

Sclerosi multipla e infezione da virus di Epstein-Barr

Elena Tsantes

Centro Sclerosi Multipla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale, a patogenesi autoimmune e ad eziologia ancora non pienamente chiarita. Nonostante gli enormi progressi compiuti in termini di conoscenze epidemiologiche e immunologiche, indagini diagnostiche e sviluppo di farmaci sempre più efficaci, gli eventi iniziali che stanno alla base della patologia rimangono tuttora controversi. Una delle ipotesi eziologiche più accreditate riguarda una complessa interazione tra fattori di predisposizione genetica e alcuni fattori ambientali, tra cui, in particolare, i più studiati sono rappresentati da: fumo di sigaretta, bassi livelli di vitamina D, obesità e infezione da virus di Epstein-Barr (EBV).

Secondo una *review* di Olsson *et al.* del 2017⁽¹⁾, l'infezione da EBV si configura come il più rilevante fattore di rischio ambientale per lo sviluppo della SM, tra tutti quelli studiati.

Biologia dell'infezione da EBV

L'EBV (Fig.1) è un virus a distribuzione ubiquitaria, trasmesso attraverso la saliva e ad elevata diffusione nella popolazione generale (oltre il 90% degli individui adulti presenta gli anticorpi contro il virus, a testimonianza di un pregresso contatto con EBV).

L'infezione primaria, che decorre in maniera spesso asintomatica quando contratta in età infantile, trova invece nella mononucleosi infettiva (sindrome clinica caratterizzata da febbre, astenia, faringodinia e linfadenopatie) la più frequente manifestazione, quando acquisita in epoca adolescenziale. Independentemente dal quadro

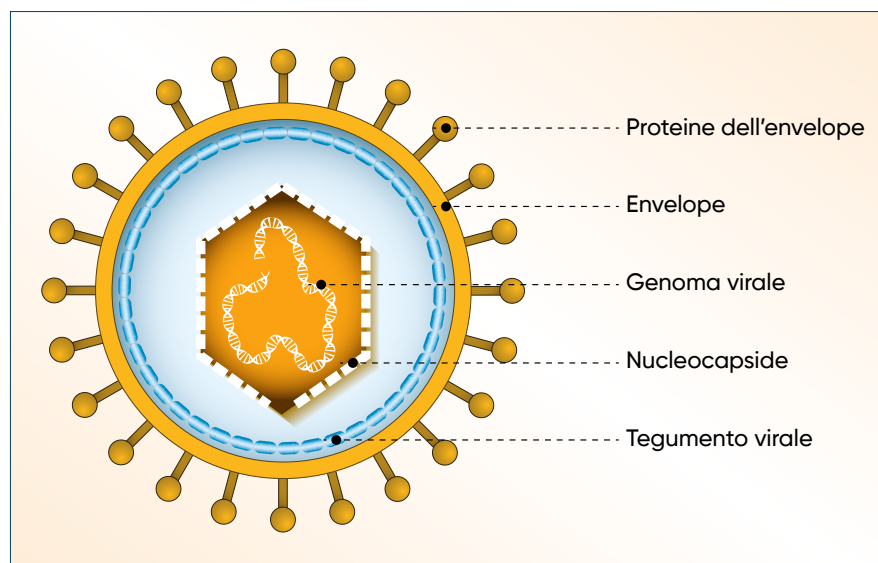


Figura 1. Modello strutturale di EBV. La struttura virale di EBV è illustrata secondo un modello bidimensionale. Le (glico)proteine dell'envelope virale sono incorporate sulla superficie esterna dell'envelope. All'interno dell'envelope, la matrice prende il nome di tegumento. Il genoma virale è costituito da DNA a doppia catena, incluso all'interno del nucleocapside.

clinico iniziale, il virus è in grado di permanere in forma latente all'interno dei linfociti B memoria e possiede la peculiare capacità di incrementare la sopravvivenza delle cellule infettate e di inibire in esse l'espressione di antigeni virali, in modo da sfuggire, così, alla sorveglianza immunitaria. Proprio grazie a queste sue peculiarità, l'EBV appare coinvolto in una serie di patologie, sia autoimmuni (SM, ma anche artrite reumatoide, sindrome di Sjögren e lupus eritematoso sistemico - LES), sia neoplastiche (linfomi, carcinomi).

EBV e sclerosi multipla

Aspetti epidemiologici

I primi studi riguardanti i rapporti tra EBV e SM risalgono agli anni '70, a seguito della constatazione di elementi epidemiologici simili nelle due condizioni, tra cui il coinvolgimento più frequentemente di una popolazione giovane adulta e di individui con più alto livello socio-economico e l'esistenza di un gradiente di latitudine (entrambe le patologie colpiscono più spesso i Paesi dell'Europa centro-settentrionale e del Nord America e sono molto rare nel sud-est asiatico e nell'Africa sub-sahariana). Tuttavia, un contributo particolarmente significativo alla comprensione del legame esistente tra queste due patologie lo dobbiamo ad alcuni studi epidemiologici longitudinali, in particolare agli studi di Ascherio *et al.*, condotti sui sieri prelevati in maniera seriatà da oltre 3 milioni di militari statunitensi. Tali studi hanno dimostrato che l'infezione da EBV contratta in età infantile incrementa di circa 10 volte il rischio di SM rispetto ai soggetti sieronegativi e tale divario arriva fino ad oltre 20 volte, se l'infezione viene acquisita in età adolescenziale-adulta (manifestandosi sotto forma di mononucleosi

infettiva) ⁽²⁾. Si è inoltre osservato come, tra i soggetti inizialmente negativi alla ricerca degli anticorpi per EBV, tutti coloro che hanno sviluppato in seguito la SM, si sono poi sieronegati prima dell'esordio della malattia ⁽³⁾.

È importante sottolineare come il già raro riscontro di SM nei soggetti sieronegativi per EBV potrebbe essere legato alle tecniche di laboratorio utilizzate per la ricerca degli anticorpi stessi. Alcuni studi ^(4,5) indicano che, ricorrendo ad una combinazione di metodiche laboratoristiche innovative e ricercando anticorpi diretti contro diversi antigeni di EBV, la prevalenza di sieronegatività tra le persone affette da SM risulterebbe sostanzialmente azzerata. È importante, però, considerare che, mentre i segni di una pregressa infezione da EBV sono riscontrabili, come detto, in oltre il 90% della popolazione adulta, la SM interesserà solo una minoranza dei soggetti (la patologia interessa poco più di 2,2 milioni di persone nel mondo). Inoltre, mentre l'infezione primaria da EBV si manifesta solitamente nell'infanzia, l'esordio della SM si colloca più frequentemente nell'età giovanile adulta.

Questi due elementi suggeriscono che ulteriori fattori (sia genetici, che ambientali) siano necessari ai fini dell'insorgenza della patologia.

Aspetti patogenetici

Una delle ipotesi più accreditate riguarda una disregolazione del sistema immunitario indotta dal virus stesso, che sarebbe in grado, in soggetti geneticamente predisposti, di scatenare la SM, grazie anche ad un effetto additivo con altri fattori di rischio ambientale (obesità, bassi livelli di vitamina D e fumo di sigaretta tra i più rilevanti). Tale disregolazione sa-

rebbe responsabile, a livello periferico, di risposte immunitarie in grado di favorire la comparsa delle ricadute cliniche di malattia, e, a livello centrale, di quadri di infiammazione compartmentalizzata, che secondo studi recenti, sarebbero coinvolti in particolare nella patogenesi delle forme progressive di sclerosi multipla. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, è opportuno ricordare che una delle scoperte più affascinanti degli ultimi anni nell'ambito della SM è rappresentata proprio dalla caratterizzazione di strutture simil-follicolari nelle meningi di pazienti con SM ⁽⁶⁾.

Tali strutture, una sorta di follicoli linfoidi ectopici, potrebbero costituire un *reservoir* di attivazione linfocitaria persistente e indipendente dall'innescio autoimmune iniziale. All'interno di tali aggregati, che sono stati correlati con una più severa patologia corticale e con una maggiore aggressività di malattia, sono stati evidenziati segni di infezione da EBV in una quota significativa dei linfociti B e delle plasmacellule presenti ⁽⁷⁾.

Una delle ipotesi è che tali follicoli deriverebbero da un'espansione incontrollata di cloni di cellule B infettate da EBV, anche in ragione della capacità unica che il virus ha di indurre un'infezione latente nei linfociti B, guidarne i processi di proliferazione e maturazione e riattivarsi in seguito. A questo proposito, ulteriori prove indirette a conferma dell'importanza di EBV nella patogenesi della malattia verrebbero anche dal recente riscontro del ruolo chiave dei linfociti B nella patogenesi della malattia (Fig.2) ⁽⁸⁾ e dai sorprendenti risultati di efficacia nella SM, ottenuti da alcuni farmaci di recente sviluppo (cladribina e anticorpi monoclonali anti-CD20), che sono in grado di ridurre significativamente le cellule B circolanti.

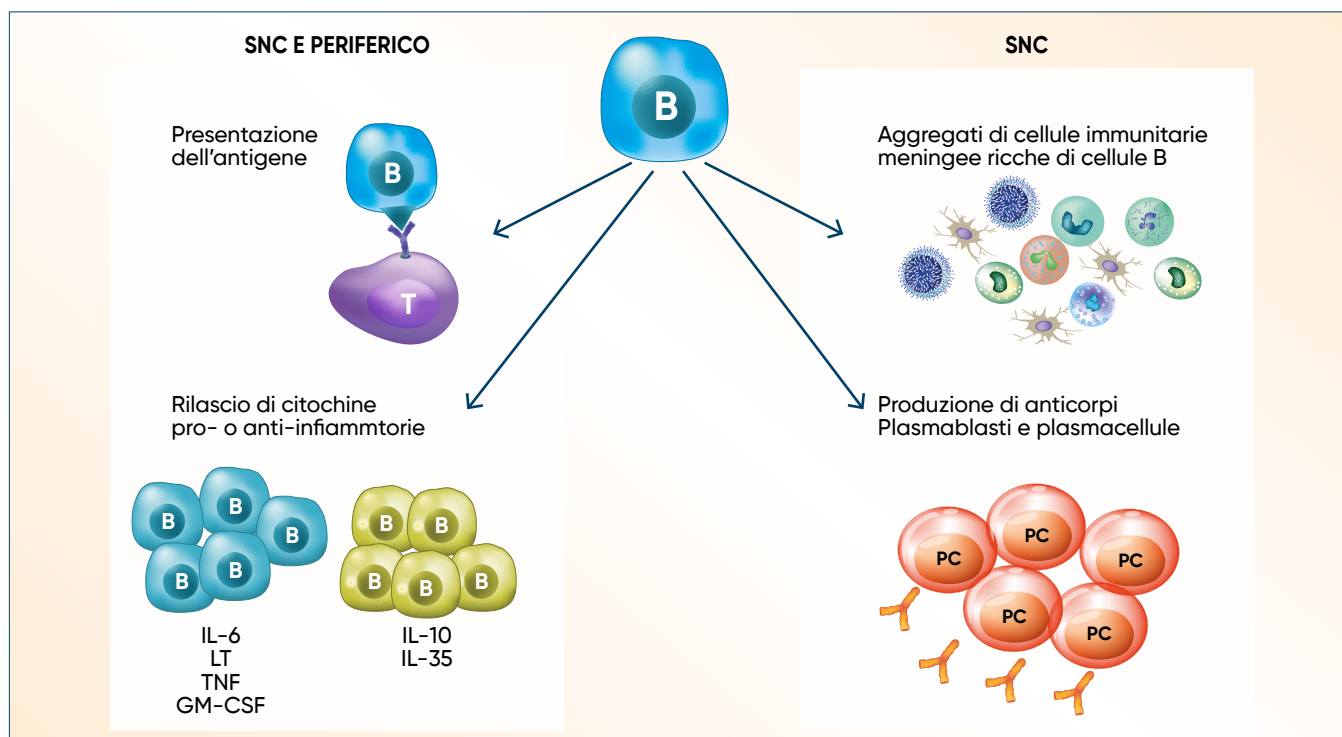


Figura 2. Funzioni delle cellule B potenzialmente rilevanti nella SM. Le cellule B possono svolgere un ruolo importante nella patogenesi della SM, come cellule presentanti l'antigene (cellule APC), in particolare nell'interazione tra linfociti B e T. Sono in grado, inoltre, di produrre vari tipi di citochine, ad azione sia pro-, sia anti-infiammatoria e nei pazienti con SM è stato descritto uno sbilanciamento di tale equilibrio, in favore di una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie. All'interno del sistema nervoso centrale l'azione delle cellule B può contribuire al quadro di infiammazione compartimentalizzata, connesso alla presenza di strutture simil-folicolari meninge. Infine, le cellule B possono differenziarsi in plasmacelle e plasmablasti, responsabili della produzione di autoanticorpi, i quali possono essere coinvolti nei meccanismi patogenetici dell'attacco agli oligodendrociti e ai neuroni.

Interazione tra EBV e altri fattori di rischio

Per quanto riguarda l'interazione tra EBV e altri fattori di rischio, alcuni studi, condotti in particolare nel nord Europa, hanno evidenziato un effetto additivo tra l'infezione da EBV e alcuni noti loci di suscettibilità genetica per la SM, di cui il più conosciuto e diffuso nella popolazione europea affetta è rappresentato da HLA-DRB1*1501. Stando ai risultati di uno studio caso-controllo svedese, condotto su oltre 2.000 persone, tale interazione sarebbe in grado di incrementare enormemente il rischio di sviluppare la patologia, rispetto alla somma dei rischi legati ai due fattori, considerati singolarmente⁽⁹⁾.

In sostanza, uno dei meccanismi con cui l'allele HLA-DRB1 influenzerebbe la suscettibilità allo sviluppo della

SM includerebbe la risposta del sistema immunitario all'infezione da EBV. Analoghi riscontri, con marcato incremento del rischio di SM, sono stati ottenuti studiando l'interazione tra obesità adolescenziale e anamnesi positiva per mononucleosi infettiva⁽¹⁰⁾. Più controverso e meritevole di ulteriori indagini risulta essere, invece, il rapporto tra anticorpi anti-EBV e livelli sierici di vitamina D, così come quello tra il virus e il fumo di sigaretta.

Aspetti controversi

Da quanto detto finora emerge, dunque, come l'infezione da EBV sia in grado di svolgere un ruolo di primaria importanza nello scatenamento della patologia. Molto più dibattuto e incerto appare invece il rapporto del virus stesso con l'attività clinico-radiologica di malattia^(11,12). I pochi studi disponi-

bili sono stati condotti su popolazioni di pazienti numericamente esigue e hanno fornito risultati contrastanti, sia per quanto riguarda la possibile riattivazione del virus parallelamente alle manifestazioni clinico-radiologiche dell'attività infiammatoria di malattia, sia per quanto concerne la possibilità di utilizzare i livelli anticorpali anti-EBV quali marcatori dell'effetto di terapie *disease-modifying*^(13,14).

Risvolti terapeutici

Il legame esistente tra EBV e sclerosi multipla ha portato ad ipotizzare un possibile effetto benefico di farmaci antivirali sull'andamento della SM e questa ipotesi è sfociata, già dalla fine degli anni '90, in alcuni *trials* clinici. Tali sperimentazioni, condotte principalmente su acyclovir e valacyclovir, non hanno però dato risultati sod-

disfacenti ⁽¹⁵⁾. Più recentemente sono stati studiati sia vaccini per EBV, sia terapie a cellule T EBV-specifiche, in particolare nei pazienti progressivi. Possibili strategie future potrebbero essere rappresentate da anticorpi monoclonali anti-EBV e terapie basate sull'utilizzo di piccoli frammenti di RNA, aventi come bersaglio alcuni geni del virus, con l'obiettivo di "downregolare" l'espressione genica e indurre apoptosi nelle cellule infettate. Si tratta, tuttavia, di ipotesi di studio, che non si sono ancora tradotte in sperimentazioni cliniche.

Conclusioni

L'EBV rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio ambientali nell'insorgenza della SM (se non addirittura il più importante). L'infezione da parte del virus sarebbe, in sostanza, un elemento necessario, ma non sufficiente per l'insorgenza della SM. Molto, tuttavia, rimane ancora da scoprire, per quanto riguarda sia il preciso meccanismo patogenetico alla base di tale interazione, sia l'eventuale coinvolgimento di EBV anche nel decorso della malattia, quale possibile bersaglio di terapie mirate a modi-

ficare il decorso della SM. Quello che appare difficile da comprendere è la scarsa attenzione ricevuta da EBV nel corso degli anni, nonostante le numerose prove a supporto di un legame stretto con la SM.

Ci auguriamo che, in considerazione del peculiare legame esistente tra il virus stesso e i linfociti B e della crescente attenzione per il ruolo dei linfociti B nella patogenesi della malattia, si possa risvegliare l'interesse di clinici e ricercatori, al fine di intensificare lo studio di questo affascinante ambito ■

Bibliografia

1. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(1):25-36.
2. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007; 61(4):288-99.
3. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(6):824-30.
4. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013;19(2):162-6.
5. Ruprecht K. Absence of Epstein-Barr virus seronegativity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Library*. 10/12/18;232073:320.
6. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004; 14(2):164-74.
7. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007;204(12):2899-912.
8. Michel L, Touil H, Pikor NB, et al. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:636.
9. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun*. 2012;13(1):14-20.
10. Hedström AK, Lima Bomfim I, Hillert J, et al. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):578-e38.
11. Farrell RA, Antony D, Wall GR, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology*. 2009; 73(1):32-8.
12. Ingram G, Bugert JJ, Loveless S, Robertson NP. Anti-EBNA-1 IgG is not a reliable marker of multiple sclerosis clinical disease activity. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1386-9.
13. Marni G, Cossu D, Cocco E, et al. EBNA-1 IgG titers in Sardinian multiple sclerosis patients and controls. *J Neuroimmunol*. 2013;264(1-2):120-2.
14. Raffel J, Dobson R, Gafson A, et al. Multiple sclerosis therapy and Epstein-Barr virus antibody titres. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(3):372-4.
15. Lycke J. Trials of antivirals in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136 Suppl 201:45-48.