

IV. DISCUSIÓN

1. EXPRESIÓN DEL C-MET EN EL SK

En un principio, la gran prevalencia del SK-SIDA identificó al VIH-1 como uno de los factores etiopatogénicos del SK. Posteriormente, la presencia de la infección por el VHH-8 en todas las formas epidemiológicas del SK, incluyendo las asociadas a SIDA, identificó al VHH-8 como el agente causal y relacionó el desarrollo del SK con los productos de estos dos virus: el VIH-1 con la proteína tat, y el VHH-8 mediante la codificación directa de citocinas, factores de crecimiento, proteínas promotoras del crecimiento o antiapoptóticas, o bien indirectamente a través de la inducción de la síntesis de citocinas y proteínas angiogénicas en las células infectadas e inflamatorias.

Estudios posteriores han demostrado que varias citocinas y factores de crecimiento de las células huésped, independientemente de si están sintetizados o bien inducidos por las infecciones víricas, son los elementos críticos y directamente involucrados en el inicio y el mantenimiento de las lesiones del SK. El SK es una enfermedad caracterizada por la proliferación de células de estirpe endotelial que se disponen formando canales vasculares, cuya cantidad y disposición depende de la fase de la enfermedad. Consecuentemente, es de esperar que las citocinas y los factores de crecimiento involucrados en su desarrollo, a parte de poseer una evidente acción proliferativa, tengan una marcada actividad angiogénica.

La angiogénesis o neovascularización, ya sea fisiológica o patológica, es un proceso secuencial caracterizado por la activación, proliferación y migración de células endoteliales. Estas acciones se encuentran reguladas por citocinas y factores de crecimiento

angiogénicos. Algunos de estos factores de crecimiento poseen efectos pleiotropos, es decir, son capaces de potenciar la angiogénesis mediante la combinación de efectos directos en la proliferación y migración de las células endoteliales que secundariamente tienen como resultado indirecto la generación de otras moléculas con acciones angiogénicas o mitógenas que también puede actuar sobre las células endoteliales aunque se originen en otro tipo de células.

La IL-6, la IL-8 y la IL-1 β son algunas de las citocinas más importantes en el contexto inflamatorio necesario para el desarrollo del SK. En cuanto a los factores de crecimiento, los más relevantes son el factor de crecimiento hepatocitario (HGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de los fibroblastos básico (bFGF o FGF-2 o FCF- β), que son responsables en conjunto de la proliferación angiogénica hiperplásica y del fenotipo fusiforme tan característicos del SK. Otros factores como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas- β (FCDP- β), el interferón- γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) también participan, aunque en menor grado, en el proceso angiogénico del SK.

El HGF es un factor de crecimiento angiogénico de 80 kDa que ejerce sus funciones a través de un receptor tipo tirosin-cinasa transmembrana, producto del protooncogén *c-Met*. El HGF y su receptor *c-Met* están ampliamente expresados en diferentes poblaciones celulares, incluyendo las células endoteliales y las células musculares lisas vasculares. La síntesis del HGF por las células mesenquimales (p.e., células musculares lisas, fibroblastos), y sus demostrados efectos en las células epiteliales y células endoteliales, sugieren que se trata de un factor ubicuo.

El HGF es el prototipo de factor de crecimiento pleiotropo y multifuncional que actúa como mediador principal de las interacciones entre el mesénquima y el epitelio/endotelio, y contribuye de esta forma a procesos tan importantes como la embriogénesis, el mantenimiento de la función endotelial normal, la regeneración de órganos, la formación de cicatrices y la angiogénesis en general. Recientes experimentos plantean la posibilidad de que el HGF pueda tener un papel fundamental en la modulación de la angiogénesis que se desarrolla en respuesta a isquemia, ya que la expresión del HGF está incrementada en la fase de reperfusión posterior a una isquemia miocárdica (Aoki 2000). Los efectos promotores del crecimiento del HGF se han demostrado sobre todo en el caso de órganos dañados. De hecho, el HGF inicialmente se identificó como un potente mitógeno, involucrado en la regeneración hepática en ratas hepatectomizadas. A parte de estas acciones fisiológicas, se ha identificado la sobreexpresión del HGF en un gran número de tumores, lo que sugiere que puede sus acciones pueden ser importantes en el proceso de la oncogénesis.

Tras examinar la expresión de varias citocinas y factores de crecimiento en el SK, así como en células fusiformes cultivadas a partir de lesiones humanas, el HGF fue una de las moléculas de la que se encontraron niveles de expresión elevados de forma constante. Es decir, las células fusiformes derivadas de lesiones de SK son capaces de sintetizar y secretar HGF biológicamente activo, y también de expresar su receptor (c-Met) (Maier 1996).

Investigaciones en cultivos celulares han establecido que el HGF estimula directamente la proliferación y migración de las células endoteliales, promoviendo el desarrollo de

estructuras capilares. No obstante, la expresión ubicua del receptor c-Met en diferentes tipos celulares, plantea la posibilidad de que el HGF pueda regular positivamente la expresión de otros importantes factores angiogénicos coadyuvantes en estas células, como por ejemplo el VEGF. De hecho, los experimentos *in vitro* han demostrado que la administración de HGF en el medio de cultivo incrementa la síntesis del mRNA del VEGF y de sus tres principales isoformas en las células musculares lisas vasculares (van Belle 1998).

En estos mismos experimentos se observa que el efecto de la HGF en la migración y proliferación de las células endoteliales es similar al inducido por el VEGF. Cuando ambas citocinas se administran simultáneamente, la respuesta mitogénica y quimotáctica de las células endoteliales cultivadas excede claramente a la encontrada con cada uno de ellos por separado. El resultado de la combinación de ambos factores en las células endoteliales es el de un efecto aditivo en la proliferación y un efecto sinérgico en la migración. Estos efectos demostrados *in vitro* cuando el HGF y el VEGF se administran conjuntamente pueden reproducirse *in vivo*, en donde el HGF parece mantener la neovascularización tan típica de las lesiones del SK estimulando la sobreexpresión del VEGF en las células musculares lisas de los vasos.

De todas formas, los estudios actuales indican que la neovascularización y la angiogénesis inducida por el HGF es superior a la observada con el VEGF, tanto *in vivo* como *in vitro*, observándose evidencias angiográficas e histológicas de que la angiogénesis en animales que reciben HGF es más prominente que en aquellos tratados únicamente con VEGF.

Estos hallazgos evidencian la naturaleza pleiotrópica del HGF, cuya potencia angiogénica *in vivo* e *in vitro* se ejerce a través de la combinación de efectos directos e indirectos, coordinadamente regulados entre sí, sobre las células endoteliales. La combinación de estos efectos constituye en sí mismo un importante medio de estimulación de la angiogénesis.

La búsqueda de una línea celular que constituyera un sistema útil para el estudio de los eventos moleculares del SK desembocó en la creación de la línea celular TTB. Los ratones transgénicos para la proteína tat y el virus BK (VBK) desarrollan lesiones pseudokaposiformes y las células fusiformes derivadas de estas lesiones, denominadas células TTB, muestran características comunes con las células fusiformes del SK, como por ejemplo, la síntesis y secreción de HGF, y la expresión de c-Met en su superficie celular (Maier 1996). De hecho, la proliferación *in vitro* de estas células parece sostenerse a través de un circuito autocrino c-Met/HGF, ya que si se dirige un antisuero contra el HGF se produce una marcada inhibición de su crecimiento.

Las células TTB coexpresan antígenos específicos de células endoteliales, musculares lisas y presentadoras de antígeno. Es decir, representan histogénicamente a células precursoras vasculares pobremente diferenciadas capaces de sintetizar un gran número de factores angiogénicos como el FGF- β , el VEGF y el factor de crecimiento placentario, a parte del HGF (Cavallaro 1996). Adicionalmente las células TTB expresan moléculas implicadas en la invasión tumoral como el activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), su receptor (uPAR) y también el inhibidor del activador del plasminógeno-tipo 1 (PAI); esto indica que estas células poseen, además de características angiogénicas, una cierta capacidad de

invasividad. Todas estas características hacen de la línea celular TTB un sistema ideal para estudiar el SK a nivel bioquímico, ya que muchos de los hallazgos identificados han sido posteriormente reproducidos *in vivo* en el SK.

El FGF- β , otro factor de crecimiento angiogénico, está involucrado en la patogénesis de varias enfermedades caracterizadas principalmente por una neovascularización exagerada, entre ellas el SK. Partiendo de la evidencia que el FGF- β es mitogénico para las células SK humanas, se han investigado sus efectos en las células TTB y se ha observado que el FGF- β causa principalmente migración celular. El FGF- β estimula la migración de las células TTB de tres formas: promoviendo la adquisición de un fenotipo migratorio, relocalizando los uPAR, y estimulando la síntesis y secreción del HGF y de su receptor c-Met (Cavallaro 1998).

El FGF- β promueve un fenotipo migratorio o móvil en las células TTB que consiste en la adquisición por parte de la célula de una morfología triangular. Para ello, el FGF- β desacopla el citoesqueleto de la célula mediante la disminución de las fibras de estrés y de la α -actina de músculo liso, lo que facilita la adaptabilidad de la célula al medio extracelular y su movilidad.

En condiciones normales, el uPAR está localizado en las zonas de adhesión de la célula al sustrato; no obstante, las células TTB tratadas con FGF- β muestran una redistribución de los uPAR que pasan a localizarse predominantemente en el frente invasivo de la célula migratoria y en los límites de crecimiento de las masas tumorales, según algunos modelos experimentales. En cuanto al uPA, generalmente perinuclear, pasa a detectarse

extracelularmente cerca del frente de avance de la célula migratoria. El efecto de la redistribución de los uPAR es focalizar la actividad del uPA en áreas pericelulares específicas, controlando así la distribución espacial de la proteólisis del medio extracelular en el frente de avance celular, lo que permite la migración de la célula.

Asimismo, las células TTB tratadas con FGF- β muestran una potenciación del circuito autocrino HGF/c-Met. La sobreexpresión del HGF resultante posee a su vez un efecto estimulador de la migración de las células TTB pretratadas. Probablemente esto es debido a que el HGF es también capaz de modular la distribución superficial del uPAR. La neutralización del HGF o del uPAR mediante anticuerpos confirma estas observaciones, ya que evitando la relocalización de los uPAR, se bloquea la migración de las células estimuladas con FGF- β .

Aunque el FGF- β causa migración celular mediante la polarización y relocalización del receptor urocinasa (uPAR), ésta acción se encuentra mediada por el HGF, lo que refuerza el carácter pleiotropo de este factor. No obstante, hay que tener en cuenta que por separado la migración inducida por el HGF es menor que la del FGF- β , ya que el HGF, el VEGF y el factor de crecimiento placentario (PIGF) no muestran efectos en la morfología celular que faciliten la migración. Por otro lado, en cuanto a la estimulación del crecimiento, el HGF y el FGF- β actúan de forma aditiva sobre las células endoteliales, mientras que sólo el FGF- β induce la proliferación de las células musculares lisas vasculares. Esto explica que las células TTB coexpresen marcadores de células endoteliales y musculares lisas, ya que son capaces de sintetizar ambas moléculas; y por otro lado, que las células del SK

muestren un fenotipo fusiforme o migratorio en fases avanzadas del SK secundario a la acción del FGF- β .

La citocina proinflamatoria interleucina-1 β (IL-1 β) es capaz de inducir un circuito autocrino c-Met/HGF en las células TTB similar al del FGF- β , sin embargo, esta estimulación no provoca una migración de las células TTB (Maier 1996). Esto sugiere la posibilidad de que el FGF- β y la IL-1 β estimulen al HGF/c-Met en las células TTB a través de vías de señales intracelulares compartidas, que se dividen en último término para originar únicamente migración cuando la señal está originada por el FGF- β y sobre todo proliferación cuando el origen es la IL-1 β .

Teniendo todo esto en cuenta, se llega a la conclusión de que el proceso angiogénico depende de la interacción de todos estos factores mencionados, cada uno de ellos aportando acciones proliferativas y migratorias, cuantitativa y cualitativamente distintas, aunque todas ellas aditivas, y al parecer controladas en mayor o menor grado por el HGF.

A parte de sus evidentes funciones en la angiogénesis estudios recientes han revelado que el HGF puede también proteger a las células endoteliales normales y cancerígenas, y posiblemente a las líneas celulares del SK, contra la apoptosis. La aterosclerosis en los pacientes con diabetes se inicia a partir del daño de las células endoteliales debido a la alta concentración de la D-glucosa, que induce la apoptosis endotelial a través de la vía bax-caspasa, provocando la translocación de la proteína bax del citosol a la membrana mitocondrial e incrementando la actividad de las caspasas-3 y 9. Se ha demostrado que el HGF ejerce acciones protectoras contra la apoptosis en estas células endoteliales,

incrementando los niveles del bcl-2, lo que permite inhibir la translocación del bax a la mitocondria y la actividad de las caspasas-3 y 9 (Nakagami 2002).

Por otro lado, en experimentos *in vitro* en células del carcinoma de mama, el HGF bloquea de la apoptosis secundaria a agentes terapéuticos y citotóxicos como la adriamicina (ADR) y el MDA-MB-453 que dañan al ADN. La protección contra la apoptosis realizada por el HGF requiere de un receptor c-Met funcional y no es dependiente de la p53. Los distintos análisis revelaron que las células cancerígenas pretratadas con HGF frenan la disminución de los niveles de bcl-Xl inducidos por la ADR, incrementando en estas células el grado de protección contra la apoptosis. Además, el HGF ha mostrado también un bloqueo en el incremento de *c-myc* inducido por la ADR y una inhibición de la expresión de p21^{CIP1} y de la proteína BRCA1 en las células cancerígenas pretratadas (Fan 1998).

Estos hallazgos sugieren que la protección contra la apoptosis mediada por el HGF en las células endoteliales normales puede estar relacionada con la inhibición de múltiples vías requeridas para la activación de la apoptosis. La acumulación de HGF en las células cancerígenas y, en particular en las células del SK, puede proveer una protección adicional contra la apoptosis, contribuyendo de esta forma a la progresión tumoral del SK, especialmente en los estadios más avanzados, y al desarrollo de un fenotipo radio y/o quimiorresistente.

Como hemos visto la sobreexpresión del HGF, e indirectamente del c-Met, puede estar involucrada en varios circuitos autocrinos y paracrinos permitiendo la síntesis y secreción de nuevos factores angiogénicos (p.e., VEGF y FGF- β , etc), amplificando de esta forma la

angiogenesis, la migración y la proliferación de las células fusiformes, así como la adquisición de resistencia a la apoptosis.

A parte de sus actividades fisiológicas, se ha demostrado que el HGF toma parte en el crecimiento, invasión y neovascularización tumoral, promoviendo el desarrollo de tumores, entre ellos el SK. Sin embargo, a parte de estar implicado en el desarrollo tumoral, el HGF parece estar involucrado en la progresión de las neoplasias induciendo la formación de metástasis. La regulación de la expresión de varias moléculas de adhesión (p.e., ZO-1), la reducción de la resistencia transendotelial (TER) y el incremento la permeabilidad de las células endoteliales vasculares humanas mediada por el HGF, facilita la invasión vascular por parte de las células cancerígenas y también la producción de metástasis (Martin 2002).

Todas estas acciones del HGF, se confirman a través del descubrimiento de una variante antagonista denominada NK4 que inhibe todos los efectos del HGF compitiendo con por el receptor c-Met. El NK4 actúa como un inhibidor angiogénico suprimiendo *in vivo* el crecimiento y la angiogénesis tumoral, disminuyendo la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis (Maemondo 2002).

En este contexto es lógico pensar que el HGF puede actuar como un factor de progresión tumoral. De hecho, diferentes estudios han observado una marcada sobreexpresión del HGF y del c-Met en múltiples cánceres invasivos humanos y en sus metástasis en comparación con los tumores benignos y con los cánceres no invasivos. En la literatura revisada -previa y posteriormente a la publicación del primer trabajo-, no existen artículos en los que se estudie la expresión del c-Met/HGF en el SK. Por ello la identificación de la

expresión inmunohistoquímica del c-Met en los diferentes estadios del SK constituye un modo de determinar si el tándem c-Met/HGF se comporta como un factor de progresión en el SK-C y en el SK-SIDA, a parte de confirmar y apoyar los resultados obtenidos por otros autores en los estudios previamente realizados sobre el HGF y el c-Met en líneas celulares y en otros tumores.

Nuestros resultados sugieren que existe un incremento en la sobrerregulación de la expresión del c-Met en el estadio de placa del SK-C respecto al estadio de placa del SK-SIDA, y en general, en los estadios tumorales, independientemente del estado serológico del VIH.

La intensidad de la expresión del c-Met en las muestras de biopsias de SK en nuestro estudio puede correlacionarse con el tiempo de evolución de las lesiones cutáneas del SK. Teniendo esto en cuenta ya que la evolución de las lesiones del SK-C es generalmente más lenta que las lesiones del SK-SIDA, incluso si el tamaño es similar, esto indicaría que la expresión de c-Met debería ser mayor en las placas del SK-SIDA por el simple hecho de evolucionar más rápido.

Que en nuestro estudio las puntuaciones medias de tinción de las lesiones de placa sean significativamente inferiores en el SK-SIDA que en los casos SK-C, puede justificarse en primer lugar por la existencia de un sesgo a este nivel, ya que al ser el SK el tumor más frecuente en los pacientes VIH positivos y al tratarse en general de una población clínicamente muy controlada, los estadios iniciales del SK-SIDA suelen ser biopsiados antes con fines diagnósticos y por lo tanto, es difícil calibrar el tiempo exacto de evolución

de estos estadios. En segundo lugar, la mínima sobreexpresión del c-Met en el estadio de placa del SK-SIDA parece indicar que en los estadios iniciales del desarrollo del SK-SIDA otras redes de citocinas más relacionadas con la infección por el VIH (p.e., IFN- γ o la proteína tat del VIH) son más relevantes que el circuito c-Met/HGF, la IL-1 β y el FGF- β en la angiogénesis y proliferación de las células fusiformes.

De hecho, la proteína tat recombinante posee un dominio básico que se unen a la heparina muy similar al de varios factores angiogénicos, como el FGF- β , el VEGF y el HGF, por lo que se la ha considerado un verdadero factor de crecimiento angiogénico, tanto *in vivo* como *in vitro*, con capacidad de ser modulada por la heparina y el heparan-sulfato (Albini 1996). Asimismo, se ha demostrado el FGF- β puede actuar sinérgicamente con la proteína tat del VIH-1 en la iniciación y mantenimiento de las lesiones del SK-SIDA (Barillari 1999). Todo esto explicaría que en el desarrollo de las lesiones iniciales del SK-SIDA, el eje c-Met/HGF tuviera una menor implicación patogénica en comparación con los estadios iniciales del SK-C, lo que se traduce en una expresión menor del c-Met en los estadios de placa del SK-SIDA en nuestro estudio.

En último término, alteraciones en el protooncogén que codifica al receptor c-Met, podrían transformarlo en un oncogén, con las subsiguientes modificaciones en la actividad del HGF. En la mayoría de tumores en los que se ha identificado una sobreexpresión del receptor c-Met, ésta parece deberse a una activación por su ligando HGF, más que por una activación mutacional que únicamente se presenta en el 13% de las neoplasias esporádicas, sobre todo de origen renal (Sweeney 2002). En estas neoplasias parece ser que las mutaciones del c-Met se encuentran en mayor grado en las metástasis que en los tumores

primarios (Lorenzato 2002). Estos datos sugieren que el c-Met puede ser uno de los oncogenes que controlan la progresión de las metástasis. De hecho estudios puntuales en subtipos específicos de neoplasias (carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, etc) (Chen 2001; Morello 2001; Kijima 2002; Qian 2002) demuestran que la expresión de c-Met se correlaciona significativamente con un mayor estadio tumoral, una menor supervivencia, y en general, con un fenotipo agresivo en los tumores. Las mutaciones germinales en el dominio tirosin-cinasa del receptor c-Met se han descrito en el carcinoma de células renales papilar hereditario y en el carcinoma hepatocelular (Longati 2001).

Las mutaciones del c-Met parecen improbables en la etiopatogenia del SK, no obstante podría ser un hecho factible, ya que una sobreexpresión en la síntesis de c-Met podría justificar por sí misma una sobreexpresión simultánea del HGF, mediante una estimulación autocrina. No obstante, en la literatura revisada no se identifican mutaciones del c-Met en relación al SK, sin embargo, serían necesarios estudios más específicos para descartar esta posibilidad.

2. EXPRESIÓN DE LA P27^{KIP1} EN EL SK

El control de la transición de la fase G1 a la fase S es básico para una división celular correcta. Múltiples estudios han demostrado que este punto de transición está alterado en un gran número de células cancerígenas, lo que tiene como consecuencia la entrada incontrolada al ciclo celular y secundariamente un incremento en la proliferación celular. Por ello, alteraciones en cualquiera de las moléculas que controlan la progresión o la transición entre estas dos fases del ciclo son de suma importancia.

La proteína CKI p27^{KIP1} es un inhibidor de la división y proliferación celular, siendo uno de los responsables primarios del control de la transición G1/S. La p27^{KIP1} pertenece a la familia CIP/KIP (Nakayama 1998) cuyos miembros se caracterizan, en general, por poseer una amplia actividad inhibidora sobre casi todas las CDK. De todas formas, la principal función de la p27^{KIP1} consiste en regular negativamente la actividad de los complejos ciclina-CDK que actúan en el control de la transición G1/S del ciclo celular, especialmente a los complejos ciclina D-CDK4/6 y ciclina E-CDK2.

Estudios recientes sobre las CKI han revelado que la p27^{KIP1} puede actuar también como regulador positivo específico de los complejos formados por las ciclinas de tipo D y sus subunidades CDK correspondientes. Se ha observado que esta CKI es capaz de unirse al complejo ciclina D-CDK formando un complejo ternario que mantiene la actividad cinasa intrínseca del complejo, permitiéndole realizar sus principales funciones, pero anula la actividad inhibidora de la p27^{KIP1}. Es decir, la presencia de la CKI p27^{KIP1} estabiliza y mantiene la estructura del complejo ciclina D-CDK y, además, su retención en dichos

complejos constituye un reservorio latente de p27^{KIP1} que puede liberarse ante determinados estímulos para realizar acciones inhibitorias sobre otras cinasas. Este mecanismo capaz de anular la actividad inhibidora de la p27^{KIP1} sin degradarla, consiste básicamente en el secuestro de la p27^{KIP1} por parte del complejo ciclina D-CDK. Este secuestro evita que la p27^{KIP1} inhiba al complejo ciclina E-CDK2, favoreciendo la progresión del ciclo celular (Sherr 1999).

Atendiendo estrictamente a su actividad inhibitoria, la disminución de los niveles de expresión de la p27^{KIP1} produciría una pérdida del control inhibitorio sobre los complejos ciclina-CDK de las fases G1 y S, lo que a su vez posibilitaría una estimulación de la progresión del ciclo celular, incrementando la probabilidad de una proliferación celular neoplásica. De hecho, y debido al punto crítico del ciclo que controla, la pérdida de expresión de la p27^{KIP1} es uno de los factores propiciatorios del desarrollo y/o progresión tumoral, reflejando así la importancia de esta molécula en la oncogénesis (Lloyd 1999). La implicación de la p27^{KIP1} en la regulación negativa de la proliferación celular en los diversos estudios experimentales y en tumores humanos, ha hecho que algunos autores lo consideren potencialmente como un gen supresor de tumores (Sgambato 2000).

Un gran número de estudios han corroborado estos datos identificando niveles de expresión de p27^{KIP1} disminuidos en varios cánceres humanos: carcinoma de mama (Gillett 1999), colon (Palmqvist 1999), estómago (Mori 1997), próstata (Cordón-Cardo 1998), neoplásica de pulmón (Kawana 1998), endocrino (Lloyd 1997), ovárico (Newcomb 1999) y de cavidad oral (Jordan 1998). Esta disminución de los niveles de p27^{KIP1} se ha asociado con un peor pronóstico, de forma que cuanto más agresivo es el tumor, menor es

la expresión de la p27^{KIP1}. Consecuentemente, se ha cualificado a la p27^{KIP1} como un factor pronóstico independiente en estas tumoraciones (Tan 1997; Lloyd 1999). Asimismo, estudios comparativos de la expresión de la p27^{KIP1} en los carcinomas colorrectales primarios y en sus metástasis han mostrado una importante reducción de los niveles de expresión de la p27^{KIP1} en los focos de metástasis en comparación con sus tumores primarios (Thomas 1998). Por lo tanto, el desarrollo de metástasis podría estar facilitado por una infrarregulación de la expresión de la p27^{KIP1} en las células tumorales circulantes haciendo que éstas adquieran capacidad metastásica.

Las principales causas que originan una disminución en la expresión de proteínas, pueden ser debidas a mutaciones tumorales específicas o a metilación de regiones promotoras del gen que las codifica, a una reducción transcripcional y/o translacional y, por último, a degradación post-transcripcional (Pagano 1995; Loda 1997). En el caso de la CKI p27^{KIP1}, la degradación post-transcripcional, principalmente a través de la vía ubiquitin-proteasoma y, en segundo término, la metilación (Qian 1998), la reducción transcripcional (Hengst 1996), parecen ser los mecanismos más trascendentes en la regulación de la p27^{KIP1}. Al contrario, las mutaciones del gen *p27^{KIP1}* son insólitas.

La relación entre la expresión de p27^{KIP1} y el desarrollo de patología se ha estudiado intensamente en la próstata, observándose unos niveles reducidos de expresión de la p27^{KIP1} tanto en la hiperplasia benigna como en el carcinoma prostático. No obstante, en la hiperplasia benigna prostática se identificó una disminución del ARNm de la p27^{KIP1}, mientras que en el carcinoma prostático los niveles de ARNm eran similares a los presentes en la próstata normal. De esto se deduce que la supresión de la p27^{KIP1} en la

hiperplasia benigna prostática es secundaria a una reducción transcripcional y en el carcinoma prostático es post-transcripcional (Cordón-Cardo 1998).

Estos datos sugieren que la reducción de la función de la p27^{KIP1} puede originar hiperplasia o neoplasia dependiendo del mecanismo causal, y que la alteración por sí sola de la expresión de la p27^{KIP1} no origina cáncer (Nakayama 1996). De hecho, en experimentos con ratones desprovistos del gen *p27^{KIP1}*, se observa el desarrollo de hiperplasias tisulares sin un incremento asociado de la incidencia de neoplasias. La pérdida de de la p27^{KIP1} seguramente coopera con mutaciones de varios oncogenes y genes supresores de tumores facilitando el crecimiento y la progresión tumoral. Diversos estudios han intentado identificar algunos de estos oncogenes. Por ejemplo, en linfomas desarrollados en ratones p27^{KIP1} -/- se ha encontrado una mayor activación del *c-myc*, así como inserciones en dos nuevas localizaciones: una dimerización de la proteína Jun del gen 2 (*Jundp2*), y una localización vinculada al cromosoma X (*Xpcl1*). Cada una de estas localizaciones, originadas por mutagénesis insercional, parecen encontrarse frecuentemente en los linfomas p27^{KIP1} -/-, por lo que podrían representar posibles candidatos a oncogenes, no obstante, son necesarios más estudios para poder confirmarlo (Hwang 2002).

Evidentemente si la inhibición de las CKI facilita la progresión incontrolada del ciclo y división celular, la p27^{KIP1} se convierte en una molécula diana de las infecciones víricas (Funk 1998). De hecho, recientes estudios han dilucidado las vías utilizadas por las oncoproteínas virales para inhibir las actividades de la CKI p27^{KIP1} y p21^{CIP1}. En particular, el VHH-8 posee en su genoma secuencias capaces de codificar moléculas homólogas a proteínas reguladoras del ciclo celular (oncogenes virales), entre ellas, algunas capaces de

evitar la apoptosis (v-bcl-2) (Cheng 1997) y de favorecer la progresión del ciclo celular, como por ejemplo la v-ciclina o ciclina k, un homólogo de la ciclina D de fase G1 (Chang 1996).

Al igual que la ciclina D, la v-ciclina es capaz de formar complejo activo con la cinasa dependiente de ciclina CDK6 de la célula huésped, ejerciendo su acción habitual: estimular la proliferación celular favoreciendo el paso de la transición de las fases G1/S a través de la fosforilación de diversas proteínas del ciclo (p.e., pRb). No obstante, esta ciclina viral se comporta de forma diferente a las ciclinas de tipo D clásicas, ya que los complejos formados entre la ciclina k y la CDK6 son resistentes a la acción inhibitoria de las proteínas CKI y, aparte, son capaces de fosforilar una mayor variedad de sustratos, entre ellos la p27^{KIP1} (Ellis 1999). De hecho, la v-ciclina no es una molécula capaz de inhibir la síntesis de ADN, así que únicamente puede producir una infraregulación de la p27^{KIP1} induciendo su degradación. Esto apoya la hipótesis de que la infraregulación de la p27^{KIP1} en lesiones asociadas a infección por el VHH-8 es debida a degradación post-transcripcional.

Es decir, el complejo ciclina k-CDK6 viral es capaz de fosforilar a la p27^{KIP1}, lo que provoca el inicio de una secuencia de eventos (degradación a través de la vía ubiquitin-proteasoma) que finalizarán con una reducción de los niveles endógenos de la p27^{KIP1}.

Así, el incremento de la concentración de los complejos ciclina k- CDK6 secundarios a la activación del genoma vírico, podría ser el responsable de un incremento en la degradación de la p27^{KIP1} (Mann 1999). Como resultado, la p27^{KIP1} reducirá su actividad inhibitoria y

permitirá la progresión de ciclo celular. La pérdida de equilibrio entre los mecanismos de inhibición (disminución de la p27^{KIP1}) y de estimulación (citocinas, factores de crecimiento y moléculas inductoras del ciclo celular aumentados a expensas de la infección por el VHH-8), originará un microambiente molecular favorecedor para que la célula se divida y permita la replicación del genoma vírico y, en segundo término, el desarrollo de proliferaciones tumorales secundarias.

Consecuentemente, los tumores relacionados con la infección por el VHH-8 en los que probablemente habrá síntesis de v-ciclina, estarán asociados a una disminución de la expresión de p27^{KIP1} y, de esta forma, la ciclina K contribuirá a la disregulación del crecimiento celular.

La consistente asociación entre la infección por el VHH-8 y el SK (Gallo 1998), indica que la disminución de la expresión de p27^{KIP1} puede ser un mecanismo oncógeno presente en el desarrollo del SK, sobre todo en sus fases más avanzadas, como ocurre en otros tipos de tumoraciones. Basándonos en lo anterior es lógico pensar que el diferente comportamiento biológico de los estadios SK pueda estar relacionado, además de con el grado de inmunidad celular y humoral del paciente, con alteraciones específicas en los mecanismos que controlan el crecimiento y el desarrollo tumoral.

En la literatura revisada, la expresión inmunohistoquímica de la p27^{KIP1} en el SK y sus posibles alteraciones en relación con la localización y diseminación de las lesiones (afectación cutánea y extracutánea), con el estatus serológico del VIH-1 y con marcadores

de proliferación tumoral (Ki67) no han sido previamente estudiados, al menos de forma sistemática.

Tras la determinación inmunohistoquímica de la p27^{KIP1} en nuestra serie de casos de SK, los resultados indicaron, en general, una baja expresión de la p27^{KIP1} tanto en las lesiones cutáneas como en las extracutáneas. Esta disminución de la expresión de la p27^{KIP1} era más prominente en las muestras de biopsias extracutáneas de SK, independientemente de su origen anatómico; mientras que los porcentajes de expresión en las biopsias cutáneas eran significativamente más altos.

Como era de esperar, en los pacientes con SK-C, las placas y máculas mostraron unos porcentajes de expresión inmunohistoquímica de p27^{KIP1} mayores que en los tumores. En los pacientes con SK-SIDA la diferencia de expresión de p27^{KIP1} entre estadios no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, cuando se analizaron conjuntamente los casos cutáneos y extracutáneos, los niveles de la p27^{KIP1} fueron significativamente inferiores en el grupo VIH-positivo, donde se encontraban la mayoría de los casos extracutáneos. De todas formas, el número de pacientes VIH-negativos con SK extracutáneo en nuestro estudio es demasiado pequeño para apoyar cualquier hipótesis respecto al posible papel del VIH en la infraregulación de la p27^{KIP1}.

El porcentaje medio de expresión del índice de proliferación Ki67 no mostró diferencias estadísticamente significativas. No observamos correlación, directa o inversa, entre la expresión de la p27^{KIP1} y la del Ki67, cuando los casos fueron estratificados de acuerdo con la localización, tipo de lesión, estatus VIH del paciente, sexo o cualquier otra variable

tenida en consideración en este estudio. Esto es consecuente con los hallazgos descritos en la literatura, ya que en la mayoría de estudios referentes a la relación entre estos marcadores no se ha obtenido correlación alguna. Asimismo, esto sugiere que las alteraciones provocadas por la infrarregulación de la p27^{KIP1} pueden no estar únicamente relacionadas con proliferación celular.

Los resultados indican que parece existir una relación entre la disminución de la expresión de la p27^{KIP1} y la progresión de las lesiones cutáneas de SK de mácula-placa a tumor. La reducción en los niveles de la p27^{KIP1} pareció ser, por lo tanto, un suceso común pero tardío en el SK cutáneo. Este hecho se correlaciona con la evolución de la infección del VHH-8, que inicialmente posee escasos niveles de infección lítica y, por lo tanto, de expresión de genes homólogos. Mientras que a medida que progresa la enfermedad y se incrementa la replicación vírica, aumenta la codificación de genes homólogos, entre ellos la v-ciclina que, mediante la activación de la CDK6 endógena, provoca un mayor incremento en la degradación de la p27^{KIP1}.

Una mayor reducción en la expresión de la p27^{KIP1} en las lesiones extracutáneas respecto a las cutáneas refuerza la hipótesis de una correlación inversa entre la expresión de la p27^{KIP1} y la progresión del SK. Es decir, la afectación extracutánea considerada aparentemente un signo de extensión de la enfermedad en el SK (Chor 1992), se asocia con los niveles más bajos de expresión de la p27^{KIP1}, independientemente de si las lesiones están localizadas en membranas mucosas o en órganos internos. Esto puede indicar que una infrarregulación de la p27^{KIP1} facilita el crecimiento de las células del SK en otras localizaciones diferentes a las primarias, de la misma forma que ocurre con las metástasis de carcinomas (Thomas

1998), como han introducido otros estudios previos, apoyando la asociación entre la infra regulación de la p27^{KIP1} y la progresión del SK.

3. EXPRESIÓN DE LA P45^{SKP2} EN EL SK

Numerosos estudios han mostrado que los niveles reducidos de la proteína p27^{KIP1}, un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas, están asociados a un curso más agresivo y a un peor pronóstico en una gran variedad de carcinomas. De esta forma, la baja expresión de la p27^{KIP1} ofrece una información pronóstica independiente, sobre todo en los carcinomas de colon (Thomas 1998; Hershko 2001), mama (Gillett 1999) y próstata (Cordón-Cardo 1995; Cordón-Cardo 1998). La asociación entre la pérdida de la proteína p27^{KIP1} y la proliferación incontrolada de las células cancerígenas es congruente con la función de la p27^{KIP1} como regulador negativo de los complejos ciclina E/A-CDK2, encargados de permitir el avance de las células a la fase S y de controlar, al menos en parte, la transición G1/S.

La p27^{KIP1} parece formar parte de una clase de genes supresores de tumores recientemente descrita en la que la reducción de expresión de la proteína en las neoplasias malignas no está causada por cambios genéticos, sino por cambios post-transcripcionales a nivel de la degradación molecular (Philipp-Staheli 2001). Estudios recientes han identificado que la vía ubiquitin-proteasoma es la principal encargada de la degradación de la p27^{KIP1}, utilizando para la ubiquitinación un complejo ubiquitin-ligasa del tipo SCF que contiene a la p45^{SKP2} como unidad reconocedora específica de sustratos (Carrano 1999).

La proteína F-box p45^{SKP2} es una subunidad del complejo ubiquitin-ligasa SCF implicada en condiciones normales en la ubiquitinación específica de varios reguladores clave en la

progresión de la transición G1/S, uno de ellos la p27^{KIP1}, facilitando de esta forma su degradación posterior por el proteasoma.

En el ciclo celular normal, la fase G0/G1 se caracteriza por altos niveles de la p27^{KIP1} y bajos niveles de la p45^{SKP2}. Subsiguientemente, durante la fase S, los niveles de la p45^{SKP2} se incrementan y los de la p27^{KIP1} disminuyen rápidamente por degradación, permitiendo así la progresión del ciclo celular mediante la activación secuencial de los complejos ciclina E/CDK2 y ciclina A/CDK2, que a su vez son los encargados de fosforilar a la p27^{KIP1}, señalándola para su degradación a través de la vía ubiquitin-proteasoma (Sheaff 1997).

Los niveles de la p45^{SKP2} son limitantes para la degradación de la p27^{KIP1} (Carrano 1999) y, por lo tanto, se ha postulado que los niveles bajos de p27^{KIP1} en cánceres humanos agresivos pueden ser secundarios al incremento de la expresión de la p45^{SKP2}, que mediante ubiquitinación marcaría a la p27^{KIP1} para su degradación por el proteasoma. En este sentido, varios estudios han identificado sobreexpresión de la p45^{SKP2} en varios cánceres humanos (Gstaiger 2001), asociada frecuentemente a una infrarregulación de la p27^{KIP1}. De hecho, se ha demostrado que los niveles de expresión de la p45^{SKP2} se correlacionan directamente con el grado de malignidad e inversamente con los niveles de la p27^{KIP1} en linfomas humanos, carcinomas colorrectales y carcinomas escamosos de cavidad oral (Hershko 2001; Kudo 2001; Latres 2001).

La correlación inversa entre los niveles de p45^{SKP2} y p27^{KIP1}, parece indicar que la sobreexpresión de la ubiquitin-ligasa SCF/p45^{SKP2} puede representar un importante

mecanismo en la disregulación de la función de la p27^{KIP1} mediante la estimulación de su proteólisis, contribuyendo, en este sentido, a la transformación maligna de la célula.

Estudios *in vitro* han evidenciado que la p45^{SKP2} coopera sinérgicamente con el gen *Ras* en el desarrollo de algunos linfomas de células T, de lo que se deduce que posee un claro potencial oncogénico. La transformación neoplásica se refleja tanto por los efectos del *Ras* en la estimulación de la vía de inactivación de la pRb, como por los efectos de la p45^{SKP2} impidiendo el funcionamiento normal de la p27^{KIP1} al favorecer su degradación (Latres 2001).

En general, las observaciones de que la p45^{SKP2} puede mediar la transformación neoplásica y está sobreexpresada en la carcinogénesis, sugieren que la p45^{SKP2} puede comportarse como un protooncogén en tumores humanos (Gstaiger 2001). A su vez, esto apoya aún con más solidez la hipótesis de que la p45^{SKP2} puede ser la responsable de la expresión disregulada de la p27^{KIP1}.

Actualmente, varios estudios se dedican a dilucidar las vías oncogénicas que afectan a la vía ubiquitin-proteasoma, provocando el incremento y la disregulación de la expresión de la p45^{SKP2} y también alteraciones del resto de moléculas que forman parte de las ubiquitin-ligasas.

Nuestros resultados indican que las observaciones antes mencionadas también se aplican al SK, aunque la imagen parece ser algo más complicada en esta tumoración.

Para el estudio de la expresión inmunohistoquímica de la p45^{SKP2} partimos de los resultados obtenidos en un estudio previo realizado en una serie distinta de casos de SK, en el que demostramos que la progresión del SK estaba asociada a una disminución en la expresión de la p27^{KIP1}, como ocurre en otros tipos de tumores humanos. Mientras que los niveles de expresión del Ki67 eran independientes del estadio de la enfermedad (Fernández-Figueras 2000).

En el estudio que nos ocupa, la expresión inmunohistoquímica de la p45^{SKP2} en los diferentes estadios del SK es variable. En las lesiones cutáneas del SK se han observado casos con una expresión reducida de la p27^{KIP1} paralela a una expresión alta y nuclear de la p45^{SKP2}; mientras que en otros casos, niveles altos de la p45^{SKP2} estaban asociados con preservación de la expresión de la p27^{KIP1}. Hallazgos similares en relación a la expresión de la p45^{SKP2} y de la p27^{KIP1} se observaron también en algunas lesiones extracutáneas del SK. En lo que respecta a las lesiones agresivas, en algunos de los casos ambas moléculas estaban pobremente expresadas. Sorprendentemente, la expresión de la p45^{SKP2} en las lesiones de SK extracutáneas era más baja que en los tumores cutáneos, pero más alta que en las placas.

En general, mientras el máximo grado de infraexpresión de la p27^{KIP1} se observó en las lesiones extracutáneas y en los tumores cutáneos del SK, el mayor grado de expresión de la p45^{SKP2} corresponde a los tumores cutáneos y a las lesiones extracutáneas del SK, de forma que se establece una relación inversa, por otro lado esperable, entre la p27^{KIP1} y la p45^{SKP2}. Sin embargo, el análisis de regresión no mostró que esta relación entre la sobreexpresión de la p45^{SKP2} y la pérdida de la p27^{KIP1} fuera estadísticamente significativa.

En cuanto a la distribución de la tinción hemos encontrado expresión nuclear de la p45^{SKP2} en todos los estadios de SK. No obstante, el porcentaje medio de células de SK que expresaban p45^{SKP2} en su núcleo estaba significativamente incrementado en los tumores cutáneos y en las lesiones extracutáneas, en comparación con las máculas y las placas. Las diferencias entre máculas y placas no fueron significativas. En lo que respecta a la tinción citoplasmática de la p45^{SKP2}, observamos una marcada tendencia hacia su incremento en los estadios avanzados.

La expresión inmunohistoquímica de la p45^{SKP2}, al igual que la de la p27^{KIP1}, no mostró correlación con el índice de proliferación Ki67.

Específicamente, los hallazgos que necesitan una hipótesis explicatoria alternativa en el SK en el estudio que nos ocupa son la falta de correlación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de la p27^{KIP1} y la p45^{SKP2}; y también la aparente paradoja de que la expresión de la p45^{SKP2} es inferior en las lesiones extracutáneas del SK (consideradas como extensión de la afectación de la enfermedad), en comparación con el nivel de expresión de los tumores cutáneos del SK.

Lo esperable es que el incremento en la degradación de la p27^{KIP1} sea debido a un aumento de su fosforilación y, consecuentemente, la sobreexpresión de la ubiquitin-ligasa SCF/p45^{SKP2} sería un suceso secundario. No obstante, la variabilidad de los resultados obtenidos nos indica que probablemente otros mecanismos estén participando simultáneamente en esta regulación. Debe valorarse la opción de que el incremento en la degradación de la p27^{KIP1} puede ser el resultado de una ubiquitinación masiva por parte de

una p45^{SKP2} defectiva (Wirbelauer 2000). De esta forma, la sobreexpresión de la p45^{SKP2} pasaría de ser consecuencia a causa de la infrarregulación de la p27^{KIP1}. Cualquiera de las dos opciones o la combinación de ambas son posibles. Asimismo, trastornos de otras vías proteolíticas minoritarias, dependientes o no de ubiquitinación, podrían justificar también los resultados obtenidos.

Aparte de la degradación mediada directamente por las cinasas dependientes de ciclina, el control de la degradación de la p27^{KIP1} puede realizarse también por una segunda vía proteolítica operativa durante la fase G1 temprana/media, estimulada por señales mitogénicas que activan al gen *Ras* y al gen *Myc*, que a su vez son capaces de inactivar a la p27^{KIP1} (Leone 1997; O'Hagan 2000; Malek 2001).

El hecho de que el SK esté causado por la infección del VHH-8 sugiere una explicación plausible para la falta de correlación inversa entre los niveles de expresión de la p27^{KIP1} y de la p45^{SKP2} en los casos de SK estudiados en nuestra serie. Específicamente, el VHH-8 codifica la ciclina k, una homóloga de la ciclina D, que uniéndose a la CDK6 endógena le confiere dos características críticas: ser resistente a las acciones de las CKI y ampliar su rango de proteínas sustrato incluyendo a la p27^{KIP1} (Ellis 1999; Mann 1999).

Como consecuencia las células infectadas con el VHH-8 pueden evitar el arresto de la fase G1 impuesto por la p27^{KIP1} resistiendo a su actividad inhibidora y/o precipitando su degradación. Esto permitiría la activación de los complejos endógenos de ciclina-CDK2 y la progresión de la transición G1/S. Efectivamente, el hallazgo de complejos ciclina k-CDK6 fosforilando a la p27^{KIP1} en cultivos de células del linfoma primario de derrames y

en el SK es un buen indicador de que la degradación de la p27^{KIP1} inducida viralmente tiene lugar en los tumores relacionados con el VHH-8. Sin embargo, no debe descartarse que otras moléculas sintetizadas o estimuladas por el genoma del VHH-8 puedan tener consecuencias en el comportamiento de la p27^{KIP1} o de la ubiquitin-ligasa SCF/ p45^{SKP2}.

La inactivación de la p27^{KIP1} a nivel translacional (Hengst 1996) y por el secuestro en los complejos ciclina D-CDK (Sherr 1999) contribuyen también a la infrarregulación de la p27^{KIP1} durante la fase G1 temprana/media y, teóricamente, sin sobreexpresión de la p45^{SKP2}.

Como ya sabemos, los niveles intracelulares de p27^{KIP1} se reducen rápidamente en la transición G1/S, a expensas de dos mecanismos post-transcripcionales que actúan de forma paralela: la vía ubiquitin-proteasoma, cuya actividad es mayor en G1/S, y un mecanismo proteolítico independiente de ubiquitinación que muestra una mayor actividad en la fase S. En este último, la p27^{KIP1} se procesa a través de una proteólisis rápida del extremo N-terminal de la molécula, que elimina el dominio de unión a ciclinas de la p27^{KIP1}, reduciendo su masa molecular. La molécula resultante es inactiva y, por lo tanto, incapaz de inhibir a la CDK2. Este proceso es dependiente de ATP, pero independiente de la ubiquitinación (Shirane 1999).

La Nedd8 es una proteína de la familia de las Cullin similar a la ubiquitina. Recientemente, se ha identificado que la Cul1 del complejo SCF/p45^{SKP2} puede ser modificada por la Nedd8, lo que produce una estimulación del efecto de la ubiquitin-ligasa SCF/ p45^{SKP2} sobre la p27^{KIP1}, incrementando su ubiquitinación y degradación (Morimoto 2000). La

regulación del recambio de la p27^{KIP1} mediado por la Nedd8 es independiente de la fosforilación de la p27^{KIP1}, lo que remarca la importancia de esta molécula en la regulación de los niveles de esta CKI (Podust 2000). De hecho, estudios ulteriores, han observado que esta modificación de la Nedd8 sobre la Cul1 es esencial para que el complejo SCF/p45^{SKP2} sea capaz de ubiquitinar a la p27^{KIP1} en condiciones normales, ya que la inactivación de la Nedd8 en los extractos celulares bloquea la ubiquitinación y degradación de la p27^{KIP1}. La Nedd8 se expresa en células proliferantes y se encuentra infrarregulada tras la diferenciación celular, de forma paralela a la expresión de la p45^{SKP2}.

Adicionalmente, el incremento de la proteólisis vía ubiquitin-proteasoma de la p27^{KIP1} en el SK y en otras neoplasias humanas, puede deberse a una activación oncogénica del *gen Myc*. Esta disregulación del *Myc* produce, al igual que la Nedd8, una sobreexpresión de la subunidad Cul1 del complejo SCF/ p45^{SKP2}, que tiene como consecuencia un incremento de la actividad de este complejo y, por lo tanto, una sobreexpresión de la p45^{SKP2} (O'Hagan 2000).

La Rbx2, también denominada producto del gen sensible a la apoptosis (SAG), es el segundo miembro de la familia de proteínas RING box que forman parte constante del complejo SCF y puede actuar como parte del complejo SCF. De hecho, *in vivo* se ha detectado que la Rbx2 es capaz de unirse a la p45^{SKP2}, lo que sugiere que la Rbx2 es capaz de mediar en la degradación de la p27^{KIP1}. También se ha observado que la microinyección de ARNm de SAG en células quiescentes induce su entrada en la fase S, y la sobreexpresión *in vitro* de SAG en células infectadas con adenovirus induce proliferación celular (Duan 2001). Basándonos en todos estos datos, es posible que el crecimiento

celular inducido por la Rbx2, sea secundario a la degradación de la p27^{KIP1} a través de la estimulación de la vía ubiquitin-proteasoma producida por la unión de la Rbx2 y la p45^{SKP2}.

La translocación de la p45^{SKP2} al núcleo es necesaria para la ubiquitinación de las moléculas sustrato y, por lo tanto, la ausencia del complejo ubiquitin-ligasa SCF/p45^{SKP2} en el núcleo puede provocar una ubiquitinación defectuosa. Estos datos indican que variaciones estructurales en las proteínas F-box pueden representar un nivel adicional en la regulación de la degradación de la p27^{KIP1}. Un claro ejemplo es la variante p45^{SKP2}-CTV que al localizarse exclusivamente en el citoplasma es inactiva, ya que falla a la hora de dirigir a la p27^{KIP1} hacia el núcleo (Ganiatsas 2001). Un incremento de la expresión de esta variante inactiva de la p45^{SKP2} puede ofrecer una explicación respecto a nuestro hallazgo de que los niveles de expresión nuclear de la p45^{SKP2} eran más bajos en las lesiones extracutáneas que en los tumores cutáneos del SK, teniendo en cuenta que la expresión citoplasmática de p45^{SKP2} era similar en ambos grupos.

Por otro lado, la falta de correlación con el Ki67 puede explicarse de la siguiente forma. Los niveles elevados de la p45^{SKP2} no siempre se correlacionan con un incremento en la proliferación celular neoplásica (Gstaiger 2001), a pesar de la correlación directa observada en los linfomas (Latres 2001), en donde la proliferación celular parece estar directamente relacionada con la activación sinérgica del gen *Ras*. En otro tipo de tumoraciones, como por ejemplo en los carcinomas colorrectales, el porcentaje de células que expresan niveles altos de la p45^{SKP2} excede ampliamente al porcentaje esperado en las

células de fase S en una población que se divide al azar, aunque no pueda demostrarse que sea el responsable directo de la proliferación neoplásica (Hershko 2001).

De esto se deduce que, en una proporción de casos, los efectos oncogénicos debidos a los niveles elevados de la p45^{SKP2} y, consecuentemente a los niveles disminuidos de la p27^{KIP1}, pueden contribuir al fenotipo maligno mediante mecanismos que no afectan a la proliferación celular. Por ejemplo, la reducción de la p27^{KIP1} ha mostrado afectar a la adhesión célula-célula (St Croix 1996) y, por lo tanto, favorecer el potencial metastático celular sin influenciar la proliferación neoplásica. En nuestros dos últimos estudios, la ausencia de correlación entre la expresión inmunohistoquímica de la p45^{SKP2} y de la p27^{KIP1} con el índice de proliferación Ki67, apoyan el hecho de que incrementos/disminuciones en los niveles de la proteína p45^{SKP2}/ p27^{KIP1} no siempre se correlacionan con un incremento de la proliferación celular.

En general, nuestros resultados ponen de relieve la complejidad del recambio de proteínas, un proceso por otro lado indispensable en la vida y desarrollo celular. La degradación de la p27^{KIP1} es un claro ejemplo. Aunque en la mayoría de tumores en los que se han identificados niveles infrarregulados de la p27^{KIP1}, estos parecían ser consecuencia directa de la sobreexpresión de la p45^{SKP2}, en la mayoría de los casos no se ha conseguido identificar exactamente cuál es la alteración intrínseca responsable de esta sobreactivación de la ubiquitin-ligasa SCF/p45^{SKP2}.

Aparte de lo comentado en otros tumores, la presencia en el SK de moléculas sintetizadas o estimuladas por el genoma vírico del VHH-8 aún dificulta más si cabe la comprensión del

intrincado proceso oncogénico de las tumoraciones asociadas a este virus, que se caracterizan por una disminución de la expresión de la de la p27^{KIP1} y, como última, el desarrollo de una proliferación celular incontrolada a medida que progresan las lesiones del SK. Probablemente sea la combinación de múltiples trastornos moleculares orquestados por el genoma del VHH-8 lo que provocan la disregulación del crecimiento observada en el SK, en donde la alteración de la p45^{SKP2} y de la p27^{KIP1}, son otros dos factores de los muchos implicados en la progresión de la enfermedad.

V. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES SOBRE LA EXPRESIÓN DEL c-Met

1ª La expresión inmunohistoquímica del c-Met se incrementa con el estadio del SK; de forma que en el estadio tumoral la expresión del c-Met es mayor que en el estadio de placa, independientemente de si se trata de la forma clásica o asociada a SIDA. O dicho de otro modo, el incremento de la intensidad de la tinción con c-Met se correlaciona con el grado de proliferación de las células del SK. Por lo tanto, la sobreexpresión del c-Met, y consecuentemente del HGF, aumenta la progresión de las lesiones del SK confirmando su actividad como factor de progresión tumoral en el SK.

2ª La intensidad de la expresión de la tinción con c-Met es más débil en los estadios iniciales del SK-SIDA que en los estadios iniciales del SK-C. La mínima expresión del c-Met en las placas del SK-SIDA sugiere que en las fases iniciales del desarrollo de la enfermedad otros factores probablemente relacionados con el VIH-1 son más relevantes que el c-Met y el HGF.

2. CONCLUSIONES SOBRE LA EXPRESIÓN DE LA p27^{KIP1}

1^a La disminución general del p27^{KIP1} parece indicar que existe una alteración del control del ciclo celular en las células del SK.

2^a La mayor reducción de la expresión del p27^{KIP1} en las lesiones extracutáneas y en los tumores, en comparación con la afectación cutánea y los estadios iniciales respectivamente, apoya la hipótesis de que existe una relación inversa entre la expresión de p27^{KIP1} y la progresión del SK. De esta forma, la disminución de la expresión de p27^{KIP1} sería un factor permisivo en la progresión del SK.

3^a La infrarregulación del p27^{KIP1} en los estadios avanzados del SK se correlaciona con la expresión del genoma vírico del VHH-8, que suele producirse también de forma tardía en la evolución del SK.

4^a La presencia de alteraciones en moléculas reguladoras del control del ciclo celular típicas de procesos neoplásicos, como la infrarregulación de la p27^{KIP1}, en los estadios tumorales y en la afectación extracutánea del SK consideradas fases avanzadas de la enfermedad, apoya la hipótesis de que, cuando progresa, el SK se comporta como una neoplasia, ya que de hecho posee las alteraciones bioquímicas que las caracterizan.

5^a La p27^{SK2} se comporta como un factor pronóstico, al menos en el SK-C y SK-SIDA.

6^a La ausencia de correlación directa o inversa, estadísticamente significativa, entre la expresión de la p27^{KIP1} y la del Ki67, indica que las alteraciones provocadas por la infrarregulación de la p27^{KIP1} pueden no estar únicamente relacionadas con la proliferación celular.

3. CONCLUSIONES SOBRE LA EXPRESIÓN DE LA P45^{SKP2}

1^a Existe una tendencia a la sobreexpresión de la p45^{SKP2} en los estadios más avanzados del SK, aunque el análisis de regresión no haya mostrado correlación estadística entre la sobreexpresión de la p45^{SKP2} y la infrarregulación de la p27^{KIP1}.

2^a En las lesiones cutáneas del SK la expresión de p45^{SKP2} se encuentra incrementada en las formas más agresivas (tumores) respecto a las máculas y placas, coincidiendo inversamente con la pérdida de expresión de la p27^{KIP1} que muestra menor expresión en los tumores que en las máculas y placas.

3^a En las lesiones extracutáneas del SK, la expresión de la p45^{SKP2} está incrementada respecto a las máculas y a las placas, sin embargo, es inferior a la de los tumores cutáneos.

4^a La ausencia de correlación inversa estadísticamente significativa entre las expresiones de la p45^{SKP2} y la p27^{KIP1} y, la expresión relativamente escasa de la p45^{SKP2} en las lesiones extracutáneas, inferior a la de los tumores cutáneos, sugiere que existen otras moléculas implicadas en la infrarregulación de la p27^{KIP1}.

5^a Los niveles de expresión nuclear de la p45^{SKP2} son inferiores en las lesiones extracutáneas que en los tumores cutáneos del SK, aunque la expresión citoplasmática de p45^{SKP2} es similar en ambos grupos, señalando posibles alteraciones intrínsecas en el SCF/p45^{SKP2}.

6^a La falta de correlación entre la expresión inmunohistoquímica del índice proliferativo Ki67 y la p45^{SKP2} apoya la hipótesis de mecanismos oncogénicos independientes de la proliferación celular estimulados por la p45^{SKP2} y semejantes a los observados con la p27^{KIP1}.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE Jr, Cesarman E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(3):439-64.
- Ackerman AB. Subtle clues to diagnosis by conventional microscopy. The patch stage of Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1979; 1(2):165-72.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editores. *Molecular Biology of the Cell*. 4ª edición. Nueva York: Garland Science, 2002.
- Albini A, Barillari G, Benelli R, Gallo RC, Ensoli B. Angiogenic properties of human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(11):4838-42.
- Albini A, Benelli R, Presta M, Rusnati M, Ziche M, Rubartelli A, Paglialunga G, Bussolino F, Noonan D. HIV-tat protein is a heparin-binding angiogenic growth factor. *Oncogene* 1996; 12(2):289-97.
- Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, Kida I, Moriguchi A, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T. Angiogenesis induced by hepatocyte growth factor in non-infarcted myocardium and infarcted myocardium: up-regulation of essential transcription factor for angiogenesis, ets. *Gene Ther* 2000; 7(5):417-27.

- Argilés JM, Pallares-Trujillo J, Lopez-Soriano FJ. Role of the ubiquitin system in the etiology of cancer and other diseases. *Med Clin* 1998; 111(11):423-6.
- Bais C, Santomasso B, Coso O, Arvanitakis L, Raaka EG, Gutkind JS, Asch AS, Cesarman E, Gershengorn MC, Mesri EA, Gerhengorn MC. G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature* 1998; 391(6662):86-9.
- Barillari G, Sgadari C, Fiorelli V, Samaniego F, Colombini S, Manzari V, Modesti A, Nair BC, Cafaro A, Sturzl M, Ensoli B. The Tat protein of human immunodeficiency virus type-1 promotes vascular cell growth and locomotion by engaging the alpha5beta1 and alphavbeta3 integrins and by mobilizing sequestered basic fibroblast growth factor. *Blood* 1999; 94(2):663-72.
- Barillari G, Sgadari C, Palladino C, Gendelman R, Caputo A, Morris CB, Nair BC, Markham P, Nel A, Sturzl M, Ensoli B. Inflammatory cytokines synergize with the HIV-1 Tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the alpha v beta 3 integrin. *J Immunol* 1999; 163(4):1929-35.
- Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V. Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1985; 119(2):294-300.

- Bendelac A, Kanitakis J, Chouvet B, Thivolet J. Basement membrane in Kaposi's sarcoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1985; 180(6):626-32.
- Beral V, Bull D, Jaffe H, Evans B, Gill N, Tillett H, Swerdlow AJ. Is risk of Kaposi's sarcoma in AIDS patients in Britain increased if sexual partners came from United States or Africa? *BMJ* 1991; 302(6777):624-5.
- Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335(8682):123-8.
- Bieniasz PD, Cullen BR. Chemokine receptors and human immunodeficiency virus infection. *Front Biosci* 1998; 3:D44-58.
- Biggar RJ. The AIDS problem in Africa. *Lancet* 1986; 1(8472):79-83.
- Blain SW, Montalvo E, Massagué J. Differential interaction of the cyclin-dependent kinase (Cdk) inhibitor p27Kip1 with cyclin A-Cdk2 and cyclin D2-Cdk4. *J Biol Chem* 1997; 272:25863-25872.
- Blumenfeld W, Egbert BM, Sagebiel RW. Differential diagnosis of Kaposi's sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109(2):123-7.

- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279(5349):349-52.
- Brockmeyer NH, Willers CP, Anders S, Mertins L, Rockstroh JK, Sturzl M. Cytokine profile of HIV-positive Kaposi's sarcoma derived cells in vitro. *Eur J Med Res* 1999; 4(3):95-100.
- Brooks LA, Wilson AJ, Crook T. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV8)--a new human tumour virus. *J Pathol* 1997; 182(3):262-5.
- Bussolino F, Arese M, Montrucchio G, Barra L, Primo L, Benelli R, Sanavio F, Aglietta M, Ghigo D, Rola-Pleszczynski MR, et al. Platelet activating factor produced in vitro by Kaposi's sarcoma cells induces and sustains in vivo angiogenesis. *J Clin Invest* 1995; 96(2):940-52.
- Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, Bocchietto E, Olivero M, Naldini L, Gaudino G, Tamagnone L, Coffey A, Comoglio PM. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol* 1992; 119(3):629-41.

- Cai J, Gill PS, Masood R, Chandrasoma P, Jung B, Law RE, Radka SF. Oncostatin-M is an autocrine growth factor in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1994; 145(1):74-9.
- Calonje E, Fletcher CD. Aneurysmal benign fibrous histiocytoma: clinicopathological analysis of 40 cases of a tumour frequently misdiagnosed as a vascular neoplasm. *Histopathology* 1995; 26(4):323-31.
- Camussi G, Montrucchio G, Lupia E, Soldi R, Comoglio PM, Bussolino F. Angiogenesis induced in vivo by hepatocyte growth factor is mediated by platelet-activating factor synthesis from macrophages. *J Immunol* 1997; 158(3):1302-9.
- Carrano AC, Eytan E, Hershko A, Pagano M. SKP2 is required for ubiquitin-mediated degradation of the CDK inhibitor p27. *Nat Cell Biol* 1999; 1(4):193-9.
- Caspari T. How to activate p53. *Curr Biol* 2000; 10(8):R315-7.
- Cathomas G, Stalder A, McGandy CE, Mihatsch MJ. Distribution of human herpesvirus 8 DNA in tumorous and nontumorous tissue of patients with acquired immunodeficiency syndrome with and without Kaposi's sarcoma. *Mod Pathol* 1998; 11(5):415-20.
- Catzavelos C, Bhattacharya N, Ung YC, Wilson JA, Roncari L, Sandhu C, Shaw P, Yeger H, Morava-Protzner I, Kapusta L, Franssen E, Pritchard KI, Slingerland JM.

Decreased levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 protein: prognostic implications in primary breast cancer. *Nat Med* 1997; 3(2):227-30.

- Cavallaro U, Gasparini G, Soria MR, Maier JA. Spindle cells isolated from Kaposi's sarcoma-like lesions of BKV/tat-transgenic mice co-express markers of different cell types. *AIDS* 1996; 10(11):1211-9.
- Cavallaro U, Wu Z, Di Palo A, Montesano R, Pepper MS, Maier JA, Soria MR. FGF-2 stimulates migration of Kaposi's sarcoma-like vascular cells by HGF-dependent relocalization of the urokinase receptor. *FASEB J* 1998; 12(11):1027-34.
- Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332(18):1186-91.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266(5192):1865-9.
- Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, Boshoff CH, Zarkowska T, Godden-Kent, Paterson H, Weiss RA, Mittnacht S. Cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature* 1996; 382(6590):410.

- Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol* 1998; 16:395-419.
- Chen J, Ueda K, Sakakibara S, Okuno T, Parravicini C, Corbellino M, Yamanishi K. Activation of latent Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by demethylation of the promoter of the lytic transactivator. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(7):4119-24.
- Chen Z, Smith KJ, Skelton HG 3rd, Barrett TL, Greenway HT Jr, Lo SC. Telomerase activity in Kaposi's sarcoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226(8):753-7.
- Cheng EH, Nicholas J, Bellows DS, Hayward GS, Guo HG, Reitz MS, Hardwick JM. A Bcl-2 homolog encoded by Kaposi sarcoma-associated virus, human herpesvirus 8, inhibits apoptosis but does not heterodimerize with Bax or Bak. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(2):690-4.
- Cheng M, Olivier P, Diehl JA, Fero M, Roussel MF, Roberts JM, Sherr CJ. The p21Cip1 and p27Kip1 CDK inhibitors are essential activators of cyclin D-dependent kinases in murine fibroblasts. *EMBO J* 1999; 18:1571-1583.
- Choi J, Means RE, Damania B, Jung JU. Molecular piracy of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12(2-3):245-57.

- Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma. A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1992; 19(1):6-20.
- Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, Guetard D, Favier V, Nina J, Santos-Ferreira MO, Champalimaud JL, Montagnier L. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 1987; 316(19):1180-5.
- Clurman BE, Sheaff RJ, Thress K, Groudine M, Roberts JM. Turnover of cyclin E by the ubiquitin-proteasome pathway is regulated by CDK2 binding and cyclin phosphorylation. *Genes & Dev* 1996; 10:1979-1990.
- Coats S, Flanagan WM, Nourse J, Roberts JM. Requirement of p27Kip1 for restriction point control of the fibroblast cell cycle. *Science* 1996; 272(5263):877-80.
- Cohen-Fix O, Peters JM, Kirschner MW, Koshland D. Anaphase initiation in *Saccharomyces cerevisiae* is controlled by the APC-dependent degradation of the anaphase inhibitor Pds1p. *Genes Dev* 1996; 10(24):3081-93.
- Collins CM, Medveczky MM, Lund T, Medveczky PG. The terminal repeats and latency-associated nuclear antigen of herpesvirus saimiri are essential for episomal persistence of the viral genome. *J Gen Virol* 2002; 83(Pt 9):2269-78.

- Coluzzi M, Manno D, Guzzinati S, Tognazzo S, Zambon P, Arca B, Costantini C, Ascoli V. The bloodsucking arthropod bite as possible cofactor in the transmission of human herpesvirus-8 infection and in the expression of Kaposi's sarcoma disease. *Parassitologia* 2002; 44(1-2):123-9.
- Corallini A, Campioni D, Rossi C, Albini A, Possati L, Rusnati M, Gazzanelli G, Benelli R, Masiello L, Sparacchiari V, Presta M, Mannello F, Fontanini G, Barbanti-Brodano G. Promotion of tumour metastases and induction of angiogenesis by native HIV-1 Tat protein from BK virus/tat transgenic mice. *AIDS* 1996; 10(7):701-10.
- Cerdón-Cardo C. Mutation of cell cycle regulators. Biological and clinical implications. *Am J Pathol* 1995; 147:545-560.
- Cerdón-Cardo C, Koff A, Drobnjak M, Capodiceci P, Osman I, Millard SS, Gaudin PB, Fazzari M, Zhang ZF, Massague J, Scher HI. Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(17):1284-91.
- Cornali E, Zietz C, Benelli R, Weninger W, Masiello L, Breier G, Tschachler E, Albini A, Sturzl M. Vascular endothelial growth factor regulates angiogenesis and vascular permeability in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1996; 149(6):1851-69.

- Cossu S, Satta R, Cottoni F, Massarelli G. Lymphangioma-like variant of Kaposi's sarcoma: clinicopathologic study of seven cases with review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1997; 19(1):16-22.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T, editores. Robbins: Pathologic basis of disease. 6ª edición. Filadelfia: Saunders, 1999.
- Cotter MA 2nd, Robertson ES. Molecular biology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Front Biosci* 2002; 7:d358-75.
- Coukell AJ, Spencer CM. Polyethylene glycol-liposomal doxorubicin. A of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs* 1997; 53(3):520-38.
- De Dobbeleer G, Godfrine S, Andre J, Ledoux M, De Maubeuge J. Clinically uninvolved skin in AIDS: evidence of atypical dermal vessels similar to early lesions observed in Kaposi's sarcoma. Ultrastructural study in four patients. *J Cutan Pathol* 1987; 14(3):154-7.
- Decker LL, Shankar P, Khan G, Freeman RB, Dezube BJ, Lieberman J, Thorley-Lawson DA. The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) is present as an intact latent genome in KS tissue but replicates in the peripheral blood mononuclear cells of KS patients. *J Exp Med* 1996; 184(1):283-8.

- Demetrick DJ, Zhang H, Beach DH. Chromosomal mapping of the genes for the human CDK2/cyclin A-associated proteins p19 (SKP1A and SKP1B) and p45 (SKP2). *Cytogenet Cell Genet* 1996; 73(1-2):104-7.
- Desbarats L, Schneider A, Muller D, Burgin A, Eilers M. Myc: a single gene controls both proliferation and apoptosis in mammalian cells. *Experientia* 1996; 52(12):1123-9.
- Desdouets C, Brechot C. p27: a pleiotropic regulator of cellular phenotype and a target for cell cycle dysregulation in cancer. *Pathol Biol* 2000; 48(3):203-10.
- Dictor M, Andersson C. Lymphaticovenous differentiation in Kaposi's sarcoma. Cellular phenotypes by stage. *Am J Pathol* 1988; 130(2):411-7.
- 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(6):2009-16.
- Doranz BJ, Berson JF, Rucker J, Doms RW. Chemokine receptors as fusion cofactors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Immunol Res* 1997; 16(1):15-28.

- Dorfman RF. Kaposi's sarcoma. With special reference to its manifestations in infants and children and to the concepts of Arthur Purdy Stout. *Am J Surg Pathol* 1986; 10 Suppl 1:68-77.
- Duan H, Tsvetkov LM, Liu Y, Song Y, Swaroop M, Wen R, Kung HF, Zhang H, Sun Y. Promotion of S-phase entry and cell growth under serum starvation by SAG/ROC2/Rbx2/Hrt2, an E3 ubiquitin ligase component: association with inhibition of p27 accumulation. *Mol Carcinog* 2001; 30(1):37-46.
- Dunphy WG. The decision to enter mitosis. *Trends Cell Biol* 1994; 4:202-7.
- Dupin N, Fisher C, Kellam P, Ariad S, Tulliez M, Franck N, van Marck E, Salmon D, Gorin I, Escande JP, Weiss RA, Alitalo K, Boshoff C. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(8):4546-51.
- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146(5):1029-39.
- Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C Johnson BJ, editores. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8ª Edición. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.

- Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. *Science* 1996; 274(5293):1664-72.
- Ellis M, Chew YP, Fallis L, Freddersdorf S, Boshoff C, Weiss RA, Lu X, Mittnacht S. Degradation of p27(Kip) cdk inhibitor triggered by Kaposi's sarcoma virus cyclin-cdk6 complex. *EMBO J* 1999; 18(3):644-53.
- Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, Gallo SZ, Wong-Staal F. tat protein of HIV-1 stimulates the growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 345:84.
- Evans SC, Lozano G. The Li-Fraumeni syndrome: an inherited susceptibility to cancer. *Mol Med Today* 1997; 3(9):390-5.
- Fan S, Wang JA, Yuan RQ, Rockwell S, Andres J, Zlatapolskiy A, Goldberg ID, Rosen EM. Scatter factor protects epithelial and carcinoma cells against apoptosis induced by DNA-damaging agents. *Oncogene* 1998; 17(2):131-41.
- Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of Ile de France. *Eur J Med* 1993; 2(6):339-43.
- Fazeli A, Dickinson SL, Hermiston ML, Tighe RV, Steen RG, Small CG, Stoeckli ET, Keino-Masu K, Masu M, Rayburn H, Simons J, Bronson RT, Gordon JI, Tessier-Lavigne M, Weinberg RA. Phenotype of mice lacking functional Deleted in colorectal cancer (Dcc) gene. *Nature* 1997; 386(6627):796-804.

- Feldman RM, Correll CC, Kaplan KB, Deshaies RJ. A complex of Cdc4p, Skp1p, and Cdc53p/cullin catalyzes ubiquitination of the phosphorylated CDK inhibitor Sic1p. *Cell* 1997; 91(2):221-30.
- Fernandez-Figueras MT, Puig L, Fernandez-Vasalo A, Esquius M, Montero MA, Ariza A. Immunohistochemical detection of Bcl-2 in Kaposi's sarcoma lesions varies according to histopathologic stage, whereas expression of Bcl-x and Mcl-1 differs according to human immunodeficiency virus serologic status of patients. *Mod Pathol* 2000; 13(4):438-45.
- Fero ML, Randel E, Gurley KE, Roberts JM, Kemp CJ. The murine gene p27Kip1 is haplo-insufficient for tumour suppression. *Nature* 1998; 396(6707):177-80.
- Ferrando AA, Balbin M, Pendas AM, Vizoso F, Velasco G, Lopez-Otin C. Mutational analysis of the human cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in primary breast carcinomas. *Hum Genet* 1996; 97(1):91-4.
- Filmus J, Robles AI, Shi W, Wong MJ, Colombo LL, Conti CJ. Induction of cyclin D1 overexpression by activated ras. *Oncogene* 1994; 9(12):3627-33.
- Fiorelli V, Gendelman R, Samaniego F, Markham PD, Ensoli B. Cytokines from activated T cells induce normal endothelial cells to acquire the phenotypic and

functional features of AIDS- Kaposi's sarcoma spindle cells. *J Clin Invest* 1995; 95:1723-34.

- Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen NF, Goldsmith LA, Katz SI, editores. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5ª edición. Nueva York: McGraw-Hill, 1999.
- Flore O, Rafii S, Ely S, O'Leary JJ, Hyjek EM, Cesarman E. Transformation of primary human endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nature* 1998; 394(6693):588-92.
- Folpe AL, Veikkola T, Valtola R, Weiss SW. Vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3): a marker of vascular tumors with presumed lymphatic differentiation, including Kaposi's sarcoma, kaposiform and Dabska-type hemangioendotheliomas, and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 2000 Feb; 13(2):180-5.
- Foreman KE, Bacon PE, Hsi ED, Nickoloff BJ. In situ polymerase chain reaction-based localization studies support role of human herpesvirus-8 as the cause of two AIDS-related neoplasms: Kaposi's sarcoma and body cavity lymphoma. *J Clin Invest* 1997; 99(12):2971-8.
- Frances C, Farge D, Desruennes M, Boisnic S. Kaposi's sarcoma in after heart transplantation. *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118(11):864-6.

- Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(3):211-31.
- Funabiki H, Yamano H, Kumada K, Nagao K, Hunt T, Yanagida M. Cut2 proteolysis required for sister-chromatid separation in fission yeast. *Nature* 1996; 381(6581):438-41.
- Funk JO, Galloway DA. Inhibiting CDK inhibitors: new lessons from DNA tumor viruses. *Trends Biochem Sci* 1998; 23(9):337-41.
- Furunaga M, Silverberg SG. Hyaline globules in Kaposi's sarcoma: a light microscopic and immunohistochemical study. *Mod Pathol* 1991; 4:187-90.
- Galea P, Frances V, Dou-Dameche L, Sampol J, Chermann JC. Role of Kaposi's sarcoma cells in recruitment of circulating leukocytes: implications in pathogenesis. *J Hum Virol* 1998; 1(4):273-81.
- Gallo RC. Some aspects of the pathogenesis of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998; (23):55-7.
- Ganem D. KSHV and Kaposi's sarcoma: the end of the beginning? *Cell* 1997; 91(2):157-60.

- Gange RW, Jones EW. Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma. A report of three cases. *Br J Dermatol* 1979; 100(3):327-34.
- Ganiatsas S, Dow R, Thompson A, Schulman B, Germain D. A splice variant of Skp2 is retained in the cytoplasm and fails to direct cyclin D1 ubiquitination in the uterine cancer cell line SK-UT. *Oncogene* 2001; 20(28):3641-50.
- Gill PS, Tsai YC, Rao AP, Spruck CH 3rd, Zheng T, Harrington WA Jr, Cheung T, Nathwani B, Jones PA. Evidence for multiclonality in multicentric Kaposi's sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(14):8257-61.
- Gillett CE, Smith P, Peters G, Lu X, Barnes DM. Cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 expression and interaction with other cell cycle-associated proteins in mammary carcinoma. *J Pathol* 1999; 187(2):200-6.
- Giraldo G, Beth E, Coeur P, Vogel CL, Dhru DS. Kaposi's sarcoma: a new model in the search for viruses associated with human malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49(6):1495-507.
- Giraldo G, Beth E, Haguenu F. Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49(6):1509-26.

- Giraldo G, Beth E, Kyalwazi SK. Role of cytomegalovirus in Kaposi's sarcoma. IARC Sci Publ 1984; (63):583-606.
- Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: an extensively disseminated form in young homosexual men. Hum Pathol 1982; 13(10):882-92.
- Grandori C, Eisenman RN. Myc target genes. Trends Biochem Sci 1997; 22(5):177-81.
- Gray MH, Trimble CL, Zirn J, McNutt NS, Smoller BR, Varghese M. Relationship of factor XIIIa-positive dermal dendrocytes to Kaposi's sarcoma. Arch Pathol Lab Med 1991; 115(8):791-6.
- Green DR. A Myc-induced apoptosis pathway surfaces. Science 1997; 278(5341):1246-7.
- Gstaiger M, Jordan R, Lim M, Catzavelos C, Mestan J, Slingerland J, Krek W. Skp2 is oncogenic and overexpressed in human cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(9):5043-8.
- Guan KL, Jenkins CW, Li Y, Nichols MA, Wu X, O'Keefe CL, Matera AG, Xiong Y. Growth suppression by p18, a p16INK4/MTS1- and p15INK4b/MTS2-related CDK6 inhibitor, correlates with wild-type pRb function. Genes & Dev 1994; 8:2939-2952.

- Gumbiner BM. Carcinogenesis: a balance between beta-catenin and APC. *Curr Biol* 1997; 7(7):R443-6.
- Hall M, Bates S, Peters G. Evidence for different modes of action of cyclin-dependent kinase inhibitors: p15 and p16 bind to kinases, p21 and p27 bind to cyclins. *Oncogene* 1995; 11:1581-1588.
- Harbour JW, Dean DC. The Rb/E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms. *Genes Dev* 2000; 14(19):2393-409.
- Harper JW. Protein destruction: adapting roles for Cks proteins. *Curr Biol* 2001; 11(11):R431-5.
- Hartwell LH, Weinert TA. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science* 1989; 246(4930):629-34.
- Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997; 387(6630):296-9.
- Haverkos HW, Drotman DP. Prevalence of Kaposi's sarcoma among patients with AIDS. *N Engl J Med* 1985; 312(23):1518.
- Heldin CH. Structural and functional studies on platelet-derived growth factor. *EMBO J* 1992; 11(12):4251-9.

- Hengst L, Reed SI. Translational control of p27Kip1 accumulation during the cell cycle. *Science* 1996; 271(5257):1861-4.
- Herman PS, Shogreen MR, White WL. The evaluation of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) in cutaneous lesions of Kaposi's sarcoma: a study of formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol* 1998; 20(1):7-11.
- Hershko A, Ciechanover A, Varshavsky A. The ubiquitin system. *Nat Med* 2000; 6(10):1073-81.
- Hershko D, Bornstein G, Ben-Izhak O, Carrano A, Pagano M, Krausz MM, Hershko A. Inverse relation between levels of p27(Kip1) and of its ubiquitin ligase subunit Skp2 in colorectal carcinomas. *Cancer* 2001; 91(9):1745-51.
- Hiromura K, Pippin JW, Fero ML, Roberts JM, Shankland SJ. Modulation of apoptosis by the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1). *J Clin Invest* 1999; 103(5):597-604.
- Holzerlandt R, Orengo C, Kellam P, Alba MM. Identification of new herpesvirus gene homologs in the human genome. *Genome Res* 2002; 12(11):1739-48.

- Huang LM, Chao MF, Chen MY, Shih Hm, Chiang YP, Chuang CY, Lee CY. Reciprocal regulatory interaction between human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1. *J Biol Chem* 2001; 276(16):13427-32.
- Huang YQ, Friedman-Kien AE, Li JJ, Nickoloff BJ. Cultured Kaposi's sarcoma cell lines express factor XIIIa, CD14, and VCAM-1, but not factor VIII or ELAM-1. *Arch Dermatol* 1993; 129(10):1291-6.
- Huang YQ, Li JJ, Rush MG, Poiesz BJ, Nicolaides A, Jacobson M, Zhang WG, Coutavas E, Abbott MA, Friedman-Kien AE. HPV-16-related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1992; 339(8792):515-8.
- Hui AM, Li X, Shi YZ, Takayama T, Torzilli G, Makuuchi M. Cyclin D1 overexpression is a critical event in gallbladder carcinogenesis and independently predicts decreased survival for patients with gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(11):4272-7.
- Hwang HC, Martins CP, Bronkhorst Y, Randel E, Berns A, Fero M, Clurman BE. Identification of oncogenes collaborating with p27Kip1 loss by insertional mutagenesis and high-throughput insertion site analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(17):11293-8.
- Ioachim HL, Adsay V, Giancotti FR, Dorsett B, Melamed J. Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. *Cancer* 1995; 75(6):1376-85.

- Ishida N, Kitagawa M, Hatakeyama S, Nakayama K. Phosphorylation at serine 10, a major phosphorylation site of p27(Kip1), increases its protein stability. *J Biol Chem* 2000; 275(33):25146-54.
- Ishiji T. Molecular mechanism of carcinogenesis by human papillomavirus-16. *J Dermatol* 2000; 27(2):73-86.
- Jenner RG, Boshoff C. The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1602(1):1-22.
- Jiang H, Chou HS, Zhu L. Requirement of cyclin E-cdk2 inhibition in p16INK4a-mediated growth suppression. *Mol Cell Biol* 1998; 18:5284-5290.
- Jin YT, Tsai ST, Yan JJ, Hsiao JH, Lee YY, Su IJ. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in vascular lesions. A reliable diagnostic marker for Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(3):360-3.
- Jones RR, Spaul J, Spry C, Jones EW. Histogenesis of Kaposi's sarcoma in patients with and without acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *J Clin Pathol* 1986; 39(7):742-9.

- Jones WE, Cerio R, Smith NP. Multinucleate cell angiohistiocytoma: an acquired vascular anomaly to be distinguished from Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1990; 122(5):651-63.
- Jordan RC, Bradley G, Slingerland J. Reduced levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 in epithelial dysplasia and carcinoma of the oral cavity. *Am J Pathol* 1998; 152(2):585-90.
- Jussila L, Valtola R, Partanen TA, Salven P, Heikkila P, Matikainen MT, Renkonen R, Kaipainen A, Detmar M, Tschachler E, Alitalo R, Alitalo K. Lymphatic endothelium and Kaposi's sarcoma spindle cells detected by antibodies against the vascular endothelial growth factor receptor-3. *Cancer Res* 1998; 58(8):1599-604.
- Kaaya E, Castanos-Velez E, Heiden T, Ekman M, Catrina AI, Kitinya J, Andersson L, Biberfeld P. Proliferation and apoptosis in the evolution of endemic and acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Med Oncol* 2000; 17(4):325-32.
- Kaloterakis A, Papasteriades C, Filiotou A, Economidou J, Hadjiyannis S, Stratigos J. HLA in familial and nonfamilial Mediterranean Kaposi's sarcoma in Greece. *Tissue Antigens* 1995; 45(2):117-9.
- Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Aut. *Arch Dermatol Syph* 1872; 4:265.

- Kato JY, Matsuoka M, Polyak K, Massague J, Sherr CJ. Cyclic AMP-induced G1 phase arrest mediated by an inhibitor (p27Kip1) of cyclin-dependent kinase 4 activation. *Cell* 1994; 79(3):487-96.
- Kato JY, Matsuoka M, Strom DK, Sherr CJ. Regulation of cyclin D-dependent kinase 4 (cdk4) by cdk4-activating kinase. *Mol Cell Biol* 1994; 14(4):2713-21.
- Kawada M, Yamagoe S, Murakami Y, Suzuki K, Mizuno S, Uehara Y. Induction of p27Kip1 degradation and anchorage independence by Ras through the MAP kinase signaling pathway. *Oncogene* 1997; 15(6):629-37.
- Kawamata N, Morosetti R, Miller CW, Park D, Spirin KS, Nakamaki T, Takeuchi S, Hatta Y, Simpson J, Wilczynski S, et al. Molecular analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/Kip1 in human malignancies. *Cancer Res* 1995; 55(11):2266-9.
- Kawana H, Tamaru J, Tanaka T, Hirai A, Saito Y, Kitagawa M, Mikata A, Harigaya K, Kuriyama T. Role of p27Kip1 and cyclin-dependent kinase 2 in the proliferation of non-small cell lung cancer. *Am J Pathol* 1998; 153(2):505-13.
- Kedes DH, Operskalski E, Busch M, Kohn R, Flood J, Ganem D. 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(8):918-24.

- Kelly GD, Ensoli B, Gunthel CJ, Offermann MK. Purified Tat induces inflammatory response genes in Kaposi's sarcoma cells. *AIDS* 1998; 12(14):1753-61.
- Kennedy MM, Cooper K, Howells DD, Picton S, Biddolph S, Lucas SB, McGee JO, O'Leary JJ. Identification of HHV8 in early Kaposi's sarcoma: implications for Kaposi's sarcoma pathogenesis. *Mol Pathol* 1998; 51(1):14-20.
- Kijima Y, Hokita S, Yoshinaka H, Itoh T, Koriyama C, Eizuru Y, Akiba S, Aikou T. Amplification and overexpression of c-met gene in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Oncology* 2002; 62(1):60-5.
- King RW, Deshaies RJ, Peters JM, Kirschner MW. How proteolysis drives the cell cycle. *Science* 1996; 274:1652-1659.
- King RW, Peters JM, Tugendreich S, Rolfe M, Hieter P, Kirschner MW. A 20S complex containing CDC27 and CDC16 catalyzes the mitosis-specific conjugation of ubiquitin to cyclin B. *Cell* 1995; 81(2):279-88.

- Klein MB, Pereira FA, Kantor I. Kaposi Sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arch Dermatol* 1974; 110(4):602-4.
- Koff A, Ohtsuki M, Polyak K, Roberts JM, Massagué J. Negative regulation of G1 in mammalian cells: inhibition of cyclin E-dependent kinase by TGF-. *Science* 1993; 260:536-539.
- Koh J, Enders GH, Dynlacht BD, Harlow E. Tumour-derived p16 alleles encoding proteins defective in cell cycle inhibition. *Nature* 1995; 375:506-510.
- Komatsu T, Ballestas ME, Barbera AJ, Kaye KM. The KSHV latency-associated nuclear antigen: a multifunctional protein. *Front Biosci* 2002; 7:d726-30.
- Komminoth P. The RET proto-oncogene in medullary and papillary thyroid carcinoma. Molecular features, pathophysiology and clinical implications. *Virchows Arch* 1997; 431(1):1-9.
- Koskinen PJ, Alitalo K. Role of myc amplification and overexpression in cell growth, differentiation and death. *Semin Cancer Biol* 1993; 4(1):3-12.
- Koster R, Blatt LM, Streubert M, Zietz C, Hermeking H, Brysch W, Sturzl M. Consensus-interferon and platelet-derived growth factor adversely regulate

proliferation and migration of Kaposi's sarcoma cells by control of c-myc expression. *Am J Pathol* 1996; 149(6):1871-85.

- Kraffert C, Planus L, Penneys NS. Kaposi's sarcoma: further immunohistologic evidence of a vascular endothelial origin. *Arch Dermatol* 1991; 127(11):1734-5.
- Kramer RH, Fuh GM, Hwang CB, Conant MA, Greenspan JS. Basement membrane and connective tissue proteins in early lesions of Kaposi's sarcoma associated with AIDS. *J Invest Dermatol* 1985; 84(6):516-20.
- Krek W. Proteolysis and the G1-S transition: the SCF connection. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8(1):36-42.
- Krigel RL, Friedman-Kien AE. Epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1990; 17(3):350-60.
- Krigel RL. Prognostic factors in Kaposi's sarcoma. In: Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ (eds) *AIDS: The epidemic of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections*. Masson, New York, 1984.
- Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nat Med* 1997; 3(6):614-20.

- Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989; 7(9):1201-7.
- Kudo Y, Kitajima S, Sato S, Miyauchi M, Ogawa I, Takata T. High expression of S-phase kinase-interacting protein 2, human F-box protein, correlates with poor prognosis in oral squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61(19):7044-7.
- LaBaer J, Garrett MD, Stevenson LF, Slingerland JM, Sandhu C, Chou HS, Fattaey A, Harlow E. New functional activities for the p21 family of CDK inhibitors. *Genes & Dev* 1997; 11:847-862.
- Lam WY, Lai FMM, To KF et al. Cutaneous lesions of kaposiform hemangioendothelioma: Report of two cases. *Int J Surg Pathol* 1995; 2(Suppl):521.
- Laman H, Coverley D, Krude T, Laskey R, Jones N. Viral cyclin-cyclin-dependent kinase 6 complexes initiate nuclear DNA replication. *Mol Cell Biol* 2001; 21(2):624-35.
- Latham KM, Eastman SW, Wong A, Hinds PW. Inhibition of p53-mediated growth arrest by overexpression of cyclin-dependent kinases. *Mol Cell Biol* 1996; 16(8):4445-55.

- Latres E, Chiarle R, Schulman BA, Pavletich NP, Pellicer A, Inghirami G, Pagano M. Role of the F-box protein Skp2 in lymphomagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(5):2515-20.
- Lemlich G, Schwam L, Lebwohl M. Kaposi's sarcoma and acquired immunodeficiency syndrome. Postmortem findings in twenty-four cases. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(2 Pt 1):319-25.
- Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996; 348(9031):858-61.
- Leone G, DeGregori J, Sears R, Jakoi L, Nevins JR. Myc and Ras collaborate in inducing accumulation of active cyclin E/Cdk2 and E2F. *Nature* 1997; 387(6631):422-6.
- Leung F, Fam AG, Osoba D. Kaposi's sarcoma complicating corticosteroid therapy for temporal arteritis. *Am J Med* 1981; 71(2):320-2.
- Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88(3):323-31.
- 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(6):1741-8.

- Li M, Lee H, Yoon DW, Albrecht JC, Fleckenstein B, Neipel F, Jung JU. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional cyclin. *J Virol* 1997; 71(3):1984-91.
- Lisztwan J, Marti A, Sutterluty H, Gstaiger M, Wirbelauer C, Krek W. Association of human CUL-1 and ubiquitin-conjugating enzyme CDC34 with the F-box protein p45(SKP2): evidence for evolutionary conservation in the subunit composition of the CDC34-SCF pathway. *EMBO J* 1998; 17(2):368-83.
- Lloyd RV, Erickson LA, Jin L, Kulig E, Qian X, Cheville JC, Scheithauer BW. p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am J Pathol* 1999; 154(2):313-23.
- Lloyd RV, Jin L, Qian X, Kulig E. Aberrant p27kip1 expression in endocrine and other tumors. *Am J Pathol* 1997; 150(2):401-7.
- Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997; 3(2):231-4.

- Longati P, Comoglio PM, Bardelli A. Receptor tyrosine kinases as therapeutic targets: the model of the MET oncogene. *Curr Drug Targets* 2001; 2(1):41-55.
- Lorenzato A, Olivero M, Patane S, Rosso E, Oliaro A, Comoglio PM, Di Renzo MF. Novel somatic mutations of the MET oncogene in human carcinoma metastases activating cell motility and invasion. *Cancer Res* 2002; 62(23):7025-30.
- Lu C, Gordon GM, Chandran B, Nickoloff BJ, Foreman KE. Human herpesvirus 8 reactivation and human immunodeficiency virus type 1 gp120. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(8):941-6.
- Lukas J, Parry D, Aagaard L, Mann DJ, Bartkova J, Strauss M, Peters G, Bartek J. Retinoblastoma protein-dependent cell cycle inhibition by the tumor suppressor p16. *Nature* 1995; 375:503-506.
- Lunardi-Iskandar Y, Bryant JL, Zeman RA, Lam VH, Samaniego F, Besnier JM, Hermans P, Thierry AR, Gill P, Gallo RC. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone. *Nature* 1995; 375(6526):64-8.
- Macara IG, Lounsbury KM, Richards SA, McKiernan C, Bar-Sagi D. The Ras superfamily of GTPases. *FASEB J* 1996; 10(5):625-30.

- Maemondo M, Narumi K, Saijo Y, Usui K, Tahara M, Tazawa R, Hagiwara K, Matsumoto K, Nakamura T, Nukiwa T. Targeting angiogenesis and HGF function using an adenoviral vector expressing the HGF antagonist NK4 for cancer therapy. *Mol Ther* 2002; 5(2):177-85.
- Maier J, Mariotti M, Comoglio PM, Soria MR. Interleukin 1 induces an autocrine loop hepatocyte growth factor/c-Met in murine Kaposi-like spindle cells. *Oncogene* 1996; 13(5):1009-15.
- Maier JA, Mariotti M, Albini A, Comi P, Prat M, Comoglio PM, Soria MR. Over-expression of hepatocyte growth factor in human Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer* 1996; 65(2):168-72.
- Mal A, Poon RY, Howe PH, Toyoshima H, Hunter T, Harter ML. Inactivation of p27Kip1 by the viral E1A oncoprotein in TGFbeta-treated cells. *Nature* 1996; 380(6571):262-5.
- Malek NP, Sundberg H, McGrew S, Nakayama K, Kyriakides TR, Roberts JM, Kyriakidis TR. A mouse knock-in model exposes sequential proteolytic pathways that regulate p27Kip1 in G1 and S phase. *Nature* 2001; 413(6853):323-7.
- Mann DJ, Child ES, Swanton C, Laman H, Jones N. Modulation of p27(Kip1) levels by the cyclin encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *EMBO J* 1999; 18(3):654-63.

- Mantina H, Kankasa C, Klaskala W, Brayfield B, Campbell J, Du Q, Bhat G, Kasolo F, Mitchell C, Wood C. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Int J Cancer* 2001; 94(5):749-52.
- Marshall ME, Hatfield ST, Hatfield DR. Arteriovenous malformation simulating Kaposi's sarcoma (pseudo-Kaposi's sarcoma). *Arch Dermatol* 1985; 121(1):99-101.
- Marti A, Wirbelauer C, Scheffner M, Krek W. Interaction between ubiquitin-protein ligase SCFSKP2 and E2F-1 underlies the regulation of E2F-1 degradation. *Nat Cell Biol* 1999; 1(1):14-9.
- Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. Antagonistic effect of NK4 on HGF/SF induced changes in the transendothelial resistance (TER) and paracellular permeability of human vascular endothelial cells. *J Cell Physiol* 2002; 192(3):268-75.
- Masood R, Cai J, Tulpule A, Zheng T, Hamilton A, Sharma S, Espina BM, Smith DL, Gill PS. Interleukin 8 is an autocrine growth factor and a surrogate marker for Kaposi's sarcoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7(9):2693-702.
- Masood R, Cai J, Zheng T, Smith DL, Naidu Y, Gill PS. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is an autocrine growth factor for AIDS-Kaposi sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(3):979-84.

- Masuda TA, Inoue H, Sonoda H, Mine S, Yoshikawa Y, Nakayama K, Nakayama K, Mori M. Clinical and biological significance of S-phase kinase-associated protein 2 (Skp2) gene expression in gastric carcinoma: modulation of malignant phenotype by Skp2 overexpression, possibly via p27 proteolysis. *Cancer Res* 2002; 62(13):3819-25.
- Mauss S, Jablonowski H. Efficacy, safety, and tolerance of low-dose, long-term interferon-alpha 2b and zidovudine in early-stage AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10(2):157-62.
- McDonagh DP, Liu J, Gaffey MJ, Layfield LJ, Azumi N, Traweek ST. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma. *Am J Pathol* 1996; 149(4):1363-8.
- McNutt NS, Fletcher V, Conant MA. Early lesions of Kaposi's sarcoma in homosexual men. An ultrastructural comparison with other vascular proliferations in skin. *Am J Pathol* 1983; 111(1):62-77.
- Means RE, Lang SM, Chung YH, Jung JU. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus immune evasion strategies. *Front Biosci* 2002; 7:e185-203.
- Medema RH, Herrera RE, Lam F, Weinberg RA. Growth suppression by p16ink4 requires functional retinoblastoma protein. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:6289-6293.

- Mercader M, Nickoloff BJ, Foreman KE. Induction of human immunodeficiency virus 1 replication by human herpesvirus 8. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(6):785-9.
- Mercader M, Taddeo B, Panella JR, Chandran B, Nickoloff BJ, Foreman KE. Induction of HHV-8 lytic cycle replication by inflammatory cytokines produced by HIV-1-infected T cells. *Am J Pathol* 2000; 156(6):1961-71.
- Miles SA, Martinez-Maza O, Rezai A, Magpantay L, Kishimoto T, Nakamura S, Radka SF, Linsley PS. Oncostatin M as a potent mitogen for AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells. *Science* 1992; 255(5050):1432-4.
- Millard PR, Heryet AR. An immunohistological study of factor VIII related antigen and Kaposi's sarcoma using polyclonal and monoclonal antibodies. *J Pathol* 1985; 146(1):31-8.
- Mitsuyasu RT. Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14(2 Suppl 3):13-8.
- Moller MB. P27 in cell cycle control and cancer. *Leuk Lymphoma* 2000; 39(1-2):19-27.

- 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(18):1168-72.
- Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Caputo R, Ponticelli C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994; 14(2):121-6.
- Montagnoli A, Fiore F, Eytan E, Carrano AC, Draetta GF, Hershko A, Pagano M. Ubiquitination of p27 is regulated by Cdk-dependent phosphorylation and trimeric complex formation. *Genes Dev* 1999; 13(9):1181-9.
- Moore PS, Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded oncogenes and oncogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998; (23):65-71.
- Moore PS, Chang Y. Molecular virology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1408):499-516.
- Moore PS, Kingsley LA, Holmberg SD, Spira T, Gupta P, Hoover DR, Parry JP, Conley LJ, Jaffe HW, Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection prior to onset of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1996; 10(2):175-80.

- Morello S, Olivero M, Aimetti M, Bernardi M, Berrone S, Di Renzo MF, Giordano S. MET receptor is overexpressed but not mutated in oral squamous cell carcinomas. *J Cell Physiol* 2001; 189(3):285-90.
- Morgan DO. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13:261-91.
- Morgan DO. Principles of CDK regulation. *Nature* 1995; 374(6518):131-4.
- Mori M, Mimori K, Shiraishi T, Tanaka S, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. p27 expression and gastric carcinoma. *Nat Med* 1997; 3(6):593.
- Morimoto M, Nishida T, Honda R, Yasuda H. Modification of cullin-1 by ubiquitin-like protein Nedd8 enhances the activity of SCF(skp2) toward p27(kip1). *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270(3):1093-6.
- Morimoto M, Nishida T, Nagayama Y, Yasuda H. Nedd8-modification of Cull1 is promoted by Roc1 as a Nedd8-E3 ligase and regulates its stability. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301(2):392-8.
- Morisako T, Takahashi K, Kishi K, Kiguchi T, Mikami R, Kobayashi K, Yagyu H, Nakamura H, Matsuoka KT. Production of hepatocyte growth factor from human lung microvascular endothelial cells induced by interleukin-1beta. *Exp Lung Res* 2001; 27(8):675-88.

- Morosetti R, Kawamata N, Gombart AF, Miller CW, Hatta Y, Hirama T, Said JW, Tomonaga M, Koeffler HP. Alterations of the p27KIP1 gene in non-Hodgkin's lymphomas and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 1995; 86(5):1924-30.
- Murakami-Mori K, Mori S, Bonavida B, Nakamura S. Implication of TNF receptor-I-mediated extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) activation in growth of AIDS-associated Kaposi's sarcoma cells: a possible role of a novel death domain protein MADD in TNF-alpha-induced ERK1/2 activation in Kaposi's sarcoma cells. *J Immunol* 1999; 162(6):3672-9.
- Murakami-Mori K, Mori S, Nakamura S. Endogenous basic fibroblast growth factor is essential for cyclin E-CDK2 activity in multiple external cytokine-induced proliferation of AIDS-associated Kaposi's sarcoma cells: dual control of AIDS-associated Kaposi's sarcoma cell growth and cyclin E-CDK2 activity by endogenous and external signals. *J Immunol* 1998; 161(4):1694-704.
- Musgrove EA, Hunter LJ, Lee CS, Swarbrick A, Hui R, Sutherland RL. Cyclin D1 overexpression induces progesterin resistance in T-47D breast cancer cells despite p27(Kip1) association with cyclin E-Cdk2. *J Biol Chem* 2001; 276(50):47675-83.
- Nadji M, Morales AR, Ziegles-Weissman J, Penneys NS. Kaposi's sarcoma: immunohistologic evidence for an endothelial origin. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105(5):274-5.

- Nakagami H, Morishita R, Yamamoto K, Taniyama Y, Aoki M, Yamasaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Hepatocyte growth factor prevents endothelial cell death through inhibition of bax translocation from cytosol to mitochondrial membrane. *Diabetes* 2002; 51(8):2604-11.
- Nakatsuka S, Liu A, Yao M, Takakuwa T, Tomita Y, Hoshida Y, Nishiu M, Aozasa K. Methylation of promoter region in p27 gene plays a role in the development of lymphoid malignancies. *Int J Oncol* 2003; 22(3):561-8.
- Nakayama K, Nakayama K. Cip/Kip cyclin-dependent kinase inhibitors: brakes of the cell cycle engine during development. *Bioessays* 1998; 20(12):1020-9.
- Nakayama KI, Hatakeyama S, Nakayama K. Regulation of the cell cycle at the G1-S transition by proteolysis of cyclin E and p27Kip1. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282(4):853-60.
- Nasti G, Vaccher E, Errante D, Tirelli U. Malignant tumors and AIDS. *Biomed Pharmacother* 1997; 51(6-7):243-51.
- Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 1995; 80(2):249-57.

- Neipel F, Albrecht JC, Fleckenstein B. Human herpesvirus 8--the first human Rhadinovirus. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998; (23):73-7.
- Newcomb EW, Sosnow M, Demopoulos RI, Zeleniuch-Jacquotte A, Sorich J, Speyer JL. Expression of the cell cycle inhibitor p27KIP1 is a new prognostic marker associated with survival in epithelial ovarian tumors. *Am J Pathol* 1999; 154(1):119-25.
- Nguyen H, Gitig DM, Koff A. Cell-free degradation of p27(kip1), a G1 cyclin-dependent kinase inhibitor, is dependent on CDK2 activity and the proteasome. *Mol Cell Biol* 1999; 19(2):1190-201.
- Nicholas J, et al. KS-associated human herpesvirus-8 encodes homologs of macrophage inflammatory protein-1, and interleukin-6. *Nat Med* 1997; 3:287.
- Nickoloff BJ, Griffiths CE. Factor XIIIa-expressing dermal dendrocytes in AIDS-associated cutaneous Kaposi's sarcomas. *Science* 1989 31; 243(4899):1736-7.
- Nickoloff BJ, Griffiths CE. The spindle-shaped cells in cutaneous Kaposi's sarcoma. Histologic simulators include factor XIIIa dermal dendrocytes. *Am J Pathol* 1989; 135(5):793-800.
- Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin,

and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1991; 127(4):523-9.

- Niedt GW, Myskowski PL, Urmacher C, Niedzwiecki D, Chapman D, Safai B. Histology of early lesions of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Mod Pathol* 1990; 3(1):64-70.
- Nourse J, Firpo E, Flanagan WM, Coats S, Polyak K, Lee MH, Massague J, Crabtree GR, Roberts JM. Interleukin-2-mediated elimination of the p27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin. *Nature* 1994; 372(6506):570-3.
- O'Connell KM. Kaposi's sarcoma: histopathological study of 159 cases from Malawi. *J Clin Pathol* 1977; 30(8):687-95.
- Odom RB, Games WD, Berger TG, editores. *Andrew's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 9ª edición. Filadelfia: Sanders, 2000.
- O'Hagan RC, Ohh M, David G, de Alboran IM, Alt FW, Kaelin WG Jr, DePinho RA. Myc-enhanced expression of Cull1 promotes ubiquitin-dependent proteolysis and cell cycle progression. *Genes Dev* 2000; 14(17):2185-91.

- Okada M, Matsumori A, Ono K, Miyamoto T, Takahashi M, Sasayama S. Hepatocyte growth factor is a major mediator in heparin-induced angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 255(1):80-7.
- Padilla S, Rivera-Perlman Z, Solomon L. Kaposi's sarcoma in transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114(1):40-2.
- Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, Beer-Romero P, Del Sal G, Chau V, Yew PR, Draetta GF, Rolfe M. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science* 1995; 269(5224):682-5.
- Palmqvist R, Stenling R, Oberg A, Landberg G. Prognostic significance of p27(Kip1) expression in colorectal cancer: a clinico-pathological characterization. *J Pathol* 1999; 188(1):18-23.
- Parry D, Bates S, Mann DJ, Peters G. Lack of cyclin D-cdk complexes in Rb-negative cells correlates with high levels of p16INK4/MTS1 tumor suppressor gene product. *EMBO J* 1995; 14:503-511.
- Parry DA, Mahony D, Wills K, Lees E. Cyclin D-CDK subunit arrangement is dependent on the availability of competing INK4 and p21 class inhibitors. *Mol Cell Biol* 1999; 19:1775-1783.

- Paulose-Murphy M, Ha NK, Xiang C, Chen Y, Gillim L, Yarchoan R, Meltzer P, Bittner M, Trent J, Zeichner S. Transcription program of human herpesvirus 8 (kaposi's sarcoma-associated herpesvirus). *J Virol* 2001; 75(10):4843-53.
- Pavletich NP. Mechanisms of cyclin-dependent kinase regulation: structures of Cdk's, their cyclin activators, and Cip and INK4 inhibitors. *J Mol Biol* 1999; 287(5):821-8.
- Pedagogos E, Nicholls K, Dowling J, Becker G. Kaposi's sarcoma post renal transplantation. *Aust N Z J Med* 1994; 24(6):722-3.
- Peifer M. Beta-catenin as oncogene: the smoking gun. *Science* 1997; 275(5307):1752-3.
- Penn I. The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 2):1101-3.
- Penneys NS, Bernstein H, Leonardi C. Confirmation of early Kaposi's sarcoma by polyclonal antibody to type IV collagen. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19(3):447-50.
- Peters BS, Beck EJ, Coleman DG, Wadsworth MJ, McGuinness O, Harris JR, Pinching AJ. Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: the changing face of AIDS. *BMJ* 1991; 302(6770):203-7.

- Peters JM. SCF and APC: The Yin and Yang of cell cycle regulated proteolysis. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10:759-768.
- Pfeffer U, Bisacchi D, Morini M, Benelli R, Minghelli S, Vacca A, Noonan DM, Albini A. Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi's sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor growth. *Endocrinology* 2002; 143(8):3114-21.
- Philipp-Staheli J, Payne SR, Kemp CJ. p27(Kip1): regulation and function of a haploinsufficient tumor suppressor and its misregulation in cancer. *Exp Cell Res* 2001; 264(1):148-68.
- Piette WW. The incidence of second malignancies in subsets of Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(4):855-61.
- Pilot P, Taelman H, Minlangu KB, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire. *Lancet* 1984; 2:65.
- Podust VN, Brownell JE, Gladysheva TB, Luo RS, Wang C, Coggins MB, Pierce JW, Lightcap ES, Chau V. A Nedd8 conjugation pathway is essential for proteolytic targeting of p27Kip1 by ubiquitination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(9):4579-84.

- Polyak K, Kato J-Y, Solomon MJ, Sherr CJ, Massagué J, Roberts JM, Koff A. p27Kip1, a cyclin-cdk inhibitor, links transforming growth factor- and contact inhibition to cell cycle arrest. *Genes & Dev* 1994; 8:9-22.
- Polyak K, Lee MH, Erdjument-Bromage H, Koff A, Roberts JM, Tempst P, Massague J. Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 1994; 78(1):59-66.
- Ponce-Castaneda MV, Lee MH, Latres E, Polyak K, Lacombe L, Montgomery K, Mathew S, Krauter K, Sheinfeld J, Massague J, et al. p27Kip1: chromosomal mapping to 12p12-12p13.1 and absence of mutations in human tumors. *Cancer Res* 1995; 55(6):1211-4.
- Pugliese A, Torre D, Saini A, Pagliano G, Gallo G, Pistono PG, Paggi GC. Cytokine detection in HIV-1/HHV-8 co-infected subjects. *Cell Biochem Funct* 2002; 20(3):191-4.
- Puzstai L, Lewis CE, Lorenzen J, McGee JO. Growth factors: regulation of normal and neoplastic growth. *J Pathol* 1993; 169(2):191-201.
- Qian CN, Guo X, Cao B, Kort EJ, Lee CC, Chen J, Wang LM, Mai WY, Min HQ, Hong MH, Vande Woude GF, Resau JH, Teh BT. Met protein expression level correlates with survival in patients with late-stage nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62(2):589-96.

- Qian X, Jin L, Kulig E, Lloyd RV. DNA methylation regulates p27kip1 expression in rodent pituitary cell lines. *Am J Pathol* 1998; 153(5):1475-82.
- Quelle DE, Ashmun RA, Shurtleff SA, Kato JY, Bar-Sagi D, Roussel MF, Sherr CJ. Overexpression of mouse D-type cyclins accelerates G1 phase in rodent fibroblasts. *Genes Dev* 1993; 7(8):1559-71.
- Qunibi WY, Barri Y, Alfurayh O, Almeshari K, Khan B, Taher S, Sheth K. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: a report on 26 cases from a single institution. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 2):1402-5.
- Rabkin CS, Janz S, Lash A, Coleman AE, Musaba E, Liotta L, Biggar RJ, Zhuang Z. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. *N Engl J Med* 1997; 336(14):988-93.
- Rady PL, Yen A, Martin RW 3rd, Nedelcu I, Hughes TK, Tyring SK. Herpesvirus-like DNA sequences in classic Kaposi's sarcomas. *J Med Virol* 1995; 47(2):179-83.
- Rappersberger K, Tschachler E, Zonzits E, Gillitzer R, Hatzakis A, Kaloterakis A, Mann DL, Popow-Kraupp T, Biggar RJ, Berger R, et al. Endemic Kaposi's sarcoma in human immunodeficiency virus type 1-seronegative persons: demonstration of retrovirus-like particles in cutaneous lesions. *J Invest Dermatol* 1990; 95(4):371-81.

- Renne R, Zhong W, Herndier B, McGrath M, Abbey N, Kedes D, Ganem D. Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nat Med* 1996; 2(3):342-6.
- Requena L, Saguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:523-49.
- Requena L, Saguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 887-920.
- Requena L, Saguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 143-75.
- Rivard N, L'Allemain G, Bartek J, Pouyssegur J. Abrogation of p27Kip1 by cDNA antisense suppresses quiescence (G0 state) in fibroblasts. *J Biol Chem* 1996; 271(31):18337-41.
- Rogers MF, Thomas PA, Starcher ET, Noa MC, Bush TJ, Jaffe HW. Acquired immunodeficiency syndrome in children: report of the Centers for Disease Control National Surveillance, 1982 to 1985. *Pediatrics* 1987; 79(6):1008-14.

- Rosen EM, Goldberg ID. Regulation of angiogenesis by scatter factor. *EXS* 1997; 79:193-208.
- Rosen EM, Grant DS, Kleinman HK, Goldberg ID, Bhargava MM, Nickoloff BJ, Kinsella JL, Polverini P. Scatter factor (hepatocyte growth factor) is a potent angiogenesis factor in vivo. *Symp Soc Exp Biol* 1993; 47:227-34.
- Rosen EM, Lamszus K, Laterra J, Polverini PJ, Rubin JS, Goldberg ID. HGF/SF in angiogenesis. *Ciba Found Symp* 1997; 212:215-26.
- Rosen EM, Laterra J, Joseph A, Jin L, Fuchs A, Way D, Witte M, Weinand M, Goldberg ID. Scatter factor expression and regulation in human glial tumors. *Int J Cancer* 1996; 67(2):248-55.
- Rosenkilde MM, Kledal TN, Brauner-Osborne H, Schwartz TW. Agonists and inverse agonists for the herpesvirus 8-encoded constitutively active seven-transmembrane oncogene product, ORF-74. *J Biol Chem* 1999; 274(2):956-61.
- Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med* 1987; 317(21):1297-302.

- Russo AA, Jeffrey PD, Patten AK, Massagué J, Pavletich NP. Crystal structure of the p27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor bound to the cyclin A-cdk2 complex. *Nature* 1996; 382:325-331.
- Ruszczak Z, Mayer-Da Silva A, Orfanos CE. Kaposi's sarcoma in AIDS. Multicentric angioneoplasia in early skin lesions. *Am J Dermatopathol* 1987; 9(5):388-98.
- Rutgers JL, Wiczorek R, Bonetti F, Kaplan KL, Posnett DN, Friedman-Kien AE, Knowles DM 2nd. The expression of endothelial cell surface antigens by AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Evidence for a vascular endothelial cell origin. *Am J Pathol* 1986; 122(3):493-9.
- Safai B, Mike V, Giraldo G, Beth E, Good RA. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies: possible etiopathogenic implications. *Cancer* 1980; 45(6):1472-9.
- Saijo Y, Tanaka M, Miki M, Usui K, Suzuki T, Maemondo M, Hong X, Tazawa R, Kikuchi T, Matsushima K, Nukiwa T. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. *J Immunol* 2002; 169(1):469-75.

- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19(3):183-232.
- Samaniego F, Markham PD, Gendelman R, Gallo RC, Ensoli B. Inflammatory cytokines induce endothelial cells to produce and release basic fibroblast growth factor and to promote Kaposi's sarcoma-like lesions in nude mice. *J Immunol* 1997; 158(4):1887-94.
- Sarid R, Flore O, Bohenzky RA, Chang Y, Moore PS. Transcription mapping of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genome in a body cavity-based lymphoma cell line (BC-1). *J Virol* 1998; 72(2):1005-12.
- Sarid R, Klepfish A, Schattner A. Virology, pathogenetic mechanisms, and associated diseases of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *Mayo Clin Proc* 2002; 77(9):941-9.
- Schamroth JM, Ratanjee H, Kellen P, Jaques V, Leibowitz M. Kaposi's sarcoma localized to the site of previous vascular surgery. *Arch Dermatol* 1985; 121(8):969-70.
- Scheffner M, Munger K, Huibregtse JM, Howley PM. Targeted degradation of the retinoblastoma protein by human papillomavirus E7-E6 fusion proteins. *EMBO J* 1992; 11(7):2425-31.

- Schulman BA, Carrano AC, Jeffrey PD, Bowen Z, Kinnucan ER, Finnin MS, Elledge SJ, Harper JW, Pagano M, Pavletich NP. Insights into SCF ubiquitin ligases from the structure of the Skp1-Skp2 complex. *Nature* 2000; 408(6810):381-6.
- Schwartz JL, Muhlbauer JE, Steigbigel RT. Pre-Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11(2 Pt 2):377-80.
- Sciacca FL, Sturzl M, Bussolino F, Sironi M, Brandstetter H, Zietz C, Zhou D, Matteucci C, Peri G, Sozzani S, et al. Expression of adhesion molecules, platelet-activating factor, and chemokines by Kaposi's sarcoma cells. *J Immunol* 1994; 153(10):4816-25.
- Scully PA, Steinman HK, Kennedy C, Trueblood K, Frisman DM, Volland JR. AIDS-related Kaposi's sarcoma displays differential expression of endothelial surface antigens. *Am J Pathol* 1988; 130(2):244-51.
- Sgambato A, Cittadini A, Faraglia B, Weinstein IB. Multiple functions of p27(Kip1) and its alterations in tumor cells: a review. *J Cell Physiol* 2000; 183(1):18-27.
- Sheaff RJ, Groudine M, Gordon M, Roberts JM, Clurman BE. Cyclin E-CDK2 is a regulator of p27Kip1. *Genes Dev* 1997; 11(11):1464-78.

- Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev* 1999; 13(12):1501-12.
- Sherr CJ, Roberts JM. Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases. *Genes Dev* 1995; 9(10):1149-63.
- Shi Y, Zou M, Farid NR, al-Sedairy ST. Evidence of gene deletion of p21 (WAF1/CIP1), a cyclin-dependent protein kinase inhibitor, in thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 1996; 74(9):1336-41.
- Shibata H, Toyama K, Shioya H, Ito M, Hirota M, Hasegawa S, Matsumoto H, Takano H, Akiyama T, Toyoshima K, Kanamaru R, Kanegae Y, Saito I, Nakamura Y, Shiba K, Noda T. Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the Apc gene. *Science* 1997; 278(5335):120-3.
- Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996; 77(8 Suppl):1605-13.
- Shirane M, Harumiya Y, Ishida N, Hirai A, Miyamoto C, Hatakeyama S, Nakayama K, Kitagawa M. Down-regulation of p27(Kip1) by two mechanisms, ubiquitin-mediated degradation and proteolytic processing. *J Biol Chem* 1999; 274(20):13886-93.

- Shmueli D, Shapira Z, Yussim A, Nakache R, Ram Z, Shaharabani E. The incidence of Kaposi sarcoma in renal transplant patients and its relation to immunosuppression. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 3):3209-10.
- Simonart T, Degraef C, Noel JC, Fokan D, Zhou L, Pradier O, Ducarme M, Schandene L, Van Vooren JP, Parent D, Heenen M. Overexpression of Bcl-2 in Kaposi's sarcoma-derived cells. *J Invest Dermatol* 1998; 111(3):349-53.
- Skowyra D, Craig KL, Tyers M, Elledge SJ, Harper JW. F-box proteins are receptors that recruit phosphorylated substrates to the SCF ubiquitin-ligase complex. *Cell* 1997; 91(2):209-19.
- Slebos RJ, Lee MH, Plunkett BS, Kessis TD, Williams BO, Jacks T, Hedrick L, Kastan MB, Cho KR. p53-dependent G1 arrest involves pRB-related proteins and is disrupted by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(12):5320-4.
- Smolle J, Auboeck L, Gogg-Retzer I, Soyer HP, Kerl H. Multinucleate cell angiohistiocytoma: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1989; 121(1):113-21.
- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, d'Agay MF, Clauvel JP, Raphael M, Degos L, et al. Kaposi's sarcoma-associated

herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86(4):1276-80.

- Spinetti G, Camarda G, Bernardini G, Romano Di Peppe S, Capogrossi MC, Napolitano M. The chemokine CXCL13 (BCA-1) inhibits FGF-2 effects on endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289(1):19-24.
- Spirin KS, Simpson JF, Takeuchi S, Kawamata N, Miller CW, Koeffler HP. p27/Kip1 mutation found in breast cancer. *Cancer Res* 1996; 56(10):2400-4.
- St Croix B, Florenes VA, Rak JW, Flanagan M, Bhattacharya N, Slingerland JM, Kerbel RS. Impact of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 on resistance of tumor cells to anticancer agents. *Nat Med* 1996; 2(11):1204-10.
- Steeg PS, Abrams JS. Cancer prognostics: past, present and p27. *Nat Med* 1997; 3(2):152-4.
- Steiner P, Philipp A, Lukas J, Godden-Kent D, Pagano M, Mittnacht S, Bartek J, Eilers M. Identification of a Myc-dependent step during the formation of active G1 cyclin-cdk complexes. *EMBO J* 1995; 14(19):4814-26.
- Strutton G, Weedon D. Acro-angiodermatitis. A simulant of Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1987; 9(2):85-9.

- Sutterluty H, Chatelain E, Marti A, Wirbelauer C, Senften M, Muller U, Krek W. p45SKP2 promotes p27Kip1 degradation and induces S phase in quiescent cells. *Nat Cell Biol* 1999; 1(4):207-14.
- Swanton C, Mann DJ, Fleckenstein B, Neipel F, Peters G, Jones N. Herpes viral cyclin/Cdk6 complexes evade inhibition by CDK inhibitor proteins. *Nature* 1997; 390(6656):184-7.
- Sweeney P, El-Naggar AK, Lin SH, Pisters LL. Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 168(1):51-5.
- Takeuchi S, Koeffler HP, Hinton DR, Miyoshi I, Melmed S, Shimon I. Mutation and expression analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/Kip1 in pituitary tumors. *J Endocrinol* 1998; 157(2):337-41.
- Tan P, Cady B, Wanner M, Worland P, Cukor B, Magi-Galluzzi C, Lavin P, Draetta G, Pagano M, Loda M: The cell cycle inhibitor p27 is an independent prognostic marker in small (T1a,b) invasive breast carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57:1259-1263.
- Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(3):371-95.

- Taylor JF, Templeton AC, Vogel CL, Ziegler JL, Kyalwazi SK. Kaposi's sarcoma in Uganda: a clinico-pathological study. *Int J Cancer* 1971; 8(1):122-35.
- Templeton AC. Kaposi's sarcoma. *Pathol Annu* 1981; 16(Pt 2):315-36.
- Thomas GV, Szigeti K, Murphy M, Draetta G, Pagano M, Loda M. Down-regulation of p27 is associated with development of colorectal adenocarcinoma metastases. *Am J Pathol* 1998; 153(3):681-7.
- Tomoda K, Kubota Y, Kato J. Degradation of the cyclin-dependent-kinase inhibitor p27Kip1 is instigated by Jab1. *Nature* 1999; 398(6723):160-5.
- Toyoshima H, Hunter T. p27, a novel inhibitor of G1 cyclin-Cdk protein kinase activity, is related to p21. *Cell* 1994; 78(1):67-74.
- Tsihlias J, Kapusta L, Slingerland J. The prognostic significance of altered cyclin-dependent kinase inhibitors in human cancer. *Annu Rev Med* 1999; 50:401-23.
- Tsvetkov LM, Yeh KH, Lee SJ, Sun H, Zhang H. p27(Kip1) ubiquitination and degradation is regulated by the SCF(Skp2) complex through phosphorylated Thr187 in p27. *Curr Biol* 1999; 9(12):661-4.
- Van Belle E, Witzembichler B, Chen D, Silver M, Chang L, Schwall R, Isner JM. Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via

induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. *Circulation* 1998; 97(4):381-90.

- Vlach J, Hennecke S, Amati B. Phosphorylation-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *EMBO J* 1997; 16(17):5334-44.
- Voges D, Zwickl P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem* 1999; 68:1015-68.
- Wabinga HR, Parkin DM, Wabwire-Mangen F, Mugerwa JW. Cancer in Kampala, Uganda, in 1989-91: changes in incidence in the era of AIDS. *Int J Cancer* 1993; 54(1):26-36.
- Wajih N, Walter J, Sane DC. Vascular origin of a soluble truncated form of the hepatocyte growth factor receptor (c-met). *Circ Res* 2002; 90(1):46-52.
- Wang J, Sampath A, Raychaudhuri P, Bagchi S. Both Rb and E7 are regulated by the ubiquitin proteasome pathway in HPV-containing cervical tumor cells. *Oncogene* 2001; 20(34):4740-9.
- Weedon D. *Skin Pathology*. 1ª edición. Londres: Churchill-Livingston, 1997.

- Weich HA, Salahuddin SZ, Gill P, Nakamura S, Gallo RC, Folkmann J. AIDS-associated Kaposi's sarcoma-derived cells in long-term culture express and synthesize smooth muscle alpha-actin. *Am J Pathol* 1991; 139(6):1251-8.
- Weiss SW, Goldblum JR, editores. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4ª edición. San Luis: Mosby, 2001.
- Weninger W, Partanen TA, Breiteneder-Geleff S, Mayer C, Kowalski H, Mildner M, Pammer J, Sturzl M, Kerjaschki D, Alitalo K, Tschachler E. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest* 1999; 79(2):243-51.
- Weshler Z, Leviatan A, Krasnokuki D, Kopolovitch J. Primary Kaposi's sarcoma in lymph nodes concurrent with chronic lymphatic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1979; 71(2):234-7.
- Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, Brink NS, Copas A, Boshoff C, Hatzioannou T, Suggett FE, Aldam DM, Denton AS, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346(8978):799-802.

- Wijnveen AC, Persson H, Bjorck S, Blohme I. Disseminated Kaposi's sarcoma--full regression after withdrawal of immunosuppressive therapy: report of a case. *Transplant Proc* 1987; 19(5):3735-6.
- Wirbelauer C, Sutterluty H, Blondel M, Gstaiger M, Peter M, Reymond F, Krek W. The F-box protein Skp2 is a ubiquitylation target of a Cull1-based core ubiquitin ligase complex: evidence for a role of Cull1 in the suppression of Skp2 expression in quiescent fibroblasts. *EMBO J* 2000; 19(20):5362-75.
- Won KA, Reed SI. Activation of cyclin E/CDK2 is coupled to site-specific autophosphorylation and ubiquitin-dependent degradation of cyclin E. *EMBO J* 1996; 15:4182-4193.
- Wyllie AH. Apoptosis and carcinogenesis. *Eur J Cell Biol* 1997; 73(3):189-97.
- Xiong Y, Zhang H, Beach D. Subunit rearrangement of the cyclin-dependent kinases is associated with cellular transformation. *Genes & Dev* 1993;7:1572-1583.
- Xiong Y, Hannon GJ, Zhang H, Casso D, Kobayashi R, Beach D. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature* 1993; 366:701-704.
- Yasumoto S. Human papillomavirus type 16-gene functions relevant to molecular human carcinogenesis. *Nippon Rinsho* 1995; 53(11):2858-67.

- Yu ZK, Gervais JL, Zhang H. Human CUL-1 associates with the SKP1/SKP2 complex and regulates p21(CIP1/WAF1) and cyclin D proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(19):11324-9.
- Zerfass-Thome K, Zwerschke W, Mannhardt B, Tindle R, Botz JW, Jansen-Durr P. Inactivation of the cdk inhibitor p27KIP1 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *Oncogene* 1996; 13(11):2323-30.
- Zhang H, Hannon GJ, Beach D. p21-containing cyclin kinases exist in both active and inactive states. *Genes Dev* 1994; 8(15):1750-8.
- Zhong W, Wang H, Herndier B, Ganem D. Restricted expression of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genes in Kaposi sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(13):6641-6.
- Zhou BB, Elledge SJ. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature* 2000; 408(6811):433-9.
- Ziegler JL, Templeton AC, Vogel CL. Kaposi's sarcoma: a comparison of classical, endemic, and epidemic forms. *Semin Oncol* 1984; 11(1):47-52.
- Zisbrod Z, Haimov M, Schanzer H, Ambinder E, Burrows L. Kaposi's sarcoma after kidney transplantation. Report of complete remission of cutaneous and visceral involvement. *Transplantation* 1980; 30(5):383-4.

- Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(4):321-8.