

Un lobo con piel de cordero: El espectro de morbilidad debido al virus de Epstein-Barr

www.medscape.org/collection/17-covid-19-spanish

Alan Rickinson, BA, MA, PhD: Hola y bienvenido a este programa titulado “Un lobo con piel de cordero: El espectro de morbilidad debido al virus de Epstein-Barr”. Soy Alan Rickinson. Soy profesor emérito de Estudios de Cáncer de la Universidad de Birmingham, Reino Unido. Me acompañan Alberto Ascherio, profesor de Epidemiología de Harvard y Paolo Palma, jefe de Inmunología Clínica y Presidente de Pediatría de la Universidad de Roma, Tor Vergata. Bienvenidos todos.

Estamos aquí para hablar sobre el virus de Epstein-Barr, un lobo con piel de cordero. Y lo presento con una micrografía electrónica, que es del tipo que Tony Epstein e Yvonne Barr tomaron en 1964, cuando estaban estudiando células cultivadas a partir de un tumor africano bastante extraño y poco conocido, llamado linfoma de Burkitt. Resultó ser prácticamente desconocido en Occidente, pero era el cáncer más común de la infancia en África ecuatorial. Cuando esto se publicó en 1964, muchas personas pensaron que la presencia de un virus en las células cultivadas era simplemente un artificio, y todo el asunto podría ser enviado al basurero de la historia. Ahora sabemos, 58 años después, que este es un virus que no sólo desempeña un papel en el linfoma de Burkitt endémico, sino que está relacionado con un rango inusualmente grande de tumores humanos diferentes, y también con un número creciente de enfermedades no malignas. Entonces, estamos aquí para contarles esa historia de su comportamiento biológico y su asociación con enfermedades.

Así que, estoy hablando ahora, en primer lugar, de los virus del herpes humano. En total, portamos 8 virus. Se dividen en virus del herpes alfa, beta y gamma, en gran parte sobre la base del tipo de células que infectan y sus niveles de relación genómica. Se conoce el virus del herpes simple como un virus alfa característico. El citomegalovirus es un virus beta típico y el virus de Epstein-Barr es el prototipo del virus del herpes gamma. Lo más importante es que estos microorganismos en gran medida no producen síntomas. Y ello se debe a que han establecido un fino equilibrio de hospedador y virus con nuestra especie, que es el resultado de millones de años de coevolución.

Así que el VEB, como todos los virus del herpes, tiene un comportamiento biológico característico. La infección primaria ocurre generalmente a una edad temprana. Puede o no ocasionar síntomas. Alberto les hablará brevemente sobre las características epidemiológicas de la infección temprana, y Paolo hablará sobre la mononucleosis infecciosa, resultado de algunas infecciones tardías, particularmente en Occidente. Durante la infección primaria, el virus se replica permisivamente en una célula, lo que produce nuevas partículas de virus infecciosos. Y luego eso pasa a una infección no productiva latente de un segundo sitio celular, un tipo de célula diferente, en el cual el virus se mantiene latente por completo. Y el virus se transporta en esas células como un reservorio de persistencia de por vida, no reconocido por la respuesta del sistema inmunitario. Y finalmente, puede obtener la reactivación de ese reservorio latente, que puede volver a sembrar la infección lítica en un tipo de célula permisiva, y la persona se vuelve infecciosa nuevamente y puede transmitir el virus a un huésped sin exposición previa. Por lo tanto, el virus en sí persiste de manera muy eficiente en la población.

Ahora veamos esto en el contexto específico del VEB. Aquí, tenemos una infección primaria que viene por vía oral, a través de la transmisión oral. Y el virus infecta a los linfocitos B y las células epiteliales, y se replica en esas células epiteliales. Y aquí, se ve una sección transversal a través del epitelio oral, en realidad el epitelio de la lengua de un paciente anciano con una lesión llamada leucoplasia vellosa oral, en la que el virus aquí, que se muestra en negro como el número de genomas virales detectados, se puede ver que se replica en las capas diferenciadoras externas de este epitelio, y arroja nuevos virus, partículas infecciosas en la garganta.

Entonces, a partir de esa infección primaria, el virus intenta establecer la latencia en el sistema de linfocitos B. Y lo hace mediante un proceso único de 2 pasos, que implica, en primer lugar, una infección transformadora del crecimiento de los linfocitos B. El virus tiene 8 genes codificantes de virus únicos, que codifican los antígenos latentes, que colectivamente impulsan a estos linfocitos B al crecimiento. Y se obtiene este crecimiento transitorio aquí. Pueden ver esto con un marcador en el sombreado oscuro, que representa las células infectadas latentemente que proliferan en este caso. Y a partir de esa región proliferativa inicial, evoluciona y establece de una manera que aún no se comprende completamente, un grupo de linfocitos B con infección latente, linfocitos B de memoria, que continúan recirculando alrededor del cuerpo de por vida. Y en esas células, la expresión del antígeno se suprime completamente del virus, y las células son invisibles para la respuesta inmunitaria; ocasionalmente se reactivarán, como he mostrado antes, para establecer un nuevo periodo de infección del hospedador infectado a largo plazo. Y volverán a la excreción transitoria del virus infeccioso.

Así pues, este es el patrón a través del cual el virus establece y mantiene la latencia, pero no sucede en un vacío inmunitario, por supuesto. Sucede frente a una respuesta del anfitrión. Y aquí, estoy mostrando la respuesta mediada por los linfocitos T, que sabemos que surge para tratar de controlar la infección lítica y la infección latente en la infección aguda primaria, y también continúa

controlando de por vida la infección persistente. Y así, este es el escenario que representa el verdadero equilibrio de hospedador y virus.

Hablaremos más adelante sobre la capacidad de quizás algunas de esas células T para atacar tumores que dan positivo para el VEB de una manera terapéutica. Y hablaremos de la respuesta de anticuerpos, de la cual no he hablado, pero que sucede al mismo tiempo. Paolo hablará de ello y, en particular, de aspectos de la respuesta de anticuerpos, la respuesta de anticuerpos neutralizantes, que podría ser capaz de prevenir esa infección primaria inicial. Ese es un breve vistazo de los aspectos biológicos. Voy a pedirle a Alberto que venga ahora y nos hable sobre los patrones epidemiológicos de la infección temprana en diferentes sociedades, y sus consecuencias para la infección tardía. Le doy la palabra, Alberto.

Alberto Ascherio, DPH, MD: Gracias, Alan. Sí, el VEB es un virus muy común. De hecho, prácticamente todos, o sea la mayoría de los adultos, tienen el virus en su cuerpo. Pero una característica interesante es que la edad a la que se contrae la infección varía en todo el mundo. Y hay una fuerte conexión con el nivel de desarrollo socioeconómico e industrialización. Si nos fijamos en los países en desarrollo, a la edad de 4 y 6 años, prácticamente todos los niños ya están infectados. Mientras que en Europa y Estados Unidos, está más alrededor de 40%, 50%. Esto es importante, porque por razones desconocidas, no comprendidas por completo, la consecuencia de la infección depende de la edad. La mononucleosis infecciosa, de la que se hablará más en un momento, la manifestación clínica de la infección primaria por VEB, es muy infrecuente en niños pequeños, en los que la infección es asintomática. Mientras que la infección en adolescentes y adultos jóvenes resulta en aproximadamente 50% de los casos de enfermedad sintomática.

Incluso dentro de Estados Unidos, hay un gradiente. Se puede ver aquí la prevalencia de la infección por VEB a diferentes edades, en diferentes grupos étnicos. En blancos y no hispanoamericanos, 50% de los niños de entre 6 y 8 años siguen siendo VEB negativos, mientras que la proporción de niños infectados ya es de 80% en negros, no hispanoamericanos y en estadounidenses de origen mexicano. Y en todos los grupos raciales, la prevalencia de la infección aumenta rápidamente con la edad. Y entre los 18 y los 19 años, se observa que 83% de los blancos están infectados, en comparación con más de 90% de los negros e hispanoamericanos.

Dr. Rickinson: Gracias, Alberto. Ahora le damos la palabra a Paolo, que hablará sobre la mononucleosis, los síntomas y la evolución de la enfermedad, en todas sus manifestaciones. ¿Paolo?

Paolo Palma, MD, PhD: Gracias, Alan, por la linda presentación. Mononucleosis infecciosa es el nombre acuñado por Sprunt y Evans en 1920 para una enfermedad infecciosa aguda que consiste en fiebre, adenomegalias cervicales, faringitis y una expansión típica considerable de linfocitos en sangre periférica. Esta enfermedad, en realidad, como puede verse en esta caricatura, puede afectar a varios órganos diferentes y producir esplenomegalia, náuseas, dolor, así como fiebre alta sistémica, escalofríos, dolor, astenia y anorexia.

En algunos casos, la mononucleosis infecciosa en realidad puede conducir a complicaciones potenciales. Estas complicaciones ocurren en menos de 1% de las personas y se informan y enumeran aquí en las diapositivas. Y van desde nefritis intersticial aguda, parálisis del nervio craneal, encefalitis y anemia hemolítica hasta meningitis y muchas otras enfermedades. Estas complicaciones suelen darse en aquellos pacientes que presentan un contexto genético, confirmando susceptibilidad a la infección por el VEB. Esas afecciones, que se tratarán más tarde, en realidad son la causa de la mayoría de los casos graves. Pero a veces también la mononucleosis infecciosa debe diferenciarse de diversas enfermedades diferentes que pueden ocurrir originalmente y producen algunos, digamos, síntomas superpuestos que deben distinguirse. La infección por el VIH es una de las afecciones que debe tenerse en cuenta en adolescentes que presentan fiebre alta, adenomegalia cervical y faringitis. Y por lo general, también, esta afección debe diferenciarse de la infección por citomegalovirus, así como de faringitis estreptocócica, toxoplasmosis u otra faringitis viral. Un hallazgo clave importante son los anticuerpos para diferenciar entre estas afecciones y otras infecciones virales, además, tiene vital importancia evaluar el hemograma en estos pacientes; también, la adenomegalia para comprender la gravedad de la enfermedad y también cómo tratar mejor al paciente.

En esta caricatura se muestra el algoritmo para identificar fácilmente a sus pacientes y tratar de comprender a aquellos que se presentan con una enfermedad benigna en comparación con aquellos que necesitan más investigación. Y por lo general, las pruebas de anticuerpos son uno de los enfoques claves para comprender fácilmente la etapa de la enfermedad de nuestros pacientes. Las enfermedades dan lugar a una serie de anticuerpos heterófilos, y esto es en realidad el resultado de una gran estimulación que el VEB es capaz de inducir en el compartimento de la célula. Pero al mismo tiempo, es posible reconocer una serie de anticuerpos dirigidos hacia la cápside del virus, como se ve aquí. Y por lo general, la IgM está presente durante la fase aguda de la infección, y en la fase posterior de la infección, como informaron aquí, incluso se puede detectar fácilmente la presencia de anti-EBNA, esos anticuerpos dirigidos hacia un componente nuclear del virus. Al observar las pruebas serológicas, es posible comprender la capacidad de las personas para generar respuestas inmunitarias específicas contra el VEB. Y a veces, la falta de un anticuerpo específico contra el VEB en realidad refleja la incapacidad de una persona para generar una respuesta inmunitaria específica y puede considerarse un marcador potencial de un defecto inmunitario primario. Cuando nos identificamos a nuestros pacientes con VEB con pruebas específicas, deben

tener en cuenta que la PCR es más sensible en pacientes más jóvenes que en los que son mayores.

Como mencionó Alan, la inmunidad al VEB es impulsada particularmente por la CD8. La CD8 es fundamental para controlar el virus. Y hay una serie de afecciones diferentes, que están relacionadas con la incapacidad de los individuos para generar respuestas específicas de CD8 contra el VEB, que en realidad están vinculadas a todas las afecciones que cursan con linfocitosis hemofagocítica (HLH), como la inmunodeficiencia primaria C o están relacionadas con la incapacidad de controlar la expansión policlonal de los linfocitos B inducida por el VEB, que en realidad produce los trastornos linfoproliferativos de linfocitos B y linfomas.

Entre estas afecciones, solo quiero alinear aquí, está la llamada infección crónica activa por VEB, que es una afección relacionada con una serie de factores diferentes, principalmente presentes en una región determinada del mundo, generalmente en el este de Asia, así como en América Latina, lo que indica una disposición genética para la patogénesis, pero hay una serie de factores diferentes que se han tenido en cuenta para estas afecciones, como todos los factores genéticos, o factores ambientales, la exposición general a mosquitos y UV. Y en realidad, esto es algo que es muy interesante para los investigadores, ya que nos permite comprender mejor por qué determinadas personas tienen una susceptibilidad importante a esta infección, en la que no pueden controlar el VEB, y por qué el VEB realmente puede dar lugar a trastornos linfoproliferativos muy graves, pero también se presenta con activación crónica del VEB, hepatitis, fiebre crónica. Y como mencionaba antes, por lo general hay una serie de genes que parecen estar relacionados con esta enfermedad. Y en realidad, creemos que jugarán un papel crítico en el futuro, con el fin de lograr que esta infección se convierta en más benigna.

Por supuesto, estos pacientes aquí, merecen un enfoque personalizado. Y esta caricatura muestra un buen algoritmo de cómo abordar a estos pacientes. No tenemos tiempo para entrar en los detalles de esto, pero una vez más, hay que tener en cuenta que entre los pacientes con VEB, a pesar de ser una infección benigna, hay algunos de ellos que presentarán una enfermedad grave relacionada con el VEB. Y a estos pacientes se les debe reconocer e identificar en fase temprana para evitar complicaciones más graves.

Dr. Rickinson: Gracias, Paolo. Ahora pasamos a la siguiente sección donde veremos, después de haber analizado la mononucleosis infecciosa y sus secuelas, y sus complicaciones cuando el virus entra en un tipo de célula inusual, los tumores asociados al VEB. Y comencemos con la enfermedad linfoproliferativa (LPD) que se originan en los linfocitos B, originalmente conocida como linfoma postrasplante, porque surgió en pacientes postrasplante que estaban bajo supresión inmunitaria intensa. Y es básicamente el VEB que impulsa la proliferación, que se observó en las amígdalas de un paciente con mononucleosis infecciosa allí en lesiones, que pueden avanzar y volverse mortales. Y esencialmente, 100% de estos casos de enfermedad linfoproliferativa, ya sea en pacientes inmunodeficientes o en un entorno inmunodeficiente primario, tendrán infección por el VEB y tendrán el virus en cada célula.

Ya he descrito cómo el linfoma de Burkitt, otro tumor derivado de linfocitos B, y esencialmente todas las formas endémicas de Burkitt, la forma de alta incidencia de linfomas de Burkitt en África ecuatorial, están relacionadas con la infección por VEB. También hay un linfoma de Burkitt esporádico mucho más raro, nuevamente visto en pacientes pediátricos, principalmente, en todo el mundo y en Occidente; es muy bajo, pero alrededor de 10% de esos casos muy poco frecuentes conllevan infección por VEB. Los restantes no están relacionados con la infección por VEB. Por lo tanto, hay 2 formas de malignidad. En una de ellas interviene el VEB.

Del mismo modo, en el linfoma de Hodgkin, hay 2 formas de llegar al fenotipo maligno final, pero en 35%, aproximadamente, de los casos en Europa y en más de 60% de los casos en África, por ejemplo, observamos el VEB presente en cada célula maligna. La diferencia entre los porcentajes aquí refleja los principales tipos, subtipos, de Hodgkin que se observan en las 2 ubicaciones geográficas en Europa, el esclerosante nodular es probablemente el subtipo dominante numéricamente, y una proporción relativamente pequeña de tumores esclerosantes nodulares están relacionados con infección por VEB. Mientras que en África, el subtipo dominante es la celularidad mixta, y proporciones muy altas de tumores de celularidad mixta portan el virus. Pero estos son 3 linfomas de linfocitos B. Hay otros que son más raros, pero estoy tratando de simplificarlo para ustedes, que están relacionados con el virus.

Luego tenemos algo que originalmente se llamaba linfoma nasal de células T-NK porque surgió realmente en la cavidad nasal cuando se describió por primera vez y se demostró que estaba relacionado con la infección por VEB. Pero, por supuesto, como Paolo ha indicado, estos pueden aparecer en varias áreas del cuerpo y en diversas situaciones y clasificarse con varios términos, pero esencialmente todos son consecuencias de la entrada anómala del VEB en los linajes de linfocitos T y NK. Y cuando se observan estos tumores en todo el mundo, particularmente comunes en el sudeste asiático, en realidad, todos están relacionados con la infección por VEB en cada célula tumoral. Entonces, el primer ejemplo de un tumor que surge, porque el virus se está metiendo en el linaje equivocado, pero aquí hay 2 más. El carcinoma nasofaríngeo es un tumor, una forma indiferenciada, que tiene gran prevalencia en el sudeste asiático, sobre todo en personas cantonesas, y en la forma indiferenciada de este tumor, 100% de todos los casos en todo el mundo, incluidos los casos raros en Occidente, están relacionados con la infección por VEB. El cáncer gástrico es, por supuesto, un gran problema en todo el mundo. Su incidencia realmente no varía mucho con la geografía, pero en todas partes se ha observado que alrededor de 10% de los carcinomas gástricos se relacionan con la infección por VEB. Y ese es un conjunto epigenéticamente distinto de tumores, que, cuando se analiza el epigenoma, se encontrará que esta forma asociada al VEB es un subconjunto geográficamente distinto de carcinomas gástricos. Una vez más, el VEB está presente en cada célula tumoral.

Entonces, esto es lo que puede suceder cuando el virus accede al tipo incorrecto de epitelio. Curiosamente, el epitelio oral, que es el objetivo natural de la infección, nunca se relaciona con un carcinoma que da positivo para el VEB. Los carcinomas orales dan negativo para el VEB. Si nos fijamos en los principales tumores relacionados con el VEB ahora, y solo se observa el número de casos en todo el mundo, según se ve en esta revisión, es alrededor de 200.000 nuevos casos en todo el mundo cada año. Así que eso les da una idea general de la carga global de estos tumores y lo que significa para nosotros en términos de motivación para la vacunación, a la posibilidad de prevenirlos.

Ahora quiero pasar a lo siguiente. ¿Qué hace el VEB en cada tumor? De manera muy simple, en la enfermedad linfoproliferativa en pacientes inmunodeficientes, el VEB es necesario y suficiente para se forme la neoplasia. Y lo que se observa en esos tumores son 8 proteínas virales, 6 antígenos nucleares, EBNA 1 a 6, y 2 proteínas de membrana, LMP 1 y 2. Y lo que sucede es que el virus transforma las células B, y si no hay una buena respuesta de las células T CD8, el tumor crece y es mortal. Observen los otros tumores y la imagen es completamente diferente. Se obtiene un subconjunto de proteínas latentes, incluida siempre la muy conocida proteína EBNA1, que es la proteína de mantenimiento del genoma. Y entonces, lo que esto nos dice es que el VEB no es el principal estímulo de crecimiento para estos tumores. Está llegando y complementando otros cambios genéticos celulares, lo que lleva a una malignidad general, y exactamente qué genes hacen qué cosa y cuáles son esos efectos, siguen siendo objetos de una intensa investigación. Así que ahora que he hablado de los tumores, voy a darle la palabra a Alberto, que ha dirigido un reciente conjunto de fascinantes experimentos, en los cuales ha analizado la asociación entre el VEB y la esclerosis múltiple (EM), algo que por algún tiempo se había sospechado pero que ahora se ha establecido firmemente gracias al trabajo de Alberto.

Dr. Ascherio: Gracias, Alan. Sí. Esta es realmente una historia fascinante. Se ha sospechado que el VEB está relacionado con la autoinmunidad debido a lo que se escuchó sobre esta infección continua de linfocitos B que son un componente clave del sistema inmunitario. Y particularmente se ha encontrado que la mononucleosis infecciosa tiene características epidemiológicas muy similares a las de la EM, y esta observación se remonta a la década de 1980. Por lo tanto, ambas enfermedades son muy raras en los países en desarrollo y mostraron, en ese momento, correlaciones socioeconómicas similares. Una hipótesis común es la llamada hipótesis de la higiene, según la cual, una falta de exposición a la infección infantil en las naciones industrializadas, debido a la alta higiene, prepararía al sistema inmunitario hacia respuestas más proinflamatorias y aumentaría el riesgo de enfermedades autoinmunitarias, incluida la EM. Pero si eso fuera cierto, se esperaría que esas personas que escaparían de la infección por VEB y darían negativo al VEB debido a la alta higiene en su crianza, deberían tener un alto riesgo de EM. Y hace ya más de 20 años, se observó que estas personas parecían tener un riesgo muy bajo de EM. Era una especie de paradoja.

Como puede ver en esta diapositiva aquí, si se toma como referencia las personas con infección por VEB, pero que no tienen antecedentes de mononucleosis, la barra verde, las personas dieron negativo para VEB y el riesgo de EM es extremadamente bajo. Y aquellos con antecedentes de mononucleosis tienen un alto riesgo de EM. Y estos últimos 2 grupos provienen de la misma alta exposición a la higiene. ¿Cómo se explica que al pasar de tener negatividad para VEB a dar positivo para el VEB con antecedentes de mononucleosis, su riesgo parece aumentar 40 veces?

Esta diapositiva que observan es una compilación de varios estudios, y la mayoría de los estudios fueron investigaciones retrospectivas con numerosas limitaciones. El hecho de que los individuos sin infección por VEB estén en bajo riesgo de EM fue realmente una hipótesis, porque estas personas que sufrían de EM provienen de un estudio de personas con EM por muchos años, a veces décadas. Entonces, una explicación fue que tener EM en realidad los predispondría a infectarse con VEB. Así pues, lo que necesitábamos era un estudio para ver si esto es cierto o no. Necesitábamos un estudio para observar la secuencia temporal. De modo que, ¿podríamos realmente predecir que las personas que no estaban infectadas con VEB no desarrollarán EM a menos que primero se infecten? Así que este fue el desafío, y debido a que el VEB es tan común, se necesita una gran población para encontrar los cientos de miles de adultos jóvenes sin infección por VEB que deben ser objeto de un seguimiento longitudinal para observar la relación temporal entre la infección por VEB y la aparición de la esclerosis múltiple.

Y pudimos hacer este estudio gracias al recurso único que es el Repositorio de Suero del Departamento de Defensa. Este repositorio contiene una muestra de suero de más de 10 millones de adultos jóvenes a los que se efectúa un seguimiento prospectivo con la prueba del VIH cada 2 años. Así, básicamente dieron una muestra de sangre, y los exámenes restantes se mantuvieron en el repositorio y se utilizaron aquí para investigar la relación entre el VEB y el inicio de la EM. Entonces, como se ve a la izquierda, al inicio 6,8% de las personas no estaban infectadas por el VEB. Una proporción relativamente pequeña, pero en una población de 10 millones, esto representa 100.000 individuos. Y seguimos el inicio de la EM en esta población, y documentamos 801 casos. Como se ve aquí, 766 al inicio, en personas que ya daban positivo para el VEB al inicio, y 34 ocurrieron en personas que daban negativo para el VEB negativos. Pero solo 1 de estos casos ocurrió en un individuo que no se infectó antes de la aparición de la EM. Por consiguiente, como se sospecha en esta población joven de personas sin infección por el VEB, la tasa de seroconversión fue bastante común, y durante el seguimiento, 50% de ellos se volvieron seropositivos para el VEB. Y la EM estaba relacionada con la seroconversión.

Entonces, según se muestra la distribución de la edad aquí, se ve que el pico de edad en el reclutamiento en el ejército que proporcionó esta población es de alrededor de 17 a 18 años de edad. Y la aparición de la EM se documentó durante el seguimiento de

más de 10 años. Cuando se observa esto, en términos del riesgo de EM, si se considera como referencia a las personas que dieron negativo para el VEB y se mantuvieron así durante el estudio, en aquellas que experimentaron seroconversión el riesgo de EM fue 32 veces mayor que en las que se mantuvieron sin infección por el VEB. Y aquellas que ya tenían la infección por el VEB al inicio del estudio, tenían un riesgo que era 26 veces mayor. En un estudio como este, es esencial tener controles rigurosos, por lo que utilizamos la transmisión del CMV como control porque el CMV se transmite por la saliva de una manera similar al VEB. Como se ve a la derecha, no hay aumento del volumen asociado con la seroconversión del CMV. Y en todo caso, aquellas personas con infección por el CMV al inicio del estudio tenían un riesgo ligeramente menor de presentar EM, una observación que se ha informado antes.

Ahora, la EM tiene una fase prodrómica. Así, cuando se tienen los primeros síntomas neurológicos, ese no es el verdadero comienzo de la enfermedad, porque la enfermedad puede ocurrir de manera asintomática. Un paciente puede tener recidivas de la degeneración neuronal sin ser consciente de eso. Por esa razón, complementamos el estudio con una investigación de un biomarcador sérico llamado neurofilamento sérico. La concentración de esta proteína en la sangre refleja el comienzo del proceso degenerativo neural que conduce a la EM. Lo que queríamos documentar es si la infección por VEB no solo precede al inicio de los síntomas, sino que precede al inicio del proceso patológico. Se muestra aquí a la izquierda. El primer punto verde en 0% representa el nivel de neurofilamento sérico al momento inicial del reclutamiento. El segundo punto representa el nivel de neurofilamento en el momento de la primera muestra que dio positivo para el VEB, y el tercero después de la infección por el VEB. Por lo tanto, esta es la segunda muestra que dio positivo para el VEB. Como se ve a la izquierda, la persona con EM, estos están dentro de la variación del neurofilamento sérico de la persona. No se obtiene ninguna elevación en el neurofilamento sérico hasta después de la infección por VEB, lo que proporciona evidencia convincente de que el VEB precede no solo al inicio clínico de la EM, sino también al primer signo de que hay un proceso patológico que ocurre dentro del SNC. Como se ve a la derecha, las personas que no se enfermaron de EM no experimentaron ningún aumento en el neurofilamento después de la infección por VEB. Por lo tanto, esto está realmente asociado con un marcador de riesgo de EM y de degeneración estrecha del axón.

Así pues, finalmente, observamos las respuestas de anticuerpo contra todos los viriones humanos, porque queríamos evaluar si estas asociaciones con el VEB eran específicas, o si había una desregulación inmunitaria general en la EM que podría predisponer más globalmente a la infección viral. Hicimos esto en 30 personas con EM y 30 controles medidos de cerca, observando la muestra de suero antes y después del inicio de los síntomas. Como se ve a la izquierda en la muestra previa al inicio, prácticamente todos los péptidos que se enriquecieron significativamente en los casos de EM en comparación con sus controles emparejados son péptidos de VEB. Y lo mismo fue cierto en la muestra posterior al inicio. Yo mismo me sorprendí bastante con este hallazgo porque con esta técnica se analizan las respuestas de anticuerpos a más de 100.000 péptidos. Por lo tanto, esperaba mucho ruido y positivos falsos. Pero la realidad es que la señal para el VEB es tan fuerte que básicamente abruma cualquier ruido, cualquier reacción de falsa positividad que pueda tener una persona para otros anticuerpos.

Por lo tanto, en definitiva, concluimos que la infección por el VEB es la principal causa de EM. Lo que significa que si se puede prevenir la infección, se evitarían prácticamente todos los casos de EM. No hay una explicación alternativa real y plausible para el resultado que hemos encontrado en este tiempo.

Dr. Palma: Por el momento, realmente no tenemos un antirretroviral eficaz contra el VEB. Tenemos una serie de estrategias inmunoterapéuticas para la mayoría de los casos graves, así como pacientes con trasplante de médula ósea. Pero realmente necesitamos una vacuna profiláctica para reducir la morbimortalidad relacionada con la infección por el VEB y sus enfermedades relacionadas.

Dr. Rickinson: Por lo tanto, la reciente emoción por el vínculo entre la infección por VEB y la EM, más la carga global de tumores que están relacionados con la EM, más los problemas potenciales de la mononucleosis infecciosa, significa que si pudiéramos prevenir la infección viral por completo, esencialmente podríamos eliminar o tenemos el potencial de eliminar esas enfermedades. Y este es un momento muy emocionante para aquellos que están interesados en desarrollar vacunas profilácticas. Muchos de los primeros intentos en esta diapositiva, se puede ver, se dirigieron a bloquear la unión del virus a los linfocitos B, que involucra 2 proteínas en la envoltura viral llamadas gp350 y gp42, que son importantes para la unión inicial a los linfocitos B. Una vez que se une, el virus utiliza otro complejo, gHgL, para ingresar a la célula. Alternativamente, la entrada en las células epiteliales no involucra gp350 o gp42, sino que involucra gHgL en sí. Y así, el plan en las estrategias de vacunación ahora es aumentar los anticuerpos contra ambos complejos para que podamos bloquear tanto la entrada en las células epiteliales como en los linfocitos B. Y muchos de los intentos más recientes ahora se centran en el uso de la tecnología de ARNm o en la presentación de estas proteínas en portadores particulares, que eran altamente inmunogénicos.

Ambos están entrando en ensayos clínicos ahora, y esperamos con gran anticipación responder a la primera pregunta. ¿Podremos alguna vez lograr la inmunidad estéril? ¿Podemos bloquear completamente las nuevas infecciones con VEB que ingresan a través de la saliva, o tenemos que vivir con la posibilidad de que una carga de virus reducida ingrese y establezca la latencia? La profilaxis perfecta sería prevenir la infección, como con las vacunas contra el virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino, pero el VEB es un

virus del herpes mucho más complicado. Y así, lograr la inmunidad estéril es pedir mucho, pero es algo en lo que estamos avanzando ahora.

Existen varias otras estrategias terapéuticas de vacuna contra el VEB contra tumores establecidos, que implican tratar de obtener la respuesta inmunitaria para atacar el tumor en virtud de su expresión de proteínas víricas específicas. Y estos, de nuevo, son experimentos y ensayos, que todavía están en curso, y esperamos resultados. Pero hasta ahora, todavía se requiere mucho trabajo para superar los mecanismos naturales de evasión, que son aprovechados por las células tumorales para evitar el reconocimiento por los linfocitos T. Así pues, también hay muchos obstáculos que superar en ese contexto.

Solo estoy eligiendo aquí algunos rumbos futuros, que reiteran algunas de las cosas de las que ya hemos hablado. Obviamente, el desarrollo y las pruebas de vacunas profilácticas contra el VEB, ¿se puede lograr la inmunidad estéril? Acabo de hablar de eso. Debo decir que existen pruebas de ADN plasmático del VEB, es decir, biopsias líquidas para el diagnóstico precoz de tumores, que se han desarrollado en el contexto del carcinoma nasofaríngeo, que pueden traducirse en otros tumores asociados al VEB. Solo necesitamos implementarlos clínicamente a gran escala con ensayos bien establecidos. Existen otros análisis de detección, llamados ensayos de detección de EBER, que buscan marcadores de ARN de infección viral a través de los cuales se puede detectar en pacientes con VEB activo crónico, ya sea que el virus esté en células B, células T o células NK. Saber eso es absolutamente decisivo para el diagnóstico y para el tratamiento posterior de estos casos raros y crónicos de VEB activo. También debemos enfatizar que aquí hay muchos esfuerzos de investigación aún en curso en que se analizan los antígenos latentes del VEB operativos en los tumores como objetivos para los tratamientos farmacológicos o inmunitarios. EBNA1 es particularmente interesante aquí porque es la proteína que mantiene el genoma del virus en la célula. También tiene otras funciones. ¿Podemos bloquear la interacción entre el EBNA1 y el ADN celular y, por lo tanto, desenredar el EBNA1 de su papel como mantenimiento del genoma y, en teoría, hacer que el genoma viral se pierda de la célula tumoral? Y, por último, para seguir con lo que mencionó Alberto. Realmente necesitamos comprender el papel que desempeña el VEB en la esclerosis múltiple. Una teoría difundida es que es la respuesta de anticuerpos anti-EBNA1, pero ¿es esa la historia completa?

Finalmente, la conclusión es, creo, que el VEB es un lobo infinitamente sorprendente con piel de cordero. Domar al lobo es posible, pero se necesitará un gran esfuerzo de colaboración entre ustedes, el ámbito clínico y los investigadores en el laboratorio. Así que, por favor, piénsenlo. Ustedes pueden ayudar. Finalmente. Me gustaría agradecer a Alberto y Paolo por todas sus contribuciones a este programa. Espero que lo hayan disfrutado. Ciertamente aprecio su ayuda. Gracias por su atención.

Esta es una transcripción literal y no ha sido editada.

Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Formación médica continua (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/977205

Para preguntas relacionadas con el contenido de la presente actividad, comuníquese con el proveedor de esta actividad educativa a CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de WebMD Global, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional sanitario calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC

