):427-38.
 32. Christensen T, Dissing P, Riemann H, Hansen HJ, Moller-Larsen A. Expression of sequence variants of endogenous retrovirus RGH in particle from in multiple sclerosis. *The Lancet* 1998, 352:1033.
 33. Sriram S, Metcchell W, Stratton C. Multiple Sclerosis associated with Chlamydia pneumoneae infection of the CNS. *Neurology*, 1998; 50:571-2.
 34. Koskiniemi M, Genacy M, Salonen O, et al. Chlamydia pneumoneae associated with CNS infection. *Eur j Neurol* 1996; 36:160-3.
 35. Froussard P. Is new human retrovirus or mycoplasma virion? *Mult Scler* 1995; 1(2):88-94.
 36. Luvian AL, Diaz HM, Silva E, Pérez MT, Cruz O, et al. Sero-prevalencia de la infección por HTLV I en diferentes grupos de riesgo estudiados en Cuba. *Rev Cubana Med* 1998; 37(4):199-204.
 37. Fauci A, Longo DL, eds. *The Human Retroviruses In: Harrison' Principles of Internal Medicine.* 14th. Mc Graw-Hill (ed). 1998.1105-11.
 38. Banki K, Maceda J, Hurley E, et al. Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)- related endogenous sequence, HRES-1, encodes 1^a 28-kDa protein: a possible autoantigen for HTLV-I gag-reactive antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1939-1943.
 39. Monteyne P, Bureau JF, Brahic M. Viruses and multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 1998,11:287-291.
 40. Johnston JB, Silva C, Holden J, Warren KG, Clark AW, Power C. Monocyte activation and differentiation augment human endogenous retrovirus expression: implications for inflammatory brain diseases. *Ann Neurol.* 2001 Oct;50(4):429-30.
 41. Kira J, Koyanagi Y, Yamada T, et al. Sequence Heterogeneity of HTLV-I proviral DNA in the Central Nervous System of Patients with HTLV-I associates Myelopathy. *Ann Neurolo* 1994;36:149-156.
 42. Hollsberg P. Pathogenesis of chronic progressive myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Acta-Neurol-Scand-Suppl.* 1997;169:86-93.

