

Ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV-8) και ογκογένεση

Παπαρίζος Β.
Μουτζούκου Ε.
Κατοάμπας Α.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσ/μείο "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV-8) ή ερπητοϊός σχετιζόμενος με το σάρκωμα Kaposi (KSHV), είναι ένας γάμμα-2 ερπητοϊός και ο πλέον πρόσφατα ανακαλυφθείς ογκογόνος ιός. Ο HHV-8 εμπλέκεται στην παθογένεση του σαρκώματος Kaposi, του ημφώματος πρωτοπαθούς εξιδρώματος (primary effusion lymphoma) και της πολυεστιακής νόσου του Castleman.

Ο HHV-8 είναι σταθερά παρών στο σάρκωμα Kaposi και αποτελεί τεκμηριωμένα αιτιολογικό παράγοντα του νοσήματος. Εγκαθιστά θανάουσα κυρίως ροίμωξη στα περισσότερα νεοπλασματικά κύτταρα του σαρκώματος και στα β-ημφοκύτταρα του ημφώματος πρωτοπαθούς εξιδρώματος (ΛΠΕ). Ανήκει στην οικογένεια των γάμμα-ερπητοϊών, όπως και ο ιός Epstein-Barr, ο μόνος πλὴν του HHV-8 ανθρώπινος ερπητοϊός που σχετίζεται με καρκινογένεση. Το ιικό γονιδίωμα περιλαμβάνει πολλαπλές αλληλοουχίες (open reading frames, ORFs) που κωδικοποιούν ομόλογα κυτταρικών πρωτεϊνών σχετιζόμενα με διέγερση κυτταρικών μηχανισμών, ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, αναστολή της απόπτωσης και τροποποίηση της ανοσοολογικής απόκρισης. Ο HHV-8 διαθέτει κατά συνέπεια πλήρη γενετικό μηχανισμό ενός ογκογόνου ιού. Εν τούτοις, μικρή αναλογία των μολυνθέντων από τον ιό αναπτύσσει σάρκωμα Kaposi ή ημφώμα και μόνο μετά από μακρά ασυμπτωματική περίοδο. Συν-παράγοντες όπως η HIV ροίμωξη και η ιατρογενής ανοσοκαταστολή, αυξάνουν κατακόρυφα την πιθανότητα ανάπτυξης νεοπλασματος σε μολυνθέντες από HHV-8 ασθενείς.

Human Herpesvirus 8 (HHV-8) and Oncogenesis

Paparizos V.A., Moutzoukou H., Katsambas A.

Summary

Human herpesvirus type 8 (HHV-8) or Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV), is a gamma-2 herpesvirus and the most recently discovered human oncogenic virus. It is involved in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma (KS), primary effusion lymphoma and multicentric Castleman's disease. HHV-8 is found invariably in Kaposi's sarcoma, and compelling evidence suggests that it is an etiologic agent for this disease. It establishes a latent infection in most KS spindle (endothelial tumour) cells and in the neoplastic B cells of primary effusion lymphomas. HHV-8 belongs to the gamma-herpesvirus family, likewise Epstein-Barr virus, the only other known human herpesvirus associated with human cancers. The viral genome includes many open reading frames (ORFs) that encode homologs to cellular proteins involved in signal transduction, cell cycle regulation, inhibition of apoptosis and immune modulation. Therefore, it has the genetic equipment of an oncogenic virus. However, only a small proportion of infected people ever develop Kaposi's sarcoma or virus-induced lymphoma, and this occurs only after a long latency period. Cofactors such as HIV infection and iatrogenic immunosuppression dramatically increase the risk for developing a HHV-8-related malignancy in infected individuals.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • ερπητοϊός-B, KSHV, σάρκωμα Kaposi, ημφώμα, νόσος Castleman, ογκογένεση, ογκογόνος ιός.

KEY WORDS • HHV-8, KSHV, Kaposi, Primary Effusion Lymphoma, Castleman disease, oncogenesis, tumor virus.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο HHV-8 είναι το πλέον πρόσφατα αναγνωρισθέν μέλος της ομάδας των ανθρώπινων ερπητοϊών. Περισσότεροι από 100 ερπητοϊοί έχουν ταυτοποιηθεί, η πλειοψηφία των οποίων προσβάλλει θηλαστικά, αν και ερπετά, αμφίβια και ψάρια μολύνονται επίσης από αυτούς.

Είναι διπλής αλυσίδας DNA-ιοί με περίβλημα, μεγέθους 100-300 nm, και νουκλεοκαψίδιο σχήματος κανονικού εικοσάεδρου. Χαρακτηρίζονται από ειδικότητα για το είδος του ξενιστή, μολύνοντας διαφορετικό για κάθε ερπητοϊό φάσμα κυττάρων. Έχουν την ικανότητα να εγκαθιστούν λανθάνουσα λοίμωξη, που παραμένει εφ' όρου ζωής του ξενιστή. Η λανθάνουσα λοίμωξη εγκαθίσταται σε διαφορετική για κάθε ιό ομάδα κυττάρων, τα οποία αποτελούν μη επιτρεπτικό (non-permissive) ή ημι-επιτρεπτικό (semi-permissive) περιβάλλον για τον πολλαπλασιασμό του ιού. Σε άλλη ομάδα κυττάρων εγκαθίσταται παραγωγική (λυτική) λοίμωξη. Στα κύτταρα αυτά, τα οποία ονομάζονται επιτρεπτικά (permissive), ο ερπητοϊός πολλαπλασιάζεται λύνοντας τα και διασπείρεται περαιτέρω. Η λανθάνουσα λοίμωξη μπορεί υπό ειδικές προϋποθέσεις να μεταπέσει σε παραγωγική. Άλλοι ερπητοϊοί αναζωπυρώνονται μόνον σποραδικά, ενίοτε ανά εξαιρετικά μακροχρόνια διαστήματα (VZV), άλλοι δε πολύ συχνότερα (HSV). Η συχνότητα των αναζωπυρώσεων εξαρτάται από τον τύπο του ιού και την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.

Οι ερπητοϊοί κωδικοποιούν περισσότερες από 70 πρωτεΐνες. Οι κωδικοποιούμενες από τα αρχικά εκφραζόμενα γονίδια (immediately-early genes) έχουν κυρίως ρυθμιστικές δράσεις. Η δράση αυτών των πρωτεϊνών επιτρέπει την έκφραση της επόμενης ομάδας γονιδίων (early genes), τα περισσότερα εκ των ο-

ποίων εμπλέκονται στη διαδικασία μεταγραφής του ιικού DNA. Η μεταγραφή ακολουθείται από την έκφραση των "όψιμων" γονιδίων (late genes), τα περισσότερα των οποίων κωδικοποιούν δομικές ιικές πρωτεΐνες.¹

Ο HHV-8 είναι DNA ιός, που ανήκει στους ανθρώπινους ερπητοϊούς, αποτελώντας το 8ο μέλος της οικογένειας αυτής (Πίνακας 1). Κατατάσσεται στην υπο-ομάδα των γάμμα-ερπητοϊών, όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV) και στο γένος Rhadinovirus. Είναι ο μοναδικός ταυτοποιημένος άνθρωπος γ2-ερπητοϊός. Άλλοι γ2-ερπητοϊοί, όπως ο Herpesvirus Saimiri (HVS), ο Equine Herpesvirus 2, ο Rhesus monkey Rhadinovirus και ο mouse Herpesvirus 68, προσβάλλουν άλλα μέλη του ζωικού βασιλείου. Άλλοι γ-ερπητοϊοί έχουν ήδη συνδεθεί με νεοπλάσματα, όπως ο EBV στους ανθρώπους (Burkitt-λέμφωμα κλπ) και ο HVS σε ορισμένα πρωτεύοντα (Λευχαιμία T-κυττάρων).² Ο HHV-8 θεωρείται αρκετά παλιός άνθρωπος ερπητοϊός και περιλαμβάνει τουλάχιστον 4 μείζονες υπο-τύπους (A,B,C,D), που, κατά τους ερευνητές, αντανακλούν τις διαφορετικές μεταναστεύσεις των πληθυσμών κατά τα τελευταία 35.000-60.000 χρόνια.³ Όπως όλοι οι ερπητοϊοί, εγκαθιστά λανθάνουσα λοίμωξη, με τροπισμό προς τα επιθηλιακά κύτταρα και τα Β-λεμφοκύτταρα.

Η συμμετοχή του HHV-8 στη δημιουργία και την ανάπτυξη νεοπλασματικών εξεργασιών έχει τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα σε τρεις κλινικές οντότητες:⁴

Σάρκωμα Kaposi: Πριν την εμφάνιση και την εξάπλωση της επιδημίας του AIDS, το Kaposi ήταν σποραδική νόσος με προτίμηση σε γεωγραφικές περιοχές (Μεσόγειος, Καραϊβική, Αφρική) και σε φύλο (άρρενες) και ομάδες ηλικιών (άνω των 60 ετών). Η επαγόμενη από την HIV-λοίμωξη ανοσοανεπάρκεια και η ιατρογενής ανοσοκαταστολή συνδέθηκαν με αύξηση

Πίνακας 1			
Ανθρώπινοι ερπητοϊοί			
α-Ερπητοϊοί			
HHV-1	Απλός Έρπητας τύπου 1 (Herpes Simplex Virus-1)		HSV-1
HHV-2	Απλός Έρπητας τύπου 2 (Herpes Simplex Virus-2)		HSV-2
HHV-3	Ιός Ανεμευλογίας-Ζωστήρα (Varicella Zoster Virus)		VZV
β-Ερπητοϊοί			
HHV-5	Κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus)		CMV
HHV-6	Ανθρώπινος Ερπητοϊός 6 (Human Herpesvirus 6)		HHV-6
HHV-7	Ανθρώπινος Ερπητοϊός 7 (Human Herpesvirus 7)		HHV-7
γ-Ερπητοϊοί			
HHV-4	Ιός Epstein-Barr (Epstein-Barr Virus)		EBV
HHV-8	Ιός σαρκόματος. Kaposi (Kaposi's Sarcoma Herpes Virus)		HHV-8

της συχνότητας εμφάνισης σαρκώματος Karosi και με ταχύτερη, επιθετικότερη πορεία του. Πρόκειται για νεοαγγειο-υπερπλαστική διαταραχή που καταλήγει σε σχηματισμό σαρκωματοδών όγκων με κατανομή σε δέρμα, βλεννογόνους αλλά και σπλάγχνα. Στα ατρακτοειδή κύτταρα που συνιστούν τον όγκο (κύτταρα Karosi), ο ιός ανιχνεύεται κυρίως σε λανθάνουσα λοίμωξη και η ανάπτυξη του όγκου οφείλεται σε παρακρινείς λειτουργίες των λίγων, μολυσμένων σε παραγωγική φάση ευρισκόμενων κυττάρων του.

Λέμφωμα Πρωτοπαθούς Εξιδρώματος (Primary Effusion Lymphoma, PEL). Αποτελεί β-λέμφωμα σχετιζόμενο κατά κύριο λόγο με την HIV-λοίμωξη, σπανιότατα εκδηλούμενο σε HIV-αρνητικούς ασθενείς. Εκδηλώνεται συνήθως με παραγωγή εξιδρώματος σε κοιλότητες καλυπόμενες από ορογόνους υμένες (υπεζωκότας κλπ), χωρίς ανάπτυξη νεοπλασματικής μάζας. Ο HHV-8 ανιχνεύεται σε κύτταρα του εξιδρώματος (κύτταρα PEL), κατά το μεγαλύτερο μέρος, όπως και στο σάρκωμα Karosi, σε λανθάνουσα φάση. Η ανίχνευση του ιού θεωρείται απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση.

Πολυεστιακή νόσος του Castleman (Castleman Disease, CD). Είναι λεμφουπερπλαστική νόσος που χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια, κακουχία, πυρετό και υπεργαμμασφαιριναιμία. Ο ιός ανιχνεύεται σε κύτταρα των βλαβών, σε αναλογία άνω του 95% σε HIV ασθενείς και 40% σε HIV-αρνητικούς πάσχοντες. Τα μολυσμένα κύτταρα είναι κυρίως σε παραγωγική φάση.

Ανεύρεση του HHV-8 σε νεοπλασματικά νοσήματα

Οι ερπητοϊοί συνδέθηκαν όχι μόνον επιδημιολογικά, αλλά και σε εργαστηριακές μελέτες με το σάρκωμα Karosi εδώ και τουλάχιστον 25 χρόνια.^{5,6}

Το 1994, οι Chang & Moore δημοσίευσαν την ανίχνευση αλληλουχίας DNA ενός νέου ερπητοϊού σε βλάβες σαρκώματος Karosi. Το DNA του ιού αυτού ανιχνεύθηκε με μέθοδο PCR σε ιστολογικά παρασκευάσματα από βλάβες ασθενών με AIDS/KS, ενώ απουσίαζε από το υγιές δέρμα των ασθενών αυτών και από δέρμα HIV(+) ή υγιών μαρτύρων χωρίς σάρκωμα Karosi.⁷ Ο ιός ονομάστηκε Human Herpes Virus 8 (HHV-8) ή Karosi's Sarcoma Herpes Virus (KSHV).

Η αρχική αυτή δημοσίευση επιβεβαιώθηκε σύντομα από πληθώρα άλλων. Ο HHV-8 ανιχνεύθηκε σε όλες τις μορφές και τύπους σαρκώματος Karosi (AIDS/KS, Κλασικό-Μεσογειακό, Ενδημικό-Αφρικανικό, Ιατρογενές) σε ιστολογικά δείγματα από βλά-

βες, σε ποσοστά πάνω από 95%, ενώ παράλληλα απουσίαζε πλήρως ή ανιχνευόταν σε πολύ χαμηλές συχνότητες σε υγιές δέρμα και σε διάφορους τύπους μαρτύρων. Συνολικά, η ανίχνευση του ιού έγινε σε περισσότερες από 500 βλάβες σαρκώματος.⁸ Αλληλουχίες DNA του HHV-8 βρέθηκαν ακόμη, σε επίσης υψηλά ποσοστά, σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με διάφορων τύπων σάρκωμα Karosi, ενώ απουσίαζαν από τα μονοκύτταρα μαρτύρων χωρίς σάρκωμα Karosi.⁹⁻¹¹

Τα ευρήματα των ερευνών απεκάλυψαν και τεκμηρίωσαν αναμφισβήτητη αιτιολογική συσχέτιση του HHV-8 και του σαρκώματος Karosi.

Ο HHV-8 ανιχνεύθηκε περαιτέρω σε παρόμοια με του σαρκώματος Karosi, υψηλά ποσοστά σε έναν τύπο β-λεμφώματος σχετιζόμενο με την HIV-λοίμωξη (Body-Cavity-Based-Lymphoma ή Primary Effusion Lymphoma, PEL) και στην πολυεστιακή νόσο του Castleman (Multicentric Castleman's Disease).¹²

Σε εκτεταμένες μελέτες διερευνήθηκε επίσης πιθανή σχέση του HHV-8 με άλλες κακοήθειες ή καλοήθειες εξεργασίες του δέρματος ή του λεμφικού ιστού, διαπιστώνοντας την απουσία του από τις βλάβες αυτές. Ο ιός δεν ανιχνεύθηκε σε διάφορες μορφές λεμφωμάτων ή λεμφο-υπερπλαστικών διαταραχών, σε αγγειακής προέλευσης υπερπλασίες, σε καλοήθειες, προ-καρκινωμάτωδεις ή καρκινωμάτωδεις αλλοιώσεις του επιθηλιακού ιστού κλπ.^{13,14}

Ανίχνευση και κατανομή του ιού σε κύτταρα και ιστούς σαρκώματος Karosi

Ο HHV-8 έχει ανευρεθεί σε ενδοθηλιακά και σε ατρακτοειδή κύτταρα του σαρκώματος Karosi με διαφορετικές μεθόδους και τεχνικές, όπως ανοσοϊστοχημικές, in situ υβριδισμό, PCR κλπ. Τα κύτταρα του όγκου θεωρούνται ως ο κύριος ξενιστής του.¹⁵

Ο ιός μολύνει λεμφοκύτταρα και λεμφικούς ιστούς και μπορεί να παραμένει σε αυτούς σε λανθάνουσα κατάσταση.^{16,17} Έχει ανιχνευθεί επίσης στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος,² στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων,¹⁸ στα Β-κύτταρα,¹⁹ σε παρασκευάσματα από δέρμα, βλεννογόνους, προστατικό ιστό κλπ.

Το ικό φορτίο του HHV-8 στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, μετρώμενο με ποσοτική PCR, συσχετίστηκε με την έκταση και την χρονιότητα των βλαβών του σαρκώματος. Οι Brambilla et al²⁰ διαπίστωσαν ότι ο ιός ανιχνεύεται στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος σε υψηλότερες συγκεντρώσεις επί α-

σθενών με γενικευμένο σάρκωμα Karosi ή επί άλλων που εμφανίζουν νέες, επεκτεινόμενες βλάβες. Το εύρημα υποδεικνύει ότι ο βαθμός της αιμίας συνδέεται με κλινική έξαρση του σαρκόματος και ότι η συνεχής παρουσία του HHV-8 συνδέεται όχι μόνον ποιοτικά, αλλά και ποσοτικά με την πορεία του όγκου. Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν από την εργασία των Lebbe et al,²¹ στην οποία η αναλογία ανίχνευσης του ιικού DNA στα περιφερικά μονοκύτταρα ήταν υψηλότερη στα δείγματα από σάρκωμα Karosi προχωρημένων σταδίων (III και IV κατά Mitsuyasu-Groopman) από αυτά των πρωϊμότερων (I και II).

Η ανεύρεση του ιού στο σπέρμα και σε προστατικό ιστό είναι επιβεβαιωτική της δυνατότητας μετάδοσης της HHV-8 λοίμωξης με την σεξουαλική οδό. Οι προσπάθειες ανίχνευσης του ιού στους ιστούς αυτούς αποδίδουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.²²⁻²⁴ Πολλές από αυτές έγιναν σε ομάδες υγιούς πληθυσμού, όπως σε HIV αρνητικούς αιμοδοτές. Εντόπιση του HHV-8 στο ουροποιογεννητικό σύστημα αναφέρθηκε, σε μικρά ποσοστά, και επί υγιών ανδρών και γυναικών, εύρημα που ενισχύει την άποψη περί σεξουαλικής μετάδοσής του.²⁰ Σε έρευνα των Lin et al²⁵ σε HIV-οροθετικούς ομοφυλόφιλους, ο HHV-8 βρέθηκε στο σπέρμα σε 30/33 ασθενείς και η ανίχνευσή του συνδέθηκε επιδημιολογικά με υψηλό κίνδυνο κλινικής εμφάνισης KS. Οι LaDuca et al²⁶ αναφέρουν ανίχνευση του ιού στο σπέρμα με συχνότητα 12% και οι Viviano²⁷ et al σε ποσοστό 10% επί HIV-ασθενών χωρίς Karosi και 13% σε HIV-αρνητικούς. Αντιθέτως, η ανεύρεση του ιού στον προστάτη ασθενών με AIDS/KS ήταν ασταθής και σχετικά χαμηλής συχνότητας.^{28,29} Τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της πιθανότητας σποραδικής αποβολής του HHV-8 από το γεννητικό σύστημα, κατά τα πρότυπα του HSV-2.

Ο HHV-8 ανιχνεύεται σταθερά στο σίελο και σε ιστούς του στόματος και του φάρυγγα, σε σχετικώς υψηλές συχνότητες.^{30,31} Το εύρημα ερμηνεύει τον αυξημένο κίνδυνο KS σε ασθενείς με ιστορικό συχνών στοματο-γεννητικών ή στοματο-πρωκτικών σεξουαλικών επαφών.^{32,33} Η παρουσία του HHV-8 στο σίελο συνδέθηκε με αυξημένη συχνότητα βλαβών KS στο βλεννογόνο του στοματοφάρυγγα.³⁴ Σε μελέτη των Corbellino et al.³⁵, ο ιός εντοπίστηκε επίσης στα νωτιαία αισθητικά γάγγλια. Αν και οι γ-ερπητοϊοί δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι νευροτρόποι, η παρατήρηση μπορεί να ερμηνεύσει την αρκετά συχνή δερματοτομική κατανομή των βλαβών του σαρκόματος σε ασθενείς με AIDS.

Περαιτέρω αποδείξεις περί συσχέτισης του HHV-8

και του σαρκόματος Karosi παρέχει η απομόνωση του ιού σε βλάβες. Σχετικά νωρίς, οι Cesarman, Moore et al πέτυχαν να απομονώσουν τον ιό σε καλλιέργειες μονοκυττάρων περιφερικού αίματος που είχαν μολυνθεί επίσης και με EBV.³⁶ Ανεύρεση του ιού σε καλλιέργειες ατρακτοειδών κυττάρων ανακοίνωσαν οι Aluigi et al,³⁷ οι Siriani et al³⁸ και άλλοι ερευνητές. Λίγο αργότερα, οι Foreman et al κατόρθωσαν να περιγράψουν με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, σε καλλιέργειες κυττάρων του σαρκόματος, ιικά σωμάτια του HHV-8.³⁹ Το 1998, οι Flore et al⁴⁰ απέδειξαν ότι μικρό μόνον ποσοστό κυττάρων καλλιέργειας KS είναι παραγωγικά μολυσμένο από HHV-8 (1-6%).

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η συμπεριφορά και η μετάδοση του ιού ήταν αντικείμενο πολλών μελετών. Σε εργασία των De Milito et al,⁴¹ διαπιστώθηκε συχνή ανίχνευση του HHV-8 σε HIV(+) ομοφυλόφιλους, ενώ αντιθέτως, η επίπτωση σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ήταν χαμηλή. Το εύρημα συνηγορεί υπέρ της μετάδοσης του ιού κυρίως με την σεξουαλική οδό και όχι παρεντερικά. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα των Moore et al,⁴² οι οποίοι διαπίστωσαν παρουσία του ιού σε ασθενείς με AIDS/KS μέχρι και 21 μήνες πριν την κλινική εμφάνιση του όγκου σε ποσοστό 52%. Στους HIV-ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη Karosi (ομοφυλόφιλους) χωρίς όμως κλινική νόσο, το ποσοστό κυμαινόταν από 9-13%. Συνεπώς, ο HHV-8 συνδέεται ειδικά με επακόλουθη ανάπτυξη KS σε HIV-ασθενείς. Σε νεώτερες εργασίες επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση του ιού με το είδος και την συχνότητα της σεξουαλικής δραστηριότητας. Η HHV-8 μόλυνση είναι συχνότερη σε ομοφυλόφιλους^{43,44} και προδιαγράφει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σαρκόματος.⁴⁵⁻⁴⁷

Αντικείμενο μελετών αποτέλεσε επίσης η επιδημιολογική συσχέτιση του HHV-8 με το KS. Η κατανομή του HHV-8 διαφέρει από αυτήν των άλλων ερπητοϊών. Γενικώς, η λοίμωξη με ερπητοϊούς συμβαίνει συνήθως κατά την παιδική ηλικία και σχεδόν όλοι οι ενήλικες έχουν μολυνθεί πριν την εφηβεία. Αντιθέτως, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η λοίμωξη με HHV-8 δεν είναι συνήθης ούτε σε ενήλικες.⁴⁶ Η μέγιστη πλειοψηφία των ενηλίκων είναι οροθετικοί για HSV-1, VZV, CMV, EBV κλπ. Παρόμοια αναλογία δεν υφίσταται για τον HHV-8. Αντιθέτως, έχει τεκμηριωθεί ότι η HHV-8 λοίμωξη είναι συχνότερη σε άτομα επιδημιολογικώς υψηλού κινδύνου για KS.⁴¹ Αξιολογώντας τα δεδομένα αυτά, οι Gao et al⁴⁵ υποστηρίζουν την αιτιολογική συσχέτιση ιού-σαρκώ-

ματος. Σε ευρεία μελέτη των Noel et al⁴⁷ διαπιστώθηκαν πολύ χαμηλές συχνότητες ανίχνευσης του HHV-8 σε υγιείς και σε ανοσοκατασταλαμένους με HIV-λοίμωξη ή μεταμοσχευθέντες χωρίς KS. Αποδεικνύεται έτσι κατά τους ερευνητές, ότι ο ιός δεν διασπείρεται εύκολα στον πληθυσμό.

Περισσότερα στοιχεία για την διασπορά της HHV-8 λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό, έδωσαν μελέτες με αντι-HHV-8 αντισώματα, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 1996.⁴⁸ Η κατανομή της οροθετικότητας ως προς τον HHV-8 ακολουθεί πρότυπα κατανομής συχνότητας των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, με τις υψηλότερες συχνότητες σχετιζόμενες με την συχνότητα και το είδος της σεξουαλικής επαφής και την εκάστοτε οδό μετάδοσης.⁴⁹ Η κατανομή του ιού στον γενικό πληθυσμό φαίνεται επίσης να ακολουθεί αυτήν της κλινικής εμφάνισης του σαρκόματος. Είναι αρκετά μικρή στις ΗΠΑ, λίγο μεγαλύτερη σε περιοχές με σχετικά υψηλή συχνότητα κλασσικού KS (Ιταλία) και ακόμη μεγαλύτερη σε περιοχές ενδημικού σαρκόματος (Κεντρική Αφρική).⁴⁶ Στις μελέτες αυτές επιβεβαιώνεται ότι η μόλυνση με τον HHV-8 προηγείται της κλινικής εμφάνισης του σαρκόματος.^{47,50}

Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η αναλογία μολυνθέντων από τον ιό είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τους ασθενείς που τελικώς θα αναπτύξουν σάρκωμα Kaposi ή άλλη νεοπλασματική επεξεργασία. Κατά συνέπεια, η παρουσία του HHV-8 είναι αναγκαία, αλλά όχι ικανή συνθήκη για την κλινική έκφραση ογκογένεσης. Η ανοσοανεπάρκεια, όπως αποδεικνύεται επί HIV-πασχόντων ή μεταμοσχευθέντων ασθενών, αποτελεί ουσιώδη συμπράγοντα για την εμφάνιση νεοπλασίας σχετιζόμενης με τον ιό.

HHV-8 και ογκογένεση

Ο ακριβής μηχανισμός επαγωγής της νεοπλασματικής επεξεργασίας ως συνέπειας της λοίμωξης από τον HHV-8 είναι υπό διερεύνηση. Εν τούτοις, είναι τεκμηριωμένη η επίδραση του ιού στο κυτταρικό υπόστρωμα του ξενιστή με τελικό αποτέλεσμα τον μετασχηματισμό (transformation) των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ατρακτοειδή κύτταρα (spindle cells) του σαρκόματος, πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών και αθανατοποίησή τους (immortalization) με αναστολή της απόπτωσης. Τα ευρήματα των ερευνών στοιχειοθετούν ένα κοινά αποδεκτό μοντέλο της ιστογένεσης και εξέλιξης του KS. Η άτυπη, αναποτελεσματική ανοσοδιέγερση που παρατηρείται σε άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη KS, α-

ποτελεσμα της HIV-λοίμωξης αλλά πιθανώς και της HHV-8 λοίμωξης, οδηγεί σε αυξημένη έκκριση κυτταροκινών φλεγμονής. Οι κυτταροκίνες αυτές προκαλούν παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων, αυξητικών παραγόντων, άλλων κυτταροκινών και χημειοκινών, που οδηγούν στον σχηματισμό της πρωταρχικής βλάβης. Οι κυτταροκίνες φλεγμονής, που φαίνεται να έχουν κεντρικό ρόλο στα πρώιμα στάδια παθογένεσης του σαρκόματος, επάγουν ενδοθηλιακά κύτταρα να αποκτήσουν φαινότυπο ατρακτοειδών κυττάρων και αυξάνουν την προσέλκυση και διαφοροποίηση λευκοκυττάρων. Επίσης, προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ατρακτοειδών κυττάρων και την νεο-αγγειογένεση. Ταυτόχρονα, διεγείρουν την αντυγραφή τόσο του HIV, όσο και του HHV-8, έχοντας μάλιστα τη δυνατότητα μετατροπής της λανθάνουσας λοίμωξης των κυττάρων από HHV-8 σε ενεργή. Στα πρώιμα αυτά στάδια, το KS δεν θεωρείται ένα αληθινό σάρκωμα, αλλά μια αγγειο-υπερπλαστική φλεγμονώδης βλάβη, επαγόμενη από τις κυτταροκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες.⁵¹ Οι πρώιμες, άωρες αυτές βλάβες έχουν περισσότερο πολυκλωνικό χαρακτήρα και, κατά πολλούς ερευνητές, μπορούν να υποστραφούν.^{52,53} Με το χρόνο και τη συνεχιζόμενη δραστηριότητα των παραγόντων αυτών, αλλά και τις αυτοκρινείς και παρακρινείς δράσεις των μολυσμένων από HHV-8 ατρακτοειδών κυττάρων, τα κύτταρα αυτά καταλήγουν ως κυρίαρχος τύπος κυττάρων και οι βλάβες είναι περισσότερο μονοκλωνικές. Στην εξέλιξη σε πραγματικό σάρκωμα με κλινικά ώριμες, οζώδεις βλάβες συμμετέχουν πλέον οι αντι-αποπτωτικοί γόνιοι, που σε αυξημένα επίπεδα εκφράζει ο HHV-8. Στη φάση αυτή, η εγκατεστημένη πλέον, βαρεία ανοσοκαταστολή είναι το υπόστρωμα των διεργασιών.⁵¹

Ο HHV-8, ως ερπητοϊός, διαθέτει γονιδίωμα γραμμικό, διπλής έλικας DNA, μεγέθους 165 kilobases (kb), το οποίο όμως μπορεί να υφίσταται και ως επισωματικό, υπό κυκλική μορφή, σε φάση λανθάνουσας λοίμωξης.

Το γονιδιακό υλικό του HHV-8 περιλαμβάνει περισσότερες από 90 διακριτές αλληλουχίες DNA, καλούμενες Open Reading Frames (ORFs), υπευθύνων μεταξύ άλλων για την κωδικοποίηση πρωτεϊνών που τροποποιούν την κυτταρική ανάπτυξη. Μπορούν επίσης να κωδικοποιούν παραγωγή ομολόγων κυτταροκινών ή άλλων πρωτεϊνών που επάγουν τη νεοαγγειογένεση, που διαφοροποιούν την αντι-ιική απάντηση του ξενιστή ή αναστέλλουν την απόπτωση κυττάρων του σαρκόματος.^{54,55}

Τα αποκλειστικώς χαρακτηρίζοντα τον HHV-8

open reading frames ονομάζονται αριθμούμενα από K1 έως K15, ενώ τα υπόλοιπα αριθμούνται ως ORFs εξ αριστερών προς τα δεξιά, στο γονιδιακό χάρτη του ιού.

Κατά την λανθάνουσα HHV-8 λοίμωξη, από την επισωματική μορφή του ιικού DNA εκφράζονται τρία κυρίως ORFs, τα οποία έχουν συσχετισθεί με ογκογένεση: Το ORF72, το ORF73 και το K13.

ORF 72 (viral Cyclin, v-Cyclin): Οι κυκλίνες είναι οικογένεια πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την αντιγραφή του DNA και την ογκογένεση. Η ιική v-Cyclin εμφανίζει στενή αναλογία αμινοξέων με την D1 Cyclin του ανθρώπινου κυττάρου.⁵⁶

ORF 73 (LANA-1): Το LANA-1 (Latency-associated nuclear antigen) επιτρέπει την αναπαραγωγή του ιικού DNA σε κύτταρα υφιστάμενα μίτωση. Έχει επίσης ικανότητα αντίδρασης με την πρωτεΐνη p53, αναστέλλοντας την απόπτωση.^{57,58}

K-13: Αναστέλλει την απόπτωση των ευρισκομένων υπό λανθάνουσα λοίμωξη κυττάρων και την θανάτωση των κυττάρων αυτών από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα.⁵⁹

Κατά την λανθάνουσα λοίμωξη εκφράζονται επίσης γόνιοι όπως οι:

K-12/T0.7: Κωδικοποιεί την πρωτεΐνη K-12/T0.7 (Kaposin-A), η οποία ανιχνεύεται στα περισσότερα κύτταρα όλων των προκαλούμενων από τον HHV-8 βλαβών. Η Kaposin A έδειξε δυνατότητες πρόκλησης κακοήθους μετασχηματισμού κυττάρων και σχηματισμού αγγειοϋπερπλαστικών βλαβών σε πειραματόζωα.⁶⁰

K9, ORF 10.5: Κωδικοποιούν πρωτεΐνες (viral interferon regulatory factor, vIRF1 και vIRF3 αντίστοιχα), που τροποποιούν την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, αναστέλλοντας την έκφραση της κυτταρικής ιντερφερόνης. Περαιτέρω, αναστέλλουν την απόπτωση και έχουν πειραματικά συσχετισθεί με ανάπτυξη όγκων.⁶¹

Κατά την παραγωγική λοίμωξη, εκφράζονται σειρά γονιδίων του HHV-8, όπως:

ORF 74: Κωδικοποιεί την παραγωγή ιικής G-protein coupled receptor (vGPCR) με αποτέλεσμα επαγωγή της έκφρασης παραγόντων που διεγείρουν την αγγειογένεση (GM-CSF, TNFa).^{62,63} Σε πειραματόζωα ο vGPCR προκάλεσε βλάβες ανάλογες του σαρκόματος.⁶⁴

ORF 16 (viral B-cell leukemia-2, Vbcl-2): Το κυτταρικό bcl-2 είναι ογκογονίδιο που επιμηκύνει τον χρόνο ζωής ευρισκόμενων σε φάση πρεμίας κυττάρων, αναστέλλοντας την διαδικασία του προγραμμα-

τισμένου κυτταρικού θανάτου.⁵¹ Το ιικό bcl-2 εντοπίστηκε σε αυξημένα επίπεδα στα κύτταρα των βλαβών και η έκφρασή του βρέθηκε να αυξάνεται με το στάδιο της βλάβης, φθάνοντας στα μέγιστα επίπεδα σε όψιμες, οζώδεις βλάβες.⁶⁵

K-2: Κωδικοποιεί ιική πρωτεΐνη ομόλογο της κυτταρικής ιντερλευκίνης-6 (viral IL-6, vIL-6). Έχει ανευρεθεί σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με νόσο Castleman. Σε πειραματόζωα προκάλεσε ανάπτυξη λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής ανάλογης της νόσου Castleman.^{66,67}

ORFs K-6, K-4, K-4.1: Κωδικοποιούν πρωτεΐνες ομόλογα κυτταρικών macrophage inflammatory proteins (MIP), vMIP-I, vMIP-II και v-MIP III αντίστοιχα, που επάγουν την νεο-αγγειογένεση. Περαιτέρω, εμπλέκονται στη διαφυγή του ιού από την ανοσολογική απάντηση.^{68,69}

Με δεδομένο ότι λίγα μόνον κύτταρα του όγκου είναι μολυσμένα σε ενεργό, παραγωγική φάση από τον HHV-8,⁴⁰ είναι πιθανό ότι η αύξηση και η συντήρηση του συνόλου των ατρακτοειδών κυττάρων του όγκου είναι αποτέλεσμα παρακρινούς λειτουργίας των παραγωγικά μολυσμένων αυτών κυττάρων, γεγονός ενδεικτικό έμμεσης, σε τελική ανάλυση, ογκογόνου δράσης. Περαιτέρω, οι εκκρινόμενες και από τα ατρακτοειδή κύτταρα κυτταροκίνες, διαπιστώθηκε ότι επάγουν έκφραση λυτικών γόνων του HHV-8, αναωπυρώνοντας την ιική δραστηριότητα, μετατρέποντας την λανθάνουσα λοίμωξη σε ενεργό και παραγωγική και αυξάνοντας το HHV-8-DNA φορτίο.⁷⁰ Η δράση των ιικών πρωτεϊνών ασκείται σε συνέργεια με εξω-ιικούς αυξητικούς παράγοντες, όπως ο VEGF και με την tat-πρωτεΐνη του HIV.

Αλληλεπίδραση HIV και HHV-8

Επί της HIV/AIDS νόσου, η αλληλεπίδραση του HIV με τον HHV-8 είναι τεκμηριωμένη και διερμηνεύει την αυξημένη συχνότητα σαρκόματος Kaposi στους HIV-ασθενείς.

Η αλληλεπίδραση HIV και HHV-8 ασκείται άμεσα και έμμεσα σε πολλαπλά επίπεδα:

- Η HIV-σχετιζόμενη ανοσοανεπάρκεια αποτελεί ευνοϊκό υπόστρωμα για εγκατάσταση και επέκταση λοίμωξης και από HHV-8, αλλά και για έκφραση των αντι-αποπτωτικών γόνων του που συμβάλλουν στην μετατροπή του αρχικά πολυκλωνικού σχηματισμού σε πραγματικό σάρκωμα.
- Η αυξημένη έκφραση των κυτταροκινών φλεγμονής και των νεο-αγγειογενετικών αυξητικών παρα-

γόντων που προκαλεί η λοίμωξη από HIV, αλλά και η δράση της Tat πρωτεΐνης του στη νεο-αγγειογένεση, αποτελούν παράγοντες ανάπτυξης σαρκώματος Kaposi ή άλλων νεοπλασιών.

- Οι κυτταροκίνες αυτές προκαλούν αναζωπύρωση της λανθάνουσας HHV-8 λοίμωξης και μετατροπή της σε παραγωγική.
- Η Tat πρωτεΐνη αυξάνει τη μολυσματικότητα και την γονιδιακή έκφραση του HHV-8.
- Ο HHV-8 αυξάνει τον πολλαπλασιασμό του HIV και το ιικό του φορτίο.

Η δράση των προϊόντων του HHV-8 ασκείται κατά κύριο λόγο σε αλληλεπίδραση και συνεργασία με την tat πρωτεΐνη του HIV.⁷¹

Η tat πρωτεΐνη εκκρίνεται από μολυσμένα από HIV T-λεμφοκύτταρα, κωδικοποιούμενη από τον tat-γόνιο (transcription activating gene) του HIV, και έχει αυτόνομη, ισχυρή αγγειογενετική δράση στην ανάπτυξη των βλαβών του σαρκώματος.

Οι Vogel et al⁷² εισήγαγαν tat-γονίδιο σε πειραματόζωα (διαγονιδιακά ποντίκια) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη βλαβών ανάλογων με πρώιμες αρχόμενες βλάβες KS και, μάλιστα, μόνον στα άρρενα ζώα. Στα πειραματόζωα αυτά η έκφραση m-RNA για tat-πρωτεΐνη ανιχνεύθηκε μόνο στο δέρμα. Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξαν επίσης πειράματα των Salahuddin, Nakamura et al, Barillari et al.^{73,74}

Στα κύτταρα του KS (ατρακτοειδή κύτταρα) δεν έχει διαπιστωθεί έκφραση mRNA για tat-πρωτεΐνη, δείχνοντας έτσι ότι η επίδρασή της είναι εξωγενής.⁷⁵ Η επίδραση δε αυτή αφορά στα κύτταρα του KS, αλλά όχι σε φυσιολογικά μεσεγχυματικά κύτταρα.⁷⁶

Η tat-πρωτεΐνη μπορεί να συνδέεται με τα KS-κύτταρα και να επάγει μιτογόνο απάντηση σ' αυτά. Τα κύτταρα του σαρκώματος απαντούν πολλαπλασιαζόμενα στην επίδρασή της.^{77,78} Η tat αυξάνει την παραγωγή κυτταροκινών φλεγμονής και συνεργάζεται ιδιαίτερα με τον bFGF στην αύξηση του όγκου, επάγοντας την νεο-αγγειογένεση.^{78,79} Αυξάνει επίσης την φωσφορυλίωση και τη σύνδεση πρωτεϊνών όπως η τυροσίνη-κινάση RAFTK και η paxillin, οδηγώντας σε ενεργοποίηση άλλων κινασών που, με τη σειρά τους, επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.⁸⁰ Μπορεί έτσι να προκαλεί διέγερση- "σήμα" για την ανάπτυξη του KS σε HIV (+) ασθενείς.

Η tat πρωτεΐνη αυξάνει τα επίπεδα ενεργοποίησης της vGPCR του HHV-8 (ORF 74) και την έκφραση των εξ αυτής επαγόμενων NF-kappa B και NF-AT.⁸¹ Περαιτέρω, ασκεί ευοδωτική δράση στην είσοδο του HHV-8 σε επιθηλιακά ή άλλα κύτταρα, υποδεικνύοντας ενεργό ρόλο της HIV-λοίμωξης στην α-

νάπτυξη του σαρκώματος Kaposi, πέραν της προκαλούμενης από αυτήν ανοσοανεπάρκειας.⁸²

Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί σε πειραματικό επίπεδο ότι η έκφραση του ORF 50 του HHV-8 διευκολύνει την μόλυνση από HIV διαφόρων τύπων κυττάρων,⁸³ ενώ το LANA (ORF 73) ενεργοποιεί τα Long Terminal Repeats (LTRs) του HIV επάγοντας τον πολλαπλασιασμό του και αυξάνοντας το ιικό φορτίο σε HIV-ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 αποτελεί τεκμηριωμένα αιτιολογικό παράγοντα του σαρκώματος Kaposi και άλλων νεοπλασματικών εξεργασιών, εκδηλούμενων κυρίως επί ανοσοκατασταλμένων ασθενών.

Ο HHV-8 διαθέτει δυνατότητες επίδρασης στο κυτταρικό περιβάλλον του ξενιστή. Το γονιδίωμά του κωδικοποιεί πρωτεΐνες οι οποίες σχετίζονται με:

- ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου μολυσμένων κυττάρων του ξενιστή
- διέγερση κυτταρικών μηχανισμών
- κακοήθη μετασχηματισμό μολυσμένων κυττάρων
- αναστολή της απόπτωσης και "αθανατοποίηση" μετασχηματισμένων κυττάρων
- τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης με στόχο τη διαφυγή του ιού από την ανοσολογική απάντηση
- νέο-αγγειογένεση.

Εν τούτοις, η HHV-8 λοίμωξη δεν επαρκεί για αυτοδύναμη ογκογένεση. Η αποτελεσματική έκφραση της ιικής δραστηριότητας και η εξέλιξη της τοπικής, περιορισμένης και αναστρέψιμης φλεγμονώδους διαδικασίας σε νεόπλασμα προϋποθέτει ευνοϊκό υπόστρωμα. Το υπόστρωμα αυτό αποτελούν δυνητικά η ανοσοκαταστολή ή η παρουσία παραγόντων που διεγείρουν την HHV-8 δραστηριότητα (tat-πρωτεΐνη του HIV) ή εμπλέκονται ομοίως με τον ιό σε νεοαγγειογένεση (κυτταροκίνες χρόνιας φλεγμονής).

Η επαγόμενη από τον HHV-8 ογκογένεση αποτελεί κατά συνέπεια σύνθετη διαδικασία, στην οποία ο ιός είναι πρωταρχικός, αλλά όχι αυτοδύναμος παράγοντας ανάπτυξης. Η εμπλοκή ποικίλων άλλων παραγόντων, όπως της ανοσοανεπάρκειας και άλλων λοιμώξεων είναι εξ ίσου απαραίτητο στοιχείο, αν και η δυνατότητα ογκογένεσης και ο χαρακτήρας της νεοπλασίας (σάρκωμα Kaposi, PEL, νόσος Castleman) καθορίζεται από τον HHV-8.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Strauss JH, Strauss EG. Viruses and Human Disease. DNA-containing viruses, family herpesviridae. Academic Press: Canada, 2002. Chapter 6, p. 234-251.
2. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al: Detection of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995;346: 799-802.
3. Hayward GS. KSHV strains: the origins and global spread of the virus. *Semin Cancer Biol* 1999;9: 187-199.
4. Cathomas G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus(KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV-8) as a tumor virus. *Herpes* 2003;10: 72-77.
5. Giraldo G, Beth E, Haguenu F. Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geografic regions. *J Natl Cancer Inst* 1972;49: 1495-1507.
6. Watter PR, Philippe E, Nguemby-Mbina C. Kaposi's sarcoma: presence of herpes-type virus particles in a tumor specimen. *Human Pathol* 1984;15: 1145-1146.
7. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266: 1865-1869.
8. Olsen SJ, Moore PS. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV/HHV8) and the etiology of KS. In: Freidman H, Medveczky P, Bendinelli M (eds). *Molecular immunology of herpesviruses*. Plenum Publishing: New York, 1999.
9. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, et al: Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 759.
10. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1181-1185.
11. Buonaguro FM, Tornesello ML, Beth-Giraldo E, et al: Herpesvirus-like DNA sequences detected in endemic, classic, iatrogenic and epidemic Kaposi's sarcoma biopsies. *Int J Cancer* 1996; 65: 25-28.
12. Cesarman E, Chang Y, Moore P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body cavity based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-1190.
13. Volker A, Kempf W, Schmid M, et al. Absence of herpesvirus-like DNA sequences in skin cancers of non-immunosuppressed patients. *Lancet* 1995; 346: 1715-1716.
14. Sander CA, Simon M, Puchta U, et al. HHV-8 in lymphoproliferative lesions in skin. *Lancet* 1996; 348: 475-476.
15. Schulz TF, Chang Y, Moore PS. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (Human Herpesvirus 8). In: McCance (ed). *Human Tumor Viruses*. ASM Press: Washington DC, 1998.
16. Ambroziak JA, Blackbourn DJ, Herndier RG, et al. Herpes-like sequences in HIV infected and uninfected Kaposi's sarcoma patients. *Science* 1995; 268: 582-583.
17. Collandre H, Ferris S, Grau O, et al. Kaposi's sarcoma and the new herpesvirus. *Lancet* 1995; 345: 1043.
18. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med* 1995; 1: 1274-1278.
19. Mesri EA, Cesarman E, Arvanitakis L, et al. Human herpesvirus-8/ Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a new transmissible virus that infects B-cells. *J Exp Med* 1996; 183: 2385-2390.
20. Brambilla L, Boneschi V, Berti E, et al. HHV-8 cell-associated viraemia and clinical presentation of Mediterranean Kaposi's sarcoma (letter). *Lancet* 1996; 347: 1538.
21. Lebbe C, Agbalika F, de Cremoux P, et al. Detection of human herpesvirus 8 and human T-cell lymphotropic virus type 1 sequences in Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 1997; 133: 83-85.
22. Howard MR, Whitby D, Bahadur G. Detection of human herpesvirus 8 DNA in semen from HIV-infected individuals but not healthy semen donors. *AIDS* 1997; 11: F15-F19.
23. Huang YQ, Li JJ, Poiesz BJ, et al. Detection of the herpesvirus-like DNA sequences in matched specimens of semen and blood from patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma by polymerase chain reaction in situ hybridization.
24. Corbellino M, Bestetti G, Galli M, et al. Absence of HHV8 in prostate and semen. *N Engl J Med* 1996; 335: 1237.
25. Lin JC, Lin SC, Mar EC, et al. Is Kaposi's sarcoma associated herpesvirus detectable in semen of HIV-infected homosexual men? *Lancet* 1995; 346: 1601-1602.
26. LaDuca JR, Love JL, Abbott LZ, et al. Detection of human herpesvirus 8 DNA sequences in tissues and bodily fluids. *J Infect Dis* 1998; 178: 1610-1615.
27. Viviano E, Vitale F, Ajello F, et al. Human herpesvirus 8 DNA sequences in biological samples of HIV-positive and negative individuals in Sicily. *AIDS* 1997; 11: 607-612.
28. Gupta P, Singh MK, Rinaldo C, et al: Detection of Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA in semen of homosexual men with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1996, 10; 1596-1598.
29. Monini P, de Lellis L, Cassai E. Absence of HHV-8 in prostate and semen. *N Engl J Med* 1996, 335: 1238-1239.
30. Blackbourn DJ, Lennette ET, Ambroziak J, et al. Human herpesvirus 8 detection in nasal secretion and saliva. *J Infect Dis* 1998, 177; 213-216.
31. Koelle DM, Huang ML, Chandran B, et al: Frequent detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) DNA in saliva of human immunodeficiency virus-infected men: clinical and immunologic correlates. *J Infect Dis* 1997; 176: 94-102.
32. Kaldor JM, Tindall B, Willimson P, et al. Factors associated with Kaposi's sarcoma in a cohort of homosexual and bisexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1145-1149.
33. VanGriensven GJ, Boucher EC, Countinho RA. Oro-anal sex and the occurrence of Kaposi' sarcoma. *Genitourin Med* 1993; 69: 77-78.
34. Cannon MJ, Dollard SC, Black JB, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS* 2003; 17: 215-222.

35. Corbellino M, Parravicini C, Aubin JT, et al. Kaposi's sarcoma and herpesvirus-like DNA sequences in sensory ganglia. *N Engl J Med* 1996; 334: 1341-1342.
36. Cesarman E, Moore PS, Rao PH, et al: In vitro establishment and characterization of two acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma cell lines (BC-1 and BC-2) containing Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like (KSHV) DNA sequences. *Blood* 1995; 86: 2708-2714.
37. Aluigi MG, Albini A, Carlone S, et al: KSHV sequences in biopsies and cultured spindle cells of epidemic, iatrogenic and Mediterranean forms of Kaposi's sarcoma. *Res Virol* 1996; 147:267-275.
38. Siriani MC, Uccini S, Angeloni A, et al. Circulating spindle cells: correlation with human herpesvirus 8 (HHV8) infection and Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1997; 349: 255.
39. Foreman KE, Friborg G, Kong WP, et al. Propagation of a new herpesvirus from AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 163-171.
40. Flore O, Raffi S, Ely S, et al. Transformation of primary human endothelial cells by Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. *Nature* 1998; 394: 588-592.
41. De Milito A, Catucci M, Venturi G, et al. Human immunodeficiency virus-1 infection, homosexuality, and Kaposi associated herpes-like DNA in peripheral blood mononuclear cells. *Blood* 1996; 87: 3521-3522.
42. Moore PS, Kingsley LA, Holmberg SD, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection prior to onset of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1996; 10: 175-180.
43. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 948-954.
44. Verbeek W, Frankel M, Miles S, et al: Seroprevalence of HHV-8 antibodies in HIV-positive homosexual men without Kaposi's sarcoma and their clinical follow-up. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 778-783.
45. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 233-241.
46. Simpson GR, Schulz TF, Whitby D, et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigens. *Lancet* 1996; 348: 1110-1111.
47. Noel JC, Hermans P, Andre J, et al: Herpesvirus-like DNA sequences and Kaposi's sarcoma: relationship with epidemiology, clinical spectrum, and histologic features. *Cancer* 1996; 77: 2132-2136.
48. Miller G, Rigsby MO, Heston L, et al. Antibodies to butyrate-inducible antigens of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in patients with HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1292-1297.
49. Kedes DH, Operskalski E, Bush M, et al. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): distribution of infection in Kaposi's sarcoma risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med* 1996; 2: 918-924.
50. Andre S, Schatz O, Bogner JR, et al. Detection of antibodies against viral capsid proteins of human herpesvirus 8 in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Mol Med* 1997; 75: 145-152.
51. Mihalcea AM, Smith DL, Monini P, et al: Treatment update for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13(suppl A): S215-S235.
52. Brooks JJ. Kaposi's sarcoma: a reversible hyperplasia. *Lancet* 1986; ii: 1309-1311.
53. Real FX, Krown SE. Spontaneous regression of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1985; 313: 1659.
54. Boshoff C, Weiss RA. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. *Adv Cancer Res* 1998; 75: 57-86.
55. Gallo RC. Some aspects of the pathogenesis of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma.
56. Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, et al. Cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature*. 1996; 382:410.
57. Ballesta ME, Chatis PA, Kaye KM. Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science* 1999; 284: 641-644.
58. Friborg J Jr, Kong W, Hottiger Mo et al. p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature* 1999; 402:889-894.
59. Thome M, Schneider P, Hofmann K, et al. Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature*. 1997; 386:517-521.
60. Muralidhar S, Pumfery AM, Hassani M, et al. Identification of kaposin (open reading frame K12) as a human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) transforming gene. *J Virol* 1998; 72: 4980-4988.
61. Rivas C, Thlick AE, Parravicini C, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p53. *J Virol*. 2001; 75:429-438.
62. Bais C, Santomaso B, Coso O, et al: G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature* 1998; 392:210.
63. Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Varma A, et al. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature* 1997;385:347-350.
64. Montaner S, Sodhi A, Molinolo A, et al. Endothelial infection with KSHV genes in vivo reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell* 2003; 3:23-36.
65. Albrecht H, Tschopp J, Jongeneel CV. Bcl-2 protects from oxidative damage and apoptotic cell death without interfering with activation of NF-kappa B by TNF. *FEBS-Lett*. 1994; 351: 45-48.
66. Staskus KA, Sun R, Miller G, et al. Cellular tropism and viral interleukin-6 expression distinguish human herpesvirus 8 involvement in Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemans disease. *J Virol* 1999; 73:4181-4187.
67. Chatterjee M, Osborne J, Bestetti G, et al: Viral IL-6-in-

- duced cell proliferation and immune evasion of interferon activity. *Science* 2002; 298:1432-1435.
68. Boshoff C, Endo Y, Collins PD, et al. Angiogenic and HIV-inhibitory functions of KSHV-encoded chemokines. *Science* 1997; 278:290-294.
69. Stine JT, Wood C, Hill M, et al. KSHV-encoded CC chemokine vMIP-III is a CCR4 agonist, stimulates angiogenesis, and selectively chemoattracts TH2 cells. *Blood* 2000; 95:1151-1157.
70. Monini P, Colombini S, Sturzl M, et al: Reactivation and persistence of human herpesvirus-8 infection in B cells and monocytes by Th-1 cytokines increased in Kaposi's sarcoma. *Blood* 1999; 93: 4044-4058.
71. Buonaguro L, Buonaguro FM, Tornesello SM, et al: Role of HIV-1 Tat in the pathogenesis of AIDS- associated Kaposi's sarcoma. *Antibiot Chemother* 1994; 46: 62-72.
72. Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK. The HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988; 335:606-611.
73. Salahuddin SZ, Nakamura S, Biberfeld M, et al. Angiogenic properties of Kaposi's sarcoma derived cells after long-term culture in vitro. *Science* 1988; 242: 442-477.
74. Barillari G, Sgadari C, Palladino C, et al. Inflammatory cytokines synergise with the HIV-1 tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the alphavbeta3 integrin. *J Immunol* 1999; 163: 1929-1935.
75. Fiorelli V, Barillari G, Gallo RC, et al: Biological properties of human immunodeficiency virus type-1 Tat protein: angiogenic effects and adhesive interactions of extracellular Tat. In: Preissner KT, Rosenblatt S, Kost C, Wegerhoff J, Mosher DF (eds). *Biology of vitronectins and their receptors*. Excerpta Medica, Amsterdam; 1993, p 351.
76. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, et al: Tat proteine of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 345: 84-86.
77. Barillari G, Buonaguro L, Fiorelli V, et al: Effects of cytokines from activated immune cells on vascular cell growth and HIV-1 gene expression. *J Immunol* 149: 3727-3734.
78. Ensoli B, Gendelman R, Markham PD, et al: Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 1994; 371: 674-680.
79. Buonaguro L, Barillari G, Chang HL. Effects of the human immunodeficiency virus type-1 Tat protein on the expression of inflammatory cytokines. *J Virol* 1992; 66: 7159.
80. Ganju RK, Munshi N, Nair BC, et al. Human immunodeficiency virus tat modulates the Flk-1/KDR receptor, mitogen-activated protein kinases, and components of focal adhesion in Kaposi's sarcoma cells. *J Virol* 1998; 72: 6131-6137.
81. Guo HG, Pati S, Sadowska M, et al. Tumorigenesis by human herpesvirus 8 vGPCR is accelerated by human immunodeficiency virus type 1 Tat. *J Virol* 2004; 78: 9336-9342.
82. Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances Kaposi-sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) infectivity. *Blood* 2004; 104: 810-814.
83. Caselli E, Galvan M, Cassai E, et al. Transient expression of human herpesvirus 8 (Kaposi-sarcoma-associated herpesvirus) ORF 50 enhances HIV-1 replication. *Intervirology* 2003; 46: 141-149.
84. Hyun TS, Subramanian C, Cotter MA 2nd, et al. Latency associated nuclear antigen encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus interacts with Tat and activates the long terminal repeat of human immunodeficiency virus type 1 in human cells. *J Virol* 2001; 75: 8761-8771.

Αλληλογραφία: Παπαρίζος Β.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων

Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα