

Virus de Epstein-Barr y esclerosis múltiple

¿Qué es el VEB?

El virus de Epstein-Barr (VEB) es uno de los virus más comunes que infectan a los humanos. Hasta el 95% de las personas en todo el mundo han sido infectadas por el VEB, que se transmite a través de fluidos corporales como la saliva. El VEB se adquiere con mayor frecuencia durante la primera infancia o la juventud. La infección por VEB puede ser asintomática o causar mononucleosis infecciosa, también conocida como fiebre glandular. La mononucleosis infecciosa es más probable que ocurra cuando la infección por VEB ocurre en la adolescencia tardía o en la adultez temprana.

El VEB infecta a los linfocitos B humanos (un tipo de glóbulos blancos) y luego permanece latente, lo que significa que permanece en las células, aunque su presencia es asintomática. En esta etapa, el virus limita su actividad, lo que le permite evadir la vigilancia inmunológica del huésped. Por lo tanto, una vez que alguien ha experimentado una infección por VEB (incluso si no tuvo ningún síntoma), sus linfocitos B están infectados de por vida. Periódicamente, el VEB se reactiva dentro del linfocito B infectado, y las personas eliminan el VEB en su saliva, que puede ser compartida con otros. Es por eso que la infección por VEB es tan común.

VEB como un factor de riesgo de EM y posible desencadenante de la enfermedad

¿El VEB causa EM? ¿Las personas que han sido infectadas con VEB desarrollarán automáticamente EM?

La EM probablemente es causada por una combinación de factores de riesgo genéticos y exposiciones ambientales, incluidos: el VEB, el tabaquismo, bajos niveles de vitamina D (ya sea debido a una baja exposición a los rayos ultravioleta (luz solar) o a bajos niveles de ingesta de vitamina D en la dieta) y obesidad en la infancia o en la adolescencia.

Al menos el 99% de las personas con EM han sido infectadas con VEB, pero más del 90% de la población también ha sido infectada. La mayoría de las personas con VEB no desarrollan EM, lo que significa que el VEB por sí solo es insuficiente para causar EM. Sin embargo, es extremadamente raro que una persona tenga EM y no haya tenido una infección previa por VEB. El riesgo de EM es mayor en personas que han tenido mononucleosis infecciosa clínica, lo que sugiere que la gravedad de la infección por VEB podría jugar un papel en este pequeño subgrupo de personas con EM.

Evidencia del VEB como un factor de riesgo para la EM

La evidencia más convincente que vincula el VEB y el riesgo de EM, fue un estudio de 10 millones de miembros en servicio activo del ejército de los Estados Unidos, de los cuales 801 fueron diagnosticados con EM y disponían de un banco de muestras analizadas, cada 2 años, desde su inscripción en el ejército, disponibles para el análisis. Solo uno de los 801 diagnosticados con EM fue negativo en el VEB. De los 35 pacientes con EM que fueron negativos para el VEB, en su primera muestra de sangre, todos menos uno fueron infectados con VEB antes del inicio de la EM (generalmente unos 5 años antes). En general, la infección por VEB llevó a un riesgo 32 veces mayor de EM en comparación con los miembros del ejército de la misma edad que no adquirieron la infección por VEB. No hubo diferencia en las tasas de infección por citomegalovirus (CMV), que es un virus similar al VEB pero no se sabe que esté relacionado con la EM.

Los investigadores también estudiaron biomarcadores sanguíneos asociados con lesiones en el tejido cerebral (que ocurren en personas con EM debido al ataque del sistema inmunológico al cerebro). Un biomarcador clave, los niveles de cadena ligera de neurofilamento en suero (sNfL), solo aumentaron, tras la infección por el VEB, y solo en los pacientes con EM positivos para VEB. Los miembros militares que adquirieron la infección por VEB, pero no tenían EM, no mostraron el aumento en sNfL. El hecho de que la infección por VEB ocurriera antes de que aumentaran los niveles de sNfL, es importante. Este hallazgo sugiere que la lesión cerebral causada por la EM (y asociada con altos niveles de sNfL) no ocurrió antes de la infección por VEB, lo que sugiere que la infección por VEB fue un requisito previo importante para la EM, haciendo muy poco probable que tener EM predisponga a la infección por VEB.

En otro estudio independiente, de 670 participantes suecos, se analizaron muestras de sangre de los individuos, tomadas a lo largo de varios años, para comparar las personas que desarrollaron EM con las que no la desarrollaron. Se encontró que las personas que desarrollaron EM habían sido infectadas por el VEB, entre 15 y 20 años antes de su diagnóstico de EM. Los investigadores también midieron un aumento en los niveles de sNfL en la sangre, entre 5 y 10 años antes del inicio de la EM, pero después de la infección por VEB.

Para demostrar que el VEB es una causa clave de la EM, necesitamos más evidencia muy sólida que vincule la infección por VEB con el riesgo de EM. Ahora necesitamos entender qué hace la infección por VEB al sistema inmunológico y cómo esto contribuye al ataque inmunológico en el cerebro, nervio óptico y médula espinal, que son los aspectos fundamentales de la EM.

Incluso si los investigadores pueden demostrar que el VEB es necesario para el desarrollo de la EM, sabemos que el VEB por sí solo, no es suficiente, para causar la EM porque la mayoría de las personas infectadas con VEB no desarrollan la enfermedad. Todavía hay muchas preguntas sin respuesta. ¿Por qué algunas personas infectadas con el VEB desarrollan EM, mientras que otras no? ¿Cómo interactúa el VEB con otros factores de riesgo? No está claro si los factores genéticos o ambientales trabajan junto con el VEB o si estos factores actúan de forma independiente para aumentar el riesgo general de EM.

¿Cómo podría el VEB desencadenar la EM?

El mecanismo por el cual el VEB podría causar o "desencadenar" la EM, aún no se comprende completamente, y las investigaciones para contestar esta pregunta están todavía en curso.

Mimetismo molecular: un posible mecanismo

Cuando una persona es infectada por el VEB, el sistema inmunológico responde produciendo anticuerpos y se activan las células del sistema inmune, que ayudan a combatir el virus. En algunos individuos, la respuesta inmune al VEB puede ser anormal y atacar a los propios tejidos del cuerpo. Una parte del VEB denominada, el antígeno nuclear de Epstein-Barr 1 (EBNA₁) que se asemeja a una proteína que se encuentra en el cerebro conocida como GlialCAM. Por lo tanto, los anticuerpos creados contra el EBNA₁, pueden reconocer erróneamente a esta proteína GlialCAM y, por lo tanto, desencadenar una respuesta autoinmune, y convertirse en autoanticuerpos (anticuerpos contra el cuerpo). En lugar de solo reconocer el virus con el objetivo de destruirlo, el sistema inmunológico también reconoce una parte del cerebro y lo ataca erróneamente. A esto se le llama mimetismo molecular.

Reactivación no controlada del VEB

El sistema inmunológico ha incorporado mecanismos de seguridad i, de forma que normalmente destruyen las células inmunitarias cuando atacan erróneamente a nuestros propios tejidos corporales. Sin embargo, el VEB infecta las células B y las reprograma, para permitir que el virus se quede latente dentro de la célula B ("infección latente"). Cuando el virus se reactiva periódicamente, ocurren varias cosas. No solo las células B infectadas con VEB se multiplican, sino que también ellas podrían reaccionar contra los propios tejidos que

se parecen a las proteínas del VEB (como se mencionó en la sección de mimetismo molecular). La presencia de células B infectadas con VEB también estimula a las células inmunitarias normales a responder, creando un sistema inmunológico cada vez más activo, lo que podría llevar a una mayor actividad inmunológica en el cerebro de una persona con EM.

El papel que desempeñan la genética y el medio ambiente de las personas

Como se mencionó anteriormente, aunque casi todas las personas se infectan con el VEB a lo largo de su vida, sólo un pequeño número desarrolla la EM. Esto significa que hay factores además del VEB que juegan un papel en la causa de la Esclerosis Múltiple. Algunos genes específicos, como los que crean proteínas llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA), controlan cómo reacciona nuestro sistema inmunológico ante invasores. Otros genes pueden afectar a proteínas relacionadas con el VEB. Estos genes son realmente importantes porque influyen en el proceso del 'mimetismo molecular'. En algunas personas con EM, una parte de la región que reconoce las proteínas del VEB puede estar alterada, reduciendo la capacidad del sistema inmunológico para combatir el VEB.

No está claro cómo el VEB interactúa con otros factores medio ambientales. Fumar, el tabaco produce inflamación en los pulmones y en los ganglios linfáticos en las vías respiratorias.

Los fumadores también tienen niveles más altos de anticuerpos del VEB en comparación con los que no fuman, y se ha asociado con la activación frecuente del VEB.

La obesidad aumenta las respuestas inmunitarias en el tejido adiposo y la deficiencia de vitamina D puede empeorar la respuesta inmune contra el VEB. Por lo tanto, el tabaco, los bajos niveles de vitamina D y la obesidad pueden crear un ambiente de inflamación elevada que puede contribuir a la EM. Si estas contribuciones al riesgo de desarrollar EM se relacionan directamente con el VEB es desconocido.

¿Podríamos prevenir la EM al vacunar contra el VEB?

Se están desarrollando vacunas que podrían prevenir o reducir la infección por el VEB si se suministran a la población. Para aprender si las vacunas contra el VEB podrían prevenir o reducir la EM, sería necesario desarrollar un estudio con una muestra grande, sobre la vacuna del VEB. Este estudio requeriría la vacunación de la población general y luego un seguimiento cuidadoso durante 20-40 años para determinar si la tasa de EM disminuye.

Si la vacuna erradica efectivamente el VEB, en una gran parte de la población y el VEB está causalmente vinculado a la EM, deberíamos observar una reducción en el número de personas diagnosticadas con EM. Sin embargo, si los ensayos de la vacuna contra el VEB erradican con éxito el VEB, en una gran parte de la población, pero el VEB no es el único factor de riesgo para desarrollar EM, todavía podría haber una reducción en el número de personas que desarrollan EM, pero no todos los casos de EM se evitarían.

Estos estudio suponen un gran desafío y un reto, ya que tendrían que vacunar a los individuos antes de la infección por VEB, lo que significa que los estudios necesitarían ser en niños o en adolescentes, los cuales luego se someterían a un seguimiento durante décadas después de la vacunación. Dado que la mayoría de las personas con VEB no desarrollan EM, tendría que ser un estudio muy grande. Si se seleccionan individuos con un mayor riesgo de EM, como los familiares de personas con EM, el tamaño del estudio podría ser más pequeño, pero ya que (i) el riesgo de EM es solo del 3-5% en hijos de padres con EM, todavía tendría que haber un número muy grande de niños inscritos; (ii) las contribuciones genéticas al riesgo de EM se inflarían en dicho estudio al incluir solo al familiar con EM, y, por lo tanto, los resultados podrían no aplicarse a todas las personas con EM.

Un ensayo clínico de fase 2 de una vacuna contra el VEB en 2007 redujo la gravedad de los síntomas de la mononucleosis infecciosa, pero no previno la infección por VEB. Los avances técnicos de las vacunas de ARNm durante la pandemia global de COVID-19 han llevado a empresas como Moderna a iniciar ensayos de fase 1 contra el VEB. Se espera que el estudio de seguridad de la vacuna de Moderna se complete en 2025. Si tiene éxito, se requerirían estudios de seguimiento para determinar si la vacuna es efectiva en la

prevención de la infección por VEB.

No todos los investigadores están de acuerdo con el enfoque de la vacunación contra el VEB como prevención. Algunos han señalado que vacunar contra el VEB en la infancia podría tener el efecto de retrasar las infecciones por VEB hasta la adolescencia, si la vacuna no lleva a una inmunidad completa contra el VEB. Retrasar la infección por VEB hasta la adolescencia o la edad adulta temprana, etapas en las que las personas tienen más probabilidades de experimentar mononucleosis infecciosa, podría aumentar en realidad el riesgo de EM.

VEB como impulsor de la enfermedad

Hay evidencia creciente de que el VEB podría ser una causa probable de la EM, pero su papel como impulsor continuo de la enfermedad aún no está claro. En otras palabras, los investigadores están estudiando si el VEB es también el motor que hace que la enfermedad continúe, además de iniciarla. Se están realizando estudios para comprender si la infección activa por VEB está vinculada a la actividad continua de la enfermedad de EM, pero también para entender, en qué parte del cuerpo está activo el VEB y cómo algunas terapias modificadoras de la enfermedad afectan la actividad del VEB.

Dos estudios han encontrado una correlación en personas con EM entre la cantidad de anticuerpos de VEB que tienen y el grado de actividad de la enfermedad, la atrofia cerebral (la pérdida o encogimiento del tejido cerebral) y la actividad de las lesiones (áreas nuevas o activas de inflamación en el cerebro) que experimentan.

Tratar la EM al dirigirse específicamente contra el VEB

Si el VEB tiene un papel importante en impulsar la inflamación en la EM, entonces enfocar la actividad del VEB en personas infectadas con el VEB, podría ser una estrategia de tratamiento. Las terapias antivirales son una forma potencial de dirigirse al VEB en personas con EM. El medicamento antiviral valomaciclovir ha demostrado ser efectivo en ensayos para la mononucleosis infecciosa mediada por el VEB. Es un antiviral que penetra la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, puede acceder al cerebro y a la médula espinal, lo cual es muy relevante si la infección por VEB en el cerebro desempeña un papel significativo en impulsar la EM en curso.

Actualmente hay un ensayo clínico en fase 2 en marcha por parte de Atara Biotherapeutics que estudia una terapia que busca específicamente en el cuerpo, las células B infectadas por el VEB y las destruye. Esta terapia se está probando en personas con EM primaria progresiva y EM secundaria progresiva. Se espera que informen de los resultados en octubre de 2023.

Es importante recordar que algunas terapias modificadoras de la enfermedad actualmente utilizadas, como las terapias anti-CD20 ocrelizumab, ofatumumab y rituximab, son efectivas porque buscan células B específicas y las destruyen. Algunos investigadores creen que una de las razones por las que son tan efectivas es porque matan a las células B infectadas por VEB, reduciendo así este potencial impulsor de la enfermedad.

Estos tipos de estudios sobre cómo afectan los diferentes medicamentos a la infección por VEB y a la actividad de la enfermedad de EM también conducirán a una mayor comprensión sobre el posible papel del VEB en impulsar la enfermedad una vez que ha sido desencadenada.

Resumen de conclusiones

Ahora hay pruebas convincentes que vinculan la infección por VEB con el riesgo de EM. Los datos que muestran que la infección por VEB parece ocurrir antes del inicio de la EM hacen que sea altamente probable que el VEB sea necesario, pero no suficiente, para causar la EM. Si las vacunas contra el VEB resultan prometedoras para reducir o prevenir la EM, son áreas emocionantes de discusión y desafiantes áreas futuras de investigación.

Para las personas que viven con EM, otra vía importante de investigación se relaciona con los estudios de la influencia que del VEB en la actividad de la enfermedad de la EM. Aún no está claro si la reactivación del VEB podría impulsar algunos aspectos de las respuestas inmunológicas recurrentes en la EM, y si las estrategias para modular la actividad del VEB también podrían reducir la actividad de la enfermedad de la EM.

Finalmente, todos los estudios necesitarán comprender completamente la compleja relación entre el VEB y el sistema inmunológico humano. ¿Podría haber alguna consecuencia imprevista de reducir la infección por VEB en todo el mundo o de modular el comportamiento del VEB en el huésped humano?

Lo que nuestros miembros dicen sobre el VEB

[MS Australia](#)

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

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

[UK MS Society](#)

[DMSG](#)

[ARSEP](#)