

Wirus Epsteina-Barr i stwardnienie rozsiane

Czym jest EBV?

Wirus Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) to jeden z najpowszechniejszych wirusów zakażających ludzi. Wirus, który przenoszony jest przez płyny ustrojowe, np. ślinę, zarażone jest nawet 95% światowej populacji ogólnej. EBV jest najczęściej nabywany we wczesnym dzieciństwie lub przez młodych dorosłych. Infekcja EBV może być bezobjawowa lub powodować zakaźną mononukleozę znaną również pod nazwą gorączka gruczołowa. Zakaźna mononukleozę z większym prawdopodobieństwem pojawia się, gdy infekcja wirusem wystąpi w późniejszych latach młodzieńczych lub we wczesnej dorosłości.

EBV infekuje ludzkie komórki B (rodzaj białych krwinek; limfocyty), a potem utaja się, co oznacza, że pozostaje w komórkach nawet, jeśli jego obecność jest bezobjawowa. Na tym etapie wirus ogranicza swoją aktywność, co pozwala mu uniknąć immunologicznej inwigilacji gospodarza. Dlatego, gdy ktoś został już zakażony EBV (nawet w przypadku, gdy nie miał żadnych objawów), to jego komórki B będą zainfekowane na całe życie. Cyklicznie, EBV reaktywuje się w zainfekowanych komórkach B, a ponieważ ludzie przenoszą wirusa w ślinie, która może być przekazywana innym, infekcja wirusem jest taka powszechna.

EBV jako czynnik ryzyka dla SM i potencjalny wyzwalacz choroby

Czy EBV powoduje SM? Czy osoby zarażone wirusem będą automatycznie chorować na SM?

SM jest najprawdopodobniej powodowane kombinacją genetycznych czynników ryzyka oraz ekspozycją na czynniki środowiskowe, w tym wirus Epsteina-Barr, palenie tytoniu, niskie poziomy witaminy D (w wyniku ograniczonej ekspozycji na promienie ultrafioletowe (światło słoneczne) albo niskich dawek witaminy D przyjmowanych wraz z dietą) oraz otyłość wieku dziecięcego lub młodzieńczego.

Przynajmniej 99% osób z SM zarażyło się wirusem Epsteina-Barr, ale zainfekowanie wystąpiło również u ponad 90% ludzi z ich otoczenia. U większości osób zarażonych EBV nie występuje SM, co oznacza, że sam wirus nie jest wystarczającym czynnikiem powodującym stwardnienie rozsiane. Jednakże, do niezwyklej rzadkości należą osoby z SM, u których wcześniej nie wystąpiła infekcja tym wirusem. Ryzyko pojawienia się SM jest wyższe u osób, które przeszły kliniczną zakaźną mononukleozę, co sugeruje, że ciężkość infekcji EBV może odgrywać rolę w tej małej podgrupie osób z SM.

Dowody na to, że EBV jest czynnikiem ryzyka dla SM

Najbardziej przekonującym dowodem, łączącym EBV z ryzykiem SM, było badanie z udziałem 10 milionów czynnych członków armii US, z których u 801 postawiono diagnozę SM i u których dostępne do analizy były próbki, pobierane co 2 lata od momentu ich wstąpienia do armii. Tylko u jednej z tych 801 osób z SM wynik na obecność EBV pozostawał negatywny. Spośród 35 osób z SM, u których wynik EBV z pierwszej próbki był negatywny, wszystkie -

prócz jednej - zostały zarażone EBV przed wystąpieniem SM (najczęściej okres ten wynosił około 5 lat). Ogólnie, infekcja EBV prowadziła to 32-krotnie większego ryzyka pojawienia się SM, w porównaniu do dobranych wiekowo członków armii, którzy nie byli zainfekowani EBV. Nie było różnicy we wskaźnikach infekcji wirusem cytomegalii (CMV), który jest podobny do EBV, ale nie ma związku z SM.

Badacze przeanalizowali również biomarkery krwi powiązane z uszkodzeniami tkanki mózgowej (które występują u osób z SM w wyniku ataku układu odpornościowego na mózg). Jeden kluczowy biomarker – poziom łańcucha światła neurofilamentu w surowicy (sNfL) zwiększał się jedynie po infekcji EBV i tylko u pacjentów z SM z dodatnim wynikiem EBV. Członkowie armii, którzy zainfekowali się EBV, ale nie mieli SM, nie mieli zwiększonego poziomu sNfL. Fakt, że infekcja wirusem EBV wystąpiła przed zwiększeniem się poziomu sNfL jest istotny. Znaleźli to sugeruje, że uszkodzenia mózgu powodowane przez SM (i związane ze zwiększonym poziomem sNfL) nie występowały przed infekcją EBV. Implikuje to, że infekcja EBV była istotnym warunkiem wstępnym dla SM oraz czyni mało prawdopodobnym, że SM predysponuje do infekcji EBV.

W innym badaniu, z udziałem 670 szwedzkich uczestników, próbki ich krwi, pobierane w przeciągu kilku lat, wykorzystano do porównań między osobami, które rozwinęły SM a tymi, u których nie wystąpiło zachorowanie. Osoby, u których SM się pojawiło, były zainfekowane wirusem Epsteina-Barr 15-20 lat przed diagnozą stwardnienia rozsianego. Badacze zmierzili również wzrost poziomu sNfL we krwi na 5-10 lat przed początkiem SM, ale po infekcji EBV.

Aby udowodnić, że wirus Epsteina-Barr jest kluczową przyczyną SM, potrzebujemy więcej niż tylko silnych dowodów, łączących infekcję EBV z ryzykiem stwardnienia rozsianego. Musimy zrozumieć to, jak infekcja EBV wpływa na system odpornościowy i jak przyczynia się do ataku immunologicznego na mózg, nerwy wzrokowe i rdzeń kręgowy, które są fundamentalnymi aspektami SM.

Nawet jeśli badacze udowodnią, że EBV jest niezbędny do rozwoju SM, wiemy, że sam wirus nie jest czynnikiem wystarczającym, ponieważ większość osób zainfekowanych EBV nie choruje na SM. Na wiele pytań wciąż brakuje odpowiedzi. Dlaczego niektóre osoby zainfekowane EBV chorują na SM, a inne nie? Jak wirus EBV wchodzi w interakcję z innymi czynnikami ryzyka? Nie jest jasne, czy czynniki genetyczne lub środowiskowego współdziałają z wirusem, czy też czynniki te działają niezależnie zwiększając ogólne ryzyko SM.

Jak EBV może wyzwać SM?

Mechanizm, w wyniku którego EBV mógłby potencjalnie powodować lub "wyzwać" nie jest jeszcze w pełni zrozumiany, a badania, które zajmują się tą kwestią wciąż trwają.

Mimikra molekularna – możliwy mechanizm

Gdy osoba zostaje zarażona wirusem Epsteina-Barr, system immunologiczny odpowiada na zarażenie produkując przeciwciała i aktywne komórki odpornościowe, które pomagają zwalczyć wirusa. U niektórych osób odpowiedź immunologiczna na EBV może być nieprawidłowa i powodować atak na tkanki własnego ciała. Część wirusa zwana antygenem jądrowym 1 wirusa Epsteina-Barr (EBNA1) przypomina cząsteczkę znajdującą się w mózgu o nazwę GlialCAM. Z tego powodu, przeciwciała wytworzone przeciwko EBNA1 mogą błędnie rozpoznawać GlialCAM i przez to stawać się autoprzeciwciałami (przeciwciałami przeciwko własnemu organizmowi). Zamiast po prostu rozpoznawać wirusa i niszczyć go, system

odpornościowy rozpoznaje także fragment mózgu i omyłkowo atakuje go. Nazywane jest to mimikrą molekularną.

Niekontrolowana reaktywacja EBV

System odpornościowy ma wbudowane mechanizmy bezpieczeństwa, które niszczą komórki odpornościowe, gdy te błędnie atakują swój własny organizm. Jednak EBV infekuje komórki B i programuje je tak, by pozwoliły mu pozostać w środku („infekcja ukryta”). Kiedy wirus cyklicznie się reaktywuje, dzieje się kilka rzeczy. Nie tylko zainfekowane przez wirus komórki B mnożą się, ale również mogą działać przeciwko tkankom, które przypominają białka EBV (tak jak wspomniano w części dotyczącej mimikry molekularnej). Obecność zainfekowanych wirusem Epsteina-Barr komórek B stymuluje również normalne komórki odpornościowe do odpowiedzi, tworząc tym samym zwiększoną aktywację systemu odpornościowego. Może to prowadzić do większej aktywności immunologicznej w mózgu osoby z SM.

Jaką rolę mogą odgrywać geny jednostki oraz środowisko

Jak wspomniano powyżej, choć prawie wszyscy zostają zainfekowani wirusem Epsteina-Barr w przeciągu życia, niewielka tylko liczba osób rozwija SM. Oznacza to, że są czynniki inne niż EBV, które odgrywają rolę w pojawieniu się stwardnienia rozsianego. Niektóre konkretne geny, jak te, które tworzą białka zwane antygenami ludzkich leukocytów (HLA), kontrolują to, jak nasz system odpornościowy reaguje na najeźdźców. Inne geny mogą oddziaływać na białka powiązane z EBV. Geny te są naprawdę ważne, ponieważ wpływają na proces „mimikry molekularnej”. U niektórych osób z SM, jakaś część obszaru, która rozpoznaje białka EBV, może być zmieniona, obniżając tym samym zdolność układu immunologicznego do zwalczania EBV.

Nie jest jasne jak EBV wchodzi w interakcję z innymi czynnikami środowiskowymi. Palenie papierosów prowadzi do zapalenia w płucach i węzłach chłonnych dróg oddechowych. Palacze mają też wyższy poziom przeciwciał EBV w porównaniu z osobami, które nie palą. Palenie jest związane z częstą aktywizacją EBV. Otyłość zwiększa odpowiedź immunologiczną w tkance tłuszczowej, a deficyty witaminy D mogą zaburzać odpowiedź odpornościową na EBV. Zatem, tytoń, niski poziom witaminy D i otyłość mogą tworzyć wzmożone środowisko zapalne, które może przyczyniać się do SM. Czy ten wkład w ryzyko SM wiąże się bezpośrednio z EBV – nie wiadomo.

Czy możemy zapobiec SM, szczepiąc się przeciwko EBV?

Tworzone są szczepionki, które mogą zapobiec lub ograniczyć infekcję EBV, jeśli zostaną podane populacji. Aby dowiedzieć się, czy szczepionki przeciwko EBV mogą zapobiec lub zmniejszyć ryzyko SM, koniecznym byłoby stworzenie dużego badania dot. szczepienia przeciw EBV. Wymagałoby one zaszczepienia populacji ogólnej, a potem dokładnego jej monitoringu przez 20-40 lat, aby ocenić czy wskaźnik SM spada.

Jeśli szczepionka skutecznie zlikwiduje EBV w dużej grupie osób, a wirus jest przyczynowo związany z SM, powinniśmy zaobserwować zmniejszenie liczby osób diagnozowanych na SM. Jednakże, jeśli badania nad szczepionką przeciw EBV z sukcesem zlikwidują wirus w dużej grupie osób, ale EBV nie jest jedynym czynnikiem rozwoju SM, wciąż można będzie zaobserwować zmniejszenie liczby osób, które rozwiną stwardnienie rozsiane, ale nie zapobiegnie to chorobie w całości.

Badania takie niosą ze sobą dużo wyzwań, ponieważ wymagałyby podania szczepienia przed infekcją EBV. Oznacza to, że powinny być one przeprowadzone wśród dzieci lub młodzieży, które potem powinny być monitorowane przez dekady od szczepienia. Ponieważ większość osób z EBV nie rozwija SM, musiałoby to być ogromne badanie. Jeśli zostałyby do niego wybrane jednostki o większym ryzyku wystąpienia SM, takie jak członkowie rodzin osób z SM, badanie mogłoby być mniejsze, ale ponieważ (i) ryzyko SM wynosi jedynie 3-5% wśród dzieci rodziców z SM, to wciąż liczba dzieci, które zakwalifikowane zostałyby do badania powinna być bardzo duża; (ii) wkład genów w pojawienie się SM byłby w takim badaniu zawyżony (z racji na włączenie tylko rodzinnych przypadków SM) i stąd jego wyniki mogłyby nie być przekładalne na wszystkie osoby z SM.

W 2007 r. druga faza badania klinicznego nad szczepionką przeciw EBV wykazała obniżenie ciężkości objawów zakaźnej mononukleozy, ale nie zapobiegła infekcji wirusem. Techniczne zaawansowanie szczepionek mRNA w trakcie globalnej pandemii COVID-19 nakierowało takie firmy jak Moderna do rozpoczęcia pierwszej fazy badań klinicznych przeciw EBV. Przewiduje się, że badanie nad bezpieczeństwem szczepionki Moderny zostanie zakończone w 2025 r. Jeśli okaże się ono sukcesem, potrzebne będą kolejne badania uzupełniające, które ustalą czy szczepionka jest skuteczna w zapobieganiu infekcji EBV.

Nie wszyscy badacze zgadzają się z koncepcją szczepionki przeciw EBV jako prewencji. Niektórzy argumentują, że jeśli szczepionka przeciw EBV nie doprowadzi do pełnej odporności na wirusa, to szczepienia w dzieciństwie będą opóźniać wystąpienie infekcji do okresu młodocianego. Opóźnienie wystąpienia infekcji EBV do okresu młodzieńczego lub wczesnej dorosłości, czyli okresów, w których bardziej prawdopodobnie jest zachorowanie na zakaźną mononukleozę, mogłoby de facto zwiększyć ryzyko SM.

EBV jako wyzwalacz choroby

Jest coraz więcej dowodów, że EBV może być prawdopodobnym czynnikiem przyczyniającym się do SM, ale jego rola jako czynnika napędzającego trwającą już chorobę, nie jest jasna. Innymi słowy, badacze sprawdzają czy EBV, oprócz „inicjowania” SM, jest również mechanizmem napędowym, który powoduje jej trwanie. Prowadzone są badania, które mają pomóc zrozumieć, czy aktywna infekcja wirusem Epsteina-Barr jest powiązana z aktywnością procesu chorobowego, ale również to, w której części ciała wirus EBV jest aktywny oraz w jaki sposób niektóre terapie modyfikujące przebieg choroby mogą wpływać na aktywność EBV.

Dwa badania wykazały korelację u osób z SM między liczbą ich przeciwciał EBV oraz doświadczanym przez nich stopniem aktywności choroby, atrofii mózgu (utrata lub kurczenia się tkanki mózgowej) i aktywnością lezji (nowych albo aktywnych obszarów zapalnych w mózgu).

Leczenie SM poprzez uderzenie konkretnie w EBV

Jeśli EBV ma istotną rolę w powodowaniu zapalenia w SM, to uderzenie w aktywność EBV u osób zarażonych wirusem może być strategią leczenia.

Terapie przeciwwirusowe są jednym z potencjalnych sposobów, działających bezpośrednio na EBV u osób z SM. W badaniach klinicznych lek przeciwwirusowy - walacyklowir okazał się skuteczny w przypadku zakaźnej mononukleozy mediowanej przez EBV. To lek przeciwwirusowy, który przenika przez barierę krew-mózg, dzięki czemu może dostać się do

mózgu i rdzenia kręgowego, co jest szczególnie istotne, jeśli infekcja EBV w mózgu odgrywa znaczącą rolę w napędzaniu trwającego SM.

Obecnie trwa faza 2 badania klinicznego Atara Biotherapeutics, testująca preparat, który przeszukuje organizm w celu odnalezienia komórek B zainfekowanych wirusem i niszczy je. Terapia ta jest testowana wśród osób z pierwotnie postępującą i wtórnie postępującą postacią SM. Wyniki spodziewane są w październiku 2023.

Należy pamiętać, że niektóre już dostępne terapie modyfikujące postęp choroby, takie jak terapie anti-CD 20: okrelizumab, ofatumumab i rytuksymab są skuteczne, ponieważ poszukują i niszczą konkretne komórki B. Niektórzy badacze wierzą, że jednym z powodów, dla których są tak efektywne, jest fakt, że zabijają komórki B zainfekowane wirusem EBV, przez co ograniczają ten potencjalny czynnik napędzający chorobę.

Badania dotyczące tego, jak różne leki wpływają na infekcję EBV i aktywność SM, będą również prowadzić do lepszego zrozumienia potencjalnej roli EBV w napędzaniu już istniejącej choroby.

Streszczenie i wnioski

Obecnie istnieją niezaprzeczalne dowody łączące infekcję wirusem Epsteina-Barr z ryzykiem SM. Dane mówiące o tym, że infekcja EBV wydaje się występować przed pojawieniem się SM, czynią bardzo prawdopodobnym to, że wirus Epsteina-Barr jest niezbędnym, ale niewystarczającym, do wywołania stwardnienia rozsianego. To, czy szczepionki przeciw EBV mają możliwość redukcji lub zapobiegania SM to ekscytujący temat do dyskusji i, niosący wiele wyzwań, przyszyły obszar badań.

Następną ważną kwestią dla osób z SM są badania nad wpływem EBV na aktywność SM. Nie jest obecnie jasne, czy reaktywacja EBV może napędzać niektóre aspekty rzutowej odpowiedzi immunologicznej w SM i czy strategie modulujące aktywność EBV mogą również obniżyć aktywność stwardnienia rozsianego.

Na koniec, wszystkie badania muszą w pełni uwzględniać zawity związek między EBV i ludzkim systemem odpornościowym. Czy mogą pojawić się jakieś nieprzewidziane konsekwencje zredukowania infekcji wirusem Epsteina-Barr na świecie lub modulowania zachowania się wirusa w ludzkim gospodarzu?

Co nasi członkowie mówią o EBV?

[MS Australia](#)

[MS Canada \(formerly MS Society of Canada\)](#)

[The \[USA\] National MS Society](#)

[UK MS Society](#)

[DMSG](#)

[ARSEP](#)

Tłumaczenie: M. Szantroch, PTSR