

## El Virus d'Epstein-Barr: molt més que un virus de joves

*El Virus de Epstein-Barr: mucho más que un virus de jóvenes*

*Epstein-Barr Virus: much more than a virus of young people*

**Nora Altimira Albors i Guim Cascalló Vernerey**

*Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona*

E-mail: [altimiraalborsnora@gmail.com](mailto:altimiraalborsnora@gmail.com) i [guimcave@gmail.com](mailto:guimcave@gmail.com)

### Resum:

Sovint pensem que els virus són causants d'infeccions que poden ser més o menys agudes, però que llevat d'això no suposen altres riscos per a la nostra salut. No obstant això, virus com el de l'Epstein-Barr causen indirectament altres patologies no infeccioses que poden tenir implicacions clíniques importants. Diferents estudis han proporcionat evidències sòlides i consistents que indiquen que el virus d'Epstein-Barr podria jugar un paper clau en el desenvolupament de l'esclerosi múltiple. El risc a patir la malaltia augmenta més de 30 vegades després de la infecció per Epstein-Barr.

**Paraules clau:** Epstein-Barr, esclerosi múltiple, malalties autoimmunitàries

### Resumen:

A menudo pensamos que los virus son causantes de infecciones que pueden ser más o menos agudas, pero que no suponen otros riesgos para nuestra salud. Sin embargo, virus como el de Epstein-Barr causan indirectamente otras patologías no infecciosas que pueden tener implicaciones clínicas importantes. Diferentes estudios han proporcionado evidencias sólidas y consistentes que indican que el virus de Epstein-Barr podría desempeñar un papel clave en el desarrollo de la esclerosis múltiple. El riesgo de padecer la enfermedad aumenta más de 30 veces después de la infección por Epstein-Barr.

**Palabras clave:** Epstein-Barr, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias.

**Summary:**

We often think that viruses cause infections that can be more or less acute, but apart from that they do not pose any other risks to our health. However, viruses such as Epstein-Barr can indirectly cause other non-infectious pathologies that can have important clinical implications. Different studies have provided strong and consistent evidence that the Epstein-Barr virus might play a key role in the development of multiple sclerosis. The risk of developing the disease increases more than 30 times after an Epstein-Barr infection.

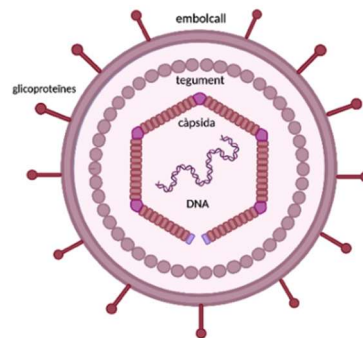
**Keywords:** Epstein-Barr, multiple sclerosis, autoimmune diseases.

## Virus d'Epstein-Barr

El virus d'Epstein-Barr (EBV), també conegut com a herpesvirus humà 4, és un membre de la família  $\gamma$ -herpesvirus i va ser el primer virus que es va demostrar que causava càncer en humans. Es troba a totes les zones del món infectant a més d'un 90% de la població. Es transmet principalment per la saliva i infecta les cèl·lules epitelials de la faringe. Quan s'allibera de les cèl·lules epitelials, l'EBV infecta les cèl·lules B del teixit subcutani on es pot propagar, o bé entrar en un estat de latència.

### Estructura i cicle de vida

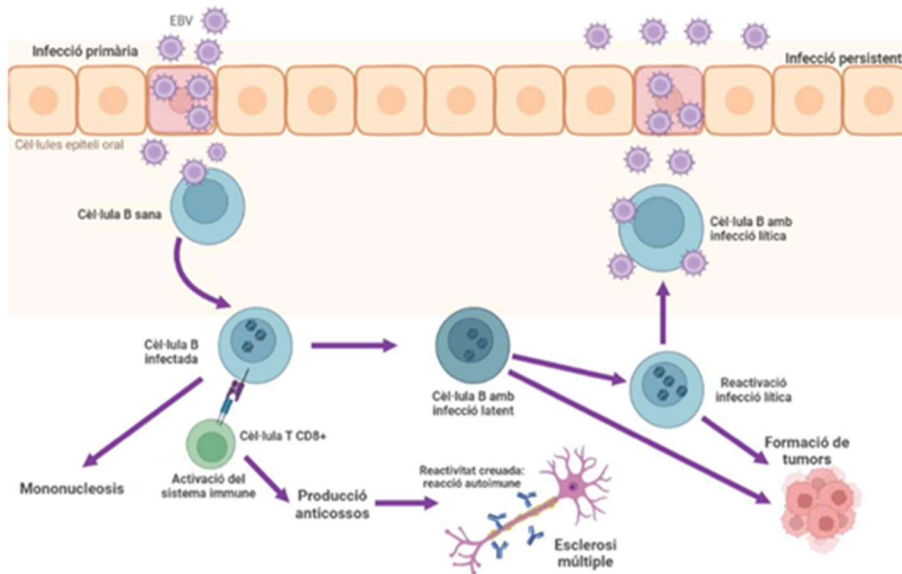
Aquest virus presenta un genoma d'ADN de doble cadena d'unes 172 kB que codifica per unes 85 proteïnes i per molts ARNs no codificants i micro-ARNs. També disposa d'un embolcall lipídic provinent de la cèl·lula hoste productora, que està replet de proteïnes, majoritàriament glicoproteïnes. Dins l'embolcall hi ha el tegument, on està incrustada la càpsida amb el genoma del virus.



**Fig. 1** Estructura de l'EBV

Imatge creada amb Biorender.

L'EBV es transmet a altres individus per la saliva i infecta l'hoste per les cèl·lules epitelials orals. Quan surt d'aquestes cèl·lules infecta limfòcits de tipus B associats al teixit de sota de l'epiteli i depenent del nivell d'activació del sistema immunitari continua propagant-se o entra en un estat de latència. En un primer moment, la resposta immune adaptativa no està desenvolupada i s'indueix la producció de nous virions que lisen les cèl·lules B. En canvi, quan s'estableix una resposta específica contra el virus, el sistema immune força a entrar el virus en a en fase de latència per tal d'evadir els anticossos i els limfòcits T, en la qual hi ha molt poca expressió dels gens virals i en alguns casos excepcionals només s'expressa l'antigen nuclear de l'EBV (EBNA1). D'aquesta manera el virus no és reconegut pel sistema immune. En algunes condicions i quan la immunitat adaptativa disminueix, el virus pot tornar a la fase lítica en la qual es produeix un gran nombre de còpies d'ell mateix. Així doncs s'estableix un comportament cíclic. En alguns casos hi ha evidències que la disminució de la capacitat de controlar el EBV pel sistema immunitari pot fer tendir a acabar desenvolupant certes malalties com esclerosi múltiple, càncers i altres malalties autoimmunes.



**Fig. 2** Esquema de la infecció pel virus de l'Epstein-Barr on es mostren resumides les diferents fases i les malalties relacionades

Imatge creada amb Biorender.

### Epidemiologia i malalties associades

Gran part de la gent quan sent a parlar de l'EBV el primer que li ve al cap és el nom de mononucleosis. La mononucleosi, també coneguda popularment com a malaltia del petó, és una de les manifestacions clíniques típica de la infecció per EBV i té símptomes com el mal de gola, cansament, falta de gana o glàndules inflades.

Els símptomes de la mononucleosi són els característics d'una infecció viral i fonamentalment es deuen a la resposta immunitària del nostre organisme. Gran part de la població, però no presenta a priori cap símptoma en ser infectat per EBV: un gran percentatge de la població ja té anticossos neutralitzants i, per tant, presenta activació subclínica.

L'EBV també va ser el primer virus que es va relacionar amb la formació de tumors quan l'any 1964 es van veure partícules d'un herpesvirus per microscopia electrònica en línies cel·lulars del tumor infantil més comú de l'Àfrica equatorial als anys seixanta. Actualment, s'estima que aquest virus és responsable d'uns 200.000 nous casos de càncer cada any arreu del món.

Tenint en compte la seva infecció i cicle replicatiu, té sentit que sigui el causant de tumors relacionats amb les cèl·lules B; com per exemple el Limfoma de Hodgkin, recurrent a l'Àfrica i a l'Àsia, el Limfoma de Burkitt, endèmic d'Àfrica Central, i altres tipus de limfomes. No obstant això, també se l'ha relacionat amb el desenvolupament de tumors sòlids com el carcinoma nasofaríngic, freqüent en la Xina i el sud d'Àsia, el carcinoma gàstric, on és causant d'un 9% dels càncers gàstrics totals, o el liomiosarcoma, que és un tumor rar del múscul llis. Així doncs, l'EBV està associat amb el desenvolupament d'un total de fins a 9 tipus de càncers diferents.

A més, s'ha relacionat l'EBV amb malalties que es creu que tenen un component autoimmunitària com el lupus eritematos sistèmic, la síndrome de Sjögren i l'esclerosi múltiple.

## Esclerosi múltiple

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia autoimmunitària neurodegenerativa crònica diagnosticada en més de 2,8 milions de persones. En els individus que tenen la malaltia, el sistema immunitària ataca i destrueix les beines de mielina que envolten els axons de les neurones que ajuden a millorar la velocitat de transmissió dels impulsos nerviosos afectant així la seva funcionalitat i la del sistema nerviós. Alguns símptomes que presenta són: una funció motora deteriorada, símptomes visuals, trastorns del moviment ocular, sordesa i demència.

Hi ha una sèrie de factors genètics i ambientals que tenen un impacte en la incidència de l'EM. Respecte als ambientals trobem l'obesitat, la dieta, l'exposició a la llum solar i la deficiència de vitamina D, el tabaquisme i algunes infeccions per virus. D'altra banda, la contribució genètica és més complexa. El factor de risc genètic més important és un haplotip específic del MHC altament polimòrfic. El risc augmenta en individus que presenten l'al·lel de les molècules MHC-II, HLA-DRB1\*1501.

### *EBV i esclerosi múltiple*

Hi ha estudis recents basats en la població que demostren que la infecció per EBV és probablement un requisit previ a desenvolupar EM. Es va fer un seguiment, durant 20 anys, a més de 10 milions de persones als Estats Units que va demostrar un risc de diagnòstic d'EM 32 vegades més gran en individus seropositius per l'EBV.

Però, quins són els mecanismes moleculars que es proposen per explicar aquesta relació? Com hem vist abans, l'EBV produeix una resposta immunitària adaptativa on hi ha producció d'IgG i cèl·lules T específiques contra proteïnes virals. Diversos estudis apunten que un dels possibles mecanismes moleculars que explicaria la relació entre la infecció per EBV i l'esclerosi múltiple seria fruit d'una reactivitat creuada entre IgG i cèl·lules T citotòxiques contra proteïnes del virus que reconeixen també proteïnes endògenes del sistema nerviós central.

Uns dels casos més destacats és el de les IgG contra l'antigen latent EBNA1 que presenten reactivitat creuada contra la proteïna mielínica bàsica i la molècula d'adhesió cel·lular glial, que són dues proteïnes del sistema nerviós central. Això explicaria la resposta autoimmunitària contra la mielina característica de l'esclerosi múltiple. Aquests anticossos solen aparèixer uns 3 mesos després de la infecció inicial per EBV i són resultat del canvi d'isotip de les IgM inicials cap a IgG d'alta afinitat.

Es proposa que la maduració de les cèl·lules B productores d'aquests anticossos es dona per la infecció inicial per EBV, la desaminassa de citidina induïda per 5ctivació (AID) s'estimula per les proteïnes virals EBNA3 i LAMP1. Aquest enzim té un paper clau en la de hipermutació somàtica dels receptors de les cèl·lules B (BCR) i l'inici de la reacció dels centres germinals. A més el virus també codifica per proteïnes que simulen els senyals d'activació que proporciona la interacció entre les cèl·lules T CD4+ i les cèl·lules B amb afinitat millorada, d'aquesta manera aquelles que

expressessin BCR autoreactius contra les proteïnes del sistema nerviós central no són eliminades per apoptosis.

D'aquesta manera es produirien anticossos autoreactius contra proteïna mielínica bàsica i la molècula d'adhesió cel·lular glial sense necessitat de tenir alts nivells d'EBV en sang. En conseqüència aquestes proteïnes quedarien marcades i serien atacades pel nostre sistema immunitari donant com a resultat la destrucció de les beines de mielina característica de l'esclerosi múltiple.

## Conclusions i perspectiva de futur

Els diferents estudis epidemiològics indiquen de manera clara que el risc de patir EM augmenta significativament després de la infecció per l'EBV.

S'estan fent esforços considerables per intentar entendre els mecanismes que relacionen la infecció per EBV i el risc d'EM, com el mimetisme molecular i el control immunitari alterat. Tanmateix, aquests mecanismes no s'entenen del tot i és necessària molta més investigació. No obstant això, la perspectiva de futur és esperançadora, ja que l'EBV podria ser un objectiu per nous tractaments o per vacunes per tal d'intentar reduir al màxim el risc d'EM entre la població mundial.

## Bibliografia:

- [1] Houen G, Trier NH and Frederiksen JL (2020) Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* 11:587078. doi: 10.3389/fimmu.2020.587078
- [2] Shannon-Lowe C and Rickinson A (2019) *The Global Landscape of EBV-Associated Tumors.* *Front. Oncol.* 9:713. doi: 10.3389/fonc.2019.00713
- [3] Bjornevik K, Münz C, Cohen, J.I. et al. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00775-5>
- [4] Houen, G., & Trier, N. H. (2021). Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*, 11, 587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>
- [5] Damania, B., Kenney, S. C., & Raab-Traub, N. (2022). Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*, 185(20), 3652–3670. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.026>
- [6] Soldan, S. S., & Lieberman, P. M. (2023). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nature reviews. Microbiology*, 21(1), 51–64. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>
- [7] Bjornevik, K., Münz, C., Cohen, J. I., & Ascherio, A. (2023). Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nature reviews. Neurology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00775-5>