

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO

LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS  
EM SAÚDE

Helver Gonçalves Dias

SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO À INFECÇÃO COM HERPESVÍRUS  
HUMANO TIPO 8

Rio de Janeiro

2012

Helver Gonçalves Dias

SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO À INFECÇÃO COM HERPESVÍRUS  
HUMANO TIPO 8

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentada à Escola Politécnica de  
Saúde Joaquim Venâncio como requisito  
parcial para aprovação no curso técnico  
de nível médio em saúde com  
habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Selma Majerowicz

Rio de Janeiro  
2012

Helver Gonçalves Dias

SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO À INFECÇÃO COM HERPESVÍRUS  
HUMANO TIPO 8

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentada à Escola Politécnica de  
Saúde Joaquim Venâncio como requisito  
parcial para aprovação no curso técnico  
de nível médio em saúde com  
habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em \_\_/\_\_/\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

(Dr. Selma Majerowicz – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

---

(Dr. Flávia Coelho Ribeiro - FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

---

Ms Flávio Henrique Marcolino da Paixão - FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

*Dedico este Trabalho a meus pais, Luiz  
e Inez; ao meu irmão, Elmer;*

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Dr. Selma Majerowicz , pelo apoio contínuo, dedicação, confiança na minha capacidade e sobretudo pela experiência proporcionada no desenvolvimento deste trabalho, a qual levarei para a vida.

Aos profissionais do Laboratório de Educação Profissional em Práticas Laboratoriais em Saúde da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio.

À minha família, pela inesgotável fonte de amor e conforto, pelo incentivo aos estudos.

Aos meus amigos , em especial Amanda, Hugo, João e Matheuz, pelo amor e carinho, pelo afeto nos momentos de dificuldade e pela intensa amizade compartilhada.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo apoio financeiro fornecido e por incentivar a pesquisa no Brasil.

À fé, que tanto me fornece suporte espiritual.

À pesquisadora do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Patrícia Fonseca Pereira, pelo auxílio fornecido no desenvolvimento do trabalho.

À música fascinante de Stevie Wonder e B.B King, que propiciaram noites extremamente confortáveis para a escrita deste trabalho.

*“The pathobiology of Kaposi’s sarcoma  
retraces the history of modern viral  
oncology.”  
(Enrique Mesri & Ethel Cesarman &  
Chris Boshoff)*

**RESUMO**

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia endotelial predominante em pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência adquirida. A epidemiologia variada indicou a caracterização de um agente etiológico envolvido no desenvolvimento do tumor. Pesquisadores em 1994 isolaram de lesões cutâneas de Sarcoma de Kaposi uma nova espécie viral, altamente homóloga ao vírus Epstein Barr, agente comprovado de linfomas. O novo agente fora denominado de Herpesvírus Humano tipo 8, sendo sua infecção necessária, porém não determinante para a patogênese do tumor. Os mecanismos virais e celulares que participam da desregulação das funções naturais das células são extremamente complexos e dependem de diversos fatores. Áreas geográficas de ocorrência em comum do Sarcoma de Kaposi e do Herpesvírus Humano 8 indicam estrita relação entre a infecção pelo vírus e patogênese do tumor.

Palavras-chave: Sarcoma de Kaposi. Herpesvírus Humano 8. Patogênese. Epidemiologia.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1      Árvore filogenética dos herpesvírus.
- Figura 2      Árvore filogenética do HHV-8 ilustrando os cinco subtipos virais.
- Figura 3      Estrutura do HHV-8.
- Figura 4      Representação do genoma do HHV-8 na sua forma linear.
- Figura 5      Fusão da partícula viral.
- Figura 6      Replicação geral dos herpesvírus.
- Figura 7      Lesões violáceas características do SK.
- Figura 8      O papel de p53 no bloqueio de G1.
- Figura 9      Mecanismos de oncogênese do HHV-8 na fase lítica.
- Figura 10     Mecanismos de patogênese do HHV-8 na fase latente.
- Figura 11     Incidência de SK em homens por 100.000.
- Figura 12     Distribuição da infecção HHV-8 em doadores de sangue de diversas regiões da Itália.
- Figura 13     Distribuição epidemiológica do HHV-8 no mundo.
- Figura 14     Distribuição geográfica dos cinco subtipos predominantes de HHV-8, baseada na variabilidade do gene K1.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1      Esquema da organização dos herpesvírus. Família Herpesviridae, subfamílias em azul, gêneros em vermelhos e seus respectivos espécimes em preto.
- Tabela 2      Genes líticos e latentes do HHV-8 e seus produtos
- Tabela 3      Aspectos clínicos e epidemiológicos das diferentes formas do SK.
- Tabela 4      Prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em índios da região Amazônica de acordo com o sexo e tribo.
- Tabela 5      Soroprevalência de anticorpos (ELISA) para HHV-8 entre índios brasileiros de acordo com o sexo.

## LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da imuno deficiência adquirida
cCYC	Ciclina viral
Cdk	Quinases dependentes de ciclinas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FLICE	FADD-like interleukin-1 $\beta$ converting enzyme
GSK-3 $\beta$	Enzima glicogênio sintase quinase 3 $\beta$
HHV-8	Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IL-6	Interleucina humana
KSAH	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus
LANA	Antígeno Nuclear Associado a Latência
NF $\kappa$ B	Fator Nuclear Kappa B
ORF	Open Reading Frame
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
PEL	Linfoma de Efusão Primária
<i>PI3K</i>	Enzima Fosfatidil-inositol 3-quinase
PKB/Akt	Cinase B ou Akt
RDA	Análise de Diferença Representacional
SK	Sarcoma de Kaposi
TNFr	Fator de necrose tumoral
vIL-6	Interleucina viral

## **SUMÁRIO**

### **1 INTRODUÇÃO**

### **2 ASPECTOS GERAIS DO HHV-8**

#### **2.1 Filogenia**

#### **2.2 Características Morfológicas**

#### **2.3 Vias de Transmissão**

#### **2.5 Morfogênese Viral**

### **3 PATOGÊNESE**

### **4 EPIDEMIOLOGIA**

#### **4.1 Epidemiologia do SK**

#### **4.2 Epidemiologia do HHV-8**

#### **4.3 Áreas comparativas de epidemiologia do SK e do HHV-8**

### **5 CONCLUSÃO**

### **6 REFERÊNCIAS**

## 1 INTRODUÇÃO

O SK é a neoplasia mais comumente associada a pacientes infectados pelo vírus da Imunodeficiência humana. Foi descrito pela primeira vez por Moritz Kaposi em 1872, mas seu agente etiológico permaneceu oculto durante mais de um século. Chang e colaboradores em 1994 identificaram uma nova espécie viral isolada de lesões cutâneas de SK que possuía alta homologia genética com vírus oncogênicos da subfamília *gamaherpesvirinae*. O novo agente viral foi denominado posteriormente de HHV-8, sendo necessário, mas não determinante para o processo de patogênese do SK (CHANG et al, 1994; SCHWARTZ, 2004).

Populações infectadas pelo HHV-8 não necessariamente desenvolvem SK, apontando para outros mecanismos envolvidos no surgimento do tumor, como alterações no estado imunológico do hospedeiro. No Brasil, populações indígenas da Amazônia possuem elevada soropositividade para o HHV-8, mas, no entanto não apresentam acometimento pelo SK (CUNHA 2005; ISHAK et al, 2007)

A descoberta do HHV-8 representou importante avanço na pesquisa da virologia oncológica moderna, elucidou mecanismos envolvidos na patogênese que desregulam os processos naturais de proliferação celular. Diversos estudos tentam entender a maneira como o HHV-8 modula as vias de sinalização intracelular, expressão de proteínas homólogas do ciclo celular e alteração de interferons relacionados a atividade antiviral do sistema imune (MESRI & CESARMAN & BOSHOFF, 2010).

As estratégias de modulação viral do sistema imune e principalmente dos mecanismos de controle da proliferação celular são orquestradas com os mínimos detalhes no processo de patogênese do SK. As ORF's do genoma viral expressam transcritos como a v-FLIP, vGPCR, vBcl-2, vciclina e a vIL-6 que atuam modulando proteínas, fatores de morte celular programada, fatores de crescimento celular, fatores de angiogênese e vias de sinalização intracelular, acarretando a desregulação da harmonia celular e tumorigênese (WEN, 2009).

O HHV-8 apresenta dois estágios durante a morfogênese: latência e replicação lítica. Na primeira fase a expressão de genes virais é diminuta, reduzindo a resposta imune do hospedeiro e permitindo maior tempo de infecção não-produtiva. Durante a latência são produzidos transcritos importantes para progredir o ciclo celular, acarretando a inibição da apoptose. Dentre eles recebe lugar de destaque o Antígeno

Nuclear Associado a Latência, pois interage com o gene supressor tumoral TP53, regulador dos transcritos mediadores do processo de divisão celular (PAOLI, 2004; SI & ROBERTSON, 2006).

Estudos epidemiológicos descrevem a distribuição das quatro formas do SK no mundo, indicando áreas de altíssima prevalência e localização predominante de cada forma. De maneira geral a África subsaariana é a região com maior incidência do SK, principalmente o endêmico e o epidêmico (MESRI & CESARMAN & BOSHOFF, 2010). Países do Mediterrâneo apresentam taxas elevadas de SK clássico, talvez pela proximidade com o continente africano (GUTTMAN-YASSKY et al, 2005). Na América, os Estados Unidos possuem duas áreas de relativa atenção aos números de casos de SK, a Flórida e a Califórnia. No Brasil, o Estado do Rio de Janeiro é a região com maior incidência de SK (MESRI & CESARMAN & BOSHOFF, 2010).

A epidemiologia da infecção pelo HHV-8 compreende etapas ainda não elucidadas, como por exemplo, o reservatório do vírus e como ele se disseminou pelo mundo. Podemos verificar a ocorrência de áreas com elevada soroprevalência, como a porção subsaariana da África, o Peru, Egito, Suécia e regiões da Itália e Grécia. No Brasil a soropositividade do HHV-8 é bastante grande em populações indígenas da Amazônia, sendo a única área do mundo a possuir o subtipo viral E (ISHAK et al, 2007; MESRI & CESARMAN & BOSHOFF, 2010)

Logo, nota-se correspondência de áreas de prevalência do SK e do HHV-8 mútuas. Este fato que reforça a hipótese da causalidade do HHV-8 na patogênese do SK (MESRI & CESARMAN & BOSHOFF, 2010).

## 2 ASPECTOS GERAIS DO HHV-8

Em meados da década de 1980 a Síndrome da imunodeficiência adquirida ganhou repercussão internacional, considerada problema de saúde pública, doença causada por um vírus que deprime o sistema imune, sem tratamento à época e associada com rótulo de práticas sexuais “promíscuas”. Foi identificada em grupos de homossexuais masculinos, moradores da cidade de San Francisco nos Estados Unidos e logo relacionada a estigmas sociais, preconceito e comportamentos perigosos (PINTO et al, 2007).

Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentavam, na maioria dos casos, pneumonite por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi (SK) (MANSUR et al, 1981). As pneumonites são comuns em aids, 90% desse grupo de pacientes apresenta acometimento das vias respiratória e pulmonar. Atualmente as pneumonites causadas por *Pneumocystis carinii* representam 25% do total de infecções pulmonares em pacientes HIV positivo (BARRETO, 2007). O SK é um tumor vascular predominantemente cutâneo podendo evoluir para a forma visceral e está comumente associado a pacientes com HIV positivo, representando 15-20% de positividade (CHANG et al, 1994; GALLO, 1998).

Diversos agentes etiológicos foram pautados como possíveis causadores do SK, como o vírus da hepatite B, o Citomegalovírus, o herpes vírus humano tipo 6 e o próprio HIV, mas nenhum apresentou resultados confiáveis (RUSSO et al, 1996). Em 1994 CHANG e colaboradores conseguiram isolar uma nova espécie viral de lesões cutâneas e viscerais de pacientes com SK e empregando a técnica de PCR (Reação em cadeia da Polimerase). Os pesquisadores amplificaram o DNA das células das lesões e compararam (utilizando a técnica de Análise de Diferença Representacional – RDA) com outros vírus de potencial oncogênico reconhecido, a fim de verificar semelhanças genéticas. Foram mapeados 1853 pares de base, dando atenção para duas regiões abertas de leitura (Open Reading Frame - ORFs) ORF 26 e ORF 75, que codificam respectivamente as proteínas do capsídeo e do tegumento viral, pois estas tinham analogia com as regiões codificadoras do capsídeo do vírus Epstein-Barr e do Herpesvírus Saimiri. Estes vírus são comprovadamente os agentes etiológicos do Linfoma de Burkitt e de tumores fulminantes em células T de macacos, respectivamente (CHANG et al, 1994; WEN, 2009).

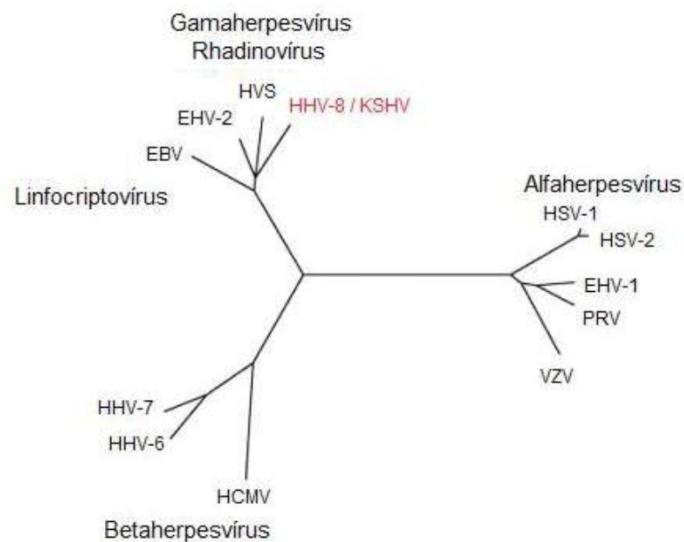
Verificando as analogias genéticas entre o isolado viral e dos outros vírus oncogênicos, CHANG e colaboradores (1994) concluíram que havia fortes evidências de que o novo microrganismo se tratava do agente etiológico do SK, sendo denominado primeiramente como herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus), atualmente a sua nomenclatura denomina-se herpesvírus humano tipo 8 ou vírus herpes humano tipo 8 (SCHULZ, 2000).

O SK apresenta-se de quatro formas clínicas distintas, a saber: SK iatrogênico, SK epidêmico, SK clássico e SK endêmico que serão aprofundados no capítulo III. O herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) foi isolado das quatro formas clínicas, reforçando a tese da sua patogenicidade (SUMITA, 2009)

## 2.2. Filogenia e Classificação

Métodos de comparação de sequências de DNA verificaram a possível descendência de um mesmo ancestral herpesvírus de mamíferos. Estudos demonstraram semelhanças filogenéticas entre os vírus Varicella, Epsteins-Barr e o HHV-8, sendo que o primeiro pertence a subfamília alphaherpesvirinae, e os outros dois a subfamília gamaherpesvirinae. As subdivisões da família herpesvirinae teriam ocorrido entre 180-220 milhões de anos atrás, através de modificações genéticas por infecções em células de mamíferos (HIV (RENWICK; SCHULZ; GOUDSMIT, DATA) (Figura 1).

Figura 1: Arvore filogenética dos herpesvírus



Esquema representando a diversidade filogenética dos herpesvírus, incluindo as três subfamílias

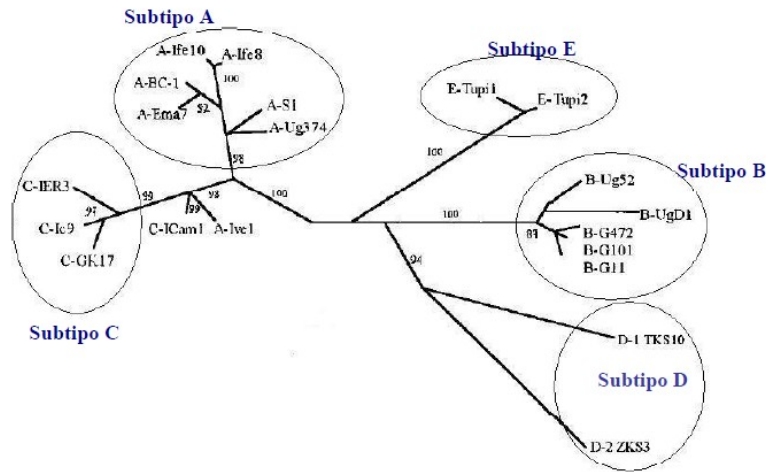
alphaherpesvirinae, gamaherpesvirinae e betaherpesvirinae. O HHV-8 está em vermelho, no gênero rhadinovirus.

Análises de fragmentos nucleotídicos de regiões do DNA do HHV-8 detectaram os subtipos virais A, B, C e D, a partir da ORF-26 (Di Albert, 1997). Segundo Zong (1997) e Cook (1999) o uso da ORF-26 é pouco eficaz para a identificação de subtipos, pois o número de variações nucleotídicas é menor, quando comparado com outras ORFs.

As pesquisas atuais de subtipagem do HHV-8 utilizam a ORF-K1, pois esta possui três fragmentos: N-terminal, Central e C-terminal. Dentro da porção Central existem dois fragmentos com alto grau de variabilidade, denominados de VR1 e VR2 (ZONG et al, 1999). O sequenciamento dos fragmentos da ORF-K1 permite a melhor identificação dos subtipos virais. Atualmente a árvore filogenética do HHV-8 descreve cinco subtipos: A, B, C, D, E (ISHAK et al, 2007) (Figura 2)

Os subtipos virais estão relacionados com as distintas apresentações clínicas do Sarcoma de Kaposi desenvolvidas nas populações de diferentes regiões geográficas (ZONG et al, 1999). O subtipo A está relacionado com o SK epidêmico nos EUA, o B com o SK endêmico na África, o C com o SK clássico e SK iatrogênico na Ásia, Arábia e EUA. O subtipo D tem relação com o SK clássico nas Ilhas do Pacífico (KAJUMBULA et al, 2012)

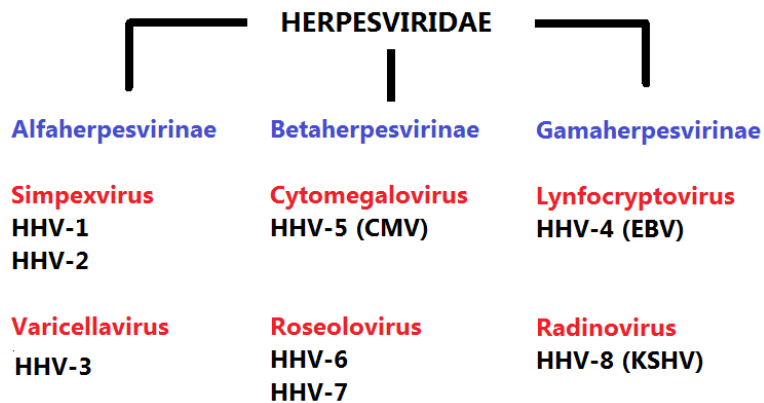
Figura 2: Árvore filogenética do HHV-8 ilustrando os cinco subtipos virais.



Fonte: ISHAK et al, 2007.

O HHV-8 está classificado como pertencente à família Herpesviridae, subfamília Gamaherpesvirinae e gênero Rhadinovirus (Tabela 1) (O'LEARY et al, 1997).

Tabela 1: Esquema da organização dos herpesvírus. Família Herpesviridae, subfamílias em azul, gêneros em vermelhos e seus respectivos espécimes em preto.



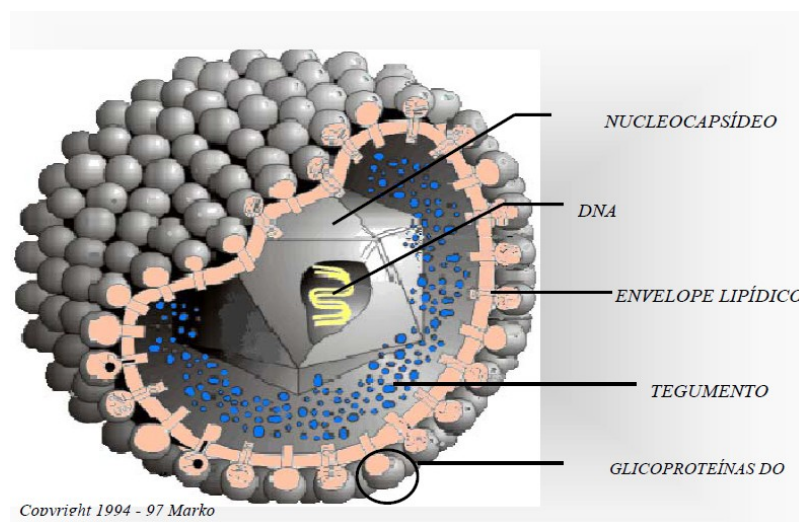
Fonte: CUNHA, 2005.

### 2.3 Características morfológicas

A estrutura do HHV-8 é basicamente igual se comparada aos demais herpesvírus. A partícula viral possui em média 120- 200 nm de diâmetro, constituída

por um envelope proteico formado por glicoproteínas, advindas de membranas celulares (MOREIRA, 2003). A partícula viral é formada por um nucleocapsídeo icosaédrico composto por capsômeros que recobrem o material genético, DNA de fita dupla (SUMITA, 2009). O espaço entre o capsídeo e o envelope é denominado de tegumento, sendo composto por proteínas amorfas, que podem estar envolvidas nos eventos iniciais facilitando a infecção viral (KELLY et al, 2009; METTENLEITER, 2009) (Figura 3).

Figura 3: Estrutura do HHV-8

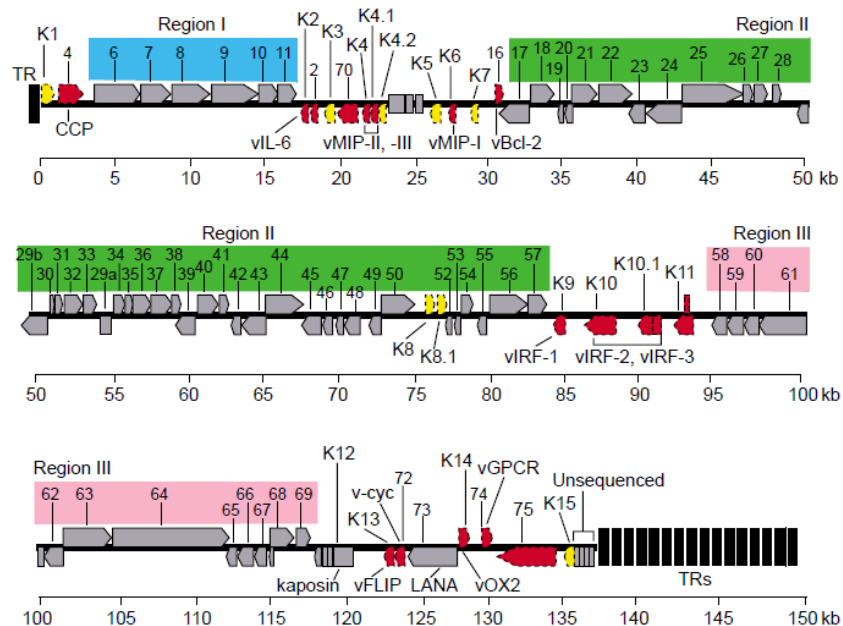


O material genético do HHV-8 possui cerca de 165-170 kb (quilo pares bases) onde se encontram as “Open Readin Frames” que codificam as proteínas do vírus envolvidas nos processos biológicos (NEIPEL et al, 1998). As regiões do DNA que demonstraram analogia com determinadas regiões do Herpes vírus Saimiri e do Vírus

Epsteins-Bar foram denominadas de ORF's 1 a 75. As sequencias genômicas que codificam proteínas específicas e únicas do HHV-8 receberam o nome de K1 a K15 (RUSSO et al, 1996; MOORE e CHANG, 2005) (Figura 4). Alguns genes do HHV-8 tem homologia a genes celulares humanos, o que lhe confere a característica de sintetizar proteínas virais homólogas às proteínas humanas (WEN, 2009).

Pesquisas demonstram que alguns genes do HHV-8 e seus transcritos tem relação com a angiogênese dos tecidos infectados, bem como o crescimento celular anormal, inibição da apoptose, presença de interleucinas e fatores de crescimento que induzem as células ao processo de oncogênese (SCHULZ, 2000; RAZAEE et al, 2006).

Figura 4: Representação do genoma do HHV-8 na sua forma linear



O genoma contém 80 ORF's, nas extremidades encontram-se as regiões terminais repetidas de 801 pb. As áreas em coloração azul, verde e rosa indicam os genes conservados entre o gênero

*Rhadinovirus*. As áreas intermediárias codificam os genes únicos do HHV-8, que lhe conferem características particulares. Os genes particulares que codificam proteínas homólogas às do hospedeiro aparecem como setas vermelhas, dentro das regiões intermediárias, e os que não demonstram homologia como setas amarelas (FOREMAN, 2001)

#### 2.4 Vias de Transmissão

As vias de transmissão do HHV-8 ainda não estão completamente elucidadas, porém estudos indicam que existe um grupo de risco elevado. A prevalência de SK em pacientes homossexuais ou bissexuais masculinos HIV positivo é mais elevada do que em pacientes infectados por uso de drogas injetáveis ou transfusão sanguínea, o que sugere a transmissão sexual ou oral-fecal como principais vias de contaminação (GNANN, 2000; SPODE & SCHIMITT, 2003). HHV-8 tem sido encontrado na saliva e em secreções orofaríngeas (COOK et al, 2002; MANCUSO et al, 2011).

Um estudo demonstrou que em análises de 11 amostras de cérvix uterina de mulheres HIV positivo e em 3 amostras foi encontrado o HHV-8, indicando a plausível via de transmissão vertical, pois o feto ao nascer passa pelo trato vaginal e se contamina com o vírus. Tal relação não é direta, pois a detecção do DNA do HHV-8 não significa que ele está ativo e se replicando em nível de contaminar o feto. A carga viral pode ser pequena e inativa (WHIBY, 1999). Outras pesquisas encontraram DNA viral em dois neonatos, no entanto não foi comprovada relação direta entre a transmissão vertical e a contaminação dos neonatos, já que a infecção pode ter ocorrido *in útero* (MANTINA et al, 2001).

No Brasil, duas tribos indígenas da Amazônia formatam um grupo de pacientes identificados com o HHV-8. Na etnia Tiriyo, confirmou-se que 94% das famílias tinham no mínimo um membro pertencente que era positivo para a sorologia para o HHV-8. Tal constatação aponta para a possível transmissão horizontal, através da saliva, que propagaria o vírus com maior facilidade entre membros de uma mesma comunidade familiar (CUNHA, 2005)

#### 2.5 Morfogênese Viral

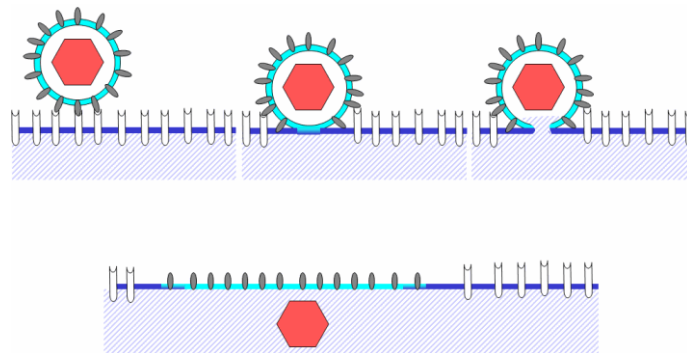
Os herpesvírus possuem replicação parecida com os demais vírus envelopados animais, diferindo apenas em alguns aspectos específicos. O vírus infecta a célula e

passa por cinco estágios até formar novas partículas virais. Tais fases são: adsorção, penetração por fusão, síntese, maturação e liberação das partículas virais (SILVA, 2000)

Na adsorção o vírus liga as suas glicoproteínas de superfície às proteínas da células hospedeira de maneira específica. O reconhecimento entre o virion e os receptores da membrana plasmática da célula é fundamental para que o processo de infecção possa dar continuidade. Os receptores celulares para o HHV-8 foram identificados como sulfato de heparana, integrina  $\alpha 3\beta 1$  e xCT (BERGER & KALEERA, 2006)

Em sequencia, as proteínas do envelope viral se fundem a proteína da membrana plasmática, liberando o capsídeo viral no citoplasma (SILVA, 2000). Após a fusão parte do tegumento se dissocia, podendo modelar a célula hospedeira, criando um ambiente favorável à replicação viral (KELLY et al, 2009) (Figura 5)

Figura 5: Fusionamento da partícula viral.



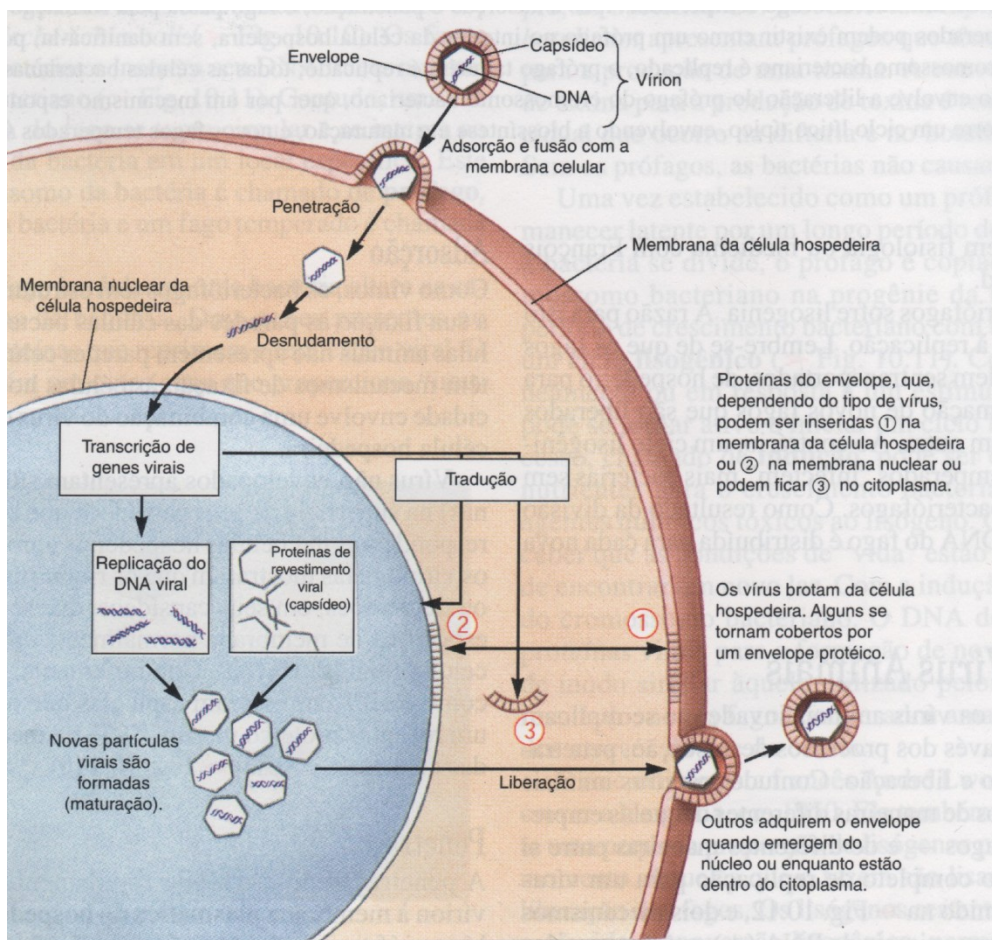
Fonte: <http://pathmicro.med.sc.edu/portuguese/virol-port-chapter2.htm>

Após a entrada o nucleocapsídeo é conduzido por microtúbulos em direção ao envoltório nuclear, onde o DNA é liberado para o interior do núcleo. É nesse momento que o DNA passa da forma linear para a forma episomal (circular), podendo permanecer nesta forma por tempo indeterminado, dependendo do estado imunológico do hospedeiro. Nesta fase uma proteína do tegumento, a VP16, interage com o material genético do hospedeiro, sintetizando uma proteína importante para a latência viral do

HHV-8, denominada de Antígeno Nuclear Associado a Latência (LANA-1) (ROIZMAN, 1996; ABLASHI et al, 2002; WEN, 2009).

O DNA viral é inserido ao DNA do hospedeiro utilizando o maquinário enzimático celular, desta forma transcrevendo e traduzindo as proteínas necessárias para a formação do capsídeo, duplicação do ácido nucleico do vírus e síntese de enzimas. Após a síntese de todos os componentes virais, ocorre a formação de novos vírions, no processo é denominado de maturação. Os vírus envelopados não estão completamente formados até brotarem da membrana plasmática do hospedeiro. Os herpesvírus saem da células através de brotamento e adquirem com esse processo o envelope proteico. A progênie viral formada lisa a célula causando os frequentes sintomas clínicos da infecção (BLACK, 2002; OLIVEIRA, 2008) (Figura 6).

Figura 6: Replicação geral dos herpesvírus.



Fonte: BLACK, 2002.

Os herpesvírus apresentam a capacidade de infectar diferentes tecidos, porém o HHV-8 tem tropismo por células B durante a mitose. Exatamente devido a esta peculiar característica que ele está relacionado a processos malignos linfoproliferativos, como o SK, a doença linfoproliferativa angiofolicular (doença de Castleman) e o Linfoma de Efusão Primária (SILVA, 2000; WEN, 2009)

### 3 PATOGÊNESE DO SK

Desde 1994 tem-se o conhecimento sobre o agente etiológico do Sarcoma de Kaposi, o Herpesvírus Humano Tipo 8, tendo sido encontrado em todas as formas clínicas da doença. O desenvolvimento desta neoplasia envolve mecanismos celulares complexos, dentre eles modulação do estado imunológico do hospedeiro e regulação de proteínas envolvidas no ciclo celular. Algumas proteínas do HHV-8 parecem possuir efeito oncogênico devido a interações com moléculas cruciais do ciclo celular (FOREMAN, 2001; MESRI, 2010).

Um sarcoma define-se como câncer derivado de células musculares ou tecido conjuntivo, como osso, cartilagem e tecido fibroso (PETO, 2001). Ao longo de toda a vida as células sofrem constantes divisões e mesmo estando livres de agentes mutagênicos as alterações genéticas ocorrem, como um processo natural de seletividade. A origem de um câncer não está associada a apenas uma única mutação específica, e sim, a conseqüentes e independentes mutações que ocorrem ao decorrer do tempo. As anomalias celulares relacionadas a transformação de células normais em células cancerosas são causadas por diversos fatores, dentre eles a ação de vírus oncogênicos (HELT & GALLOWAY, 2003).

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia endotelial rara que acomete a cavidade oral, trato respiratório, trato gastrointestinal e nódulos linfáticos, porém a manifestação clínica mais presente são as lesões cutâneas (Figura 7). O processo angioproliferativo é característico da doença, com achados histopatológicos idênticos, o que provoca dificuldade no diagnóstico. Por esta razão é recomendado o critério clínico para a diferenciação do estágio da doença. Nota-se intensa proliferação de células neoplásicas fusiformes, promovendo a vascularização irregular e abundante (WHELAN & SCADDEN, 2000; RAMDIAL, 2010).

Figura 7: lesões violáceas características do SK



Fonte: BERMÚDEZ et al, 2010.

Semelhante aos demais herpesvírus, o HHV-8 apresenta duas fases de ciclo de vida, nomeadas ciclo lítico e ciclo latente. O ciclo latente possui poucos genes expressos, porém uma importante proteína de manutenção da infecção viral é produzida nesta fase, o Antígeno Nuclear Associado a Latência (LANA) (VIEJO-BORBOLLA, 2005). No ciclo lítico o DNA viral passa a ser replicado, para a formação de novas partículas infecciosas, as principais proteínas expressão são vbcl-2, Kaposina, Ciclina K, vGCR e K1 (VERSCHUREN, 2002; MATIAS, 2012). Os genes envolvidos na patogênese são diversos, e muitos deles expressam proteínas homólogas às proteínas humanas, desregulando funções críticas de divisão celular que induzem ao desenvolvimento de células cancerosas (HENGGE et al, 2002; HARDIE, 2010).

Tabela 1: Genes líticos e latentes do HHV-8 e seus produtos

Genes do HHV-8	Proteínas do HHV-8	Possível função
<b>Lítico</b>		
ORF 74	vGPCR	Receptor de quimiocina homóloga; sinalização constitutiva desencadeia outros factores de angiogênese
ORF K6	vMIP-II	Quimiocina homóloga; desencadeia a angiogênese
ORF K1	vK1	Sinlização transmembrana
ORF K9	vIRF-1	Bloquei o interferon expresso pelo gene
ORF K8.1	gB	Ligação células-alvo
<b>Latente</b>		
ORF 73	LANA	Manutenção da forma episomal; estabilização do plasmídeo
ORF 72	vciclina	Controle de crescimento; transição G1/S
ORF 71	vFLIP	Bloqueia a apoptose mediada por células
ORF K12	Kaposina	Pode transformar fibroblastos

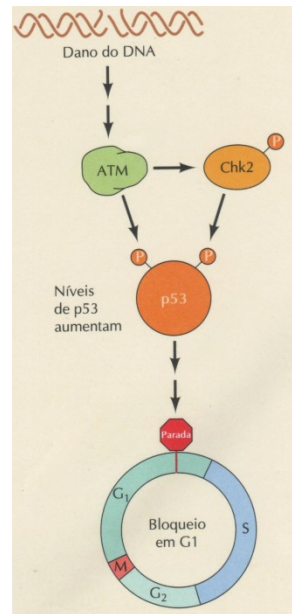
Fonte: HENGGE et al, 2002 (Tabela traduzida).

O gene PT53 é responsável pela expressão da proteína p53 que tem a função de reparar quaisquer possíveis danos que o DNA sofra durante a divisão celular. Na fase G1 (do inglês *gap 1*) do ciclo celular a célula começa a se preparar para a divisão, com síntese de enzimas e fatores de crescimento celular, o metabolismo é acelerado. Prosseguindo com a divisão a célula entra na fase S (síntese), onde o material genético é replicado (PAOLI, 2004; FRIBORG et al, 1999; WEN, 2009). No ciclo celular existem pontos de verificação, que exercem a função de assegurar que cromossomos defeituosos não sejam passados às células-filhas. O ponto de verificação da fase S examina se o DNA está danificado, caso ele esteja a célula é induzida a morte programada. Um conjunto de proteínas coordena a verificação do DNA na fase G1, dentre elas a p53, a qual é fosforilada por ATM e Chk12. A fosforilação impede a degradação da proteína, pois estabiliza-a. O aumento dos níveis de p53 induzem genes-alvo que conduzem ao bloqueio do ciclo celular (BERRA et al, 2006) (Figura 7)

A proteína viral LANA é o produto da ORF 73 e desempenha papel fundamental na oncogênese viral, interagindo com o gene supressor tumoral PT53. LANA interage com o gene supressor tumoral PT53 e impede a expressão do transcrito, fazendo com que o ponto de verificação da fase G1 seja inativado. Os possíveis danos que o DNA venha a sofrer não serão corrigidos, ou a célula não entrará em apoptose. Esse material genético defeituoso é replicado e passado sucessivamente para as células-filhas, condicionando a uma frequência de mutação maior e instabilidade do DNA, contribuindo para o desenvolvimento do câncer. A inativação da p53 é interessante para o vírus pois permite a desenfreada proliferação, propiciando novas células para serem infectadas, conseqüentemente uma formação maior de partículas infecciosas (SI & ROBERTSON, 2006; PATEL, 2004; SULLIVAN et al, 2008)

Estudos relacionam a atividade de LANA com outras interferências nos processos celulares. Radkoc e colaboradores (2000) demonstraram que LANA interage com a proteína do retinoblastoma, importante supressor tumoral, transformando fibroblastos de embriões de ratos em células tumorais. Di Bartolo e colaboradores (2008) comprovaram que LANA possui a capacidade de desregular a via de sinalização intracelular Wnt, aprisionando a enzima glicogênio sintase quinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), que participa de diversos processos homeostáticos, apoptose, neurogênese e regulação do metabolismo energético das células (PEINEAU et al, 2008) (Figura 10).

Figura 8: O papel de p53 no bloqueio de G1.



Fonte: COOPER & HAUSMAN, 2007.

A proteína viral inibitória da FLICE (vFLIP), faz parte de um grupo de proteínas virais homólogas atuantes na inibição da apoptose, expressa pela ORF 71. A ativação da vFLIP induz a secreção de uma série de citocinas que estão envolvidas na patogênese do SK. Somando-se a isso a vLIP também estimula a indução de moléculas inibitórias da apoptose desencadeada pelos receptores do fator de necrose tumoral (TNFr), como a BCL-2 e BCL-XL (GUASPARRI et al, 2005). No estudo sobre o papel da vFLIP no Linfoma de Efusão Primária, malignidade relacionada a infecção pelo HHV-8, verificou-se que a proteína foi expressa em diferentes estágios de maturação de células B do linfoma de camundongos. Foram constatadas várias anormalidades, como defeitos imunológicos, maturação prejudicada de imunoglobulinas e transformação celular disforme (BALLON et al, 2011),

A desregulação da apoptose representa um importante fator na progressão da oncogênese. O HHV-8 desenvolveu mecanismos de burlar a apoptose, como a expressão de transcritos semelhantes a das Proteínas Inibidoras da Apoptose (IAPs). A morte celular programada é um processo natural e ativo que sucede de uma série de eventos distintos culminantes na apoptose celular. Os mamíferos codificam uma família de proteínas, chamada de família Bcl-2 inibidoras de proteínas relacionadas a funções apoptóticas. A ORF 16 expressa a vBcl-2 que é homóloga a Bcl-2 humana, essas duas

proteínas associadas potencializam o efeito antiapoptótico, impedindo as células de morrerem (SARID et al, 1997; JENNER & BOSHOFF, 2002; HUANG, 2002).

Diversos sinais de morte celular conduzem a apoptose, estimulados pela danificação da mitocôndria, que libera o citocromo c e outras moléculas pró-apoptóticas. As proteínas Bcl-2 atuam ajustando a integridade da mitocôndria e evitando a morte celular (DANIAL & KORSMEYER, 2004).

Morris e colaboradores (1996) avaliaram o perfil da expressão de Bcl-2 nos diferentes estágios do SK, 92,3% nos casos de placa, 50% em mácula e 100% no estágio nodular. A expressão aumentada de Bcl-2 deve-se ao prolongamento do tempo de vida das células, viabilizado por citocinas e inibição de fatores de morte celular, causados pelo próprio vírus.

No início do ciclo lítico a ORF 74 codifica a vGPCR, uma importante molécula receptora acoplada a 7 proteínas que formam um complexo de ativação em cascata de um importante fator de angiogênese. A vGPCR ativa o receptor CXC, que por sua vez ativa o NFkB (*Fator Nuclear Kappa B*), resultando na expressão do fator de crescimento vascular endotelial (*VEGF*) (CANNON et al, 2003; POLSON et al, 2002).

A ORF K1 é usada para a sub-classificação dos subtipos do HHV-8, a alta variabilidade dos fragmentos condiciona diferentes cepas. A expressão do gene K1 ativa a via de proliferação celular PI3K/Akt (a enzima Fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3K) fosforila a cinase B ou Akt (PKB/Akt) ativando-a), evitando a morte programada. PI3K/Akt promove a ativação de fatores de transcrição e proteínas relacionadas a proliferação, diferenciação e estímulos anti-apoptóticos (NICHOLSON & ANDERSON 2002; BRINKMANN et al, 2007). K1 pode também suprimir a apoptose mediada pela proteína CD95. A principal função da inibição da apoptose durante o ciclo lítico é de tentar prolongar o tempo de vida da célula, afim de formar novos vírions antes da lise celular (PETER et al, 2007).

As células necessitam de fatores de crescimento para saírem da fase G1 e progredir no ciclo celular, ultrapassando o ponto de restrição que existem no final de G1. Caso os fatores sejam inibidos as células entram em estado de quiescência, também chamado de G0, podendo voltar a G1 novamente, caso recebam estímulos (ALTIERE, 2003) . A via de sinalização intracelular Ras/Raf/ERK emite sinais para a expressão de fatores de crescimento que induzem a síntese de proteínas nomeadas de Ciclinas. Estas

se ligam a outras proteínas, nomeadas de quinases dependentes de ciclinas (Cdk) (LAMAN, 2001; VERSCHUREN, 2004).

Na fase G1 as ciclinas sintetizadas recebem o nome de ciclinas D e se associam as Cdk4 e Cdk6 fosforilando componentes particulares do ciclo celular, permitindo o avanço nas fases posteriores. O genoma do HHV-8 possui um homólogo da ciclina D, a vciclina (cCYC), tendo similaridade de função e estrutura proteica. A cCYC (ORF 72) contribui para a perda de regulação do crescimento, resultando na proliferação celular descontrolada, desse modo promove a replicação do vírus numa quantidade maior de células (VERSCHUREN, 2005; SAREK, 2010) (Figura 10).

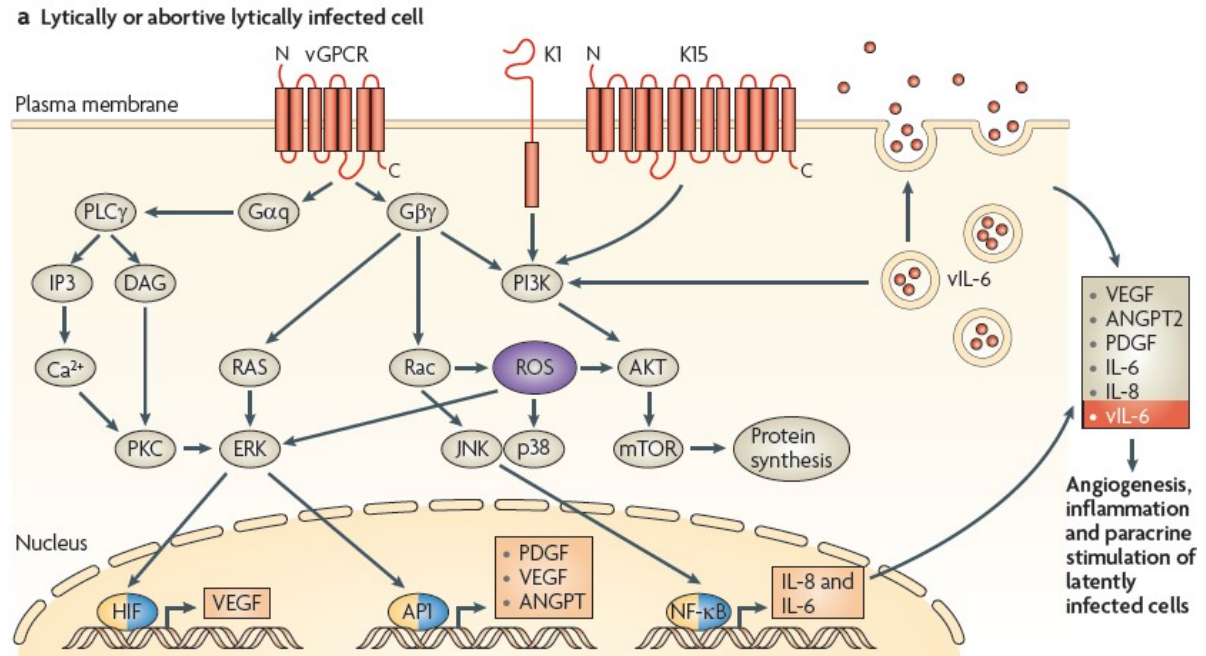
A ativação do ciclo lítico é um fator chave na patogênese do SK, nesse sentido a proteína rta (ORF50) assume lugar decisivo, sendo um elemento adicional para a progressão do ciclo. Em 2002, demonstraram que a rta ativa os genes (ORFK2) da interleucina humana (IL-6) e viral (vIL-6) por possuírem homologia. As duas são relevantes como fator de crescimento e proliferação de células B e para a secreção do VEGF, estimulando o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos no tecido (REZAEI et al, 2006). A inoculação de células NIH3T3 que expressavam a vIL-6 em camundongos, resultando na formação de um tumor altamente irrigado, o que comprova o efeito estimulador da interleucina-6 para com a secreção de VEGF (AOKI et al, 1999) (Figura 9).

O SK é a neoplasia mais frequentemente relacionada com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), cerca de 20% dos pacientes infectados pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desenvolvem esta forma de tumor (FOREMAN, 2001). A co-infecção do HHV-8 e o HIV apontam mecanismos particulares das duas infecções que se complementam na patogênese. Células infectadas pelo HIV sintetizam a proteína tat que estimula a secreção de fatores de crescimento celular e vascular e citocinas transformando-as em células “pré-SK”, as quais adquirem forma fusiforme, característica dos exames histopatológicos (AOKI & TOSATO, 2004; FOREMAN, 2001).

Um estudo publicado em 2002 (VARTHAKAVI et al) verificou que o HIV aumenta drasticamente o risco do desenvolvimento do SK em pacientes co-infectados com o HHV-8. O modelo experimental constituído de cultura de células de Linfoma de

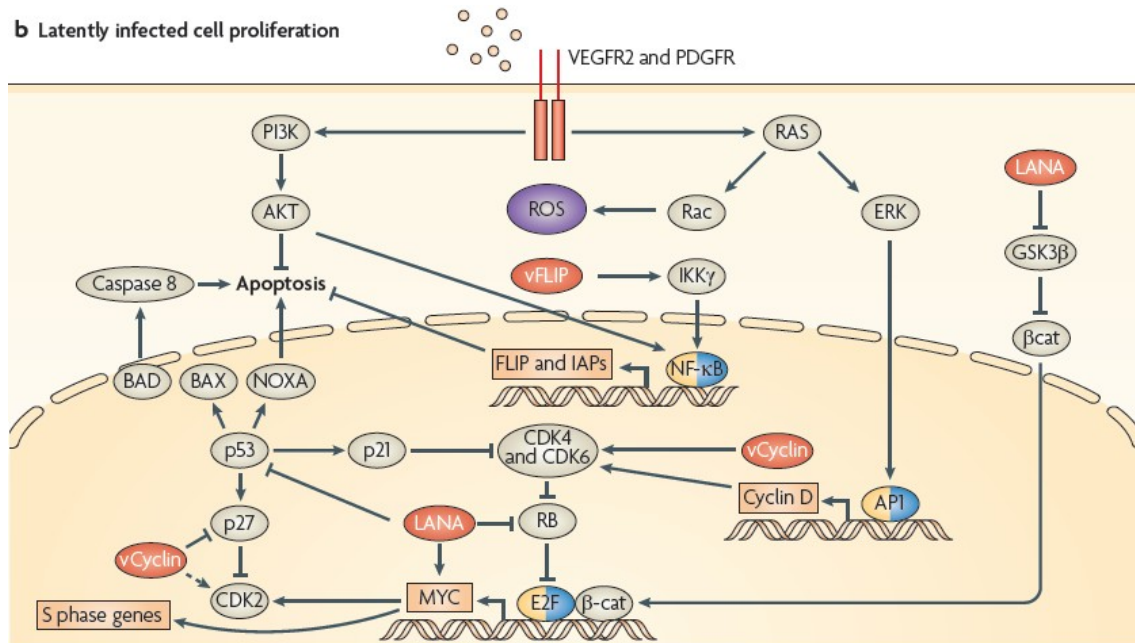
Efusão Primária demonstrou que a infecção pelo HIV induz fortemente a secreção de fatores de replicação do HHV-8.

Figura 9: Mecanismos de oncogênese do HHV-8 na fase lítica.



O esquema demonstra a alta complexidade e múltiplos fatores envolvidos na patogênese do Sarcoma de Kaposi, desde a modulação imunológica a desregulação de mecanismos celulares. As células infectadas em fase lítica expressam diferentes genes, sendo os mais importantes o do vGPCR, K1 e a vIL-6. Os transcritos desses genes conduzem a expressão de fatores de crescimento, como o VEGF, fatores de angiogênese e ativação de vias de sinalização intracelular que modulam as células transformando-as em cancerígenas (MESRI et al, 2010).

Figura 10: Mecanismos de patogênese do HHV-8 na fase latente.



A célula infectada pelo HHV-8 tem suas funções naturais modificadas durante a fase latente, através de mecanismos parácrinos e autócrinos, como a secreção de citocinas, alteração de NF-κB, GSK3β e expressão de proteínas das ORF's (vFLIP, vCYC e LANA). A principal proteína associada a latência é LANA que desregula a atividade do gene supressor tumoral PT53, inibindo a tradução de p53 (MESRI et al, 2010).

## 4 EPIDEMIOLOGIA DO SK E DO HHV-8

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos das diferentes formas do SK

O dermatologista húngaro Moritz Kaposi, em 1872 foi o primeiro cientista a publicar estudos sobre lesões cutâneas encontradas principalmente nos membros inferiores de homens com faixa etária de 40 a 68 anos. Em 1891 a doença recebeu o nome de Sarcoma de Kaposi em homenagem ao seu descobridor. A descrição que Kaposi fez se restringia a apenas uma forma da doença, hoje já se tem conhecidas cinco formas da neoplasia, com os mesmos achados histopatológicos, epidemiologia diversificada e apresentações clínicas distintas (ANTMAN & CHANG; 2000; SCHWARTZ, 2004).

As diferentes formas do SK permitiram a classificação pelos critérios clínicos e epidemiológicos em Clássico, Endêmico, Epidêmico (associado a AIDS) e Iatrogênico (associado a drogas imunossupressoras) (ISCOVICH et al, 2000).

O SK clássico é encontrado na Europa, em regiões do Mediterrâneo e em alguns países da América (Figura 11), curiosamente ocorre em maiores proporções nos homens (10:1) de meia idade ( $> 50$  anos) e judeus do leste europeu (FONSECA et al, 1999; ISCOVICH et al, 2000; OHE et al, 2010) (Tabela 3). A localização geográfica, etnia, idade e sexo influenciam na taxa de incidência do SK clássico. Pesquisas tentam elucidar as diferenças do SK clássico para as outras formas do SK, exatamente por conter características particulares em relação ao desenvolvimento da doença e aspectos epidemiológicos (GUTTMAN-YASSKY et al, 2005; LUIZ, 2011). Uma das maiores taxas de incidência do SK clássico no mundo está em Israel, estudos apontam que a grande imigração de judeus da África e da Ásia contribuiu para a disseminação do HHV-8 na população (GUTTMAN-YASSKY et al, 2005).

O SK endêmico é altamente incidente em regiões da África subsaariana, países do centro sul africano, como República Democrática do Congo, Camarões, Zâmbia e

Uganda enquadram-se como áreas de alta prevalência ( $> 22:100.000$ ) (MESRI et al, 2010) (Figura 11). Afeta principalmente homens jovens com idade de 25 a 40 anos e crianças de 1 a 15 anos, representando no sul da África 25-50% dos sarcomas de tecidos moles em crianças (Tabela 3). Manifesta-se de forma bastante agressiva acometendo vísceras e gânglios linfáticos. Em Camarões, representou 4º dos cânceres infantil de 1986 a 1999 (DOURMISHEV et al, 2003).

O SK iatrogênico é a forma relacionada a terapias imunossupressoras para transplantes. Na maioria dos casos a doença regressa caso a terapia seja suspensa. O potencial de reversibilidade do SK iatrogênico reforçou a teoria da etiologia de um agente envolvido na patogênese do SK, pois a condição do estado imunológico do hospedeiro viabilizava ou não o desenvolvimento da doença (TEKIM et al, 2002). Mendez & Paiva (2000) verificaram que pacientes submetidos ao uso de drogas imunossupressoras para transplante renal tinham cerca de 400-500 vezes mais chance de desenvolver a doença em comparação com a população que não faz uso das drogas. Os tipos de drogas utilizadas, o tempo de uso e as interações medicamentosas influenciam na incidência do SK nesse grupo de pacientes (DANTAL & SOULILLOU, 2005). Nos Estados Unidos e na Europa a incidência é de cerca de 0,4% dos pacientes transplantados e na Arábia Saudita cerca de 4,0 a 5,3%, representando 87,5% das neoplasias pós-transplante (FARGE, 1993).

Na década de 1980 ocorreu a epidemia de SK entre jovens de Nova York e Califórnia, acompanhada pelo Centro de Controle de Doenças de Atlanta (CDC) (PINTO et al, 2007). É a forma da doença associada a AIDS, com as manifestações clínicas mais severas em relação às outras formas do SK. Possui alta capacidade de disseminar nas vísceras, porém é encontrado principalmente nas mucosas (SCHWARTZ, 1996; FONSECA et al, 1999; ANTMAN & CHANG, 2000) (Tabela 3). O diagnóstico correto é difícil e exige experiência dos profissionais, por esta razão acredita-se que a incidência seja maior do que a documentada (MARCHIORI et al, 2000).

Durante a epidemia dos anos 1980 a incidência do SK associado a AIDS chegou a 30% na Califórnia e 31% em Nova Iork. Pacientes do sexo masculino portadores do vírus HIV apresentam cerca de 20.000 vezes maior propensão a desenvolver o SK do que na população não infectada (LYUBOMIR, 2003). Cerca de 95% dos pacientes

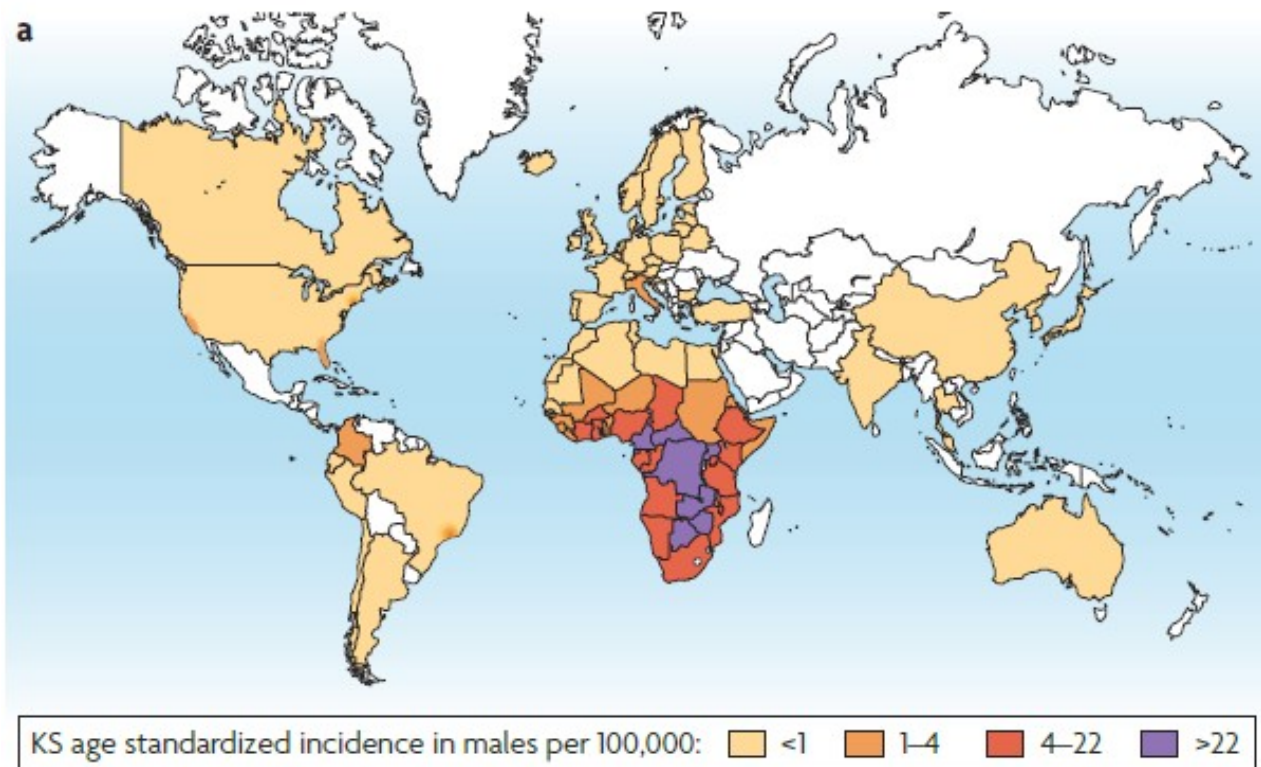
diagnosticados na epidemia de 1980 com SK epidêmico eram do sexo masculino e homossexuais (FRIENDMAN-KIEN et al, 1981). O SK continua sendo a neoplasia mais frequentemente associada a AIDS, apesar da introdução de terapias antiretrovirais no início dos anos 1990 (BOWER et al, 2006). Nos Estados Unidos o SK mantém alta incidência na Califórnia, Flórida e em alguns estados do norte-leste (MESRI et al, 2010) (Figura 11).

Tabela 3: Aspectos clínicos e epidemiológicos das diferentes formas do SK

Forma	Idade (Anos)	População De Risco	Relação Masc./Fem	Lesão Mucosa	Linfonodos	Vísceras	Curso da Doença	Sobrevida
Clássico	50-80	Descendentes de judeus do Leste Europeu e do Mediterrâneo	10/1	Rara	Raro	Ocasional	Lento (>10 a 15 anos)	10 a 15 anos
Endêmico								
- Nodular	25-40	Adultos africanos, negros	17/1	Rara	Raro	Raro	Lento (>8 a 10 anos)	8 a 10 anos
- Florido	25-40	Adultos africanos, negros	17/1	Rara	Ocasional	Ocasional	Rápido	3 a 5 anos
- Agressivo	25-40	Adultos africanos, negros	17/1	Rara	Rara	Ocasional	Rápido, localizado	5 a 8 anos
- Linfadenopático	1-15	Crianças africanas, negras	1-3/1	Nunca	Sempre	Usual	Rápido disseminado	1 a 3 anos
Iatrogênico								
- Imunossuprimidos	20-60	Pacientes em uso de drogas imunossupressoras	2/1	Comum	Ocasional	Ocasional	Limitado	Geralmente regride, suspendendo-se medicação
Epidêmico	18-65	Homens Homossexuais (95%)	50-100/1	Comum	Comum	Comum	Rapidamente progressivo	Depende da doença de base

Fonte: FONSECA et al, 1999.

Figura 11: Incidência de SK padronizada, em homens por 100.000.



Fonte: MESRI et al, 2010.

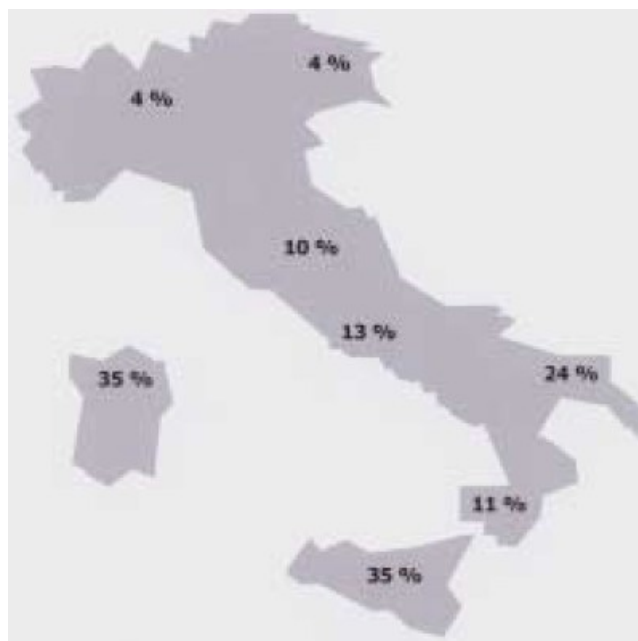
A África subsaariana, principalmente o centro-sul, possui as maiores taxas de incidência do SK do mundo (MESRI, et al, 2010). As condições sociais, ineficazes políticas públicas de Saúde e deficiente informação dos métodos de prevenção maximizam a propagação da AIDS no continente africano (FONSECA et al, 1999). Na Europa a maior incidência encontra-se na Grécia e na Itália, países do Mediterrâneo. Nas Américas, a Colômbia, estados dos oeste, leste e norte-leste dos Estados Unidos e estados da região sudeste do Brasil formatam-se como área de incidência moderada (MESRI et al, 2010) (Figura 11).

#### 4.2 Epidemiologia do HHV-8

Os estudos para identificação das áreas de soroprevalência do HHV-8 são de recente iniciativa, pesquisadores investigam a distribuição epidemiológica do vírus em diversos países da África, Europa, Ásia e Américas (Figura 12). A epidemiologia diversificada do SK foi a principal hipótese para a existência de um agente etiológico, que foi comprovada em 1994 por CHANG e colaboradores (1994) isolando uma nova espécie da família herpesviridae (MOORE & CHANG, 1998; ISCOVICH, 2000).

Estudos epidemiológicos na Itália apontam a ocorrência do aumento gradativo da soroprevalência do HHV-8 do norte para o sul do país. Dos 910 doadores de sangue e pacientes com linfoma analisados, as menores incidências estavam no norte e as maiores no sul, na região central da Itália os resultados foram médios quando comparados com os extremos geográficos (LYUBOMIR et al, 2003) (Figura 12).

Figura 12: Distribuição da infecção HHV-8 em doadores de sangue de diversas regiões da Itália.



Fonte: CARBONE, 2002.

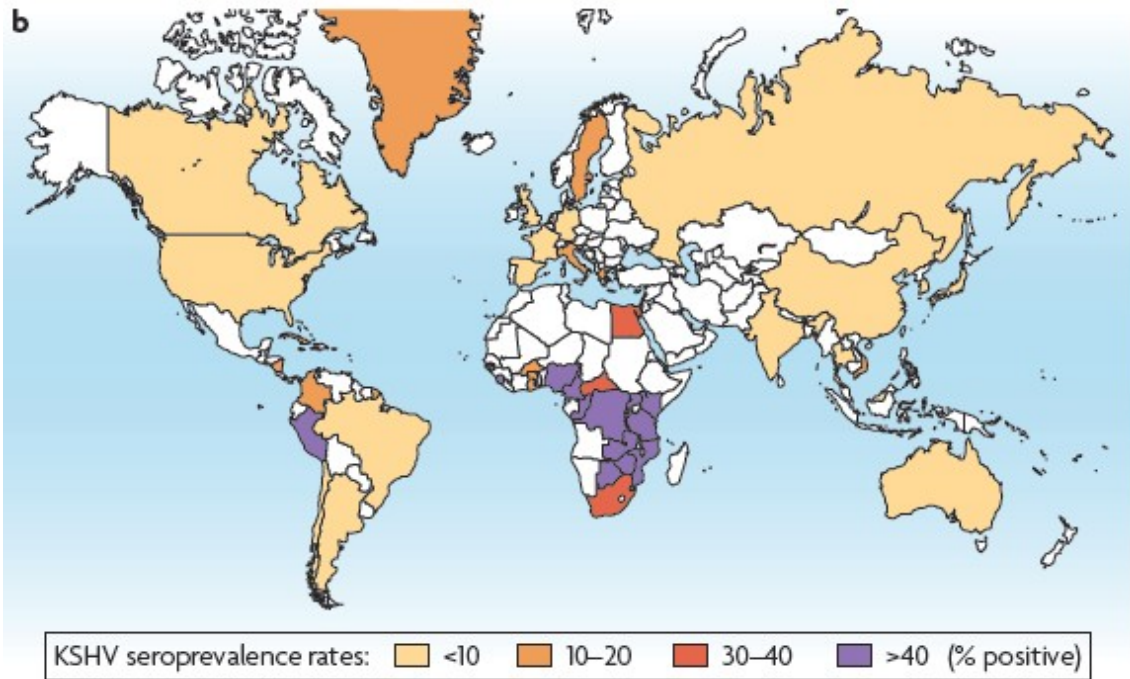
No Caribe, em especial na ilha de Cuba a triagem sorológica evidenciou elevados níveis (85%) de HHV-8 em pacientes SK-AIDS, 30,2% em pacientes HIV+

sem SK 1,2% em doadores de sangue (Figura 13). Estudos moleculares indicam também a ocorrência de diversos subtipos do HHV-8 em biópsias de pacientes com SK. O HHV-8 ainda foi encontrado em PEL e linfadenopatia. Em 1991 o subtipo mais presente na população era o A, porém houve gradativa queda de A e aumento vertiginoso do subtipo B a partir de 2001 (KOURÍ, 2012). Poucos autores haviam relatado o subtipo B fora da África, a ilha de e o Peru são uns dos poucos países fora do continente africano que apresentam esta diversidade de subtipos (KOURÍ et al, 2004; CASSAR et al, 2010)

Investigações da presença de DNA de variantes do HHV-8 em lesões de todas as formas de SK na África (Camarões, Quênia e Uganda), Europa (Grécia e Itália) e América do Norte por amplificação das ORF's do genoma viral verificou prevalências distintas entre os continentes (TORNESELLO et al, 2010) (Figura 13). Pesquisas apontam prevalências diversificadas de HHV-8 nas populações. Na Rússia pacientes com SK clássico apontam soroprevalência de 57% (KADYROVA et al, 2003). O Subtipo B foi identificado na forma endêmica do SK em Uganda, 50% das amostras deram positivo para anticorpos anti-HHV-8 (KAJUMBULA et al, 2006).

A frequência de infecção pelo HHV-8 é extremamente alta na África subsaariana (>40%), alta na porção sul da Itália e norte da África (>20 a 40%), média (5 a 20%) no norte da Itália, Grécia e países do Mediterrâneo, e baixa (< 5%) no oeste europeu, nos Estados Unidos, Brasil e Ásia (KALT, 2009) (Figura 13)

Figura 13: Distribuição epidemiológica do HHV-8 no mundo.



Fonte: MESRI et al, 2010.

Os subtipos A e C são encontrados principalmente na Europa e no Estados Unidos, o subtipo B na África e mais recentemente em Cuba, o subtipo D nas ilhas do oceano Pacífico e o subtipo E em populações indígenas da América do Sul (NASCIMENTO et al, 2005; KOURÍ, 2012). Pesquisas indicam a existência do subtipo F identificado em um membro da tribo Bantu Gisu em Uganda (KAJUMBULA et al, 2006) (Figura 14)

Figura 14: Distribuição geográfica dos cinco subtipos predominates de HHV-8, baseada na variabilidade do gene K1.



Fonte: SUMITA, 2009.

Cunha (2005) utilizando a técnica de imunofluorescência indireta (detecção de anticorpos de fase lítica e latente) conseguiu mapear as taxas de infecção pelo HHV-8 em populações indígenas brasileiras da Amazônia. Das duas etnias analisadas, Waiampi e Tiriyo, a prevalência foi de 55,3% e 57,4% (Tabela 4), respectivamente. Dentre as 148 famílias investigadas da tribo Tiriyo, 94% das famílias apresentavam anticorpos contra HHV-8. Verificou-se também que os níveis de infecção eram maiores conforme a faixa etária aumentava. Na tribo Titiyo 85,7% dos índios acima de 50 anos possuía anticorpos anti-HHV-8.

Tabela 4: Prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em índios da região Amazônica de acordo com o sexo e tribo.

Número de soros positivos/número de soros testados (%)

Tribes	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total	IC 95%*
Tiriyó	193/ 332 (58,1%)	188/ 332 (56,6%)	381/ 664 (57,4%)	53.6 – 61.1
Waiampi	89/ 164 (54,3%)	88/ 154 (57,1%)	177/ 318 (55,7%)	50.2 – 61.1
Total	282/ 496 (56,8%)	276/ 486 (56,8%)	558/ 982 (56,8%)	53.7 – 59.9

\*Intervalo de Confiança (IC) de 95%

Fonte: CUNHA, 2005.

Ishak e colaboradores (2007) pesquisaram a epidemiologia do HHV-8 em quatro etnias indígenas da Amazônia brasileira (Karaorao, Arara Laranjal, Tiriyó e Zo'e) e na população infectada com HIV na região urbana de Belém, Pará. Os estudos indicam que dos 221 indivíduos da população indígena estudada 66 tinham anticorpos para HHV-8 (29,9%). As crianças detinham a menor taxa de soroprevalência, enquanto os com mais de 50 anos apresentavam as maiores taxas. A etnia Tiriyó apresentou a maior soroprevalência (42,8%), porém houve significativa diferença da taxa entre mulheres (37,6%) e homens (16,4%) (Tabela 5). Entre os HIV infectados da área urbana de Belém a soroprevalência para HHV-8 foi de 15,5% (74/477), sendo que deste total 48 eram do sexo masculino e 26 do sexo feminino.

Tabela 5: Soroprevalência de anticorpos (ELISA) para HHV-8 entre índios brasileiros de acordo com o sexo.

Amerindian population (linguistic group)	Total		Male		Female	
	Tested	Positive (%)	Tested	Positive (%)	Tested	Positive (%)
Kararao (Je)	24	06 (25)	13	0	11	6
Arara Laranjal (Karib)	92	18 (19.6)	45	6	47	12
Tiriyó (Karib)	56	24 (42.8)	21	7	35	17
Zo'e (Tupi)	49	18 (36.7)	*		*	
Total	221	66 (29.9)	79	13(16.4)	93	35 (37.6)

\*No gender data available.

Fonte: ISHAK et al, 2007.

Os dois estudos investigaram a prevalência de anticorpos para HHV-8 nas populações ameríndias da Amazônia brasileira em anos diferentes (2005 e 2007), porém houve um grupo indígena que foi analisado nas duas pesquisas. Os estudos concluíram que existe elevada prevalência de anticorpos nessa população (etnia Tiriyó) variando de 42,8% (ISHAK et al, 2007) a 57,4% (CUNHA, 2005) (Tabelas 4 e 5). A tabela 4 indica maior prevalência de anticorpos em indivíduos do sexo masculino (58,1%) e a tabela 5

indica que as mulheres possuem maior prevalência (37,6%). Deve-se levar em consideração a população amostral das pesquisas, pois influenciam nos resultados. Cunha (2005) analisou 982 pessoas enquanto Ishak e colaboradores (2007) investigaram 221.

A distribuição geográfica do HHV-8 no Brasil ainda está mal definida, necessitando de estudos que esclareçam estas lacunas epidemiológicas. Neste sentido, Nascimento e colaboradores (2008) realizaram pesquisas com 3943 indivíduos doadores de sangue voluntários das cidades de Salvador, São Paulo e Manaus. O teste de ELISA detectou anticorpos para a triagem e a imuno-fluorescência confirmou o diagnóstico por detecção de anticorpos contra o antígeno LANA (teste específico). Porém os resultados revelaram positividade de 25,1% para o HHV-8 no ELISA e 3% desse valor pela imuno-fluorescência. O estudo ainda encontrou os subtipos virais A, B e C, incluindo dois pacientes com o subtipo A5, constituindo o primeiro relato deste subtipo no Brasil, um deles é descendente de indígenas da região Amazônica (NASCIMENTO et al, 2008). Na região Sul do país dos 747 doadores de sangue analisados apenas 4,6% apresentaram dados positivos para HHV-8 (ZAGO et al, 2000).

Estudo realizado em 2006 avaliou a frequência de HHV-8 em pacientes HIV-negativos e HIV-positivos do Departamento de Patologia da Universidade de Botucatu e laboratórios privados. As lesões eram de SK clássico (20), SK-AIDS (29) e SK iatrogênico (02). Dos 51 pacientes avaliados 48 apresentaram infecção pelo HHV-8 (94,1%), reforçando a associação entre a patogênese do SK e o HHV-8 no Brasil (RAMOS-DA-SILVA et al, 2006). Carbone (2002) avaliou 493 amostras de soro da população de risco epidemiológico e sadia de São Paulo, foi observada prevalência geral de 17,2% nesses dois grupos aferidos. Sendo que 34,1% dos casos foram diagnosticados em homossexuais masculinos e 15,8% em heterossexuais. A população HIV/AIDS apresenta maiores percentuais de infecção, todavia os números de SK/AIDS não acompanham as taxas de soropositividade do HHV-8, indicando outros co-fatores para o desenvolvimento da neoplasia.

Magri (2006) estudou a sorologia de HHV-8 em pacientes que realizaram transfusão sanguínea e transplante renal. Dos 70 pacientes, 16 (22,9%) casos obtiveram sorologia positiva, sendo 56,3% deste total transplantados renais. Os resultados indicam percentual elevado de infecção pelo HHV-8 em pacientes em hemodiálise de São Paulo.

#### 4.3 Áreas comparativas da ocorrência de SK e infecção pelo HHV-8 nas populações

O HHV-8 tem sido associado a patogênese do SK desde 1994, quando Chang e colaboradores (1994) identificaram novas partículas virais em lesões de SK. Neste sentido a epidemiologia do HHV-8 relaciona-se com a epidemiologia do SK. Áreas de ocorrência em comum do vírus e da neoplasia reforçariam a hipótese da causalidade do HHV-8 na patogênese do SK. Porém as pesquisas ainda estão escassas neste campo de comparação epidemiológica.

Áreas de ocorrência mútua do agente e da doença foram constatadas por Mesri e colaboradores (2010) durante a construção de mapas de prevalência do HHV-8 e do SK no mundo. O continente Africano, enquadrando os países da porção subsaariana como Uganda, Camarões, República Democrática do Congo, Zâmbia, Congo e Zimbábue possui altíssimos índices de casos de SK e infecção pelo HHV-8.

A África do Sul, Egito, República Centro-Africana, Costa do Marfim, Etiópia, Gana, dentre outros países africanos formatam territórios de alta incidência de SK, porém apenas a África do Sul possui o mesmo índice alto de soroprevalência do HHV-8. Na América Latina o Peru é o único país que apresenta alta soropositividade para o HHV-8, estando na mesma categoria dos países subsaarianos. Os Estados Unidos possuem duas regiões com moderada incidência de SK (Califórnia e Flórida), nestas mesmas áreas não há indícios de soroprevalência para HHV-8 moderado. As regiões do oeste europeu apresentam moderada soroprevalência de HHV-8, mas nulidade de taxas de SK. A Ásia possui moderada taxa de SK e de HHV-8. Países do Mediterrâneo, como Itália (principalmente no Sul) (Figura 12) e Grécia exibem altas taxas de SK e HHV-8 (MESRI et al, 2010) (Figuras 11 e 13).

No Brasil as maiores soroprevalências identificadas foram nas etnias indígenas da Amazônia. Cunha (2005) e Ishak (2007) verificaram positivities de 42,8% e 57,4%, respectivamente, na etnia Tiriyó, localizada no extremo norte dos país. Não existe relatos sobre estudos da incidência de SK nas populações indígenas, não havendo relação epidemiológica do HHV-8 com o SK e indicando outros fatores aliados na patogênese (MBULAITEYE et al, 2008).

Em São Paulo, pacientes HIV-positivo e HIV-negativo todos possuindo SK apresentaram soroprevalência de 94,1% para HHV-8 nas lesões de SK, demonstrando

altíssima incidência de infecções por HHV-8 nas populações HIV-AIDS do Estado de São Paulo (RAMOS-DA-SILVA et al, 2005). Os transplantados renais também formatam um grupo de atenção, pois 56,3% dos pacientes de hemodiálise de São Paulo possuíam infecção pelo HHV-8 (MAGRI, 2006).

## **5 CONCLUSÃO**

O HHV-8 foi isolado pela primeira vez de lesões de pacientes com SK em 1994 e decorridos 18 anos de pesquisa foram publicados mais de 2000 artigos na área. O SK continua sendo grave problema de saúde pública, em especial nos países africanos

localizados na região subsaariana, onde a incidência de SK endêmico é bastante elevada (CHANG et al, 1994; MESRI et al, 2010)

Diversos genes virais do HHV-8 codificam proteínas homólogas às proteínas humanas, contribuindo fortemente para a patogênese do tumor. O HHV-8 tem a capacidade de desregular diversas vias de sinalização intracelular e mecanismos apurados de defesa e proliferação celular (WEN, 2009). A compreensão dos mecanismos que o HHV-8 consegue alterar no organismo humano é de extrema importância para a própria compreensão do processo de oncogênese do tumor. Neste sentido pesquisas atuais vem buscando a produção de vacinas contra o HHV-8, afim de se reduzir os casos de SK, principalmente em pacientes com AIDS (MERI et al, 2010).

Terapias preventivas no combate ao HIV e ao HHV-8 trariam melhores condições de vida aos pacientes e reduziriam drasticamente os casos de SK no mundo. Pesquisas indicam que o SK pode regredir de maneira eficaz quando o estado imunológico do hospedeiro volta ao normal, indicando mecanismos imunológicos na gênese do tumor que o vírus modula (BOURBOULIA et al, 2004). A partir de 2007 estudos começaram a utilizar ratos e primatas não-humanos em experimentos para analisar aspectos envolvidos na patobiologia do SK indicando perspectivas para o futuro das pesquisas com HHV-8 em modelos heterólogos que apresentem resposta celular parecida com a humana (MUTLU et al, 2007; CHANG et al, 2009).

## **6 REFERÊNCIAS**

ABLASHI, D V; CHATLYNNE, L G; WHITMAN, J E Jr; CESARMAN, E. **Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases.** Clin Microbiol Rev. 15:339-64, 2002.

ALTIERI, D.C. (2003). **Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer.** Oncogene 22, 8581–8589.

ANTMAN, .K & CHANG, Y. **Kaposi's sarcoma.** N. Engl. J. Med. Boston, v.342, n.14, p. 1027-1038, 2000.

AOKI, Y; JAFFE, E.S; CHANG, Y; JONES, K; TERUYA-FELDSTEIN; MOORE, P.S; TOSATO, G. **Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6,** Blood 93 (1999) 4034–4043.

AOKI, Yoshiasu & TOSATO, Giovanna. **HIV-1 Tat enhances Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) infectivity.** Blood. 104: 810-814, 2004.

AZEVEDO, K. M. L; GASPAR, A. P. A; KALIL-GASPAR, N; SILVA, J. J .P. **Aspectos clínicos e epidemiológicos do sarcoma de Kaposi epidêmico – Estudo de 27 casos.** Arq. Bras. Med. Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 85-90, 1996.

BALLON, Gianna; CHEN, Kang; PEREZ, Rocio; TAM, Wayne; CESARMAN, Ethel. **Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV) vFLIP oncoprotein induces B cell transdifferentiation and tumorigenesis in mice.** J Clin Invest. Vol 121, 1141-1153, 2011.

BARRETO, Sérgio Menna. **Pneumonia por “Pneumocytis carinni”: tratar ou investigar?.** J Oneumol 23(2) – mar-abri de 1997.

BERGER, E. A; KALLEBA, J. A. **Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus fusion-entry receptor: cystine transporter xCT.** Science. 31; 311(5769):1921-4, mar 2006.

BERMÚDEZ, Juana María; LÓPEZ, Sergio Zabala; VÁZQUEZ, Gloria Pérez; RODRIGO, María Coloma Juyol. **Kaposi's Sarcoma.** Med Clin. 135(5):241, 2010.

BERRA, Carolina M; MENCK, Carlos F.M; DI MASCIO, Paolo; **Extresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular.** Nova Química. Vol. 29, Nº 6, 1340-1344, 2006.

BLACK, Jacquelyn G. **Microbiologia: Fundamentos e perspectivas**. Capítulo 10 – Vírus. Pag 255. Quarta edição, Guanabara Koogan, 2002.

BOWER, M; PALMIERI, C; DHILLON, T. **AIDS- related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy**. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:14-19.

BOURBOULIA, D. *et al*. **Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia**. *AIDS* 18, 485–493 (2004).

BOWER, M; PAMIEIR, C; DHILLON, T. **AIDS- related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy**. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:14-19.

BRINKMANN, M; PIETREK, M; DITTRICH-BREIHOLZ, O; KRACHT, M; SCHULZ, T.F. **Modulation of host gene expression by the K15 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus**. *J. Virol.* 81, 42–58 (2007).

CANNON, M; PHILPOTT, N.J; CESARMAN, E. **The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein-coupled receptor has broad signaling effects in primary effusion lymphoma cells**. *J. Virol.* 2003;77(1):57–67.

CARBONE, Paulo Henrique Lage. **Pesquisa de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8): prevalência em populações sob risco epidemiológico e em população sadia de São Paulo**. 2002. 172 folhas. Dissertação (Mestrado em Farmácia – Área de Análises Clínicas). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

CASSAR, O; BLONDOT, M. L; MOHANNA, S; JOUVIN, S; BRAVO, G; MACO, F; DUPREZ, R; HUERRE, M; GOTUZZO, E; GESSAIN, A. **Human herpesvirus 8 genotype E in patients with Kaposi Sarcoma, Peru**. *Emerg. Infect. Dis.* 16 (9), 1459–1462, 2010

CHANG, H. *et al*. **Non-human primate model of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection**. *PLoS Pathog.* 5, e1000606 (2009).

CHANG, Y; CESARMAN, R; PESSIN, M. S; LEE, F; CULPEPPER, J; KNOWLES, D. M; MOORE, P. S. **Identification of herpes-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi sarcoma.** Science 1994, 265: 1865–1869.

COOK, P. M; WHITBY, D; CALABRO, M. L; LUPPI, M; KAKOOLA, D. N; HJALGRIM, H, et al. **Variability and evolution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Europe and Africa.** AIDS 1999, 13:1163–1176.

COOK, R.D., HODGSON, T.A., WAUGH, A.C.W., et al. **Mixed patterns of transmission of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) in Malawian families.** J Gen Virol, v.83, p.1613-1619, 2002.

COOPER, Geoffrey M & HAUSMAN, Robert E. **A célula: uma abordagem molecular.** Tradução: BORGES-OSÓRIO, Maria Regina. – 3. Ed - Porto Alegre:: Artmed, 2007.

CUNHA, Andrea Mendonça Gusmão. **Soroprevalência molecular do Herpesvírus humano 8 (HHV-8) em populações brasileiras.** 2005. 135 folhas. Tese (Doutorado em Ciências Médica). Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2005.

DANIAL, N.N & KORSMEYER, S.T. **Cell death: critical control points.** Cell. 2004;116(2):205–219.

DANTAL, J. & SOULILLOU, J-P. **Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation.** N Engl. J. Med, 352(13): 1371-1373, 2005.

DENG, H. et al. **Rta of the human herpesvirus 8/Kaposi sarcoma-associated herpesvirus up-regulates human interleukin-6 gene expression.** Blood, v.100, p.1919-1921, 2002.

DI ALBERT, L., PIATTELLI, A., ARTESE, L., FAVIA, G., PATEL, S., SAUNDERS, N., PORTER, S. R., SCULLY, C. M., NGUI, S., TEO, C. - **Human Herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues.** The Lancet, **350**: 1655-61, 1997.

DI BARTOLO, D.L et al. **KSHV LANA inhibits TGF- $\beta$  signaling through epigenetic silencing of the TGF- $\beta$  type II receptor.** Blood **111**, 4731–4740 (2008).

DOURMISHEV, Lyubomir, A; DOURMISHEV, Assen L; PALMERI, Diana; SCHWARTZ, Robert A; LUKAC, David M. **Molecular genetics of kaposi's sarcoma-**

**associated herpesvirus (human herpesvirus) epidemiology na pathogenesis.** Mol Biol Rev. 2003, 67(2):175.

DUKERS, N.H; REZZA, G. **Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know.** AID. 2003; 17:17170-30.

EVAN, G.L & VOUSDEN, K. H. **Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer.** Nature 411, 342-348. 2001.

FARGE, D. 1993. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. Eur. J. Med. 2:339-343.

FONSECA, Benedito A. L; BOLLELA, Valdes R; NETO, Roberto da Justa.

**Sarcoma de Kaposi e Síndrome da imunodeficiência adquirida: características desta associação, incluindo novos conceitos sobre patogênese e tratamento.** Medicina, Ribeirão Preto, 32: 26-39. Jan./mar. 1999.

FOREMAN, Kimberly. **Kaposi's sarcoma: the role of HHV-8 and HIV-1 in pathogenesis.** Cambridge University Press. ISSN1462-3994, 2001.

FRIBORG Jr., J. et al. **p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death.** Nature, v.402, p.889-894, 1999.

GADO, K; DOMJAN, G; HEGYESI, H; FALUS, A. **Role of interleucina-6 in the pathogenesis of multiple mielona.** Cell Biol Int, 24 (4): 1995-2009, 2000.

GALLO, R. C. **The enigmas of Kaposi's sarcoma.** Science 282, 1837-1839, 1998.

GNANN, J. W; PELLETT, P. E; JAFFE, H,W. **Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma in persons infected with human immunodeficiency virus.** Clin Infect Dis. 2000; 30:S72-6

GRILICH, A. E; KALDOR, J.M; HENDRY, O; LUO, K; BODSWORTH, N. J; COOPER, D. A. **Risk of Kaposi's sarcoma an oroanal sexual contact.** Am J Epidemiol. 1997; 145:673-9.

GUASPARRI, Ilaria; WU, Hao; CESARMAN, Ethel. **The KSHV oncoprotein vFLIP contains a TRAF interacting motif an requires TRAF2 and TRAF3 for signaling.** EMBO reports. Vol. 7, 114-119, 2006.

GUTTMAN-YASSKY, Emma; DUBNOV, Jonathan; KRA-OZ, Zippi; FRIEDMAN-BIRNBAUM, Rachel; SILBERMAN, Michael; BACHANA, Micha; BERGMAN, Reuven; SARID, Ronit. **Classic Kaposi Sarcoma: Which KSHV-seropositive individuals are at risk?**. American Cancer Society. DOI 10.1002/cncr.21614. December, 2005.

HARDIE, Diana Ruth. **Human  $\gamma$ -herpesvirus: a review of 2 divergent paths to oncogenesis**. Transfusion and Apheresis Science 42 (2010) 177–183.

HELT, A.M; GALLOWAY, D.A. **Mechanisms by which DNA tumor virus oncoproteins target the Rb family of pocket proteins**. Carcinogenesis 24: 159-169. 2003.

HENGGE, Ulrich R; RUZICKA, Thomas; TYRING, Stephen K; STUSCHKE, Martin; ROGGENDORF, Michael; SCHWARTZ, Robert A; SEEBER, Siegfried. **Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases**. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. The Lancet Infections Diseases. Vol, p.344-352. June, 2002

HUANG, Qiulong; PETROS, Andrew M; VIRGIN, Herbert W; FESIK, Stephen W; OLEJNICZAK, Edward T. **Solution structure of a Bcl-2 homolog from Kaposi Sarcoma virus**. PNAS. Vol. 99, 3428-2433, 2002.

ISCOVICH, Jose; BOFFETTA, Paolo; FRANCESCHI, Silvia; AZIZI, Esther; SARID, Ronit. **Classic Kaposi Sarcoma: Epidemiology and risk factors**. American Cancer Society. 2000.

ISHAK, M. O; MARTINS, R. N; MACHADO, P.R; SOUZA, L. L; AZEVEDO, V.N; MACHADO, L. F; KATANO, V. N; SATA, T; HASEGAWA, H; VALLINOTO, A. C. **High diversity of HHV-8 molecular subtypes in the Amazon region of Brazil: Evidence of an ancient human infection**. *J Med Virol* 79, 1537-1544, 2007.

JENNER, R.G. & BOSHOFF, C. **The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus**. Biochim. Biophys. Acta., v.1602, p.1-22, 2002.

KADYROVA, E; LACOSTE, V; DUPREZ, R; POZHARISSKY, K; MOLOCHKOV, V; HUERRE, M; GURTSEVITCH, V; GESSAIN, A. **Molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 strains from**

**Russian patients with classic, posttransplant, and AIDS-associated Kaposi's sarcoma.** J. Med. Virol. Vol. 71, pg. 548-556, 2003.

KAJUMBULA, H; WALLACE, R. G; ZONG, J.C; HOKELLO, J; SUSSMAN, N; SIMMS, S; ROCKWELL, R. F; POZOS, R; HAYWARD, G. S; BOTO, W. **Ugandan Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus phylogeny: evidence for cross-ethnic transmission of viral subtypes** *intervirology*. J. Med. Virol. Vol. 49, pg. 133-143, 2006.

KALT, I., MASA, S.R., SARID, R. **Linking the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV/HHV-8) to Human Malignancies.** *Methods Mol Biol*, v.471, p.387-406, 2009.

KOURI, V; ENG, S. M; RODRIGUEZ, M. E; RESIK, S; ORRACA, O; MOORE, P. S; CHANG, Y. **Seroprevalence of Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus in various populations in Cuba.** *Rev. Panam. Salud Publica* 15 (5), 320–325, 2004.

KOURÍ, V; MARTÍNEZ, P. A; CAPÓ, V; BLANCO, O; RODRÍGUEZ, M. E; JIMÉNEZ, N; FLEITES, G; CABALLERO, I; DOVIGNY, M. C; ALÉMAN, Y; CORREA, C; PÉREZ, L; SOTO, Y; CARDELLÁ, L; ALVAREZ, A; NAMBIAR, S; HENGGE, U. **Kaposi's sarcoma and Human herpesvirus 8 in Cuba: evidence of sbtype B expansion.** *Virology*. Vol. 432, pg. 361-369, 2012.

LAMAN, H; COVERLEY, D; KRUDE, T; LASKEY, R; JONES, N. **Viral cyclin-cyclin-dependent kinase 6 complexes initiate nuclear DNA replication.** *Mol. Cell Biol.* 21(2):624–635, 2001.

LUIZ, Fernanda Guedes. **Células citotóxicas e expressão de granzima B em lesões de sarcoma de Kaposi clássico e associado à AIDS.** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2011.

MAGRI, Mariana Cavelheiro. **Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes em diálise e em fila de transplante renal.** 2006. 49 folhas. Monografia (Aprimoramento Profissional em Imunologia). Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, São Paulo, 2006.

MANCUSO, R; BRAMBILLA, L; AGOSTINI, S; BIFFI, R; GUERINI, F. R; AGLIARDI, C; TOURLAKI, A; BELLINIA, M; CLERICI, M. **Intrafamilial transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and seronegative**

**infection in family members of classic Kaposi's sarcoma patients.** J Gen Virol. 92(Pt4):744-51, 2011.

MANSUR, Henry; MICHELIS, Mary Ann; GREENE, Jeffrey B; ONORATO, Ida; VANDE-STOUWE, Robert A; HOLZMAN, Robert S; WORMSER, Gary; BRETTMAN, Lee; LANGE, Michael; MURRAY, Henry; CUNNINGHAM-RUDLES, Susanna. **An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia – Initial manifestation of cellular immune dysfunction.** New England journal of medicine 1981; 305; 1431-1438. December 10, 1981.

MANTINA, H., KANKASA, C., KLASKALA, W., et al. **Vertical transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.** Int J Cancer, v.94, p.749-752, 2001.

MARCHIORI, E; VALIANTE, P. M; SALES, A. R; CAPONE, D; MORAES, H. P; SANTOS, M. L. O. **Sarcoma de Kaposi pulmonar: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia.** Rev Imagem 2000;22:63-67..

MATIAS, Mariana Letícia. **Expressão de genes com propriedades oncogênicas do KSHV em células endoteliais humanas co-cultivadas com células linfóides expressando a proteína TAT do HIV.** Faculdade de Medicina, UNESP. 2012.

MENDEZ, J.C. & PAYA, C.V. **Kaposi's sarcoma and transplantation.** Herpes 7: 18-23, 2000.

MENTTENLEITER, Thomas C; KLUPP, Barbara G; GRANZOM, Harald. **Herpesvirus assembly: an update.** Virus Research 143 (2009) 222–234.

MESRI, E. A; CESARMAN, E; BOSHOFF, C. **Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus.** Nat Rev Cancer. 2010 Oct;10(10):707-19.

MONINI, P., LELLIS, L., FABRIS, M., RIGOLIN, F., CASSAI, E. – **Kaposi's Sarcoma – Associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen.**- The New England Journal of Medicine, 334 (18):1168-72, 1996.

MOORE, P. S; CHANG, Y. **Molecular virology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.** Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 356:499-516, 2001

MOORE, P; CHANG, Y. **Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology.** Am J Epidemiol. 147:217–221, 1998.

MOREIRA, Abdiel Aparecido. **Pesquisa de sítios de restrição enzimática em segmento da *ORF K1* do genoma de herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em isolados clínicos de São Paulo: relação com subtipos virais e implantação da técnica de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism Analyses) para determinar subtipos virais.** 2003. 163 folhas. Dissertação (mestrado em Farmácia). Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo, 2003.

MORRIS, C.B; GENDELMAN, R; MARROGI, A.J; LOCKYER, J.M; ALPERIN-LEA, W; ENSOLI, B. **Immunohistochemical detection of bcl-2 in AIDS-associated and classical Kaposi's sarcoma.** Am J Pathol 1996; 148:1055-63.

MUTLU, A. D. *et al.* **In vivo-restricted and reversible malignancy induced by human herpesvirus-8 KSHV: a cell and animal model of virally induced Kaposi's sarcoma.** Cancer Cell 11, 245–258 (2007).

NASCIMENTO, M.C., AKICO DE SOUZA, V., SUMITA, L.M., et al. **Prevalence of, and Risk Factors for Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection Among Blood Donors in Brazil: A Multi-Center Serosurvey.** J Med Virol, v.80, p.1202-1210, 2008

NEIPEL, F; ALBRECHT, J. C; FLECKENSTEIN, B. **Human herpesvirus 8 the first human Rhadinovirus,** J. Natl. Cancer Inst. Monogr. (1998) 73–77.

NICHOLSON, K.M & ARDENSON, N.G. **The protein kinase B/Akt signaling pathway in human malignancy.** Cellular Signalling. 14(5):381-95, 2002.

OHE, Eugênia Maria Damásio; PADILHA, Maria Helena; ENOKIHARA, Mílvia M. S; ALMEIDA, Fernando Augusto de; PORRO, Adriana Maria. **Sarcoma de Kaposi clássico fatal.** An. Bras. Dermatol. vol.85 no.3 Rio de Janeiro June 2010.

PAOLI, Paolo de. **Human herpesvirus 8: na update.** Microbes and Infection 6 (2004) 328–335.

PATEL, R.M; GOLDBLUM, J.R; HIS, E.D. **Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma.** Mod Pathol. 2004 Apr;17(4):456-60.

PEINEAU, S; BRADLEY, C; TAGHIBLOU, C; DOHERTY, A; BORTOLOTTI, Z.A; WANG, Y.T; **The role of GSK-3 in synaptic plasticity.** Br J Pharmacol. 2008; 153 (Suppl.1): S428-37.

PETER, Marcus E & BUDD, Ralph C; DESBARATS, Julie; HENDICK, Stephen M; HUEBER, Anne-Odile; NEWELL, Karen; OWEN, Laurie; POPE, Richard M; TSCHOPP, Juerg; WAJANT, Harald; WALLACH, David; WILTOUTH, Robert; ZÖRNING, Martin; LYNCH, David. **The CD95 receptor: apoptosis revisited.** Cell. Vol. 129, 445-450, 2007.

PETO, J. **Cancer epidemiology in the last century and the next decade.** Nature 411: 390-395. 2001.

PINTO, Agnes Caroline S; PINHEIRO, Patrícia NC; VIEIRA, Neiva FC; ALVES, Maria Dalva S. **Compreensão da pandemia da AIDS nos últimos 25 anos.** Universidade Federal do Ceará. DST – J Brás Doenças Sex Transm 2007; 19(1): 45-50 – ISSN: 0103-4065.

POLSON, A.G; WANG, D; DERISI, J; GANEM, D. **Modulation of host gene expression by the constitutively active G protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.** Cancer Res. 2002; 62(15):4525–4530.

RADKOV, S.A; KELLAM, P; BOSHOFF, C. **The latent nuclear antigen of Kaposi sarcoma associated herpesvirus targets the retinoblastoma-E2F pathway and with the oncogene Hras transforms primary rat cells.** NatMed. Vol. 2, 2000.

RAMDIAL, P.K. **Dermatopathological challenges in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome era.** Histopathology. 2010 Jan;56(1):39-56.

RAMOS-DA-SILVA, S; ELGUI-DE-OLIVEIRA, D; BORGES, L; BACCHI, C. E; **Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and kaposi's sarcoma in Brazil.** Braz J Med Biol Res 39(5) 2006.

- REZAEI, Rahim S.A; CUNNINGHAM, Charles; DAVIDSON, Andrew J; BLACKBOURN, David J. **Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immune modulation: an overview**. Journal of General Virology. Vol 87, 1781-1804, 2006.
- ROIZMAN, B. **Herpesviridae**. In: **Fields Virology**, 3<sup>o</sup> Ed. FIELDS, KNIPE, HOWLEY. Ed: Philadelphia, 1996. P. 2221-2230.
- RUSSO, J. J; BOHENZKY, R. A; CHIEN, M-C; CHEN, J; YAN, M; MADDALENA, D; PARRY, J. P; PERUZZI, D; EDELMAN, I. S; CHANG, Y; MOORE, P. S. **Nucleotide sequence of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8)**. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Washington, v 93, p. 14862-14867, 1996.
- RUSSO, J. J., BOHENZKY, R. A., CHIEN, M., CHEN, J., YAN, M., MADDALENA, D., PARRY, J. P., PERUZZI, D., EDELMAN, I. S., CHANG, Y., MOORE, P. – **Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93**: 14862-14867, 1996.
- SAREK, G et al. Nucleophosmin phosphorylation by v-cyclin-CDK6 controls KSHV latency. PLoS Pathog. **6**, e1000818 (2010).
- SARID, R; SATO, T; BOHENZKY, R.A; RUSSO, J.J; CHANG, Y. **Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional bcl-2 homologue**. Nature Med. **3**, 293–298 (1997).
- SCHULZ, T.F. **Kaposi's sarcoma associated herpesvirus: epidemiology and pathogenesis**. J. Antimicrob. Chemother. **45** (2000) 15–27 (Topic T3).
- SCHWARZ, T. Z. **Kaposi's sarcoma: an update**. J Surg Oncol 2004;87(3):146-151.
- SCHWARTZ, R. A. **Kaposi's sarcoma: advances and perspectives**. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 34:804–814.
- SI, H & ROBERTSON, E.S. **Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded latency-associated nuclear antigen induces chromosomal instability through inhibition of p53 function**. J. Virol. **80**, 697–709 (2006).
- SILVA, A.G. – **Propriedades Gerais dos Herpesvírus**. In: LUPI, O.; SILVA, A.S.; PEREIRA Jr., A.C. – **Herpes – Clínica, Diagnóstico e Tratamento**, 1<sup>o</sup> edição, Medsi Editora Médica e Científica Ltda., Cap. 1: 01-14, 2000.

SONG, B.; LIU, J.J.; YEH, K.C.; KNIFE, D.M. Herpes simplex virus infection blocks events in the G1 phase of the cell cycle *Virology*. 267, n. 2, p. 326-334, Feb. 2000.

SPODE, Vivian de Lima & SCHIMITT, Virgínia Mainghelli. **Estudo sobre as possíveis vias de transmissão do Herpesvírus Humano tipo 8**. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2003; 35(1): 41-3.

SULLIVAN, Ryan J; PANTANOWITZ, Liron; CASPER, Corey; STEBBING, Justin; DEZUBE, Bruce J. **Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Kaposi Sarcoma–Associated Herpesvirus Disease: Kaposi Sarcoma, Primary Effusion Lymphoma, and Multicentric Castleman Disease**. *Clinical Infectious Diseases*. Vol 47:1209-15, 2008.

SUMITA, Laura Masami. **Infecção pelo herpesvírus humano 8 (HHV-8) em populações indígenas e não indígenas da Amazônia brasileira**. 2009. 148 folhas. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas). Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina, São Paulo, 2009.

TONESSELLO, Maria Lina; BIRYAHWAHO, Benon; HATZAKIS, Angelo; ALESSI, Elvio; CUSINI, Marco; RUOCCO, Vincenzo; KATONGOLE-MBIDE, Edward; LOQUERCIO, Giovana; BUONAGURO, Luigi. **Human Herpesvirus type 8 variants circulating in Europe, Africa and North America in classic, endemic and epidemic Kaposi's sarcoma lesions during pre-AIDS and AIDS era**. *Virology*. Vol. 398, Issue 2, pg. 180-289, march 2010.

VARTHAKAVI, Vasundhara; SMITH, Rita M; DENG, Hongyu; SUN, Ren; SPEARMAN, Paul. **Human Immunodeficiency Virus Type-1 Activates Lytic Cycle Replication of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus through Induction of KSHV Rta**. *Virology*. Vol. 297, Issue 2, p 270-280. 2002.

VERSCHUREN, E.W; JONES, N; EVAN, G.I.. **The cell cycle and how it is steered by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus cyclin**. *Gen. Virol.* 2004; b;85(6):1347–1361.

VIEJO-BORBOLLA, A; OTTINGER, M; BURGER, A; KONIG, R; KATI, E; SHELDON, J. A; SCHULZ, T. F. **Brd2/RING3 interacts with a chromatin-binding domain in the Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear**

**antigen 1 (LANA-1) that is required for multiple functions of LANA-1.** *J. Virol.* 79 (2005) 13618–13629.

WEN, Kwun Wah; DAMANIA, Blossom. **Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): Molecular biology and oncogenesis.** University of North Carolina, Department of Microbiology and Immunology, 2009

WHELAN, P.; SCADDEN, D.T. **New developments in the etiopathogenesis and treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma.** *Clin. Dermatol.*, v.18, p.469-477, 2000.

WHIBY, D; HOWARD, M. R.; 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.* 346:799- 802, 1995.

ZAGO, A., BOURBOULIA, D., VIANA, M. C., et al. **Seroprevalence of human herpesvirus 8 and its association with Kaposi sarcoma in Brazil.** *Sex transm Dis*, v.27, p. 468–472, 2000.

ZONG, J. C; CIUFO, D. M; ALCENDOR, D. J; NICHOLAS, J; BROWNING, P. J, et al. **High-level variability in the ORF-K1 membrane protein gene at the left end of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genome defines four major virus subtypes and multiple variants or clades in different human populations.** *J Virol* 1999, 73:4156–4170.

ZONG, J. C; METROKA, C; REITZ, M. S; NICHOLAS, J; HAYWARD, G. S. **Strain variability among Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genomes: evidence that a large cohort of United States AIDS patients may have been infected by a single common isolate.** *J Virol* 1997, 71:2502–2511.