

Országos Bőr-Nemikórtani Intézet
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)

Kaposi sarcoma 1872–2004 Kaposi's sarcoma 1872–2004

NAGY KÁROLY DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző rövid, sajtószerű összefoglalását adja annak a fokozott érdeklődésnek, amely a Kaposi sarcoma iránt nyilvánult meg az utóbbi években: méghozzá virológiai szempontból. Ismerteti az Országos Intézetben működő munkacsoportjának az elmúlt 8 évben a humán herpeszvírus-8-al kapcsolatban elért eredményeit a klasszikus, az AIDS-hez társult és poszttranszplantációs Kaposi sarcoma sero-epidemiológiájától a vírus K1 génje molekuláris polymorphismusán alapuló altípus meghatározáson át a HHV-8 specifikus litikus fehérjék és az ér endotheliális növekedési faktor receptor együttes expressziójáig. Molekuláris régészet alapján valószínűsíthető, hogy a HHV-8 az ember ősi pathogénje, és a vírus és a gazdaszervezet közötti kapcsolat egyre részletesebb megértése az immunmoduláció új stratégiáinak felismeréséhez vezethet.

Kulcsszavak:

Kaposi sarcoma - HHV-8 - K1 gén altípus - LANA, VEGF-R

SUMMARY

Author provides an individual account of the lately increased interest for Kaposi's sarcoma: from a virological viewpoint. Enrolls results of his research team at the National Institute in the last eight years about the role of human herpesvirus 8 in classical-, AIDS associated- and post-transplant Kaposi's sarcomas from the seroepidemiology through subtype identification based on molecular polymorphism of K1 gene of the virus to coexpression of HHV-8 specific lytic proteins and vascular endothelial growth factor receptors. Molecular archeology makes it probable that HHV-8 is an ancient pathogen of mankind, and more detailed understanding of virus-host relationship helps discover new strategies of immunomodulation.

Key words:

Kaposi's sarcoma - HHV-8 - K1 gene subtypes - LANA - VEGF-R

Ha a Kaposi sarcoma (KS) kifejezést beírjuk valamelyik internetes keresőprogram címszavaként, 2004 júniusában 106 000 találatot kapunk 0.14 másodperc alatt. Mára az orvostudomány számos ága, így például a bőrgyógyászat, onkológia, sebészet, transzplantációs sebészet, sugárterápiás területek, infektológia, epidemiológia, immunológia, mikrobiológia, molekuláris biológia, részletekbe menően foglalkozik a Kaposi sarcomával, azzal a multiplex tumormmal, amely etiopathogenezeze máig sem tisztázott minden szempontból. Honnan ez az intenzitás, ez a nagyfokú érdeklődés az iránt a betegség iránt, amelyet Kaposi Mór 1872-ben közép- és kelet-európai vándorló ukrán fakereskedőkben írt le először, mint *angiosarcoma idiopathicum haemorrhagicum*? A választ a vírusok világában kell keresnünk.

A Kaposi sarcoma a leírását követően több mint egy évszázad során mint idős emberek végtagjaira lokalizálódó, nem túlságosan malignus, ritka betegség képében jelentkezett a mérsékelt égövi országokban. A helyzet azonban a XX. század nyolcvanas éveiben gyökeresen megváltozott: ekkorra vált világméretűvé az AIDS-járvány. A Kaposi sarcoma az AIDS-ben szenvedők leggyakoribb neop-

lasmájává vált, az AIDS talaján mintegy húszezerszer gyakrabban manifesztálódik a KS mint az átlag populációban. Ezentúl a KS már nem számított ritka betegségnek. A második tényező az volt, hogy az AIDS-hez társult KS tumor szövetekben egy zseniális új eljárással, az ún. DNS reprezentációs differencia analízissel (1,7) az oncogén herpeszvírusokkal rokonságot mutató addig nem ismert, új humán gamma herpeszvírus, a Kaposi sarcomához társult humán herpeszvírus (KSHV), vagy más néven HHV-8 DNS szakaszait fedezték fel. A HHV-8 az első humán vírus a Rhadinovirus (gamma-2 herpeszvírus) genusban. Ez új irányt mutatott a KS virális pathogenezeisének kutatásában.

A HHV-8 DNS-t ezt követően a KS minden formájában kimutatták – klasszikus, endémiás, iatrogén (poszttranszplantációs) és AIDS-hez társuló KS –, amelyek azonos hisztológiai jellegzetességekkel rendelkeztek. Emellett két ritka lymphoproliferatív elváltozás, a primer effuziós lymphoma és a multicentrikus Castleman betegség kialakulásáért is felelős.

1996-tól kutatási programunk elsődleges célja az új humán herpeszvírus a HHV-8 jelenlétének és elterjedtségé-

nek meghatározása volt HIV-fertőzöttekben (28), AIDS-hez társult KS-ben (21, 22), klasszikus KS esetekben, szervtranszplantációt követő immunszupprimált állapotokhoz társult (iatrogen) KS esetekben (30, 31), ill. a hazai átlagpopulációban (17, 18, 23), virológiai, molekuláris biológiai és seroepidemiológiai módszerekkel. Vizsgálataink további célja volt annak megállapítása, hogy a HHV-8 milyen szerepet játszik a fenti állapotokban a KS kialakulásában (8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 20).

Magyarországon a homoszexuális egyének számítanak a legnagyobb AIDS rizikócsoportnak (hazánkban az AIDS-betegek >72%-a tartozik ide). Míg azonban az amerikai és nyugat-európai AIDS-betegekben a Kaposi sarcoma előfordulása 20-25%-os, addig Magyarországon az AIDS epidemia kezdete, 1986 óta regisztrált AIDS-megbetegedésekből csak 7%-ban diagnosztizáltak Kaposi sarcomát (10, 15). Ugyanakkor a vesetranszplantációknál alkalmazott immunszuppresszív kezelés során előforduló tumorok 22%-a Kaposi sarcoma (a SOTE Transzplantációs Klinikán az elmúlt 5 évben 1009 vesetranszplantáció során 8 KS esetet észleltek a 36 tumorból), ami jóval magasabb az európai átlagnál (30, 31).

Az angiogenezis, a malignus érképződés a KS elsődleges szövettani sajátja. A KS minden formájára jellemző az orsósejt proliferáció, az angiogenezis (3, 6) a gyulladásos sejtes infiltráció és az odema. A KS léziókban emelkedett az *ér endothel növekedési faktor receptor-3* (VEGFR-3) expresszió, amely az angiogenezis fokozódásához és autocrin módon orsósejt proliferációhoz vezet. A KS sejtek VEGFR-3 termelődését gyulladáscsökkentő szinergista módon segítik elő. Egyes elképzelések szerint ezeket a citokineket a HHV-8 indukálja, és ez lenne többek között etiopathogenetikai szerepének egyik lehetséges magyarázata. Vizsgálataink során a VEGFR, ill. a *bázikus fibroblast növekedési faktor* (bFGF) (2), ill. a HHV-8 késői nukleáris antigénje (LANA) koexpresszióját is összehasonlítottuk (4, 5).

A HHV-8 a Kaposi sarcoma minden formájában kimutatható, a tumorsejtekben, a vér perifériás mononukleáris sejteiben, nyálban, ondóban, a prosztatában mirigyben, női genitális váladékban. A HHV-8 fertőzés nyállal átvihető, de közvetlen szexuális úton való terjedése nem kellően bizonyított. A HHV-8 elleni ellenanyagok elterjedtsége az átlag lakosságban földrajzi területenként változik: 0-10% az USA-ban, 0,2% Japánban, 10-20% a mediterrán vidékeken, 50% körüli Afrika endémiás területein. Magyarországon a lakosság 2-3%-ában található HHV-8 ellenanyag (9, 11, 12, 27). A magas kockázati életvitelű (homoszexuális) csoportokban, HIV fertőzöttekben és AIDS-betegekben a HHV-8 ellenanyag prevalencia 25-30% (9, 11, 12, 24). A HHV-8 K1 génjének változatossága alapján a vírusnak legalább négy altípusa különböztethető meg, amelyek jellegzetes földrajzi területekhez társulnak: A altípus – Európa (Közép- és Kelet-Európa) és az Egyesült Államok, B altípus – a Szaharától délre eső afrikai területek, C altípus – mediterrán és közel-keleti területek, és D altípus – a csendes-óceáni térség. Magyarországon az A1, A'1 és a C3 altípusok a leggyakoribbak (5, 25).

A HHV-8 fertőzés diagnózisa molekuláris biológiai eljárások és szerológiai módszerek alkalmazásával állítható fel: a látens és/vagy lítikus HHV-8 specifikus fehérjék elleni ellenanyagok kimutatásával (ELISA, IF, IFA, Western Blot). A HHV-8 látens antigén (LANA/ORF-73) a Kaposi sarcoma tumor szövetekben immunhisztokémiai eljárásokkal detektálható (4, 5). HHV-8 DNS a vérsejtekből vagy a KS tumor szövetből tisztított DNS-ekben PCR segítségével mutatható ki (13, 14, 15).

A Kaposi sarcoma jelenleg a leggyakoribb AIDS-hez társult tumor, annak ellenére, hogy incidenciája a fejlett országokban a hatékony antiretrovirális kezelés (HAART) következtében jelentősen csökkent. A HHV-8 a KS etiológiai tényezője. A vírus és a sejtek közötti kapcsolat részletes vizsgálata az immunbiológia és a karcinogenezis alapvető folyamatainak megértéséhez vezetett. A gazdaszervezet és a patogén HHV-8 folyamatos egymásra hatása koevolúciójuk során az immunrendszer formálódásához vezetett, másrészt a vírusok megtanulták manipulálni a gazdaszervezet immunellenőrző mechanizmusait saját szaporodásuk elősegítésére. A virális gén funkciók bepillantást engednek a sejtbioológiai és az immunológiai mechanizmusokba. A vírusnak túlélése érdekében el kell kerülnie a sejtapoptózist (29), s e folyamat sejtproliferációhoz és a sejttranszformáció megnövekedett kockázatához vezet.

A molekuláris epidemiológiai adatok azt jelzik, hogy a HHV-8 az ember ősi patogénje, amely igen lassan terjed a lakosságban. Egy másik nézet szerint a vírus humán patogénné csak relatíve újabban vált (a legutóbbi néhány ezer év alatt), és Afrikából, emberszabású majmokból származna, lassan terjedve a Földközi tenger környéki populációban. A HHV-8 eredetét és elterjedését feltárni kívánó vizsgálatoknak figyelembe kell venni a vírus gyors interkontinentális disszeminációját az AIDS-járvány előtt és alatt. Úgy tűnik a HHV-8 az USA AIDS epicentrumai-ból terjedt tovább a homoszexuális közösségekben Kanadába és Európába, ami azt jelzi, hogy korai megjelenése az AIDS-járvány kezdetén független irányt képvisel. A legújabb seroepidemiológiai tanulmányok, amelyek felmérték a különböző HHV-8 fehérjék elleni ellenanyagok és a vírus DNS előfordulását, arra utalnak, hogy a szexuális átvitel mellett egyéb átviteli utaknak is szerepe lehet. Egyiptomban 1-4 éves lázas gyerekek körében elvégzett felmérés szerint a HHV-8 a korai életkorban nyál útján is terjedhet. A HHV-8 lymphoproliferáció mellett serokonverziós betegséget is kiválthat.

Az újabb kutatások tovább tisztázták azokat a mechanizmusokat, amelyeket a HHV-8 alkalmaz annak érdekében, hogy kikerülje a gazdaszervezet immunrendszere általi felfedezést, s amelyek a vírus perzisztenciát fokozzák. Normálisan a p53 tumor szuppresszor gén vírus fertőzés, vagy tumor indukció általi aktivációja a sejtciklus irreverzibilis felfüggesztéséhez és apoptózishoz vezet. Kimutatták, hogy a HHV-8 K9 génje egy virális interferon reguláló faktort (vIRF) kódol, amely a p53-hoz kapcsolódik, és megakadályozza annak foszforilálódását és aktiválódását. Egy másik HHV-8 gén, az ORF45, gátolja a gazdaszervezet

terferon termelését, és az ún. interferon regulációs faktor termelődése valószínűleg szintén alulszabályozza a Fas-ligand termelődést a tumorsejteken, amely az aktiváció kiváltotta sejthalál gátlását eredményezi. A HHV-8 szerepét a tumorképződésben alátámasztja az a megfigyelés, amely szerint a HHV-8 fertőzte ér endothel sejtekben a c-Kit proto-onkogén fokozott expressziója mutatható ki, amely alapvető jelentőségű az orsósejtek morfológiai transzformációjában. A HHV-8 K3 fehérje felgyorsítja a fő hisztokompatibilitás komplex (MHC) I endocytózist, megakadályozva a virális antigén peptidok prezentációját a CD8+ cytotoxikus T lymphocyták számára. Ezek a stratégiák összhangban vannak a vírus indukálta gazdasejt effektor változásokkal, és a csökkent Th1 típusú válaszokkal. A HHV-8 által látens módon fertőzött sejteket a normális immunválasszal rendelkező egyénekből származó NK sejtek hatékonyan feloldják (lizálják). Az NK sejtek által közvetített immunitás azonban jelentősen csökkent azokban az AIDS-betegekben, akikben Kaposi sarcoma fejlődött ki, összehasonlítva HIV negatív, lassú lefolyású klasszikus KS esetekkel, vagy az egészséges véradókkal. Ez az NK sejtek közvetítette immunitás a regressziót mutató AIDS-KS betegek HAART kezelésével helyreállítható, de a betegség progresszióját mutató betegekben nem, jelezve a veleszületett (innate) immunrendszer kulcsszerepét a látens vírusfertőzések és a tumoreletkezés szabályozásában.

A HHV-8 egyik korai lítikus génje, a rendkívül variábilis ORF-K1 – amint azt a gént expresszáló transzgenikus egérben kimutatták – aktiválja a sejt transzformációs rendszert. A KS incidencia csökkenése a HAART érában és az egyéni KS léziók visszafejlődése a HAART során a folyamat mögött álló lehetséges mechanizmusok további vizsgálatához vezetett. Proteáz gátlók (saquinavir, indinavir) rendszeres adagolása csupasz egerekben meggátolják azoknak az angioproliferatív KS-szerű lézióknak a kifejlődését (ill. regressziójukhoz vezet), amelyeket primer humán KS sejtek, bFGF, vagy bFGF és VEGF együttesen váltanak ki. Hatásuk alapja az endotheliális és KS sejt invázió gátlása, és a mátrix metalloproteináz-2 proteolitikus aktivációjának gátlása. Mivel ezek a gyógyszerek gátolják az *in vivo* angiogén tumor sejt vonal növekedését és invázióját, ezek az adatok azt jelzik, hogy a proteínáz gátlók hatékony anti-angiogén és anti-tumor molekulák, amelyek nem AIDS-hez társult KS-ek és más tumorok kezelésére is használhatók.

Az eddig izolált virális immun reguláló gének funkcióját egyre jobban értjük, különösen azokét, amelyeket a gazdasejttől bitorolt a vírus a ko-evolúció során. Az új immunellenőrzést kijátszó stratégiák felismerése és funkciójuk elemzése a vírusfertőzés vonatkozásában az immunrendszer, a vírus és gazda közötti kapcsolat jobb megértéséhez fog vezetni. Ez segíteni fog bennünket a vírus kiváltotta patológiás elváltozások kezelésében, biztonságos és még inkább immunogén vírus vektorok tervezését, vakcinák előállítását teszi lehetővé, vagy újszerű génszállítási rendszerek, és az immun moduláció új stratégiáinak felismeréséhez vezet.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti mindazon munkatársaimat, akik a Kaposi sarcoma virális etiopatogenezise területén végzett kutatásokban részt vettek, segítséget nyújtottak, s tanácsaikkal mozdítottak előre a kutatás haladását. Külön köszönet a következőknek: *Horváth Attila, Kárpáti Sarolta, Medveczky Péter, Medveczky Mária, Sinkovits József, Kemény Béla, Szende Béla, Kovalszky Ilona, Szabó Zsuzsa, Perner Ferenc, Tóth András, Barabás Éva, Ongrádi József, González Rhenzo, Maródi Csaba, Harnos Ferenc, Podányi Beáta, Somlai Beáta, Pardavi Ágnes.*

IRODALOM

1. *Chang Y., Cesarman E., Pessin M. S., et al.*: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma *Science* (1994) *266*, 1865-1869.
2. *Ensolli B., Gendelman R., Markham P. et al.*: Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 tat protein in induction of Kaposi's sarcoma *Nature* (1994) *371*, 674-680.
3. *Gyulai R., Kemény L., Kiss M. et al.*: Herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma in a patient without HIV infection. *N. Engl. J. Med.* (1996) *334*, 540-541.
4. *Harnos F., Kemény B., Marschalkó M., Kovalszky I., Egadi K., Horváth A., Nagy K.*: A VEGFR és a HHV-8 LANA eltérő expressziója Kaposi szarkómákban és pseudo-Kaposi szarkómában. *Börgy. Vener. Szemle* (2001) *77* (6), 267-271.
5. *Harnos F., Kemény B., Horváth A., Nagy K.*: Distribution of HHV-8 subtypes and VEGF-R expression in Kaposi's sarcomas in Central Europe 14th Internatl. Congress of the Hungarian Soc. for Microbiology, Balatonfüred. Oct. 9-11., 2003.
6. *Kárpáti S., Désaknai S., Désaknai M., Biró J., Nagy K., Horváth A.*: Human herpesvirus type 8-positive facial angiosarcoma developing at the site of botulinum toxin injection for blepharospasm. *Br. J. Dermatol.* (2000) *143*, 660-662.
7. *Moore P. S., Chang Y.*: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection *N. Engl. J. Med.* (1995) *332*, 1181-1185.
8. *Nagy K., Horváth A., Medveczky M. és mtsai*: Human herpesvirus-8 DNA in visceral Kaposi's sarcoma of AIDS and other immunocompromised patients in Hungary. *Cancer Control* (1997) *4*, 60-64.
9. *Nagy K., Horváth A., Kemény B. és mtsai*: Humán herpeszvírus-8 DNS és - ellenanyag Kaposi sarcomások tumorszövetekben, lymphocytáiban és szérumban. *Börgyógy. Vener. Szemle* (1997) *73*, 17-19.
10. *Nagy K., Horváth A., Szabó Zs., Szende B., Tóth A., Medveczky P.*: Detection of human herpesvirus 8 DNA in AIDS-associated and other forms of Kaposi's sarcomas. *Acta Microbiol. et Immunol.* (1997) *44*, 35-36.
11. *Nagy K., Kemény B., Horváth A.*: Seroprevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in HIV infected and healthy population of Hungary. *Acta Microbiol. et Immunol.* (1997) *44*, 380-381.
12. *Nagy K. és mtsai*: Kaposi sarcomához társult humán herpeszvírus ellenanyagok HIV-fertőzött és egészséges magyar populációban. *Magyar Vener. Arch.* (1998) *2*, 17-20.
13. *Nagy K., Gonzales R., Kemény B., Medveczky M., Medveczky P., Horváth A.*: Sequence polymorphism and seroprevalence of HHV-8 in Central Europe. *J. AIDS and Human Retrovirol.* (1998) *17/4*, 23.
14. *Nagy K., Gonzales R., Kemény B., Medveczky M., Medveczky P., Horváth A.*: Sequence polymorphism and seroprevalence of HHV-8 in Central Europe. 2nd National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, USA, April 6-8, 1998.
15. *Nagy K., Kemény B., Gonzales R., Horváth A.*: Pathogenesis and sequence polymorphism of Human herpesvirus 8 in AIDS-related and iatrogenic Kaposi's sarcomas in Central Europe. 17th International Cancer Congress. Rio de Janeiro, Brasil, 23-28 august, 1998.

16. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: Molecular analysis and seroprevalence of human herpesvirus 8 in AIDS associated and other forms of Kaposi's sarcoma. *J. Invest. Dermatol.* (1998) 110, 484.
17. Nagy K., Kemény B., Gonzales R., Barabás É., Horváth A.: Kaposi sarcomához társult humán herpesvírus ellenanyagok HIV-fertőzött és egészséges magyar populációban. *Magyar Vener. Arch.* (1998) 2, 17-20.
18. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: Seroprevalence and nucleic acid polymorphism of HHV-8 in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Magyar Vener. Arch.* (1998) 2, 180.
19. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: A HIV koreceptor D32 deléció és a HHV-8 fertőzés hatása a HIV-betegség lefolyására. *Magyar Venerológiai Archívum* (1999) 3 (3), 179.
20. Nagy K., Ongrádi J., Kemény B., Podányi B., Horváth A.: HHV-7 and HHV-8 infection in pityriasis rosea. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* (1999) 46, 88-89.
21. Nagy K.: Viral etiology of AIDS-related malignancies in *Oncology 2000.*, pp39-42 (Eds. Kopper L., Jeney A., Bodo M., Semmelweis Univ. Press).
22. Nagy K.: Molecular virology for the better understanding of the progression of AIDS. *Acta Microbio. Immunol.* (2000) 47 (1), 79.
23. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: Seroprevalence and nucleic acid polymorphism of HHV-8 in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Acta Microbio. Immunol.* (2000) 47 (1), 84-85.
24. Nagy K., Kemény B., Horváth A.: HIV coreceptors and their role in the progression of AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Hung. Venerol. Arch.* (2000) IV (2-3), 107.
25. Nagy K., Kemény B., Harnos F., Horváth A.: Distribution of HHV-8 subtypes and VEGF-R expression in Kaposi' sarcomas in Central Europe. *Internatl. Invest. Dermatol.*, Miami Beach, Florida, USA, April 30-May 4 (2003).
26. Nagy K.: Molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma in Central Europe Multidisciplinary Cancer Conference, May 9., 2003. St. Joseph's Cancer Center, Tampa, Florida, USA.
27. Ongrádi J., Maródi, C. L., Nagy K., Csiszár A., Bánhegyi D., Horváth A.: HHV-6A primary infections a risk and recurrent infections during the course of AIDS *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovir.* (1999) 22, 311-312.
28. Szende B., Horváth A., Nagy K., Bocsi J., Kovalszky I., Barabás É.: Reduction of apoptosis of in vitro cultured priferal blood lymphocytes of HIV positive individuals by thymocartin. *Mon. Sci. Monit* (1997) 3 (4), 56-459.
29. Szende B. Tóth A., Perner F., Nagy K. et al.: Clinicopathologic aspects of 8 Kaposi's sarcomas among 1009 renal transplant patients. *Gen. Diagn. Pathol.* (1997) 143, 209-213.
30. Tóth A., Alföldy F., Járny J., et al.: Malignant tumors after renal transplantation. *Acta Chirurg. Hung.* (1993) 33, 211-216.

BŐRGYÓGYÁSZAI
ÉS VENEREOLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZAI
ÉS VENEREOLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu