

Literature Review: Immunopathobiology of AIDS-related Kaposi's Sarcoma

Nia Ardelia Rahmadani^{1*}

¹Program Studi Magister Immunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia;

Article History

Received : November 21th, 2025

Revised : November 29th, 2025

Accepted : November 30th, 2025

*Corresponding Author: **Nia Ardelia Rahmadani**, Program Studi Magister Immunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; Email: niaardelia.221241007@gmail.com

Abstract: Kaposi's Sarcoma (KS) is an angioproliferative malignancy closely associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), primarily caused by Human Herpesvirus 8 (HHV-8) infection in individuals with immunosuppression due to Human Immunodeficiency Virus (HIV). The reduction of CD4⁺ T cells by HIV causes cellular immunity disorders that allow HHV-8 to survive in both latent and lytic phases and trigger tumor formation through immune system modulation. This review aims to understand the immunopathobiology of AIDS-related KS. This study is a narrative literature review compiled from various scientific articles obtained from PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect. Various literature indicates that HHV-8 is able to evade the immune response by suppressing the Toll-like receptor (TLR) pathway, reducing Major Histocompatibility Complex (MHC) expression, and producing cytokine and chemokine homologs that support the tumor microenvironment. Immunosuppression due to HIV further strengthens these mechanisms and plays an important role in the formation of KS lesions. Understanding the immunopathobiology mechanisms of AIDS-related KS provides a scientific basis for the development of more effective prevention, early detection, and immunomodulatory therapy strategies in the future.

Keywords: AIDS, Human Herpesvirus 8 (HHV-8), immunopathobiology, Kaposi's Sarcoma (KS)

Pendahuluan

Kaposi's Sarcoma (KS) merupakan keganasan angioproliferatif yang berhubungan erat dengan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). Penyakit ini terutama disebabkan oleh infeksi *Human Herpesvirus 8* (HHV-8) pada individu dengan imunosupresi akibat *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). KS dikenal sebagai salah satu manifestasi neoplasma oportunistik yang menunjukkan adanya gangguan sistem imun pada penderita HIV/AIDS (Cesarman et al., 2019; Dalla Pria et al., 2019).

Age-Standardized Incidence Rate (ASIR) melaporkan 34.270 kasus KS global pada tahun 2020, dengan 73% kasus di antaranya

ditemukan di benua Afrika. Menurut laporan Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS) yaitu program gabungan PBB untuk HIV dan AIDS tahun 2021, sekitar 25,5 juta individu yang hidup dengan HIV berasal dari wilayah Afrika sub-Sahara, yang mewakili sekitar 70% dari jumlah kasus secara global.. Data tersebut menunjukkan bahwa KS masih menjadi masalah kesehatan global yang erat kaitannya dengan tingginya angka infeksi HIV. KS yang berhubungan dengan AIDS umumnya ditemukan pada individu yang terinfeksi HIV. Terdiagnosanya KS pada penderita HIV juga sering dianggap sebagai indikator bahwa infeksi HIV tersebut telah berkembang ke tahap AIDS (Fu et al., 2023; Peprah et al., 2021). Peningkatan jumlah kasus KS mencerminkan

pentingnya deteksi dini dan pengendalian infeksi HIV sebagai upaya dalam menekan kejadian keganasan oportunistik ini.

Infeksi HIV menyebabkan destruksi sel T CD4⁺ yang berperan penting dalam mempertahankan imunitas seluler terhadap infeksi virus onkogenik seperti HHV-8 (Cesarman et al., 2019). Penurunan fungsi imun tersebut mengakibatkan gangguan *immunosurveillance* oleh sel NK maupun sel T, sehingga respons terhadap infeksi HHV-8 menjadi lemah. Virus HHV-8 juga dapat menurunkan ekspresi molekul MHC kelas I pada sel yang terinfeksi, yang memicu aktivasi sel NK (Beldi-Ferchiou et al., 2016). KSHV memiliki kemampuan untuk menekan dan menghindari respons imun host selama fase infeksi primer sehingga dapat membentuk kondisi laten yang mendukung terjadinya KS (Suresh & Mosser, 2013). Mekanisme imunopatobiologi KS terkait AIDS yang dirangkum dari berbagai literatur ilmiah dapat memberikan gambaran interaksi antara defisiensi imun dan infeksi virus onkogenik yang berkontribusi terhadap terjadinya keganasan oportunistik.

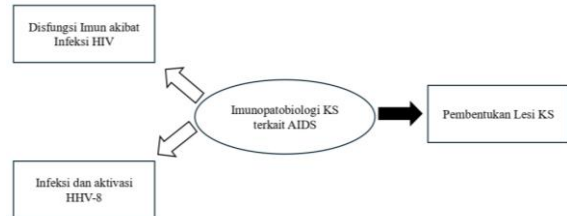
Bahan dan Metode

Studi ini merupakan tinjauan literatur naratif yang disusun dengan meninjau berbagai jurnal ilmiah yang diperoleh dari database seperti PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect. Proses pencarian dilakukan menggunakan kata kunci seperti “*Kaposi’s Sarcoma*”, “*AIDS*”, “*HHV-8*” dan “*HIV-related malignancy*”. Pemilihan sumber didasarkan pada kriteria inklusi, yakni hanya menggunakan jurnal terakreditasi yang relevan dengan topik bahasan. Literatur yang digunakan diprioritaskan pada publikasi dalam rentang waktu sepuluh tahun terakhir untuk memastikan relevansi dan kemutakhiran data, meskipun beberapa sumber klasik tetap disertakan untuk memperkuat dasar teori. Berdasarkan kriteria tersebut, diperoleh beberapa artikel ilmiah yang dijadikan referensi dalam penulisan.

Hasil dan Pembahasan

Mekanisme imunopatobiologi Kaposi’s Sarcoma (KS) terkait AIDS yang melibatkan

interaksi kompleks antara infeksi HIV dan Human Herpesvirus 8 (HHV-8). Untuk memberikan gambaran umum tentang komponen utama mekanisme imun yang berperan dalam patogenesis KS (gambar 1).



Gambar 1. Komponen utama imunopatobiologi KS terkait AIDS.

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) *Definisi AIDS*

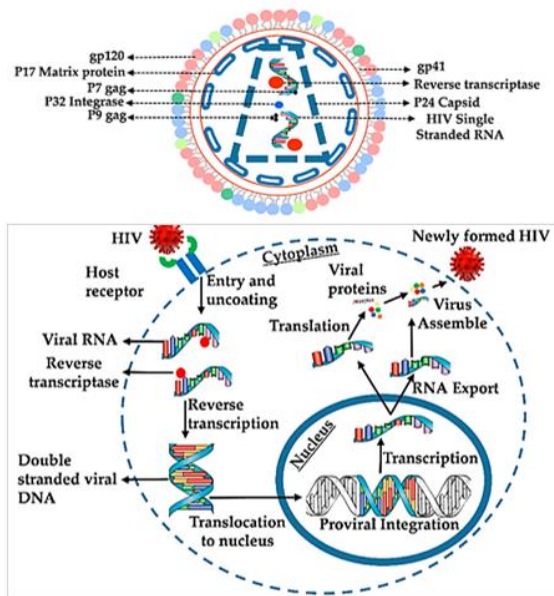
Human Immunodeficiency Virus atau HIV merupakan penyebab AIDS, termasuk ke dalam famili retrovirus lentiviridae dan subfamili lentivirinae. Virus ini memiliki materi genetik berupa RNA dan berstruktur ikosahedral dengan selubung (envelope) (Hokello et al., 2024). HIV terbagi menjadi dua subtype, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 merupakan tipe yang paling sering dijumpai dan menjadi penyebab utama AIDS di sebagian besar wilayah dunia, sedangkan HIV-2 lebih jarang ditemukan dan umumnya terbatas di Afrika Barat. Virus ini menyerang sel limfosit T CD4⁺, yang pada akhirnya memicu kematian sel-sel tersebut dan menimbulkan defisiensi imun berat pada individu yang terinfeksi.

Ketika jumlah sel CD4⁺ menurun atau sangat rendah, sistem imun akan kehilangan kemampuannya untuk melawan infeksi oportunistik maupun perkembangan keganasan. Diagnosis AIDS ditegakkan bila jumlah CD4⁺ <200 sel/ mm³ atau jika terdapat penyakit yang terdefinisi sebagai AIDS pada penderita HIV. Penanganan AIDS difokuskan pada pengobatan infeksi atau kondisi oportunistik, penurunan jumlah virus HIV, serta pemantauan peningkatan kadar sel CD4⁺ melalui pemberian *Antiretroviral Therapies* (ART) (Sharp & Hahn, 2011; Poorolajal et al., 2016).

Siklus Hidup HIV-1

HIV membawa dua salinan genom RNA beruntai tunggal bertipe sense positif, dengan panjang sekitar 9700 nukleotida, yang dikemas

dalam virion envelope berdiameter kurang lebih 120 nm. Pada HIV-1, genomnya memiliki sembilan *Open Reading Frames* (ORF), yang mana tiga di antaranya bertanggung jawab menyandi poliprotein Gag, Pol, dan Env. Poliprotein ini selanjutnya dipotong oleh furin protease, enzim proteolitik milik sel host, untuk menghasilkan protein HIV-1 yang aktif. Pemrosesan poliprotein Gag menghasilkan protein *Matrix* (MA), *Capsid* (CA), p7, dan p6, yang berfungsi sebagai komponen struktural pembentuk inti virion HIV-1 (Hokello *et al.*, 2024).



Gambar 2. Siklus Hidup HIV-1
(Sumber: Hokello *et al.*, 2024)

Gambar 2 menunjukkan siklus hidup HIV-1 yang diawali ketika virion menempel dan masuk ke sel target melalui interaksi gp120 dengan reseptor CD4 dan gp41 dengan koreseptor. Setelah masuk ke dalam sitoplasma, inti nukleokapsid terlepas, lalu *genomic RNA* (gRNA) virus ditranskripsi balik menjadi cDNA dan masuk ke inti sel untuk diintegrasikan ke DNA host. Setelah integrasi, provirus diekspresikan sehingga mRNA virus diproduksi dan diterjemahkan menjadi protein virus di sitoplasma. gRNA bersama protein virus kemudian dirakit. Protein Nef memiliki peran penting menekan superinfeksi dengan menurunkan ekspresi reseptor HIV-1 dan koreseptornya di permukaan sel. Nef juga menurunkan ekspresi MHC kelas I, khususnya HLA-A dan HLA-B, sehingga virus dapat

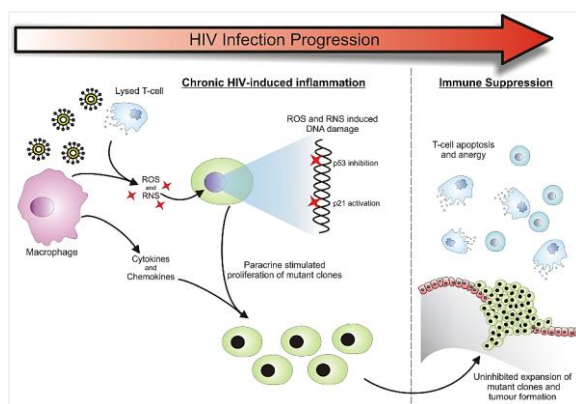
menghindari deteksi sistem imun yang dimediasi sel (Hokello *et al.*, 2024).

Imunopatogenesis HIV-1

Perjalanan infeksi HIV-1 terdiri dari empat tahap: fase eclipse, infeksi akut, infeksi kronis, dan tahap AIDS (Coffin and Swanstrom, 2013).

1. Pada satu hingga dua minggu awal setelah penularan, virus memasuki fase eclipse, yaitu masa di mana HIV-1 bereplikasi secara aktif di lokasi infeksi primer dan menyebar ke jaringan maupun organ yang rentan, tetapi tanpa terdeteksi di darah, tanpa gejala, dan belum memicu respons imun. Fase ini berakhir ketika RNA virus pertama kali terdeteksi di sirkulasi darah.
2. Fase infeksi akut atau primer (minggu kedua hingga keempat) ditandai oleh lonjakan viremia yang tinggi ($>10^7$ copy RNA virus/mL darah), banyaknya sel T $CD4^+$ yang terinfeksi di darah dan jaringan limfoid, serta penurunan jumlah sel T $CD4^+$ secara signifikan (Walker and McMichael, 2012). Pada fase ini, penderita sering mengalami gejala menyerupai flu atau mononukleosis. Respons imun host baik secara humoral melalui pembentukan antibodi terhadap protein virus maupun secara seluler dengan aktivasi sel T sitotoksik $CD8^+$ yang membunuh sel terinfeksi dimulai ketika viremia mencapai puncaknya (Jones and Walker, 2016). Kebanyakan sel T $CD4^+$ yang terinfeksi secara aktif mati akibat *Activation-Induced Cell Death* (AICD), efek sitopatik virus, atau dihancurkan oleh sel T sitotoksik. Sementara itu, proporsi besar sel T $CD4^+$ istirahat yang terinfeksi secara non-produktif di jaringan limfoid rentan akan mengalami piroptosis, yaitu kematian sel terprogram. Penurunan jumlah sel T $CD4^+$ dan viremia, yang terjadi seiring kemampuan sistem imun host menahan laju replikasi virus serta berkurangnya sel target, menandai akhir fase akut.
3. Setelah itu, infeksi berlanjut ke fase kronis, di mana kadar viremia akan stabil pada titik set point tertentu yang bervariasi pada tiap individu. Jumlah sel T $CD4^+$ tetap mengalami penurunan bertahap akibat kematian sel terinfeksi, disertai aktivasi

- imun kronis dan peradangan berkelanjutan.
4. Tanpa pengobatan antiretroviral, infeksi HIV akan berkembang ke fase akhir yaitu AIDS, yang dapat muncul dalam rentang beberapa bulan hingga dua dekade (rata-rata 10 tahun). Fase AIDS ditandai dengan penurunan drastis sel T CD4⁺ dan lonjakan kadar viremia, sehingga kontrol imun hilang, memicu infeksi oportunistik, kanker, dan pada akhirnya kematian penderita (Lackner *et al.*, 2012). Secara umum, AIDS dipandang sebagai akibat dari hilangnya sel T CD4⁺ akibat infeksi HIV. Namun demikian, karena laju pergantian sel pada host alami yang terinfeksi SIV tetapi tidak mengalami progresi ke AIDS serupa dengan laju pergantian sel terinfeksi HIV pada manusia yang berkembang menjadi AIDS tanpa terapi antiretroviral, maka muncul dugaan bahwa hilangnya sel T CD4⁺ saja bukan satu-satunya pemicu perkembangan AIDS pada manusia. Dua faktor utama yang membedakan infeksi HIV-1 pada manusia dengan infeksi SIV pada host alaminya diduga turut mempercepat progresi ke AIDS, yaitu adanya aktivasi imun kronis yang menimbulkan kelelahan sistem imun, serta infeksi yang meluas pada berbagai subpopulasi sel T CD4⁺ sehingga mengurangi sel imun pelindung terhadap infeksi oportunistik (Coffin J and Swanstrom, 2013).



Gambar 3. Perkembangan Infeksi HIV
(Sumber: Omar *et al.*, 2019)

Gambar 3 menunjukkan paparan berkelanjutan sistem imun terhadap antigen HIV yang senantiasa bermutasi, disertai stres inflamasi yang ditimbulkannya, berkontribusi

pada percepatan proses penuaan pada sistem kekebalan. Kondisi ini umumnya baru dijumpai pada usia lanjut individu sehat. Peningkatan aktivitas peradangan tersebut juga berperan dalam mengurangi jumlah sel T naif sekaligus memicu penumpukan sel T yang telah mengalami diferensiasi dan kehilangan respons fungsionalnya (Babu *et al.*, 2019).

Sel-sel T yang sejak awal kurang efektif dalam menyerang HIV ini memiliki kemampuan proliferasi yang menurun serta telomer yang memendek, sehingga lebih mudah mengalami kematian sel terprogram akibat proses aktivasi (Deeks, 2011). Perubahan tersebut menyebabkan sistem imun tidak lagi mampu menghasilkan respons yang optimal terhadap munculnya antigen-antigen baru, sehingga fungsi pengawasan imun dan eliminasi sel-sel kanker baru pun menjadi terganggu. Salah satunya adalah peradangan kronis yang dipicu oleh HIV. Beragam mediator inflamasi yang terbentuk selama infeksi HIV, seperti ROS dan RNS, turut mendukung proses karsinogenesis dengan cara mengubah pola pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel normal atau memicu proliferasi sel yang memiliki potensi menjadi tumor (Omar *et al.*, 2024).

Kaposi's Sarcoma (KS)

Definisi KS

Kaposi's Sarcoma (KS) merupakan kelainan angioproliferatif yang pertama kali dijelaskan dalam bentuk klasiknya oleh Moritz Kaposi tahun 1872. Sel ganas pada KS berupa sel spindle yang terinfeksi KSHV dan diyakini berasal dari endotel limfatik. Lesi KS sendiri tersusun atas kombinasi vaskularisasi abnormal, proses inflamasi, serta fibrosis dengan penumpukan hemosiderin (Dalla Pria *et al.*, 2019; Stănescu *et al.*, 2007). Terdapat empat bentuk epidemiologi KS yaitu KS klasik, yang umumnya bersifat relatif jinak dan banyak dijumpai pada laki-laki lanjut usia di kawasan Mediterania dan Timur Tengah; KS endemik (Afrika), yang sudah ditemukan sebelum munculnya pandemi HIV/AIDS; KS yang muncul akibat transplantasi alograft (iatrogenik); dan KS yang berhubungan dengan AIDS (epidemik), yang memiliki ciri klinis berpotensi lebih agresif (Dalla Pria *et al.*, 2019).

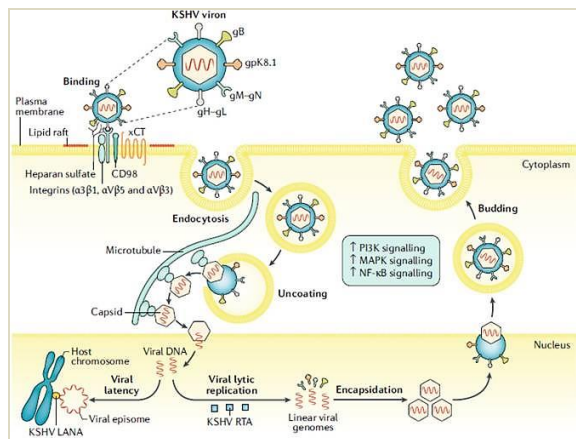
Stadium KS dibagi menjadi dua kategori risiko, yaitu tahap awal (risiko baik) dan tahap

lanjut (risiko buruk).

- 1) Stadium T (tumor):
 - a) Pasien termasuk dalam tahap awal (T0) jika lesi terbatas pada kulit, kelenjar getah bening, atau terdapat keterlibatan rongga mulut yang minimal.
 - b) Pasien dikategorikan tahap lanjut (T1) apabila terdapat edema yang berhubungan dengan tumor, ulserasi, *extensive oral disease*, atau keterlibatan organ visceral (non-nodal).
- 2) Stadium I (status imunitas):
 - a) Tahap awal (I0) ditandai dengan jumlah CD4 lebih dari 150 sel/mL;
 - b) Tahap lanjut (I1) apabila jumlah CD4 kurang dari 150 sel/mL (Dalla Pria *et al.*, 2019).

Siklus Hidup KSHV

Gambar 4 menunjukkan, virion KSHV menempel pada reseptor tertentu di permukaan sel, seperti integrin, transporter sistein-glutamat (xCT), CD98, dan heparan sulfat, melalui glikoprotein di envelopenya, misalnya gpK8.1, gB, gM-gN, dan gH-gL. Ikatan ini umumnya memicu proses endositosis, sehingga virion dapat masuk ke dalam sel (Damania & Caesarman, 2013). Di sitoplasma, virion akan melepaskan kapsidnya, lalu kapsid yang membawa genom virus akan diarahkan ke inti sel.



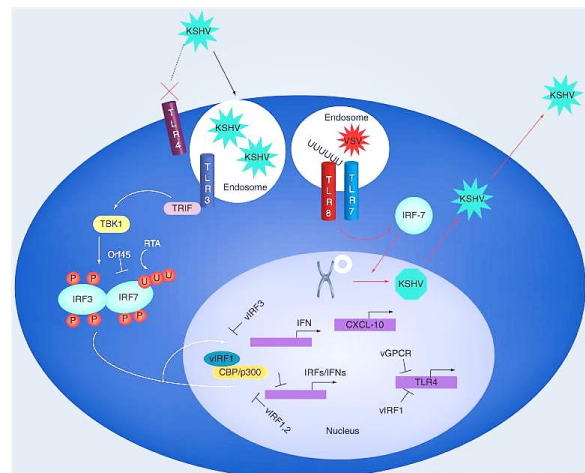
Gambar 4. Siklus Hidup KSHV
(Sumber: Caesarman *et al.*, 2019)

Di dalam inti, genom virus dapat tetap berada dalam keadaan laten sebagai episom sirkular yang terikat pada kromosom host melalui *Latency-Associated Nuclear Antigen* (LANA),

atau menjalani siklus litik di mana genom virus direplikasi dan virion baru dibentuk melalui proses pembentukan envelope yang rumit, kemudian dilepaskan dari sel melalui mekanisme budding. Protein KSHV juga dapat mengaktifasi jalur pensinyalan sel host, seperti PI3K, MAPK, dan NF- κ B. (Caesarman *et al.*, 2019).

Imunopatogenesis KSHV

KSHV dapat memasuki fase replikasi litik yang produktif atau menetap dalam fase laten persisten setelah terjadinya infeksi primer. Pada fase laten, ekspresi gen virus sangat terbatas, dan genom virus melekat pada kromosom sel host serta direplikasi dengan memanfaatkan mekanisme replikasi sel host saat pembelahan terjadi. Pada tahap ini, virus tidak memproduksi partikel infeksius, tetapi KSHV tetap bertahan dalam reservoir seluler seperti sel B dan sel endotel. Sedangkan ketika reaktivasi litik terjadi, akan berlangsung rangkaian replikasi litik yang ditandai dengan ekspresi protein *immediate early* (IE) dan *delayed early* (DE) secara bertahap. Proses ini kemudian dilanjutkan dengan replikasi litik virus secara penuh, diikuti oleh produksi protein virus tahap lanjut, hingga akhirnya terbentuk dan dilepaskan virion yang bersifat infeksius (Losay & Damania, 2025).



Gambar 5. Modulasi Jalur TLR oleh KSHV
(Sumber: Suresh & Mosser, 2013)

KSHV memengaruhi berbagai tahap respons imun, dimulai dari tahap pendeteksian virus. Sel mengenali keberadaan virus melalui pengikatan *Pathogen-Related Molecular*

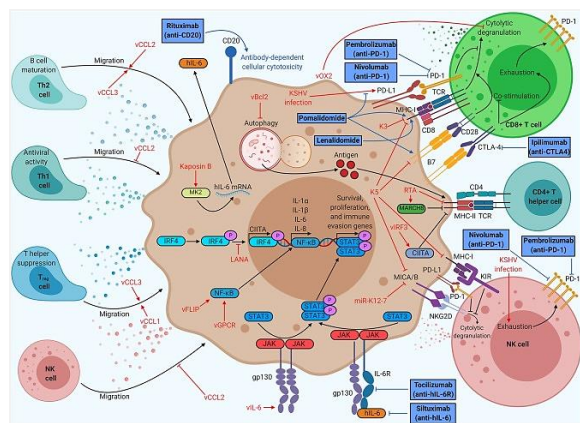
Patterns (PAMP) dengan *Pattern Recognition Receptor* (PRR). Aktivasi PRR ini akan memicu jalur pensinyalan yang menginduksi transkripsi gen antivirus, produksi interferon, atau pemicu terjadinya apoptosis (Suresh & Mosser, 2013).

Gambar 5 menunjukkan, setelah masuk ke dalam sel melalui proses endositosis, KSHV dapat mengaktifkan TLR3 sehingga terjadi peningkatan ekspresi sitokin hilir, seperti CXCL-10 dan IFN- β 1, terutama pada monosit. Sebaliknya, pada sel endotel, KSHV justru menekan ekspresi TLR4. Penekanan ini dimediasi oleh vGPCR KSHV bersama dengan vIRF1. Gen ORF45 IE dari KSHV berfungsi menghambat IRF-7, sedangkan RTA KSHV menargetkan IRF untuk degradasi melalui mekanisme ubiquitinasi. Selain itu, vIRF-1 berikatan dengan CBP/p300 sehingga menghambat transkripsi IRF seluler dan respons interferon. Sementara itu, vIRF-3 dapat menekan aktivasi respons interferon dengan menghalangi pengikatan IRF-7 pada promotor IFN. vIRF-2 pun berperan menghambat respons interferon melalui penekanan fungsi transkripsi IRF seluler. Pada fase laten, stimulasi TLR7/8 oleh poli-(U)ridin atau virus stomatitis vesikular dapat memicu reaktivasi KSHV laten dan memproduksi virion yang infeksius (West & Damania, 2010). KSHV tidak hanya melemahkan pertahanan imun intrinsik melalui jalur TLR, tetapi juga memodulasi imunitas seluler host.

antigen virus yang dipresentasikan melalui molekul MHC kelas I pada permukaan sel terinfeksi, kemudian merespons dengan mensekresikan sitokin, melepaskan granula sitotoksik, atau memicu apoptosis sel target melalui jalur Fas. Namun, apabila sel target berhasil menekan ekspresi MHC kelas I, mekanisme ini tidak dapat dijalankan. Dalam kondisi tersebut, sel NK berperan melengkapi pertahanan imun dengan menghancurkan sel yang tidak mengekspresikan MHC kelas I melalui pelepasan granula sitotoksik. Aktivasi penuh sel NK memerlukan pengikatan penanda stres, seperti *MHC-I polypeptide-related sequence A/B* (MICA atau MICB), pada reseptor NKG2D di permukaan sel NK (Martínez-Lostao *et al.*, 2015; Frazao *et al.*, 2019).

Sel T CD4⁺ tidak bersifat sitotoksik secara langsung, namun juga berkontribusi dalam patogenesis infeksi virus. Sel T CD4⁺ mengenali antigen eksogen yang dipresentasikan melalui MHC kelas II oleh sel fagosit. Masing-masing subpopulasi sel T CD4⁺ memiliki peran spesifik dalam respons imun. Subset T helper tipe 1 (Th1) umumnya memicu respons inflamasi yang mendukung imunitas bawaan, sedangkan sel Th2 berperan dalam aktivasi diferensiasi sel B yang kemudian merangsang imunitas humoral melalui produksi antibodi. Sementara itu, sel T regulator (Treg) menghasilkan sitokin anti inflamasi dan menekan aktivitas sel Th, sehingga berfungsi untuk mengendalikan imunitas yang dimediasi sel (Kaiko *et al.*, 2008).

KSHV memicu terbentuknya lingkungan mikro yang sarat sitokin inflamasi, terutama pada host yang telah mengalami keganasan akibat infeksi KSHV. Kondisi ini mendukung pertumbuhan serta proliferasi sel yang terinfeksi sekaligus menekan beberapa komponen sistem imun host. Infeksi primer KSHV pada monosit merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , dan IL-6. Selain itu, KSHV juga mengekspresikan homolog virus dari IL-6 (vIL-6). Jika IL-6 mengaktivasi pensinyalan melalui reseptor IL-6R dan gp130, maka vIL-6 dapat memberi sinyal hanya melalui dimer gp130. Baik IL-6 maupun vIL-6 memicu aktivasi jalur pensinyalan Janus kinase (JAK)-STAT, terutama melalui STAT3 (Host *et al.*, 2017; Cousins *et al.*, 2014).



Gambar 6. Modulasi Imunitas Seluler oleh KSHV
(Sumber: Broussard & Damania, 2020)

Gambar 6 menunjukkan, sel yang terinfeksi virus dapat dikenali dan dieliminasi oleh dua jenis sel efektor, yaitu sel T CD8⁺ dan sel *Natural Killer* (NK). Sel T CD8⁺ mendeteksi

Viral FLICE-inhibitory protein (vFLIP) serta vGPCR (yang merupakan homolog reseptor IL-8) mampu mengaktivasi jalur NF- κ B, yaitu jalur proinflamasi yang meningkatkan produksi sitokin seperti IL-6 dan IL-8 (Lee *et al.*, 2012). vFLIP berikatan dengan protein regulator I κ B kinase γ (IKK γ) sehingga mendukung translokasi NF- κ B ke dalam inti dan mengaktifkan proses transkripsi. Sedangkan vGPCR akan memicu sinyal melalui Rac1 (Rac family small GTPase 1) yang juga berperan dalam aktivasi NF- κ B. Selain itu, KSHV memengaruhi jalur pensinyalan IL-4/13-STAT6 dengan memicu fosforilasi STAT6 secara konstitutif (Sakakibara *et al.*, 2013; Hunte *et al.*, 2018).

KSHV memiliki tiga homolog kemokin virus yang menyerupai kemokin seluler, yaitu vCCL1 hingga vCCL3 (juga dikenal sebagai vMIP-I hingga vMIP-III). vCCL2 dapat berikatan dengan beragam reseptor kemokin di berbagai jenis sel dan memiliki efek sebagai agonis maupun inhibitor. vCCL1 diketahui berinteraksi dengan CCR8, yang banyak diekspresikan pada sel Treg, sehingga mengindikasikan kemampuan virus dalam merekrut subpopulasi sel T ini (Lüttichau *et al.*, 2007). Selain itu, vCCL2 dapat menghambat aktivasi CCR1 dan CCR5, yang umumnya terdapat pada sel Th1, tetapi justru menstimulasi CCR3 dan CCR8, yang berperan menarik sel Th2 ke area lesi KS. Karena sel Th1 memiliki sifat antivirus yang lebih dominan dibandingkan sel Th2, kemokin ini mungkin membantu sel terinfeksi menghindari deteksi sistem imun. Sementara itu, vCCL3 bertindak sebagai agonis CCR4, reseptor kemokin lain yang banyak ditemukan pada sel Th2 dan Treg, serta secara selektif memicu kemotaksis sel Th2 daripada sel Th1. Hal ini menunjukkan bahwa kemokin virus berkontribusi dalam menciptakan lingkungan mikro KS (Pontejo & Murphy, 2017).

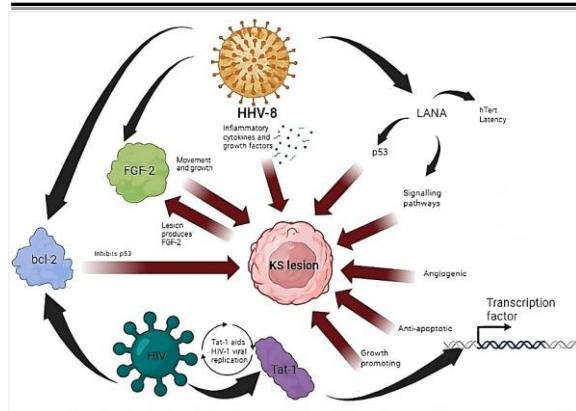
Berbagai protein KSHV memiliki kemampuan untuk melemahkan mekanisme penghancuran sel yang dilakukan oleh sel T maupun sel NK. Salah satunya, K3, berfungsi sebagai ligase ubiquitin virus yang memicu degradasi MHC kelas I, CD1d, CD31, serta IFN- γ R1, sehingga menghambat aktivasi sel T CD8⁺ dan mencegah pengenalan sel terinfeksi. Protein K5, yang juga merupakan ligase ubiquitin KSHV, turut mempercepat degradasi

MHC kelas I, CD54, B7-2, CD1d, MICA, dan MICB, sehingga mengganggu kinerja sel T CD8⁺ dan sel NK. Tak hanya itu, KSHV pun berusaha menghindari dari respons imun yang diperantarai sel T CD4⁺ melalui RTA, yang mendorong degradasi proteasomal MHC kelas II sambil meningkatkan ekspresi *Membrane-Associated RING-CH* (MARCH8), yang bertindak sebagai antagonis MHC kelas II (Manes *et al.*, 2010; Sun *et al.*, 2016).

KSHV memiliki kemampuan untuk menekan sekaligus menghindari respons imun host selama fase infeksi primer demi membentuk kondisi laten. Di samping itu, dalam keadaan laten, virus ini juga dapat memanfaatkan aktivasi respons imun bawaan terhadap patogen lain yang masuk sebagai pemicu untuk reaktivasi, sehingga mendukung kelangsungan hidupnya di dalam tubuh host. Melalui cara ini, KSHV akan mampu menyesuaikan diri dengan lingkungan mikro host melalui peralihan antara fase laten dan litik, yang pada akhirnya memungkinkan virus ini bertahan seumur hidup pada individu yang terinfeksi (Suresh & Mosser, 2013).

Imunopatogenesis Kaposi's Sarcoma terkait AIDS

Proses yang dikenal sebagai “siklus imunitas kanker” umumnya diawali dengan priming antigen sel T. Pada tahap ini, sel-sel tumor yang mengalami kematian akan melepaskan antigen, yang kemudian dipresentasikan kepada reseptor sel T. Sel T yang telah teraktivasi selanjutnya bermigrasi keluar dari kelenjar getah bening menuju area tumor untuk mengenali dan membasmi sel-sel kanker (Chen & Mellman, 2013). Namun, tumor mampu menjalankan strategi imunotoleransi melalui berbagai mekanisme, salah satunya dengan memanipulasi sejumlah jalur ko-inhibitor dan ko-stimulator. Di antara mekanisme tersebut terdapat dua titik pemeriksaan imun yang penting, yakni jalur *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) dan *programmed cell death protein 1* (PD-1). Peningkatan ekspresi PD-1 pada limfosit T sitotoksik juga telah diketahui menjadi salah satu cara terjadinya toleransi imun pada penderita HIV (Dalla Pria *et al.*, 2019).

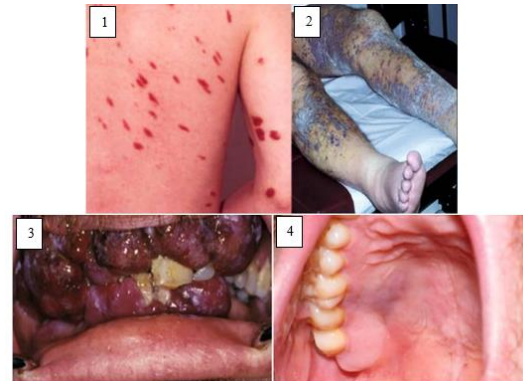


Gambar 7. Interaksi Kompleks antara HIV dan HHV-8 (Sumber: Broussard & Damania, 2020)

Berbagai oncovirus, baik DNA maupun RNA, mampu berinteraksi dengan telomerase melalui mekanisme integrasi urutan genomnya ke dalam telomer sel host (Salimi-Jeda *et al.*, 2021). HHV-8 dapat mengintegrasikan genomnya ke dalam telomer sel yang mengalami infeksi laten, dimana proses ini memicu peningkatan *human Telomerase Reverse Transcription Promoter Activity* (hTERT) (Yuan *et al.*, 2019). Pada kanker yang berhubungan dengan HHV-8, sebagian besar sel terinfeksi akan mengekspresikan *Latency-Associated Nuclear Antigens* (LANA). LANA memiliki peran krusial dalam menjaga keberadaan DNA episomal virus di dalam sel yang terus membelah dalam jangka waktu lama, serta turut meningkatkan hTERT (Shamay *et al.*, 2012).

Gambar 7 menunjukkan bagaimana interaksi kompleks antara HHV-8 dan HIV berperan dalam pembentukan lesi KS. Mekanisme ini mencakup produksi sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan oleh HHV-8, yang kemudian merangsang pembentukan FGF-2. Keterlibatan LANA turut berkontribusi dengan menghambat fungsi p53 dan mengaktifkan jalur pensinyalan tertentu. Adanya dua kondisi atau kombinasi antara HIV dengan HHV-8 juga memicu penekanan aktivitas p53 melalui mekanisme yang dimediasi oleh bcl-2. Selain itu, protein HIV Tat-1-1 akan berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mendukung proses angiogenesis, pertumbuhan sel, penekanan apoptosis, serta meningkatkan replikasi virus (Omar *et al.*, 2024).

Manifestasi Klinis *Kaposi's Sarcoma* terkait AIDS



Gambar 8. Manifestasi Klinis KS terkait AIDS (Sumber: Caesarman *et al.*, 2019)

Gambar 8 menunjukkan beragam manifestasi klinis KS terkait AIDS yang dapat berupa:

- 1) Lesi makula di area punggung disertai nodul pada lengan;
- 2) Plak KS yang luas pada kaki dengan edema yang berkaitan dengan tumor;
- 3) Nodul KS yang cukup besar pada gingiva; serta
- 4) Lesi datar berwarna keunguan pada *hard palate* (Caesarman *et al.*, 2019).

Lesi viseral pada KS umumnya dapat muncul di paru-paru atau saluran cerna, terutama pada penderita KS yang berkaitan dengan AIDS. Lesi di paru-paru biasanya menimbulkan gejala berupa napas pendek, batuk kering, kadang disertai batuk darah, dengan atau tanpa demam, dan dapat berakibat fatal. Pada pemeriksaan rontgen dada, lesi ini sering terlihat sebagai infiltrat retikulo-nodular menyebar atau efusi pleura. Sementara itu, lesi di saluran pencernaan umumnya tidak bergejala, tetapi bisa saja mengalami perdarahan atau menyebabkan sumbatan, dan biasanya terdeteksi melalui prosedur endoskopi. Meski demikian, lesi viseral tergolong jarang ditemukan; satu studi menunjukkan hanya 15% dari 469 pasien dengan KS terkait AIDS memiliki lesi viseral saat diagnosis. Sehingga, pemeriksaan CT scan, bronkoskopi, atau endoskopi tidak diperlukan apabila pasien tidak menunjukkan gejala yang mencurigakan ke arah keterlibatan organ viseral (Caesarman *et al.*, 2019; Bower *et al.*, 2014).

Penatalaksanaan dan Pencegahan Kaposi's Sarcoma terkait AIDS

Penanganan klinis KS yang berhubungan dengan AIDS umumnya bergantung pada stadium penyakitnya. Bagi pasien dengan penyakit stadium awal (T0), disarankan untuk memulai *Combination Antiretroviral Therapy* (cART) bila belum menjalani pengobatan HIV sebelumnya. Pemberian cART saja sering kali mampu menghasilkan respons terhadap KS, yang ditandai dengan penurunan ukuran dan/atau jumlah lesi setidaknya sebesar 50% dalam rentang waktu 6 hingga 12 bulan. Bahkan, pada pasien dengan KS stadium T0 yang belum pernah mendapatkan cART, hingga 80% di antaranya tidak memerlukan terapi tambahan untuk KS selain melanjutkan cART selama 10 tahun (Bower *et al.*, 2014).

Upaya mendeteksi KS sejak dini memerlukan peran aktif baik dari tenaga medis maupun pasien. Tenaga kesehatan dapat menemukan KS pada stadium awal dengan biaya yang relatif rendah melalui pemeriksaan makroskopis rongga mulut serta pemeriksaan menyeluruh terhadap mukosa dan kulit. Opsi lainnya adalah dengan melakukan evaluasi pada saluran pernapasan bagian bawah atau saluran cerna untuk menemukan kemungkinan lesi viseral. Namun pada masyarakat di daerah dengan fasilitas terbatas, sering kali tidak menyadari kemungkinan KS ketika muncul lesi kulit namun tidak menimbulkan rasa nyeri. Selain hanya mencegah penularan melalui air liur, penting bagi masyarakat untuk mendapatkan edukasi mengenai KS yang juga berkaitan dengan AIDS (Caesarman *et al.*, 2019).

Kesimpulan

KS merupakan keganasan oportunistik yang muncul akibat interaksi antara imunosupresi oleh HIV dan infeksi HHV-8. Defisiensi sel T CD4⁺ menyebabkan gangguan imunitas seluler yang memungkinkan HHV-8 memodulasi sistem imun melalui penekanan jalur TLR, penurunan ekspresi MHC, serta produksi homolog sitokin dan kemokin yang mendukung pembentukan lesi tumor. Pemahaman terhadap mekanisme imunopatobiologi ini menegaskan pentingnya pengendalian infeksi HIV melalui terapi

antiretroviral dan deteksi dini KS untuk mencegah progresivitas penyakit.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian studi literatur ini.

Referensi

- Babu, H., Ambikan, A. T., Gabriel, E. E., Svensson Akusjärvi, S., Palaniappan, A. N., Sundaraj, V., Mupanni, N. R., Sperk, M., Cheedarla, N., Sridhar, R., Tripathy, S. P., Nowak, P., Hanna, L. E., & Neogi, U. (2019). Systemic Inflammation and the Increased Risk of Inflamm-Aging and Age-Associated Diseases in People Living With HIV on Long Term Suppressive Antiretroviral Therapy. *Frontiers in immunology*, 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01965
- Beldi-Ferchiou, A., Lambert, M., Dogniaux, S., Vély, F., Vivier, E., Olive, D., Dupuy, S., Levasseur, F., Zucman, D., Lebbé, C., Sène, D., HIVroz, C., & Caillat-Zucman, S. (2016). PD-1 mediates functional exhaustion of activated NK cells in patients with Kaposi sarcoma. *Oncotarget*, 7(45), 72961-72977. doi: 10.18632/oncotarget.12150
- Bower, M., Dalla Pria, A., Coyle, C., Andrews, E., Tittle, V., Dhoot, S., & Nelson, M. (2014). Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(5), 409-414. doi: 10.1200/JCO.2013.51.6757
- Broussard, G., & Damania, B. (2020). KSHV: Immune Modulation and Immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.03084
- Cesarman, E., Damania, B., Krown, S. E., Martin, J., Bower, M., & Whitby, D. (2019). Kaposi sarcoma. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 9. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity

- p>cycle.
- Immunity*
- , 39(1), 1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Coffin, J., & Swanstrom, R. (2013). HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(1). doi: 10.1101/cshperspect.a012526
- Cousins, E., Gao, Y., Sandford, G., & Nicholas, J. (2014). Human herpesvirus 8 viral interleukin-6 signaling through gp130 promotes virus replication in primary effusion lymphoma and endothelial cells. *Journal of virology*, 88(20), 12167-12172. doi: 10.1128/JVI.01751-14
- Dalla Pria, A., Pinato, D. J., Bracchi, M., & Bower, M. (2019). Recent advances in HIV-associated Kaposi sarcoma. *F1000Research*, 8. doi: 10.12688/f1000research.17401.1
- Deeks S. G. (2011). HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual review of medicine*, 62, 141-155. doi: 10.1146/annurev-med-042909-093756
- Frazaio, A., Rethacker, L., Messaoudene, M., Avril, M. F., Toubert, A., Dulphy, N., & Caignard, A. (2019). NKG2D/NKG2-Ligand Pathway Offers New Opportunities in Cancer Treatment. *Frontiers in immunology*, 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00661
- Fu, L., Tian, T., Wang, B., Lu, Z., Gao, Y., Sun, Y., Lin, Y. F., Zhang, W., Li, Y., & Zou, H. (2023). Global patterns and trends in Kaposi sarcoma incidence: a population-based study. *The Lancet. Global health*, 11(10). doi: 10.1016/S2214-109X(23)00349-2
- Host, K. M., Jacobs, S. R., West, J. A., Zhang, Z., Costantini, L. M., Stopford, C. M., Dittmer, D. P., & Damania, B. (2017). Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Increases PD-L1 and Proinflammatory Cytokine Expression in Human Monocytes. *mBio*, 8(5). doi: 10.1128/mBio.00917-17
- Hokello, J., Tyagi, K., Owor, R. O., Sharma, A. L., Bhushan, A., Daniel, R., & Tyagi, M. (2024). New Insights into HIV Life Cycle, Th1/Th2 Shift during HIV Infection and Preferential Virus Infection of Th2 Cells: Implications of Early HIV Treatment Initiation and Care. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(1). doi: 10.3390/life14010104
- Hunte, R., Alonso, P., Thomas, R., Bazile, C. A., Ramos, J. C., van der Weyden, L., Dominguez-Bendala, J., Khan, W. N., & Shembade, N. (2018). CADM1 is essential for KSHV-encoded vGPCR-and vFLIP-mediated chronic NF-κB activation. *PLoS pathogens*, 14(4). doi: 10.1371/journal.ppat.1006968
- Jones, R. B., & Walker, B. D. (2016). HIV-specific CD8⁺ T cells and HIV eradication. *The Journal of clinical investigation*, 126(2), 455-463. doi: 10.1172/JCI80566
- Kaiko, G. E., Horvat, J. C., Beagley, K. W., & Hansbro, P. M. (2008). Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response?. *Immunology*, 123(3), 326-338. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02719.x
- Lackner, A. A., Lederman, M. M., & Rodriguez, B. (2012). HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(9). doi: 10.1101/cshperspect.a007005
- Lee, S. H., Toth, Z., Wong, L. Y., Brulois, K., Nguyen, J., Lee, J. Y., Zandi, E., & Jung, J. U. (2012). Novel Phosphorylations of IKKγ/NEMO. *mBio*, 3(6). doi: 10.1128/mBio.00411-12
- Losay, V. A., & Damania, B. (2025). Unraveling the Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) Lifecycle: An Overview of Latency, Lytic Replication, and KSHV-Associated Diseases. *Viruses*, 17(2). doi: 10.3390/v17020177
- Lüttichau, H. R., Johnsen, A. H., Jurlander, J., Rosenkilde, M. M., & Schwartz, T. W. (2007). Kaposi sarcoma-associated herpes virus targets the lymphotactin receptor with both a broad spectrum antagonist vCCL2 and a highly selective and potent agonist vCCL3. *The Journal of biological chemistry*, 282(24), 17794-17805. doi: 10.1074/jbc.M702001200
- Manes, T. D., Hoer, S., Muller, W. A., Lehner, P. J., & Pober, J. S. (2010). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K3 and K5

- p>
 proteins block distinct steps in transendothelial migration of effector memory CD4
- ⁺
- T cells by targeting different endothelial proteins.
- Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*
- , 184(9), 5186-5192. doi: 10.4049/jimmunol.0902938
- Martínez-Lostao, L., Anel, A., & Pardo, J. (2015). How Do Cytotoxic Lymphocytes Kill Cancer Cells?. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(22), 5047-5056. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0685
- Omar, A., Marques, N., & Crawford, N. (2024). Cancer and HIV: The Molecular Mechanisms of the Deadly Duo. *Cancers*, 16(3). doi: 10.3390/cancers16030546
- Peprah, S., Engels, E. A., Horner, M. J., Monterosso, A., Hall, H. I., Johnson, A. S., Pfeiffer, R. M., & Shiels, M. S. (2021). Kaposi Sarcoma Incidence, Burden, and Prevalence in United States People with HIV, 2000-2015. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 30(9), 1627-1633. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0008
- Poorolajal, J., Hooshmand, E., Mahjub, H., Esmailnasab, N., & Jenabi, E. (2016). Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public health*, 139, 3-12. doi: 10.1016/j.puhe.2016.05.004
- Pontejo, S. M., & Murphy, P. M. (2017). Chemokines encoded by herpesviruses. *Journal of leukocyte biology*, 102(5), 1199-1217. doi: 10.1189/jlb.4RU0417-145RR
- Sakakibara, S., Espigol-Frigole, G., Gasperini, P., Uldrick, T. S., Yarchoan, R., & Tosato, G. (2013). A20/TNFAIP3 inhibits NF- κ B activation induced by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus vFLIP oncoprotein. *Oncogene*, 32(10), 1223-1232. doi: 10.1038/onc.2012.145
- Salimi-Jeda, A., Badrzadeh, F., Esghaei, M., & Abdoli, A. (2021). The role of telomerase and viruses interaction in cancer development, and telomerase-dependent therapeutic approaches. *Cancer Treatment and Research Communications*, 27. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100323
- Shamay, M., Liu, J., Li, R., Liao, G., Shen, L., Greenway, M., Hu, S., Zhu, J., Xie, Z., Ambinder, R. F., Qian, J., Zhu, H., & Hayward, S. D. (2012). A protein array screen for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA interactors links LANA to TIP60, PP2A activity, and telomere shortening. *Journal of virology*, 86(9), 5179-5191. doi: 10.1128/JVI.00169-12
- Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1). doi: 10.1101/cshperspect.a006841
- Stănescu, L., Foarfă, C., Georgescu, A. C., & Georgescu, I. (2007). Kaposi's sarcoma associated with AIDS. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 48(2), 181-187.
- Sun, Z., Jha, H. C., Pei, Y. G., & Robertson, E. S. (2016). Major Histocompatibility Complex Class II HLA-DR α Is Downregulated by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-Encoded Lytic Transactivator RTA and MARCH8. *Journal of virology*, 90(18), 8047-8058. doi: 10.1128/JVI.01079-16
- Suresh, R., & Mosser, D. M. (2013). Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Advances in physiology education*, 37(4), 284-291. doi: 10.1152/advan.00058.2013
- Walker, B., & McMichael, A. (2012). The T-cell response to HIV. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(11). doi: 10.1101/cshperspect.a007054
- West, J. A., & Damania, B. (2010). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and innate immunity. *Future virology*, 5(2), 185-196. doi: 10.2217/fvl.10.5
- Yuan, X., Larsson, C., & Xu, D. (2019). Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players. *Oncogene*, 38(34), 6172-6183. doi: 10.1038/s41388-019-0872-9