

Resumo

Este trabalho foi realizado no âmbito do Projeto Integrado da FMDUP com o objetivo de fazer uma revisão de literatura sobre o Carcinoma de Kaposi. Para a recolha de informação utilizaram-se as principais bases de dados. O Carcinoma de Kaposi é uma doença de natureza multicêntrica, frequentemente associada à SIDA, que afeta o endotélio linfático. É caracterizada principalmente pela formação de lesões neoplásicas disseminadas e resulta da infeção com o herpesvírus humano 8, também designado por KSHV. Este apresenta vários subtipos que se distribuem mundialmente e pode ser transmitido por via sexual ou não sexual. Após a entrada do vírus na célula hospedeira, ocorrem diversos eventos que podem ser divididos em duas fases: latente (expressão limitada de genes virais) e lítica (formação do PAN RNA). Um tipo específico da doença é o Carcinoma de Kaposi oral, que afeta a gengiva, o palato duro, orofaringe, mucosa alveolar e o dorso da língua. Atualmente são utilizados dois métodos para o diagnóstico do Carcinoma de Kaposi: métodos para deteção de anticorpos (identificação de anticorpos contra os antígenos do KSHV) e métodos moleculares (deteção do genoma viral). Esta doença não tem cura, portanto o objetivo terapêutico é alcançar uma remissão duradoura. Para pacientes com HIV ou outras infeções que enfraqueçam o sistema imunitário, o tratamento consiste em manter essas infeções sob controlo e o sistema imunológico saudável. Assim, surge uma terapia que combina substâncias anti-HIV, designada HAART. Existem 4 outras formas de tratamento para o Carcinoma de Kaposi: terapia local, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia.

Introdução

O Carcinoma de Kaposi (KS) é um cancro de origem multicêntrica que afeta o endotélio linfático. Surge principalmente em mucosas, entre as quais a cavidade oral, nódulos linfáticos, pulmões e pele, na qual apresenta maior incidência. É caracterizado pela presença de células tumorais fusiformes, angiogénese, edema, extravasamento de eritrócitos e lesões disseminadas por todo o corpo. Apresenta quatro variantes, sendo elas: KS Clássico (lesões cutâneas indolores, sobretudo nos membros inferiores, com crescimento lento), KS latrogénico (relacionado com a imunossupressão em doentes pós-transplantados), KS Endémico (afeta os gânglios linfáticos, tendo maior incidência na África Equatorial) e KS Epidémico (ocorre associado ao HIV/SIDA, enquanto doença oportunista). O seu agente etiológico é o KSHV (Herpesvírus associado ao Carcinoma de Kaposi).⁽¹⁻⁸⁾ O Carcinoma de Kaposi representou 7% de todos os tumores em homens da África Subsariana em 1960, sendo o mais comum nesta região. Em 1980, a taxa aumentou até 50%. Atualmente, é o local onde ocorrem quase 90% dos casos de KS registados em todo o Mundo. No que diz respeito aos países nórdicos, o KS é um tumor raro. Segundo uma reportagem acerca da incidência cancerígena nos 5 continentes, estes países apresentam uma incidência de 0.1-0.2/100,000.^(2,7)

Materiais e Métodos

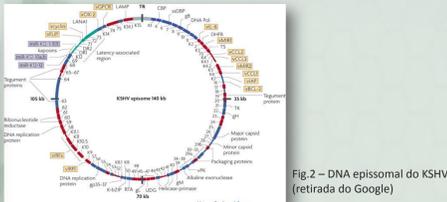
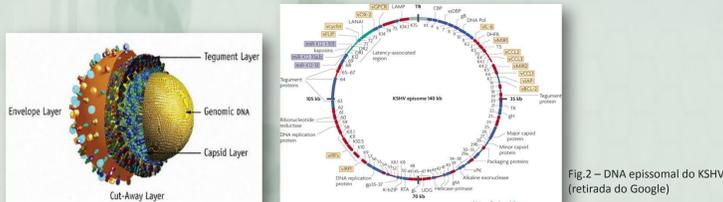
A informação que serviu de base para a elaboração deste artigo de revisão de literatura proveio de monografias de investigação, obtidas através do Repositório Aberto da Universidade do Porto e do motor de busca Google Académico, de artigos empíricos e de outros artigos de revisão, selecionados com recurso à base de dados EBSCO, e ainda de livros de carácter científico, encontrados através de uma pesquisa seletiva no motor de busca Google Books, uma vez que não constam no catálogo da Biblioteca Virtual da Universidade do Porto. A gestão das referências bibliográficas foi efetuada com recurso ao programa EndNote. Para efetuar as pesquisas de modo eficaz e seletivo, utilizamos diversas palavras-chave (discriminadas abaixo) combinadas de diferentes formas graças à utilização de operadores booleanos.

Palavras-chave

Carcinoma de Kaposi; Kaposi's sarcoma; KSHV; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; Oral; Epidemiology; Molecular biology; Biochemistry

KSHV

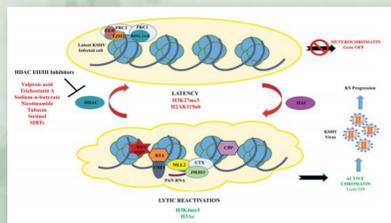
Descoberto por Yan Chang em 1994, o KSHV, também conhecido por HHV-8, é caracterizado por conter um nucleóide, uma cápside icosaédrica e um envelope com bicamada lipídica.^(2,3,9-12) As células do endotélio vascular e os linfócitos B são os principais alvos deste vírus, sendo que este pode ser encontrado em células sanguíneas mononucleares periféricas, saliva, mucosa orofaríngea, sêmen, secreções cervicovaginais e glândulas da próstata.^(4,13) Após a infeção, o DNA viral é enviado para o núcleo, onde é inserido num cromossoma circular funcional sob a forma de *loop* e persiste como um epissoma.⁽¹⁰⁾ Apresenta ainda vários subtipos, designados por A, B, C, D, E, F e Z, dispersos pelas diferentes regiões do mundo.^(8,14) O KSHV encontra-se associado a outras duas doenças (Doença de Castleman multicêntrica e Linfoma de Efusão Primária) e, no que diz respeito ao KS, não é suficiente para provocar a doença.^(3,4,13,15) Esta está associada a outros cofatores como o profundo comprometimento imunológico e a predisposição genética.^(2,6) A sua transmissão pode ocorrer por via sexual, saliva, transfusões de sangue e transplante de órgãos infetados, podendo, assim, ser vertical ou horizontal.⁽¹³⁾



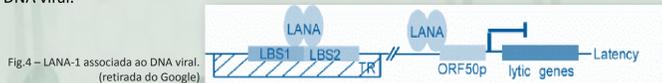
Mecanismo do KSHV

Após a transmissão do vírus, dá-se a infeção, que consiste na ligação entre as glicoproteínas do envelope do KSHV e receptores presentes na superfície da célula hospedeira.^(2,16) Já no interior da célula, o ciclo de vida do KSHV divide-se em duas fases distintas: fase latente e fase lítica.⁽¹⁷⁾ Durante a fase latente (fase predominante), é expresso um número limitado de genes virais, tendo como objetivo apenas a manutenção do vírus na célula infetada por este.^(3,9)

Fig.3 - Fases que constituem o ciclo de vida do vírus KSHV.⁽¹⁰⁾



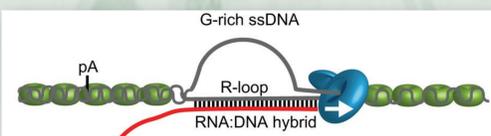
O genoma do KSHV latente não codifica nenhum componente viral necessário para a replicação do DNA latente, surgindo por isso a LANA-1 – proteína exclusiva da fase latente, codificada pela ORF73 e associada a regiões de heterocromatina – que é responsável pela replicação desse DNA viral.



Alterações da estrutura do DNA (heterocromatina passa a eucromatina) induzem a fase lítica, na qual é regulada a expressão do PAN RNA. Este processo dá-se da seguinte forma:

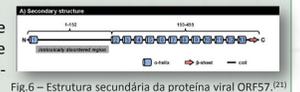
1. Ativação do K-Rta (transativador viral que se liga a um promotor presente no DNA viral);
2. Recrutamento de proteínas envolvidas na transcrição do DNA viral, tais como a ORF57;
3. ORF57 recruta o complexo hTREX (*human transcription and export complex*), obtendo-se o PAN RNA - sequência de RNA longa e não codificante que já sofreu poliadenilação mas não *splicing*
4. ORF57 promove a estabilização e o *splicing* deste transcrito.
5. Obtém-se o mRNA.

O mRNA obtido pode, posteriormente, associar-se ao DNA da célula hospedeira levando à formação de uma estrutura tripla hibridizada – os *R-loops*. Estes podem causar a instabilidade genética e o consequente desenvolvimento tumoral.^(10,18)



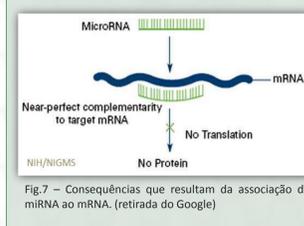
ORF57

A ORF57 é uma proteína dimérica multifuncional essencial para a expressão eficiente de genes líticos de KSHV e para a replicação de KSHV de forma produtiva. De entre as suas funções, destacam-se o aumento da estabilidade de RNA, a promoção de *splicing* de RNA (remoção dos intrões e manutenção dos exões) e estimulação da tradução da proteína.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Apresenta baixa complexidade, sendo constituída por α -hélice, em maior quantidade, e folha- β (estrutura secundária). Contém dois domínios distintos: N-terminal, intrinsecamente desordenado que media a interação da ORF57 com cofatores celulares e RNAs-alvo, e C-terminal, constituído por α -hélice que media a homodimerização da ORF57.⁽²¹⁾



miRNA

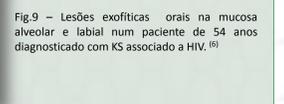
O microRNA (miRNA) trata-se de uma molécula de RNA não codificante de pequenas dimensões que se pode ligar tanto às regiões não traduzidas como às codificadas de mRNA alvo.⁽¹⁷⁾ Os miRNAs do KSHV colaboram para a diminuição da biogénese mitocondrial e induzem a glicólise aeróbica nas células infetadas. Para além disso, a sua expressão diminui o consumo de oxigénio e o número de cópias das mitocôndrias e aumenta o consumo de glicose, bem como a secreção de lactato. Assim, esta alteração metabólica é importante para a manutenção da fase latente e para o crescimento do vírus.⁽²²⁾ A desregulação de miRNA humano pode desempenhar um papel crucial na patogénese de uma variedade de doenças, incluindo o cancro, estando, assim, associado ao Carcinoma de Kaposi.⁽¹⁷⁾



Carcinoma de Kaposi Oral

O aparecimento clínico do Carcinoma de Kaposi Oral ocorre maioritariamente em doentes com KS epidémico, tendo sido categorizado em macular (aparecimento de manchas), papular (aparecimento de vesículas vermelhas), nodular (ou tumoral) e lesões exofíticas.

Com ordem decrescente de frequência, a gengiva, o palato duro, orofaringe (área retromolar superior e inferior e palato mole), mucosa alveolar e o dorso da língua são os locais mais afetados, habitualmente.^(5,6,23)



Diagnóstico e Tratamento

Atualmente são utilizados dois métodos para o diagnóstico do Carcinoma de Kaposi: métodos para a deteção de anticorpos, cujo objetivo é identificar anticorpos contra os antígenos do KSHV sintetizados durante ambas as fases do seu ciclo de vida, e métodos moleculares, que visam a deteção do genoma viral.⁽¹⁶⁾ No que diz respeito ao tratamento, o KS não apresenta cura, pelo que o objetivo terapêutico mais razoável passa por procurar alcançar uma remissão duradoura. Nos pacientes com KS epidémico, é utilizada uma terapia destinada a controlar o HIV que combina substâncias anti-HIV, designada por HAART (*highly active antiretroviral therapy*).^(2,3,24,25)

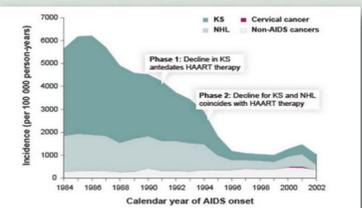


Fig.10 - Incidência Cancerígena entre pacientes com HIV nos Estados Unidos (1984-2002). O gráfico mostra a relação entre a introdução da terapia HAART e a incidência de KS.⁽²⁶⁾

Existem, ainda, quatro outras formas de tratamento para o Carcinoma de Kaposi, sendo elas: Terapia Local (quando poucas lesões cutâneas se verificam e em locais bastante visíveis), Radioterapia (tratamento paliativo eficaz que é maioritariamente utilizado em lesões nodulares), Quimioterapia (deve apenas ser utilizada quando a doença é progressiva, pois apresenta efeitos secundários muito severos) e Imunoterapia (utiliza químicos produzidos naturalmente pelo corpo ou análogos destes sintetizados artificialmente; parece atuar no sentido de evitar que os vírus se repliquem e de ativar o sistema imunitário do hospedeiro).^(2,26)

Discussão/Conclusão

Com o desenvolvimento deste trabalho foi possível compreender o grau de complexidade e de gravidade associado a esta doença. Perante tal facto, é de extrema relevância a investigação prosseguir no sentido de desenvolver novas terapias mais eficazes, ou até mesmo a cura, o que passa por procurar respostas a questões ainda por explicar sobre alguns dos processos envolvidos no mecanismo do KSHV, tais como: qual o mecanismo de ligação da ORF57 ao PAN RNA e em que medida esta ligação é vantajosa para o vírus.

Este projeto permitiu o conhecimento de novos conceitos e a aplicação de conceitos já adquiridos a novas situações. Para além disso, permitiu explorar novas ferramentas de trabalho.

Referências

1. Warpe BM. Kaposi Sarcoma as Initial Presentation of HIV Infection. *North American Journal of Medical Sciences*. 2014;6(12):650-2.
2. La Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G, Martellotta F, Uleshi A, Tirelli U, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*. 2013;17(17):2354-65.
3. Cavalin LE, Goltschmidt C, Clement P, Meiri EA. Molecular and Cellular Mechanisms of KSHV Oncogenesis of Kaposi's Sarcoma Associated with HIV/AIDS. *PLoS Pathogens*. 2014;10(7):1-4.
4. Daily ML, Topp A, McDonald C, Morris-Jones R. Kaposi sarcoma: no longer an AIDS-defining illness? A retrospective study of Kaposi sarcoma cases with CD4 counts above 300/mm³ at presentation. *Clinical And Experimental Dermatology*. 2014;39(1):7-12.
5. Fatahadeh M, Schwartz RA. Oral Kaposi's sarcoma: a review and update. *International Journal of Dermatology*. 2013;52(6):666-72.
6. Khammisa RAG, Pantanowitz L, Feller L. Oral HIV-Associated Kaposi Sarcoma: A Clinical Study from the Ga-Rankuwa Area, South Africa. *AIDS Research & Treatment*. 2012;1-9.
7. Moberg SM, Sundin J, Hemminki K. Risk of Kaposi Sarcoma among Immigrants to Sweden. *Acta Dermato-Venerologica*. 2015;94(4):476-7.
8. Xiong Q, Yan Z, Bish F, Xiaowu W, Wei C, Yuan F, et al. Genotypic Analysis of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus in Xinjiang, China. *Viruses* (1999-4915). 2014;6(12):4800-10.
9. Sei E, Wang T, Hunter OV, Xie Y, Conrad NK. HTS-CLIP Analysis Uncovers a Link between the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus ORF57 Protein and Host Pre-mRNA Metabolism. *PLoS Pathogens*. 2015;11(2):1-35.
10. Purushothaman P, Uppal T, Verma SC. Molecular Biology of KSHV Lytic Reactivation. *Viruses* (1999-4915). 2015;7(1):116-53.
11. Rossetto CC, Pari GS. KSHV noncoding PAN RNA interacts with virus and cellular-encoded proteins and suppresses expression of genes involved in immune modulation. *Journal of Virology*. 2011;85(24):1-8.
12. Boshoff C, Weiss RA. Kaposi Sarcoma Herpesvirus: New Perspectives. *New Perspectives*. London, UK: Springer Science & Business Media; 2006. 348 p.
13. Veenu M, Wood C. Epidemiology and Transmission of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. *Viruses* (1999-4915). 2014;6(11):4178-94.
14. Cordiali-Fai P, Trento E, Giovanetti M, Lo Presti A, Latini A, Giuliani M, et al. Analysis of the ORF1K hypervariable regions reveal distinct HHV-8 clustering in Kaposi's sarcoma and non-Kaposi's cases. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* (17569966). 2015;34(1):1-12.
15. Peng C, Chen J, Tang W, Liu C, Chen X. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus ORF6 Gene Is Essential in Viral Lytic Replication. *PLoS ONE*. 2014;9(1):1-9.
16. Acton GA. HIV/AIDS and Kaposi Sarcoma: New Insights for the Healthcare Professional. 2013 Edition. ScholarlyPaper. Atlanta, Georgia: ScholarlyEditions; 2013. 44 p.
17. Zhiqiang Q, Peruzzi F, Reiss K, Liu D. Role of Host MicroRNAs in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Pathogenesis. *Viruses* (1999-4915). 2014;6(11):4571-80.
18. Rossetto CC, Pari GS. PAN's Labyrinth: Molecular Biology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) PAN RNA, a Multifunctional Long Noncoding RNA. *Viruses* (1999-4915). 2014;6(11):4212-26.
19. Jackson BR, Noerenberg M, Whitehouse A. A Novel Mechanism Inducing Genome Instability in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infected Cells. *PLoS Pathogens*. 2014;10(5):1-15.
20. Maksimilij MJ, Majerick V, Jeong-Gu K, Diewehr DJ, Steinberg SM, Zhi-Ming Z. Multiple Regions of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus ORF59 RNA are Required for Its Expression Mediated by Viral ORF57 and Cellular RBM15. *Viruses* (1999-4915). 2015;7(2):406-310.
21. Majerick V, Zhi-Ming Z. KSHV ORF57, a Protein of Many Faces. *Viruses* (1999-4915). 2015;7(2):604-33.
22. Yoge O, Lagos D, Erwer T, Boshoff C. Kaposi's Sarcoma Herpesvirus MicroRNAs Induce Metabolic Transformation of Infected Cells. *PLoS Pathogens*. 2014;10(9):1-15.
23. Estrada Pereira GA, Márquez Filipe M, González Heredia E, Ramón Jiménez R, Domínguez Pacheco RR. Sarcoma de Kaposi bucal em pacientes com transplante de rião. (Spanish). *Oral Kaposi's sarcoma in patients with kidney transplantation* (English). 2015;19(2):192-6.
24. Acton GA. HIV/AIDS and Kaposi Sarcoma: New Insights for the Healthcare Professional. 2013 Edition. ScholarlyPaper. Atlanta, Georgia: ScholarlyEditions; 2013. 44 p.
25. Yarchoan R. Cancers in People with HIV and AIDS: Progress and Challenges. *New York, USA: Springer*; 2014. 389 p.
26. Tas F, Sen F, Keskin S, Kilic L. Oral etoposide as first-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma (CKS): a single-arm trial (oral etoposide in CKS). *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venerology*. 2013;27(6):789-92.