

# Herpes vírus humano-8 e Sarcoma de Kaposi

J.C.LEÃO, S.L.HINRICHSSEN, B.L. DE FREITAS, S.R. PORTER

Trabalho realizado em conjunto pelo Departamento de Medicina Oral, Eastman Dental Institute, Universidade de Londres; Departamento de Clínica e Odontologia Preventiva e pelo Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Infectologia - NEPAI / Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE.

UNITERMOS: Sarcoma de Kaposi. KSHV. HHV-8. AIDS.

KEY WORDS: Kaposi's sarcoma. KSHV. HHV-8. AIDS.

## INTRODUÇÃO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é a malignidade mais comumente associada à doença HIV, podendo ser classificada em quatro formas distintas: clássico, endêmico (África), iatrogênico (associado à imunossupressão)<sup>1</sup> e AIDS-associado (epidêmico)<sup>2</sup>. O Sarcoma de Kaposi clássico acomete tipicamente pacientes idosos do sexo masculino de origem do Mediterrâneo e judeus do leste Europeu, apresentando-se como uma doença indolente com lesões paranodulares na pele e raramente apresenta envolvimento visceral. A forma endêmica do Sarcoma de Kaposi é vastamente encontrada na região subequatorial da África entre jovens do sexo masculino e crianças na fase pré-puberal<sup>2</sup>, podendo ocorrer envolvimento sistêmico, sendo a progressão da doença normalmente rápida. A forma iatrogênica, associada à imunossupressão, inclui o SK corticosteroide-induzido e o SK pós-trasplante<sup>3,4</sup> e, como na forma endêmica, pode apresentar envolvimento sistêmico. O Sarcoma de Kaposi associado à AIDS é a forma mais agressiva, ocorrendo lesões na pele e vísceras com progressão variável<sup>5</sup>.

## Epidemiologia do Sarcoma de Kaposi

Baseado na epidemiologia de todas as formas do SK, tem sido sugerido um agente etiológico infeccioso<sup>5</sup>. Particularmente, a frequência do Sarcoma de Kaposi em HIV é muito mais elevada em homossexuais ou bissexuais masculinos, do que em pacientes hemofílicos que receberam transfusão sanguínea ou usuários de drogas injetáveis<sup>6,7</sup>. O Sarcoma de Kaposi é também mais comum em pacientes do sexo feminino, parceiras de homens bissexuais, do que aquelas parceiras de usuários de drogas injetáveis<sup>7</sup>.

Em homossexuais do sexo masculino, o Sarcoma de Kaposi AIDS-associado pode apresentar distribuição geográfica distinta, sugerindo um "confinamento"<sup>7</sup>, podendo o mesmo ocorrer com o SK clássico, que pode ser mais comum em homossexuais do

sexo masculino HIV negativos do que na população em geral, sugerindo a transmissão de um agente etiológico infeccioso, possivelmente através da rota sexual ou contato oro-fecal<sup>8</sup>. O aumento na frequência do Sarcoma de Kaposi clássico na Suécia, 25 anos antes dos primeiros casos de AIDS relatados na literatura e a queda na prevalência do SK HIV-associado nos Estados Unidos e Europa ao longo dos últimos dez anos<sup>6</sup>, aponta também para um agente infeccioso na etiologia do Sarcoma de Kaposi. As razões para tais reduções podem ser devido as mudanças no comportamento sexual, moderação na atividade sexual recente e/ou uso mais frequente de preservativos, levando a uma barreira na transmissão do possível agente infeccioso do Sarcoma de Kaposi<sup>3</sup>.

## Detecção do HHV-8 no Sarcoma de Kaposi

Inúmeros agentes infecciosos foram postulados como sendo de importância etiológica no desenvolvimento do Sarcoma de Kaposi, particularmente o Cytomegalovírus humano (CMV)<sup>9</sup>, HIV<sup>10</sup> e o HTLV-1, embora pouco provável<sup>11,12</sup>. Entretanto, somente nos últimos dois anos, a identidade do provável agente infeccioso, associado ao Sarcoma de Kaposi, foi determinada<sup>3</sup>. A técnica denominada *Representational Difference Analysis* foi empregada para isolar seqüências de DNA únicas em tecidos do Sarcoma de Kaposi AIDS-associado. Estas seqüências são homólogas às do EBV e *Herpesvirus saimiri* da subfamília Gamma-herpesvirinae, sendo posteriormente confirmadas por vários outros grupos, como no AIDS-SK<sup>11,13-16</sup>. Seqüências similares foram identificadas na forma clássica<sup>17,18</sup>, endêmica<sup>19-22</sup> e SK iatrogênico<sup>19,23</sup>, em outros locais do corpo, mas não em outras lesões angiogênicas<sup>24</sup>. A origem viral destas seqüências de DNA foram detalhadas e o vírus agora é denominado Sarcoma de Kaposi Herpes Vírus (KSHV) ou Herpes Vírus Humano 8 (HHV-8).

## Aspectos virológicos do HHV-8

Seqüências e transcritos do HHV-8<sup>25,26</sup> estão presentes no núcleo das células endoteliais e fusiformes de todas as formas de SK<sup>27-29</sup> e em células fusiformes circulantes em lesões do tipo Sarcoma de Kaposi<sup>30</sup>. Deve-se enfatizar que estas

células fusiformes são capazes de realizar quimiotaxia e podem induzir lesões que se assemelham ao SK em ratos expostos<sup>31</sup>, sugerindo que tais células infectadas, podem ser responsáveis pelo aparecimento do SK em áreas adjacentes e/ou distantes.

O HHV-8 pode não estar presente em todas as linhas celulares do SK, se perdendo a partir de cultura de tumores depois de 2 a 5 passagens<sup>27,32</sup>. Independente disso, a carga de HHV-8 pode determinar a progressão do SK particularmente porque linhas celulares de lesões precoces do SK podem ter uma carga de HHV-8 maior do que as linhas celulares de lesões do SK em estado avançado<sup>27</sup>.

A linha celular do linfoma de células-B de cavidades do corpo, *Body Cavity Based Lymphoma* (BCBL) é infectada com o HHV-8, mas não com o EBV, enquanto BCBL-2 é infectada com os dois vírus. Tratamento de BCBL-1 com phorbol esters rapidamente induz ao crescimento lítico do HHV-8 e a acumulação de vírus progênie no meio de cultura<sup>33</sup>. Usando este e outros métodos similares, foi encontrado que células infectadas B, contém 110nm nucleocapsômeros intranucleares do tipo herpesvirus e vírions citoplasmáticos completos<sup>34</sup>. O genoma do vírus é similar em tamanho (160-170kb) a outros gammaherpesvirus, e, como o EBV, o HHV-8 é mantido em células B infectadas na forma latente na forma de círculos extracromossomais episomais monoméricos, com indução da latência sendo associada com a acumulação seletiva de formas lineares genômicas<sup>34</sup>. Grandes episomes circulares, com ligações covalentes, do HHV-8 foram identificados em tecidos de SK porém formas lineares do genoma viral, característico de replicação viral, foram encontrados apenas em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs)<sup>35,36</sup>. Recentemente foi demonstrado que seqüências do HHV-8 podem ser propagadas a partir de lesões na pele de pacientes com AIDS-associado sarcoma de Kaposi<sup>37</sup>, fornecendo evidência suplementar, para a teoria de que vírus seja capaz de reproduzir.

O seqüenciamento de um clone 20.7kb de uma biblioteca de SK indica que o HHV-8 é um gamma-2 herpesvirus e o primeiro membro do gênero *Rhadinovirus* que seja capaz de infectar humanos; esta é a base do porque do termo descritivo Sarcoma de Kaposi Herpes Vírus, poder ser substituído pela designação formal de Herpes Vírus Humano 8<sup>38</sup>. Seqüenciamento posterior de um clone de HHV-8, com comprimento de 12.3Kb, obtido a partir de uma biblioteca genômica derivada de uma efusão pleural associada com BCBL, revelou homologia notável entre o HHV-8 e partes do genoma do EBV. Ainda, as seqüências de algumas *Open Reading*

*Frames*, (ORFs) do HHV-8 são homogêneas ao antígeno p140 membrana-EBV e, *Herpesvirus saimiri* (HVS) p160, tipo celular D cyclins<sup>39</sup>, sugerindo que o HHV-8 tem um grau de aproximação maior com o HVS do que com o EBV. Complementando, transcrição destas 4 ORFs podem ser demonstradas em SK e *primary effusion lymphoma* (PEL)<sup>40</sup>; e um novo RNA polyadenilado nuclear (PAN RNA), abundante, de 1.2kb, foi identificado a partir de uma linha BC-1, que forma um arranjo variado no núcleo e parece ser um precoce transcrito lítico viral<sup>29,41</sup>. O Herpes Vírus Humano 8 pode ter vários genótipos, e quando comparando seqüências de um total de 2,500bp cada, ao longo de três fragmentos separados do HHV-8, amplificados por *Polymerase Chain Reaction* (PCR), de lesões de SK, em um estudo envolvendo pacientes com AIDS nos Estados Unidos, comparados com aqueles de linhas celulares e outras formas de SK, revelou 12 diferenças distintas na posição nucleotídea 37. Entretanto, os 12 genótipos do HHV-8 se encaixam em três agrupamentos distintos, porém próximos (Linhagens A, B, and C). A maior parte (70 a 80%) das amostras de HHV-8 do centro-leste da costa americana parece ser virtualmente idêntica, confirmando o conceito de que os pacientes podem ter sido infectados por uma linhagem única e comum<sup>29</sup>.

### HHV-8 em outras lesões mucocutâneas

O Herpes Vírus Humano-8 está presente na pele normal de pacientes HIV positivo com Sarcoma de Kaposi<sup>11,42</sup>, embora raramente<sup>43,44</sup> na pele normal de pacientes com a forma clássica ou endêmica do SK e também na de pacientes HIV negativo, iatrogenicamente imunossuprimidos<sup>45</sup>, e ainda ocasionalmente em carcinomas epidermóide e basocelular com imunossupressão não relacionada a AIDS<sup>46,47</sup>. O número de cópias do HHV-8 é muito menor na pele normal e nestas outras lesões cutâneas do que em SK.

Seqüências do HHV-8 foram também detectadas em uma amostra de pele com escabiose e em lesões de glomerulonefrite de pacientes imunossuprimidos, que foram também positivos para HHV-8 nas lesões de SK. Tecidos de biópsias da mucosa oral de pacientes HIV-infectados sem evidência de SK na boca, apresentaram também variantes do HHV-8<sup>48</sup>. Seqüências do HHV-8 foram detectadas em angiosarcomas<sup>49,50</sup> e em hiperplasia angioplifóide com eosinofilia<sup>51</sup>. Entretanto, o HHV-8 não foi detectado em dermatofibromas, associados à imunossupressão, independente das similaridades com lesões de SK AIDS-associado<sup>52</sup>. O recente isolamento de seqüências do HHV-8 em pacientes

com pênitigo vulgar HIV-negativo e sem apresentar SK, é estranho, já que esta doença tem um forte fator de autoimunidade em sua patogênese, estendendo portanto o espectro de lesões que podem apresentar o HHV-8<sup>53</sup> embora também já tenha sido encontrado em lesões cutâneas de pacientes com micoses relacionadas a fungos.

### HHV-8 em doenças linfoproliferativas

O Herpes Vírus Humano-8 foi isolado em linfomas não-Hodgkin em pacientes HIV-positivo<sup>42</sup> e alguns<sup>54-56</sup> pacientes HIV-negativo<sup>57</sup>. Estes linfomas de efusão primária (PEL) exibem envolvimento predominante ou exclusivo das cavidades pleural, pericardial e/ou peritoneal, daí a denominação BCBL (*Body Cavity Based Lymphoma*)<sup>58</sup>. Tendem a apresentar efusões linfomatosas normalmente, mas não sempre sem massa tumoral identificável. Diferente de outros linfomas não-Hodgkin relacionados com AIDS, as células do BCBL exibem vários imunofenótipos, são normalmente associadas com o EBV, e consistentemente não apresentam rearranjos do gene c-MYC<sup>59</sup>. Vale salientar que os níveis de HHV-8 em BCBL são muito mais elevados do que aqueles em lesões do Sarcoma de Kaposi.

Seqüências do HHV-8 foram detectadas em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e tecidos de linfonodo de pacientes HIV-infetados com diagnóstico de doença multicêntrica de Castleman e em tecidos de linfonodo de pacientes HIV-negativo com doença de Castleman localizada ou multicêntrica<sup>60,61</sup>. Estas seqüências estão presentes em algumas linfadenopatias imunoblásticas, em pacientes HIV-negativo<sup>62</sup>. Uma linfadenopatia, distinta e benigna, não relacionada com HIV, histologicamente caracterizada predominantemente por uma lesão folicular com hiperplasia germinal gigante e vascularidade aumentada,<sup>62</sup> tem sido associada também com positividade para o HHV-8. Uma aparência histológica similar foi descrita em tecidos de linfonodo de um paciente infectado com o HIV. E, ainda, seqüências de HHV-8 foram detectadas em nódulos de pulmão de um paciente italiano HIV-negativo com pneumonite intersticial<sup>63</sup>.

Em geral, com relação às doenças do pulmão, o HHV-8 é predominantemente associado ao SK ou BCBL/PEL e raramente a um número de doenças caracterizadas por proliferação linfóide e/ou angiomatosa. O vírus não foi encontrado em outros tumores vasculares malignos relacionados com cavidades corporais ou membranas serosas<sup>64</sup>.

O HHV-8 foi também detectado, embora raramente, em outras desordens linfoproliferativas, incluindo linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin,

linfadenopatias reativas<sup>65</sup> e linfoma cutâneo em AIDS<sup>66</sup>. A carga viral é significativamente maior em tecido linfóide de pessoas infectadas com o HIV, quando comparado com indivíduos soronegativos<sup>65</sup>, embora seja ainda menor do que em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) dos mesmos pacientes. Isso sugere que a presença do HHV-8 nestas lesões é simplesmente um reflexo do tropismo do HHV-8 por células B não-neoplásticas. Detecção do HHV-8 em desordens linfoproliferativas de células T foi descrito<sup>67</sup>, porém não foi confirmado<sup>68,69</sup>.

### HHV-8 no trato gastrointestinal

O Herpesvirus-8 tem sido encontrado, embora raramente, em esfregaços da garganta e escarro de pacientes HIV positivo que apresentam SK<sup>70</sup>. Estudos iniciais sugerem que o HHV-8 não está presente na saliva de pacientes com SK AIDS-relacionado, porém outros autores encontraram HHV-8 na saliva de até 33% das pessoas infectadas com o HIV, mas não em indivíduos HIV-negativo<sup>71</sup>. O vírus foi identificado em SK oral<sup>72-74</sup> e outras lesões que não sejam SK em pacientes com AIDS<sup>48</sup>, porém não se sabe se o HHV-8 está presente na mucosa oral normal de tais indivíduos. O HHV-8 foi encontrado em tecidos de biópsia do intestino de pacientes HIV positivo<sup>75</sup>, mas amostras fecais são raramente positivas para o HHV-8<sup>70</sup>, sugerindo que um contato fecal não deve ser um meio de transmissão primário.

### HHV-8 em tecido neural

O Sarcoma de Kaposi pode ter uma distribuição variceliforme em pacientes imunocomprometidos e pode ter uma distribuição dermatomal em locais onde previamente ocorreu herpes zoster cutâneo<sup>76</sup>. Da mesma forma o HHV-8 foi encontrado no gânglio paravertebral de pacientes com AIDS e SK<sup>13</sup>, sugerindo então neurotropismo deste vírus, e talvez sendo responsável pela distribuição clínica de algumas lesões.

### HHV-8 no sangue periférico

O Herpesvirus humano-8 está presente em células B do sangue periférico CD19+/CD20+<sup>32,77</sup> e monócitos CD14+<sup>32</sup> de pacientes com SK, células endoteliais CD34+ de efusões pleural associada com SK e, em menor escala, em células T CD3+<sup>77</sup>. O vírus foi detectado no sangue periférico, plasma e soro de pacientes HIV-positivos com ou sem Sarcoma de Kaposi<sup>77,78</sup> e ocasionalmente de transplantados imunocomprometidos, homossexuais masculinos HIV-negativo, e doadores de sangue saudáveis<sup>36,66,79</sup>.

A freqüência da detecção do HHV-8 em PBMC

em alguns<sup>78</sup>, mas não em todos os estudos<sup>80</sup> pode ser relacionada ao grau da imunossupressão relacionada ao HIV, e pode ser maior em pacientes com lesões do Sarcoma de Kaposi em fase avançada. A presença do HHV-8 em PMBC, prevê o aparecimento do s $\chi$  em indivíduos HIV positivo<sup>81,82</sup>. Vale salientar que já foi encontrado HHV-8 em PMBC de pacientes recebendo gancicloir, foscarnet ou ambos via intravenosa<sup>80</sup>. Interessante que a infecção pelo HHV-8 de células mononucleares do cordão umbilical pode ser bloqueada por foscarnet, sugerindo que a transmissão do HHV-8 requer o vírus replicando, biologicamente ativo<sup>83</sup>.

Foi encontrado RNA do HHV-8 em células CD19+ viralmente infectadas de um doador de sangue saudável, demonstrando então que o HHV-8 pode ser infeccioso<sup>84</sup>. A implicação para pacientes que recebem transfusão sanguínea ainda não é clara, visto que a transmissão do vírus por esta rota ainda espera ser demonstrada. Confirmando esta hipótese, está o achado de que o HHV-8 não foi encontrado em PBMCs dos parentes próximos dos pacientes HHV-8-positivos, sugerindo então que o HHV-8 não é um vírus altamente transmissível, ou então é facilmente eliminado pelo sistema imune intacto de tais indivíduos<sup>84</sup>.

### HHV-8 nos tecidos e fluidos genitais

O Herpes-8 não está presente no tecido testicular de pacientes HIV-positivo que apresentam SK<sup>85</sup> e embora estudos iniciais tenham sugerido que o HHV-8 é raramente encontrado no sêmen<sup>78</sup>, outros estudos mostraram que o HHV-8 está presente no sêmen de homossexuais masculinos, HIV-positivo nos Estados Unidos, e ocasionalmente em heterossexuais HIV-negativo. A presença de seqüências do HHV-8 no sêmen, determinou os pacientes que eram prováveis de desenvolver SK. Em um estudo envolvendo pacientes do sul da Itália, com soroprevalência ao HIV desconhecida, e sem apresentar Sarcoma de Kaposi, até 44% das amostras de próstata e 91% de sêmen foram positivas para o HHV-8; positividade não foi associada com a cabeça espermática mas sim com frações contendo células uretrais e outras. Complementando, 22% das amostras de glândula ou prepúcio apresentaram o HHV-8 e somente 6,5% das amostras do trato genital feminino foram positivas para este vírus<sup>44</sup>.

Enquanto os dados acima sugerem que o HHV-8 pode ser ubíquo no trato genital, estudos posteriores não confirmaram tal positividade em tecidos de próstata de pacientes italianos com AIDS, usuários de drogas injetáveis, nem tão pouco em pacientes sem apresentar SK HIV-negativo italianos ou

americanos<sup>86</sup>, nem em amostras de esperma de pacientes HIV-negativo<sup>87</sup>. Complementando, um recente estudo não confirmou a alta taxa de detecção do HHV-8 em esperma de homossexuais HIV-positivo inicialmente descrita (14% vs. 91%), e não demonstrou qualquer relação direta entre a detecção do HHV-8 e o desenvolvimento do SK<sup>88</sup>. Entretanto, um transcrito de HHV-8 codificando uma pequena proteína da membrana, foi recentemente identificado em células da próstata de indivíduos HIV-positivo, bem como em HIV-negativo. Na maioria dos casos a hibridização positiva das células foi localizada para o epitélio glandular<sup>26</sup>. Se for confirmada tal teoria, não seria ilícito dizer que tais células tem o potencial de transmitir o HHV-8 através das secreções da próstata. O HHV-8 não foi encontrado na mucosa da vulva ou em câncer de colo de pacientes nos Estados Unidos, sem história de HIV.

### Deteção sorológica do HHV-8

Exames sorológicos desenvolvidos recentemente confirmam dados prévios, baseados nas técnicas de PCR e Hibridização *in situ*, que apontam para o HHV-8 como sendo de significância etiológica no desenvolvimento do SK<sup>89</sup>. Os testes iniciais eram baseados na linha celular BC-1. *Immunoblotting* de proteínas do BC-1 revelaram uma *doublet* antígeno nuclear de alto peso molecular, p226/p234, distinto das proteínas que já se conhece, do EBV que foram especificamente detectadas do soro de pacientes com SK. Dos pacientes com SK HIV-relacionado, 80% tiveram anticorpos para estes antígenos, enquanto somente 18% dos homossexuais HIV-positivo sem SK, e nenhum dos 122 doadores de sangue ou 20 pacientes com hemofilia HIV-positivo, apresentaram tais anticorpos<sup>90,91</sup>. Conversão para soropositividade ao HHV-8-antígeno derivado normalmente ocorre antes de sinais clínicos do aparecimento do SK. Da mesma forma, anticorpos para um outro antígeno (p40 - um antígeno do ciclo lítico) derivado de uma lise de células de BC-1 induzida por *n-butyrate*, foram detectados em 67% dos pacientes com SK AIDS-relacionado e 7% dos pacientes HIV-positivo sem SK<sup>92</sup>. Testes adicionais têm sido desenvolvidos, baseados nas linhas celulares BCBL-1 BCP-1 de BCBL. Estas linhas não expressam EBV, e não resolvem o problema da potencial *cross-reactivity* entre os antígenos derivados do EBV e do HHV-8. Testes de imunofluorescência baseados nestas células mostram que anticorpos IgG para antígenos específicos ao HHV-8 estão presentes em quase todos os pacientes com SK AIDS-relacionado, e até 30% dos homossexuais masculinos HIV-

infectados sem SK<sup>90,93</sup>. Todos os pacientes com SK do tipo endêmico (África) podem ser soropositivos para antígenos HHV-8 lítico e latente, enquanto na população em geral raramente são positivos<sup>94</sup>.

Em contraste com estes estudos de imunofluorescência, *enzyme linked immunoabsorbent assay* (ELISA), detectando anticorpos IgG para uma proteína recombinante relacionada ao capsômero, codificada pela ORF 65 do HHV-8 foi desenvolvida; 84% dos pacientes com SK HIV-relacionado tiveram anticorpos detectáveis, enquanto poucos doadores de sangue dos EUA ou do Reino Unido foram soropositivos, embora soropositividade fosse mais comum em pessoas saudáveis na Uganda do que aqueles em Reino Unido ou EUA<sup>95</sup>.

Por outro lado, é preocupante que somente 80% a 90% dos pacientes com SK são soropositivos para um ou mais antígenos do HHV-8, embora seja provável que todos estejam infectados pelo HHV-8. A estimativa atual da prevalência do HHV-8 baseada em estudos sorológicos deverá ser revisada através do melhoramento na sensibilidade destes testes<sup>96-98</sup>.

### Possíveis mecanismos patogênicos do HHV-8

Como foi detalhado previamente, análise da presumível tradução de produtos do HHV-8 revelou homologia entre um considerável número de receptores celulares humanos, enzimas do ciclo celular e importantes *chemokines* numa variedade de mecanismos homeostáticos celular e imunológicos.

A presumível tradução do produto da ORF 74 é uma *G protein coupled receptor* (GCR). Estes receptores são importantes no crescimento e diferenciação celular, e alguns GCRs estão envolvidos em transformação maligna<sup>99</sup>. O homólogo celular mais próximo do presumível HHV-8 GCR são as interleucinas, IL-8 receptores A e B, e o homólogo viral mais próximo é o gene, HVS ECRF3 que codifica um receptor funcional IL-8<sup>100</sup>. O presumível produto da ORF 72 do HHV-8 apresenta homologia com *mammalian cyclin D proteins*<sup>101</sup>. Cyclins são necessárias para divisão celular e proteínas cyclin D são sub-unidades regulatórias que ativam quinases celular para fosforilar moléculas checkpoint. A proteína cyclin do HHV-8 está associada com atividade quinase em inativar a molécula *checkpoint (retinoblastoma-tumour suppressor protein)*, conseqüentemente o HHV-8 tem o potencial de superar a parada no ciclo celular, aumentando portanto a possibilidade de desenvolvimento do tumor<sup>102,103</sup>.

Outras ORFs do HHV-8 codificam proteínas similares a duas *human macrophage inflammatory proteins* (MIP) chemokines (vMIP-1 da ORF K6 e

vMIP-2 da ORF K4), interleucina-6 (ORF K2) e *interferon regulatory factor* (vIRF) (ORF K9). A IL-6 viralmente derivada (vIL-6) é expressada em células de BCP-1 infectadas pelo HHV-8, e áreas de células-B do linfonodo de um paciente SK AIDS-relacionado. Foi também detectada em lesões de SK, inicialmente em células CD34+ (endotelial) CD45+ (hematopoiética)<sup>104</sup>, porém mais recentemente através da geração de uma biblioteca genômica a partir de extratos de DNA derivado de tecido do SK<sup>105</sup>. A ORF K4 do HHV-8, *viral macrophage inflammatory protein-1* (vMIP-1) inibe a entrada do HIV-1 via *receptor chemokine* CCR5, sugerindo que MIP-1 é funcional na ligação com CCR5, contribuindo então para interações entre o HHV-8 e HIV-1. Conseqüentemente o HHV-8 pode ter alguma ação inibidora na infecção por HIV-1, podendo ser a razão do porque pacientes com AIDS e SK tem um prognóstico melhor do que aqueles que não apresentam o Sarcoma de Kaposi<sup>106</sup>.

Afora vMIP 1 e 2, vIL-6, vIRF, cyclin D e um receptor do tipo IL-8, o HHV-8 possui também, genes similares ao bcl-2, *complement-binding proteins* similares ao CD21/CR2 (ORF 4) e uma molécula de adesão do tipo NCAM (ORF K14), que pode interferir na vigilância imune.

Estratégias celulares típicas contra infecção viral, incluem: parada no ciclo celular, indução de apoptose (morte celular programada) e indução de imunidade mediada por células, sendo evidente portanto que o HHV-8 tem a capacidade de superar tais mecanismos. Por exemplo, cyclin D pode prevenir a parada no ciclo celular<sup>102</sup>, vIL-6, vIRF e vbcl-2 podem inibir apoptose, e vIRF pode interferir com respostas mediadas por células.

### CONCLUSÃO

Conhecimento da biologia, patogenicidade e associações clínicas do HHV-8 tem sido expandida rapidamente nos últimos três anos. Se torna agora evidente que este vírus pode causar doença clínica significativa, possivelmente através da manipulação de mecanismos de controle celular e evitando ou modificando o sistema imune. A rota exata de transmissão do HHV-8 ainda não foi definida, e métodos de limitar ou eliminar a infecção pelo HHV-8 precisam ser desenvolvidos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gonzalez A, Costa P, Romero J, dalaTorre A, Valcarcel F, *et al*. Kaposi's sarcoma unrelated to human immunodeficiency virus infection: Long term results of radiotherapy. *Arch Dermat*. 1997; 133: 107-108.

2. Martin III RW, Hood AF, Farmer ER. Kaposi's sarcoma. *Med* 1993; 72: 245-261.
3. Fife K, Bower M. Recent insights into the Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *British Journal of Cancer* 1996 ;73: 1317-1322.
4. Gotti E, Remuzzi G. Post-transplant Kaposi's sarcoma. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 130-137.
5. Wahman A, Melnick SL, Rhame FS, Potter JD. The epidemiology of Classic, African and immunosuppressed Kaposi's sarcoma. *Epid Rev* 1991; 13:178-199.
6. Hermans P, Lundgren J, Sommereijns B, Pedersen C, Vella S, et al. Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over ten years. *AIDS* 1996; 10:911-917.
7. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among person's with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-128.
8. Beral V, Bull D, Darby S, Weller I, Carne C, et al. Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in homosexual or bisexual men with AIDS. *Lancet* 1992; 339: 632-635.
9. Giraldo G, Beth E, Huang ES. Kaposi's sarcoma and its relationship to cytomegalovirus (CMV) III. CMV DNA and CMV early antigens in Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer* 1980; 26:23-29.
10. Nakamura S, Salahuddin Z, Biberfeld P. Kaposi's sarcoma cells: long-term culture with growth factor from retrovirus-infected CD4+ T cells. *Science* 1988; 242:426-430.
11. Lebbe C, Agbalika F, deCremoux P, Deplanche M, Rybojad M, et al. Detection of human herpesvirus 8 and human T-cell lymphotropic virus type 1 sequences in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol*. 1997; 133: 25-30.
12. Warmuth I, Moore PS. Kaposi's sarcoma, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, and human T-cell lymphotropic virus type 1: What is the current evidence for casualty? *Arch Dermatol*. 1997; 133: 83-85.
13. Corbellino M, Parravicini C, Aubin JT, Berti E. Kaposi's sarcoma and herpesvirus-like DNA sequences in sensory ganglia. *N Engl J Med*. 1996; 334:1341-1342.
14. Ganem D. Human herpesvirus 8 and the biology of Kaposi's sarcoma. *Sem Virol*. 1996; 7: 325-332.
15. O'Neill E, Henson TH, Ghorbani AJ, Land MA, Webber BL, et al. Herpes virus-like sequences are specifically found in Kaposi's sarcoma lesions. *J Clin Pathol* 1996; 49:306-308.
16. Sosa CE, Benetucci JA, Siczkowski LM. Herpesvirus-like DNA in AIDS Kaposi's sarcoma in Argentina. *AIDS* 1996; 11: 308-313.
17. Boshoff C, Whitby D, Htzioannou T, Fisher C, Van der Waly J, et al. Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus in HIV-negative Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 1043-1044.
18. Dupin N, Gorin I, Deleuze J, Agut H, Huraux J, Escande J. The New England Journal of Medicine. Herpes-like DNA sequences, AIDS-related tumours, and Castleman's disease. *N Engl J Med* 1995; 12:798.
19. Buonaguro FM, Tornesello ML, Beth-Giraldo E, Hatzakis A, Mueller N, et al. Herpesvirus-like DNA sequences in endemic, classic, iatrogenic and epidemic Kaposi's sarcoma (KS) biopsies. *Int J Cancer*. 1996; 65:25-28.
20. Chang Y, Ziegler J, Wabinga H, Katangole-Mbidde E. Boshoff C, Schultz T, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Kaposi's sarcoma in Africa. *Arch Intern Med* 1996; 156 : 202-204.
21. Chuck S, Grant RM, Katongloe-Mnbidde E, Conant M, Ganem D. Frequent presence of a novel herpesvirus genome in lesions of human immunodeficiency virus-negative Kaposi's sarcoma. *JID* 1996; 173: 248-251.
22. Eto H, Kamidigo NO, Murakami-Mori K, Nakamura S, Toriama K, et al. Short report: herpes-like DNA sequences in African-endemic and acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma. *Am J Trop Hyg* 1996; 55: 405-406.
23. Hengold WB, Purvis SF, Schaffer J, Loenard DGE, Giam CZ, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus type 8 and Epstein-Barr virus in iatrogenic Kaposi's sarcoma. *Arch dermatol* 1997; 133: 109-111.
24. Jin YT, Tsai ST, Yan JJ, Hsiao JH, Lee YY, et al. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in vascular lesions. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 360-363.
25. Huang TQ, Li JJ, Zhang WG, Feiner D, Friedman-Kien AE. Transcription of human herpesvirus-like agent (HHV-8) in Kaposi's sarcoma. *J Clin Invest* 1996; 97: 2803-2806.
26. Staskus KA, Zhong WD, Gabhard K, Herndier B, Wang R, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumour cells. *J Virol* 1997; 71: 715-719.
27. Aluigi MG, Albibi A, Carlone S, Repetto L, De Marchi R, 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.
28. Li JJ, Huang YQ, Cockerell CJ, Friedman-Kien AE. Localization of human herpes-like virus type 8 in vascular endothelial cells and perivascular spindle-shaped cells of Kaposi's sarcoma lesions by in situ hybridization. *Am J Pathol* 1996; 148:1714-1748.
29. Zhong WD, Ganem D. Characterization of ribonucleoprotein complexes of an abundant polyadenylated nuclear RNA encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (Human herpesvirus 8). *J Virol* 1997; 71: 1207-1212.
30. Sirianni MC, Ucini S, Angeloni A, Faggioni A, Cottoni F, et al. Circulating spindle cells: correlation with human herpesvirus-8 (HHV-8) infection and Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1997; 349:225.
31. Browning PJ, Sechler MG, Kaplan M, Wahington PH, Gendelman R, et al. Identification and culture of Kaposi's sarcoma-like spindle cells from the peripheral blood of human immunodeficiency virus 1-infected individuals and normal controls. *Blood* 1994; 84:2711-2720.
32. Flamand L, Zeman RA, Bryant JL, Lunardi-Iskander Y, Gallo RC. Absence of human herpesvirus 8 DNA sequences in neoplastic Kaposi's sarcoma cell lines. *J Acq Imm Def Synd Hum Retrovirus* 1996; 13: 194-197.
33. Renne R, Zhong Herndier B, McGrath M, Abbey N, Kedes D, et al. Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nat. Med* 1996; 2: 342-346.
34. Said LW, Chein K, Takeuchi S, Taska T, Asou H, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV-8) in primary effusion lymphoma: Ultrastructural demonstration of herpesvirus in lymphoma cells. *Blood* 1996; 12: 4937-4943.
35. Renne R, Lagunoff M, Zhong W, Ganem D. The size and conformation of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus 8) DNA in infected cells and virions. *J Virol* 1996; 70: 8151-8154.
36. Decker LL, Shanker P, Khan G, Freeman RB, Dezube BJ, et al. The Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) is present as an intact genome in KS tissue but replicates in the peripheral blood mononuclear cells of KS patients. *J Exp Med* 1996; 184:283-288.
37. Foreman KE, Friborg J, Kong WP, Woffendin C, Polyverini PJ, et al. Propagation of a human herpesvirus from AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *NEJM* 1997; 336:163-171.
38. Moore PS, Gao S Dominguez G, Cesarman E, Lungu O, et al. Primary Characterization of a Herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *J virol* 1996; 70: 549-558.

39. Cesarman E, Nador RG, Bai F, Bohenzky RA, Russo JJ, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus contains G protein-coupled receptor and cyclin D homologs and malignant lymphoma. *J Virol* 1996; 70: 8218-8223.
40. Moore PS, Kingsley LA, Holmberg SD, Spira T, Gupta P, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection prior to onset of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1996; 10:175-180.
41. Sun R, Lin SF, Gradoville L, Miller G. Polyadenylated nuclear RNA encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 11883-11888.
42. Gaidano G, Pastore C, Gloghini A, Cusini M, Nomdedeu J, *et al.* Distribution of human herpesvirus-8 sequences throughout the spectrum of AIDS-related neoplasia. *AIDS* 1996; 10: 941-949.
43. Uthman A, Brna C, Wegninger W, Tschachler E. No HHV-8 in non-Kaposi's sarcoma mucocutaneous lesions from immunodeficient HIV-positive patients. *Lancet* 1996; 347: 1700-1701.
44. Monini P, De Lellis L, Fabris M, Rigolin F, Cassai E, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N Engl J Med* 1996; 334: 1168-1172.
45. Dictor M, Rambech E, Way D, Witte M, Bendsoe N. Human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) DNA in Kaposi's sarcoma lesions, AIDS Kaposi's sarcoma cell lines, endothelial Kaposi's sarcoma simulators, and the skin of immunosuppressed patients. *Am J Pathol* 1996; 148:2009-2016.
46. Tyring SK, Rady P, Yen A, Hughes TK. HHV-8 and skin cancers in immunosuppressed patients. *Lancet* 1996 347:338-339.
47. Inadi R, Kosuge H, Nishimoto S, Yoshikawa K, Yamanishi K. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) sequences in premalignant and malignant skin tumours. *Arch Virol* 1996; 141: 2217-2223.
48. Di Alberti L, Ngui SL, Porter SR, Speight PM, Scully CM, *et al.* Presence of human herpesvirus 8 variants in the oral tissues of human immunodeficiency virus-infected persons. *JID* 1997; 175:703-707.
49. Gyulai R, Kemeny L, Kiss M, Adam E, Nagy F, *et al.* Herpesvirus-like DNA sequences in angiosarcoma in a patient without HIV infection. *New Eng J Med* 1996; 334: 540-541.
50. Kizumi H, Ohkawara A, Kituta H. Herpesvirus-like DNA sequence in classic Kaposi's sarcoma and angiosarcoma in Japan. *Brit J Dermatol* 1996; 135: 1009-1010.
51. Gyulai R, Kemeny L, Adam E, Nagy F, Dobozy A. HHV-8 DNA in angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Lancet* 1996; 347: 1837.
52. Foreman K, Bonish K, Nickloff B. Absence of human herpesvirus 8 DNA sequences in patients with immunosuppression-associated dermatofibromas. *Arch Dermatol* 1997; 133:108-109.
53. Memar OM, Rady PL, Goldblum RM, Tyring SK. Human herpesvirus-8 DNA sequences in a patient with pemphigus vulgaris, but without HIV infection or Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 118-119.
54. Nador RD, Caserman E, Knowels DM, Said JW. Herpes-like DNA sequences in a body-cavity-based lymphoma in an HIV-negative patient. *N Engl J Med* 1996; 333: 943.
55. Cesarman E, Nador RG, Aozasa K, Delsol G, Said JW, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in non-AIDS-related lymphomas occurring in body cavities. *Am J Pathol* 1996; 149: 53-57.
56. Weiss RA. Human herpesvirus 8 in lymphoma and Kaposi's sarcoma : Now the virus can be propagated. *Nat Med* 1996; 2: 277-278.
57. Hermine O, Michel M, Buzyn-Veil A, Gessain A. Body-cavity-based lymphoma in an HIV-seronegative patient without Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences. *N Engl J Med* 1996; 334 : 272.
58. Ansari MQ, Dawson DB, Nador R, Rutherford C, Scheider NR, *et al.* Primary body cavity-based AIDS-related lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1996; 105 : 221-229.
59. Cesarman E, Moore PS, Rao PH, Inghirami G, Knowels DM, *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.
60. Gessain A, Sudaka A, Briere J, Fouchard N, Nicola MA, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castleman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients. *Blood* 1996; 87:414-416.
61. McDonagh DP, Liu J, Gaffey MJ, Layfield LJ, Azumi N, *et al.* Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in angiosarcoma. *Am J Path* 1996; 149: 1363-1368.
62. Luppi M, Barozzi P, Maiorana A, Artusi T, Trovato R, *et al.* Human herpes virus (HHV-8) DNA sequences in HIV negative angioimmunoblastic lymphadenopathy and benign lymphadenopathy with giant germinal center hyperplasia and increased vascularity. *Blood* 1996; 87: 3903-3909.
63. Luppi M, Torelli G. Human herpesvirus 8 and interstitial pneumonitis in an HIV-negative patient. *N Engl J Med* 1996; 335: 351-352.
64. Lin BTY, Chen YY, Battifora H, Weiss LM. Absence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in malignant vascular tumours of the serous membranes. *Mod Pathol* 1996; 9: 1143-1146.
65. Bigoni B, Doicetti R, de Lellis L, Carbone A, Boiocchi M, *et al.* Human herpesvirus 8 is present in the lymphoid system of healthy persons and can reactivate in the course of AIDS. *T J Infect Dis* 1996; 173: 542-549.
66. Corbellino M, Poirel L, Bestetti G, Aubin JT, Capra M, *et al.* Human herpesvirus-8 in AIDS and unrelated lymphomas. *AIDS* 1996; 10: 545-546.
67. Sander CA, Simon M, Puchta U, Raffeld M, Kind P. HHV-8 in lymphoproliferative lesions in skin. *Lancet* 1996; 348: 475-476.
68. Pastore C, Gloghini A, Volpe G. Distribution of Kaposi's sarcoma herpesvirus sequences among lymphoid malignancies in Italy and Spain. *Br J Haematol* 1996; 91:918-920.
69. Pawson R, Catovsky D, Schulz TF. Lack of evidence of HHV-8 in mature T-cell lymphoproliferative disorders. *Lancet* 1996; 348:1450-1451.
70. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, Brink NS, Copas A, *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.
71. Boldogh I, Szaniszló P, Bresnahan WA, Flaitz CM, Nichols MC, *et al.* Kaposi's sarcoma herpes-like DNA sequences in saliva of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 406-407.
72. DiAlberti L, Teo CG, Porter S, Zakrzewska J, Scully C. Kaposi's sarcoma herpes virus in oral Kaposi's sarcoma. *Oral Oncol Eur J Canc* 1996; 32B : 68-69.
73. Jin YT, Tsai ST, Yan JJ, Hisiao JH, Lee YY, *et al.* Presence of human herpesvirus-like DNA sequence in oral Kaposi's sarcoma, a preliminary PCR study. *Oral Surg Oral Med Oral Path Radiol Endod* 1996; 81: 442-444.
74. Flaitz C, Jin Y-T, Hicks MJ, Nichols M, Wang Y-W, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences

- (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral radiol Endod* 1997; 83: 259-264.
75. Thomas JA, Brookes LA, McGowen I, Weller I, Crawford DH. HHV-8 DNA in normal gastrointestinal mucosa from HIV seropositive people. *Lancet* 1996; 347: 1337-1338.
  76. Niedt GW, Prioleau PG. Kaposi's sarcoma occurring in a dermatome previously involved by herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 448-451.
  77. Harrington WJ, Bagasra O, Sosa CE, Bobroski LE, Baum M, et al. Human herpesvirus type 8 DNA sequences in cell free plasma and mononuclear cells of Kaposi's sarcoma patients. *JID* 1996; 174: 1101-1105.
  78. Marchioli CC, Love JL, Abbott Y, Huang YQ, Remick SC, et al. Prevalence of human herpesvirus 8 DNA sequences in several patient populations. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2635-2638.
  79. Blackbourn DJ, Ambroziak J, Lennette E, Adams M, Ramachandran B, et al. Infectious human herpesvirus 8 in a healthy North American blood donor. *Lancet*. 1997; 349: 609-611.
  80. Humphrey RW, O'Brien TR, Newcombe FM, Nishihara H, Wyvill KM, et al. Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus-like DNA sequences in peripheral blood mononuclear cells: Association with KS persistence in patients receiving anti-herpesvirus drugs. *Blood* 1996; 88: 279-301.
  81. Brambilla L, Boneschi V, Berti E, Corbellino M, Parravicini C. HHV-8 cell-associated viraemia and clinical presentation of Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1996; 347: 1338.
  82. Lefrere JJ, Meyohas MC, Mariotti M, Meynard JL, Thauvin M, et al. Detection of human herpesvirus 8 DNA sequences before the appearance of Kaposi's sarcoma in human immunodeficiency virus-positive subjects with a known date of HIV seroconversion. *JID* 1996; 174: 283-287.
  83. Mesri EA, Cesarman E, Arvanitakis L, Rafii S, Moore AS, 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.
  84. Uccini S, Pillozzi A, Stoppacciaro A, Angeloni A, Santarelli R, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 is not detectable in peripheral blood mononuclear cells of the relatives of sporadic KS patients. *Invest Dermatol* 1997; 108: 119-120.
  85. Corbellino M, Bestetti G, Galli M, Parravicini C. Absence of HHV-8 in prostate and semen. *N Engl J Med* 1996; 335:1237.
  86. Corbellino M, Bestetti G, Poirer L, Aubin JT, Bramilla L, et al. Is human herpesvirus type 8 fairly prevalent among healthy subjects in Italy? *JID* 1996; 174: 668-669.
  87. Howard MR, Whitby D, Bahadur G, Suggett F, Boshoff C, et al. Detection of human herpesvirus 8 DNA in semen from HIV-infected individuals but not healthy semen donors. *AIDS* 1997; 11:F15-F19.
  88. Gupta P, Sing MK, Ringaldo C, Ding M, Farzadegan H, et al. Detection of Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA in semen of homosexual men with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1996; 10: 1596-1598.
  89. O'Leary JJ. Seeking the cause of Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996; 2: 862-863.
  90. Kedes DH, Operskalaski E, Busch M, Kohn R, Flood J, et al. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): Distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med* 1996; 2: 918-924.
  91. Gao SJ, Kingsley L, Li M, Zheng W, Parravicini C, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996; 2: 925-928.
  92. Miller G, Rigsby MO, Heston L, Grogon E, Sun R, 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.
  93. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, Spira TJ, Rinaldo CR, 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.
  94. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to humans herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996; 348: 858-861.
  95. Simpson GR, Schultz TF, Whitby D, Cook PM, Boshoff C, et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* 1996; 348: 1133-1138.
  96. Rickinson AB. Changing seroepidemiology of HHV-8. *Lancet* 1996; 348: 1110-1111.
  97. Mocarski ES. Propagating Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *N Engl J Med* 1997; 336: 241-215.
  98. Parry PL, Moore PS. Corrected prevalence of Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus infection prior to onset of KS. *AIDS* 1997; 11: 127-128.
  99. Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Varma A, Gershengorn MC, Cesarman E. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature* 1997; 385: 347-350.
  100. Ahuja SK, Murphy PM. Molecular piracy of mammalian interleukin-8 receptor type B by herpesvirus saimiri. *J Biol Chem* 1993; 268: 20691-20694.
  101. Li M, Lee H, Yoon DW, Albrecht JC, Fleckenstein B, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional cyclin. *J Virol* 1997; 71: 1984-1991.
  102. Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, Boshoff CH, Zarkowska T, et al. Cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature* 1996; 382: 410.
  103. Murphy PM. AIDS - Pirated genes in Kaposi's sarcoma. *Nature* 1997; 385: 296.
  104. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274: 1739-1744.
  105. Neipel F, Albrecht JC, Ensser A, Huang YQ, Li JJ, et al. Human herpesvirus 8 encodes a homolog of interleukin-6. *J Virol* 1997; 71: 839-842.
  106. Morecroft A, Youle M, Morcinek J, Sabin CA, Gazzard B, et al. Survival after diagnosis of AIDS: a prospective observational study of 2625 patients. *BMJ* 1997; 314: 409-413.