

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: BIOL. ANA CLAUDIA PERÓN

“INTERACCIONES ENTRE EL VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV) Y SU HOSPEDADOR SUSCEPTIBLE (PVHTLV): UNA MIRADA DESDE LA TEORÍA DE LA COMPLEJIDAD”

PROFESOR INVITADO: Diego Domínguez

Bioquímico esp. en Banco de Sangre e Inmunohematología -AAHITC

Doctorando en Ciencias de la Salud -UHIBA

Centro Regional de Hemoterapia- Hospital Zonal Caleta Olivia

Mail: diego-a-dominguez@hotmail.com

Introducción:

Los virus linfotrópicos de células T humanas tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) se tamizan en bancos de sangre debido a su riesgo de transmisión transfusional. Cuando los resultados son indeterminados, falsos reactivos o no confirmados, los profesionales deben descartar preventivamente los hemocomponentes y orientar al donante para consultar especialistas, lo que asegura la seguridad transfusional, pero implica pérdida de recursos y preocupación en los donantes. En cuanto al tratamiento de pacientes, no existen medicamentos específicos para HTLV; las indicaciones médicas se basan en guías clínicas consensuadas por expertos y se ajustan según la sintomatología de cada caso. (1,2).

Las técnicas de tamizaje para HTLV-1/2 presentan alta sensibilidad (100 %) y especificidad cercana al 96 %, aunque no alcanzan efectividad absoluta (3). Se han desarrollado múltiples pruebas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como son la PCR en tiempo real (rtPCR, real time PCR, su sigla en inglés); PCR cuantitativa (qPCR, quantitative PCR, su sigla en inglés); PCR anidada (nPCR, nested PCR, su sigla en inglés), pero aún no existe un método diagnóstico único recomendado (4).

HTLV-1, descubierto en 1980, y HTLV-2, aislado en 1982, se transmiten por vía sexual, vertical, parenteral y por trasplante (5). HTLV-1 es endémico en regiones de Japón, Irán, Jamaica, África Occidental y Sudamérica (6,7), con unos 20 millones de infectados, y se asocia a Leucemia/ Linfoma asociado a células T del adulto (ATLL), Mielopatía asociada al HTLV/ Parestesia Espástica Tropical (HAM/TSP) y otras patologías inflamatorias (8,9). Aproximadamente un 5 % de los infectados desarrolla estas enfermedades, con mayor riesgo en transmisión por transfusión o trasplante de órganos (10).

HTLV-2 es endémico en pueblos originarios de Sudamérica y tribus africanas, sin asociación clara a enfermedades específicas (11). En Argentina, HTLV-1 es endémico en el Noroeste (3 %) y HTLV-2 en Formosa y Chaco (3–15 %) (12, 13), con baja prevalencia en el resto del país, aunque más elevada en poblaciones de riesgo (14,15).

El diagnóstico combina pruebas de tamizaje enzimoimmunoensayo (ELISA) quimioluminiscencia (CMIA), electroquimioluminiscencia (ECLIA) con pruebas confirmatorias serológicas como el Western Blot (WB) o el Inmunoensayo en Línea (LIA) o moleculares (PCR), pero persisten resultados indeterminados o falsos positivos por reactividad cruzada o seroconversión (16). Para estos casos se proponen algoritmos de reingreso de donantes inicialmente reactivos pero negativos en pruebas complementarias (17).

El estudio de la interacción entre el virus HTLV y las personas portadoras (PVHTLV) sigue siendo un desafío para la ciencia y la práctica clínica, ya que aún no se dispone de pruebas diagnósticas “Gold estándar” ni de terapias específicas. La teoría de la complejidad ofrece un marco útil para comprender esta relación, al considerar que se trata de un sistema dinámico y no lineal donde intervienen múltiples factores biológicos, moleculares y sociales (18,19). Sus atributos —complejidad, emergencia, autoorganización y fractalidad— permiten explicar fenómenos como la variabilidad clínica, la respuesta inmune y la heterogeneidad de resultados entre individuos y poblaciones (20,21). Este enfoque integrador busca aportar nuevas perspectivas para enfrentar los desafíos diagnósticos, terapéuticos y epidemiológicos asociados al HTLV.

Propiedades de los Sistemas complejos: interacción HTLV–PVHTLV

Un sistema complejo está compuesto por múltiples partes interconectadas cuyos vínculos generan información adicional que no es directamente visible para el observador. Como resultado de las interacciones entre los elementos, surgen propiedades nuevas que no pueden explicarse a partir de las características aisladas de cada componente. Estas propiedades se denominan **propiedades emergentes**.

Los sistemas complejos se caracterizan por su capacidad de **adaptación al medio** y por la **autoorganización**. En el caso del cerebro humano, por ejemplo, las neuronas pueden modificar sus conexiones en función de la experiencia, lo que permite que el sistema evolucione continuamente, aprenda y se reorganice sin necesidad de una dirección central. La conciencia es un ejemplo de propiedad emergente: surge de la interacción compleja entre las neuronas y no puede reducirse a la suma de sus partes. De manera similar, en la interacción virus–hospedador, la respuesta clínica no puede explicarse únicamente por las propiedades del virus o del sistema inmune de forma aislada, sino por la dinámica de su relación.

Se dice que un fenómeno es emergente cuando las herramientas analíticas tradicionales no logran explicar el comportamiento del sistema. Por esta razón, los sistemas complejos son difíciles de analizar y requieren enfoques integradores que consideren la dinámica de sus interacciones. En el caso del HTLV, la emergencia se manifiesta en la variabilidad clínica: algunos portadores permanecen asintomáticos, mientras que otros desarrollan patologías graves como ATLL o HAM/TSP, sin que exista un marcador único que lo prediga.

Además, los sistemas complejos están formados por **elementos simples** que, al interactuar, generan comportamientos de gran complejidad. En un modelo de sistema

interactivo, las decisiones pequeñas pueden estar estrictamente reguladas, pero la combinación de esas decisiones condiciona la expresión global del sistema, que puede variar hasta el infinito. Estos elementos básicos —los *building blocks*, como las células inmunes y las proteínas virales— aseguran que lo micro funcione con precisión, mientras que lo macro se mantiene flexible para permitir una adaptación total al medio. Esta combinación de estabilidad y flexibilidad es lo que garantiza la supervivencia del sistema y explica la capacidad del HTLV de persistir en el hospedador durante décadas.

En conjunto, la teoría de la complejidad aplicada al sistema HTLV–PVHTLV permite comprender cómo la interacción entre elementos simples (virus, células, mediadores inmunes) genera propiedades emergentes que condicionan la evolución clínica. Este marco conceptual ofrece una base sólida para interpretar la heterogeneidad diagnóstica y epidemiológica, y para diseñar estrategias médicas y de salud pública más adaptativas.

La autoorganización, describe la capacidad de los sistemas para adaptarse y reorganizarse sin necesidad de un control central. A través de este proceso, los componentes responden a estímulos internos y externos, ajustando sus interacciones para mantener la estabilidad y, al mismo tiempo, permitir la evolución y el aprendizaje.

La **fractalidad** es también un rasgo distintivo de la complejidad. Se refiere a la repetición de patrones en distintas escalas de organización, desde lo molecular hasta lo poblacional. Este principio permite reconocer estructuras similares en diferentes niveles y explica cómo los sistemas logran mantener coherencia y funcionalidad a pesar de su diversidad interna.

En la interacción entre el virus HTLV y las personas portadoras (PVHTLV) como sistema complejo podemos describir estas propiedades:

1. **Autoorganización:** Tanto el virus como el hospedador se adaptan al medio. En el caso de la persona, influyen factores como la vía de transmisión, el sistema inmune y el sistema nervioso. En el virus, cuentan su tipo (HTLV-1 o HTLV-2), virulencia y genotipo. Los factores epigenéticos también juegan un papel clave en esta adaptación (22,23).
2. **Propiedades emergentes:** Surgen fenómenos impredecibles, como quién desarrollará enfermedad y quién permanecerá solo como portador. Esto depende de las características genéticas e inmunes del hospedador y de las propiedades del virus al invadir las células (24,25)
3. **Elementos simples que generan complejidad:** El virus está formado por proteínas y estructuras que contienen su genoma. El hospedador aporta células inmunes y mediadores químicos. Al interactuar, estos elementos simples producen respuestas complejas que afectan al sistema inmune, al sistema nervioso y a distintos órganos.

En conjunto, esta visión explica por qué la infección por HTLV produce resultados tan variados y difíciles de predecir entre diferentes personas.

Características del sistema complejo HTLV-PVHTLV

La interacción entre el virus HTLV y las personas portadoras (PVHTLV) puede entenderse como un **sistema complejo** con varias características:

- **Gran número de elementos:** Tanto el virus como el hospedador presentan estructuras repetidas en distintas escalas (Fractalidad) (26). En el hospedador, esto se refleja en células inmunes, anticuerpos y órganos; en el virus, en su genoma y mecanismos de replicación.

- **Interacciones dinámicas:** El virus depende de la maquinaria celular para replicarse, generando mutaciones y variantes que influyen en la evolución clínica. El sistema inmune puede contener la infección, adaptarse o descontrolarse, determinando si el individuo permanece portador o desarrolla enfermedad.
- **Interacciones penetrantes:** La respuesta inmune involucra múltiples células y mediadores que afectan también sistemas como el endocrino, nervioso y cardiovascular, produciendo síntomas diversos (fatiga, fiebre, complicaciones neurológicas).
- **Interacciones recursivas:** Los circuitos de retroalimentación entre virus y hospedador definen si se mantiene el estado de portador o se progresa hacia patologías, aunque los mecanismos aún son poco conocidos.
- **Sistema abierto:** La interacción está influida por el ambiente y factores epigenéticos, como la metilación del ADN, modificación de Histonas, microARN, que pueden modificar la susceptibilidad a la infección y explicar la heterogeneidad clínica (27).
La integración proviral del HTLV-1 en el genoma humano no es un proceso aleatorio, sino que se encuentra modulada por *factores epigenéticos* que condicionan la expresión viral y la evolución clínica de los portadores. Estudios recientes han demostrado que las modificaciones de histonas (H3K4me3, H3K9Ac, H3K27Ac) son altamente dinámicas y se correlacionan con la activación de la proteína viral Tax, mostrando cambios rápidos y reversibles durante la transcripción espontánea. Asimismo, el patrón de metilación del ADN en el provirus es heterogéneo: mientras gran parte del genoma viral permanece metilado, regiones específicas como pX y 3'LTR se mantienen hipometiladas, favoreciendo la expresión de genes regulatorios

como Tax (trans-activador) y HBZ (Factor bZIP del HTLV-1). Este comportamiento explica la asimetría transcripcional observada en portadores, donde la cadena positiva se expresa de manera intermitente y la negativa de forma más constante. La proteína arquitectónica CTCF, aunque se une al provirus en la región pX, no parece modificar de manera significativa la transcripción viral ni las marcas epigenéticas, lo que sugiere que el HTLV-1 mantiene un patrón epigenético intrínseco independiente del sitio de inserción.

Estos hallazgos refuerzan la idea de que la variabilidad clínica en PVHTLV se explica por la interacción entre integración proviral y regulación epigenética. *La metilación diferencial, las modificaciones de histonas y la expresión asimétrica de Tax y HBZ constituyen mecanismos clave que determinan si un portador permanece asintomático o progresa hacia patologías como ATLL o HAM/TSP.*

Estos hallazgos refuerzan la idea de que la variabilidad clínica en PVHTLV se explica por la interacción entre integración proviral y regulación epigenética. La metilación diferencial, las modificaciones de histonas y la expresión asimétrica de Tax y HBZ constituyen mecanismos clave que determinan si un portador permanece asintomático o progresa hacia patologías como ATLL o HAM/TSP (28). Estudios adicionales han demostrado que el HTLV-1 activa vías epigenéticas que favorecen la transformación celular (29), que existen alteraciones epigenéticas con potencial terapéutico en ATL, y que la regulación epigenética explica la persistencia viral y su impacto patogénico (30).

- **Equilibrio dinámico:** El sistema oscila entre orden y desorden. En portadores suele predominar baja entropía, pero aumenta en casos de enfermedad asociada.

- **Historicidad:** La evolución depende de la historia personal, experiencias y conductas del hospedador, lo que explica respuestas distintas a las mismas indicaciones médicas.
- **No linealidad:** La no linealidad constituye un rasgo fundamental de los sistemas complejos, en los cuales las relaciones entre los componentes no siguen una proporción directa de causa–efecto. En este contexto, pequeñas variaciones pueden generar respuestas amplificadas o atenuadas, lo que confiere flexibilidad, resiliencia y capacidad de adaptación frente a estímulos internos y externos. Esta dinámica es indispensable para el funcionamiento normal de los sistemas biológicos, ya que permite mantener la homeostasis y explorar múltiples trayectorias posibles de respuesta. La pérdida de no linealidad se asocia con procesos de envejecimiento y con la aparición de enfermedades, en los que los sistemas tienden a comportarse de manera más rígida y predecible. En el envejecimiento, se observa una reducción de la variabilidad fisiológica —por ejemplo, en la dinámica de la frecuencia cardíaca o en la respuesta inmunológica—, lo que refleja una menor capacidad de adaptación. De manera análoga, en diversas patologías se produce un colapso de la complejidad interna: la actividad neuronal se vuelve más estereotipada en enfermedades neurodegenerativas, y las respuestas inmunológicas se tornan menos moduladas en procesos crónicos.

En el caso de la infección por HTLV-1, la pérdida de no linealidad puede observarse en la transición desde el estado de portador asintomático hacia la enfermedad clínica. Mientras que en los individuos asintomáticos la respuesta inmunológica conserva cierto grado de variabilidad y capacidad de adaptación, en la progresión

hacia patologías como la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) o la mielopatía asociada a HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), el sistema inmunológico se comporta de manera más rígida y menos flexible. Este cambio refleja una disminución de la complejidad funcional, que limita la capacidad de respuesta y favorece la vulnerabilidad del sistema frente a la persistencia viral y la disfunción inmunológica.

- **Información local:** Las respuestas dependen de señales locales del sistema inmune y nervioso, lo que explica por qué algunos portadores desarrollan patologías y otros permanecen asintomáticos.

En conjunto, este marco permite comprender la variabilidad clínica del HTLV y la necesidad de estrategias médicas personalizadas, incluyendo hábitos saludables y controles periódicos para evaluar la evolución de cada paciente.

Herramientas tecnológicas para evaluar la complejidad

La interacción HTLV- PVHTLV debe analizarse como un sistema complejo, lo que exige superar los enfoques simples de causa–efecto y adoptar una visión sistémica. Para ello se utilizan distintas herramientas:

- Modelos de redes booleanas: permiten estudiar procesos dinámicos en la regulación genética y señalización celular (22).
- Diagramas causales, de stock y de flujo: ayudan a visualizar cómo evoluciona el sistema en el tiempo y comprender su dinámica (17,19).

- **Análisis multifractal:** muestra que la integración del HTLV en la cromatina sigue patrones específicos, no aleatorios, en regiones inestables cercanas al equilibrio (24,25).
- **Modelos de vigilancia y aprendizaje automático:** útiles para reducir falsos positivos, detectar diagnósticos tardíos o ausentes y mejorar la vigilancia epidemiológica (26,27).

En conjunto, estas herramientas tecnológicas ofrecen enfoques más precisos para entender la complejidad de la interacción HTLV-PVHTLV y apoyar mejores decisiones en salud pública.

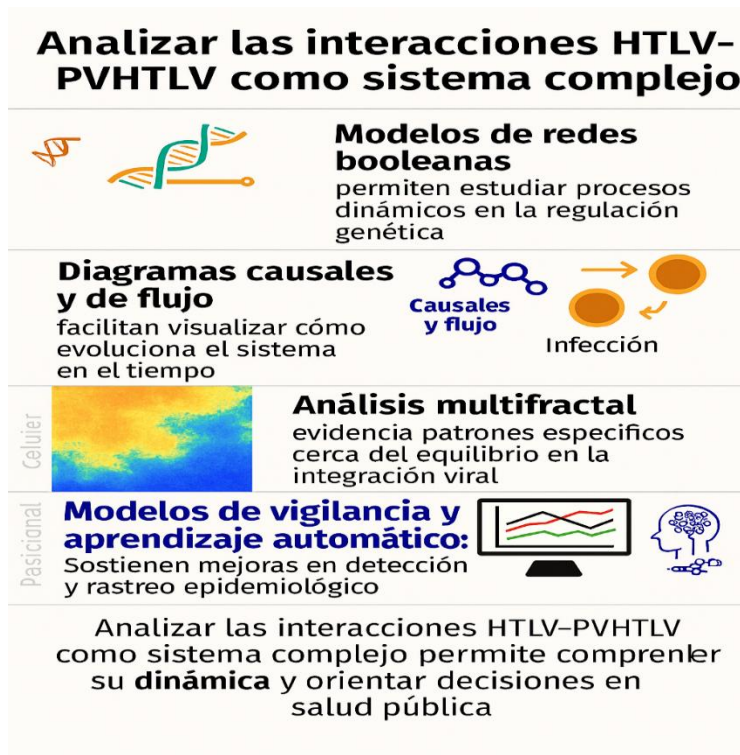


Gráfico 1: herramientas tecnológicas para evaluar complejidad.

Elemento	Descripción	Ejemplos / Implicaciones
HTLV-1	Retrovirus con capacidad de integración proviral en el genoma humano.	Transmisión sexual, vertical, parenteral y por trasplante. Asociado a ATLL, HAM/TSP y otras patologías inflamatorias.
HTLV-2	Retrovirus endémico en pueblos originarios y tribus africanas.	Transmisión similar a HTLV-1, pero sin asociación clara a patologías específicas.
Hospedador (PVHTLV)	Persona portadora susceptible, con variabilidad genética, inmunológica y epigenética.	Diferencias en respuesta inmune, progresión clínica y susceptibilidad a enfermedad.
Factores epigenéticos	Modulan la integración proviral y la expresión génica.	Patrones de integración en cromatina inestable; variabilidad clínica entre portadores.
Factores inmunológicos	Respuesta del sistema inmune frente al virus.	Contención de la infección, inflamación crónica, progresión hacia enfermedad neurológica (principalmente en HTLV-1).
Factores ambientales	Condiciones sociales, culturales y de salud pública que influyen en la interacción.	Riesgo transfusional, transmisión vertical, acceso a diagnóstico y tratamiento.

Elemento	Descripción	Ejemplos / Implicaciones
Propiedades de complejidad	Atributos que explican la dinámica del sistema.	<ul style="list-style-type: none"> - Emergencia: aparición de enfermedad en algunos portadores. - Autoorganización: adaptación virus–hospedador. - Fractalidad: patrones repetidos en distintas escalas. - Retroalimentación: circuitos que definen progresión o latencia.
Implicaciones prácticas	Aplicaciones del modelo en salud.	Diagnóstico más robusto, tamizaje transfusional optimizado, manejo clínico personalizado, vigilancia epidemiológica avanzada, políticas públicas integradoras.

Tabla 1. Modelo conceptual de la interacción entre HTLV - 1/2 y su hospedador susceptible (PVHTLV) como sistema complejo. Se incluyen factores epigenéticos, inmunológicos y ambientales como moduladores, y se destacan las propiedades de complejidad (emergencia, autoorganización, fractalidad y retroalimentación), junto con sus implicaciones prácticas en salud pública.

Conclusiones:

El análisis de la interacción entre el virus HTLV y la persona conviviente con HTLV (PVHTLV) desde la teoría de la complejidad, permite comprender mejor la heterogeneidad clínica, diagnóstica y epidemiológica que caracteriza a este retrovirus. La aplicación de este enfoque no solo aporta un marco conceptual integrador, sino que también abre la puerta a implicaciones prácticas relevantes:

- Diagnóstico: el reconocimiento de la complejidad del sistema HTLV–PVHTLV subraya la necesidad de algoritmos diagnósticos más robustos, capaces de reducir falsos positivos y resultados indeterminados, por lo tanto, la Implementación de algoritmos de reingreso reducirá el descarte innecesario con la mejora del tamizaje transfusional.
- Manejo clínico: la comprensión de la variabilidad epigenética y de las propiedades emergentes del sistema, permite avanzar hacia estrategias personalizadas de seguimiento y tratamiento.
- Vigilancia epidemiológica: el uso de herramientas basadas en complejidad y aprendizaje automático puede mejorar la detección temprana y la calidad de los sistemas de salud.
- Políticas públicas: integrar el HTLV en planes nacionales de salud y en programas de formación profesional contribuirá a una respuesta más efectiva frente a este retrovirus.

Asimismo, por la novedad del enfoque, se sugieren líneas de investigación futuras que fortalezcan el campo:

- Estudios sobre patrones de integración proviral mediante análisis multifractal y epigenético. En este contexto, el análisis epigenético se convierte en una herramienta estratégica para diagnóstico al identificar patrones de activación viral asociados a resultados indeterminados; el manejo clínico, al comprender la heterogeneidad de síntomas y diseñar estrategias personalizadas e Investigación futura (explorar terapias génicas y moduladores epigenéticos que regulen la expresión proviral).
- Modelos predictivos de susceptibilidad basados en dinámica compleja y redes booleanas.
- Desarrollo de terapias génicas y vacunas que consideren la interacción no lineal virus–hospedador.

- Aplicación de inteligencia artificial y *machine learning* para vigilancia epidemiológica y reducción de diagnósticos tardíos.

En conjunto, estas perspectivas muestran que la teoría de la complejidad no solo es útil para explicar la interacción HTLV–PVHTLV, sino que constituye una herramienta estratégica para avanzar en diagnóstico, tratamiento y políticas de salud pública.

Bibliografía

1. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al. Management of HAM/TSP: systematic review and consensus-based recommendations. *Neurol Clin Pract.* 2020;00(00):1-8. doi:10.1212/CPJ.0000000000000832
2. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):677-87. doi:10.1200/JCO.18.00501
3. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. Geneva: WHO; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology.* 2005; 2:17. doi:10.1186/1742-4690-2-17
5. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012; 3:388.
6. Brites C, Grassi MF, Simões Quaresma JA, et al. Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: an overview. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(3):101594.
7. Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood.* 2011;117(10):3113-22. doi:10.1182/blood-2010-10-312926

8. Benencio P, Fraile González SA, Ducasa N, et al. HLA-B*35 as a new marker for susceptibility to HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in patients living in Argentina. *Retrovirology*. 2020; 17:29.
9. Futsch N, Mahieux R, Dutartre H. HTLV-1, the other pathogenic yet neglected human retrovirus: from transmission to therapeutic treatment. *Viruses*. 2017;10(1):1. doi:10.3390/v10010001
10. Stufano A, Jahantigh HR, Cagnazzo S, et al. Work-related HTLV-1 and HTLV-2 infection: a systematic review. *Viruses*. 2021;13(9):1753. doi:10.3390/v13091753
11. Biglione MM, Berini CA. Aportes sobre la infección por los virus linfotrópicos-T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. *ASEI*. 2013;21(81):84-94.
12. Berini CA, Delfino C, Torres O, et al. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sex Transm Infect*. 2013;89(4):333-5.
13. Pando MA, Berini C, Bibini M, et al. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female commercial sex workers in Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(2):233-8.
14. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. Geneva: WHO, 2020. Available from:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221>

15. Legrand N, McGregor S, Bull R, Bajis S, Valencia BM, Ronnachit A, et al. Clinical and public health implications of HTLV-1 infection. Clin Microbiol Rev. 2022;35(2):e00078-21. doi:10.1128/cmr.00078-21
16. Williams EF, Jarreau PC, Zitzmann MB, Pitocco C. Transfusion-transmitted diseases. In: Harmening DM, editor. Modern blood banking & transfusion practices. 6th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2012. p. 413.
17. Kiekens A, Dierckx de Casterlé B, Vandamme AM. Qualitative systems mapping for complex public health problems: a practical guide. PLoS One. 2022;17(2): e0264463. doi: 10.1371/journal.pone.0264463
18. Llamazares AM. Del reloj a la flor de loto: crisis contemporánea y cambio de paradigmas. Santiago: Del Nuevo Extremo; 2013. Available from: <http://hdl.handle.net/11336/116904>
19. Nardi MA, Arceo D, Ladenheim R. Análisis del sistema de residencias argentino desde el paradigma de las ciencias de la complejidad. Rev Fac Cienc Med Cordoba. 2023;80(2):163-7. doi:10.31053/1853.0605.v80.n2.39843
20. The state of systems genetics in 2017. Cell Syst. 2017;4(1):7-15. doi:10.1016/j.cels.2017.01.005
21. Báez JD, et al. Enfermedad coronaria: nuevo enfoque para un viejo problema. Rev Fed Arg Cardiol. 2022;51(4):143-6.

22. Kadelka C, Butrie TM, Hilton E, Kinseth J, Schmidt A, Serdarevic H. A meta-analysis of Boolean network models reveals design principles of gene regulatory networks. *Sci Adv.* 2024;10(2): eadj0822. doi:10.1126/sciadv. adj0822
23. Letafati A, Mozhgani HR, Marjani A, Amiri A, Siami Z, Mohammaditabar M, et al. Decoding dysregulated angiogenesis in HTLV-1 asymptomatic carriers compared to healthy individuals. *Med Oncol.* 2023;40:317. doi:10.1007/s12032-023-02177-5
24. Sturmborg J, West B. Fractals in physiology and medicine. In: Sturmborg J, West B, editors. *Handbook of systems and complexity in health*. New York: Springer; 2013. p. 229-45. doi:10.1007/978-1-4614-4998-0_11
25. Alzate Rincón L. Análisis bioinformático de los eventos fractales relacionados con fenómenos epigenéticos del genoma humano en la integración de los lentivirus. Cali: Universidad del Valle; 2014.

Available from: <https://hdl.handle.net/10893/15618>
26. Sturmborg JP, Picard M, Aron DC, Bennett JM, Bircher J, deHaven MJ, et al. Health and disease—emergent states resulting from adaptive social and biological network interactions. *Front Med.* 2019; 6:59. doi:10.3389/fmed.2019.00059
27. Reyes Nieva H, Zucker J, Tucker E, McLean J, DeLaurentis C, Gunaratne S, et al. Development of machine learning-based mpox surveillance models in a learning health system. *Sex Transm Infect.* 2025; sextrans-2024-056382. doi:10.1136/sextrans-2024-056382

28. Yamagishi M, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimar K. HTLV-1-mediated epigenetic pathway to adult T-cell leukemia–lymphoma. *Front Microbiol.* 2018; 9:1686. doi:10.3389/fmicb.2018.01686
29. Maeda Y, Matsuoka M. Epigenetic alterations and therapeutic implications in adult T-cell leukemia–lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(11):2281-2291. doi:10.1182/bloodadvances.2020001900
30. Bangham CRM, Ratner L. How epigenetic regulation shapes HTLV-1 persistence and pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):1452. doi:10.3390/ijms26031452