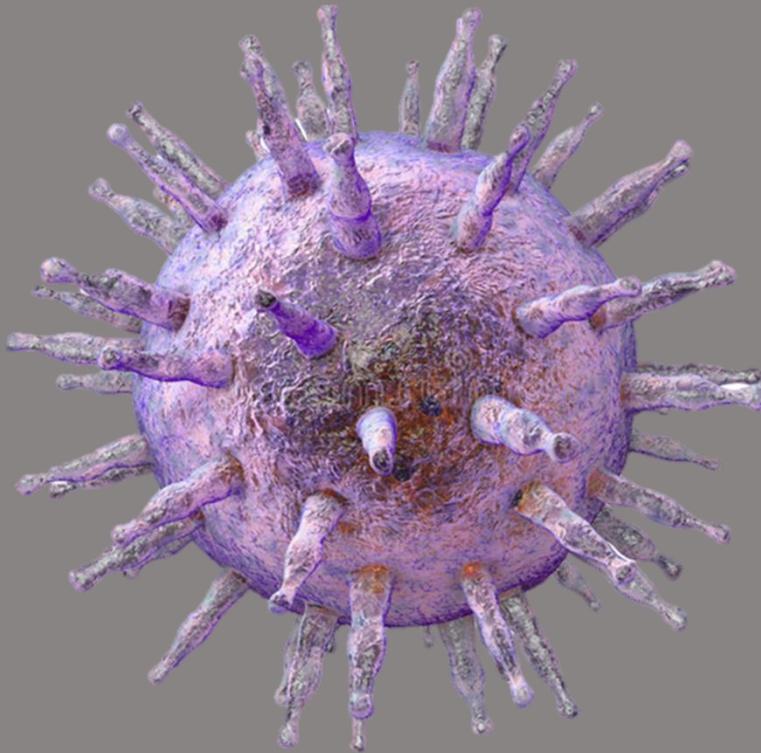


TRABAJO FIN DE GRADO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



RELACIÓN DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR
CON DISTINTAS ENFERMEDADES

AGUSTINA GALÁN SÁNCHEZ





TRABAJO FIN DE GRADO

RELACIÓN DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR CON DISTINTAS ENFERMEDADES

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Autora: Agustina Galán Sánchez

Tipología: Revisión bibliográfica

Tutoras: Cristina Sánchez-Porro Álvarez y Ana Durán Viseras

Departamento: Microbiología y Parasitología

Área: Microbiología

Sevilla, Junio 2023

Faculta de Farmacia

RESUMEN

El virus de Epstein Barr (VEB), también conocido como herpesvirus humano tipo 4, es el microorganismo responsable de la mononucleosis infecciosa (MI). Aproximadamente más del 90% de la población mundial está infectada por VEB, siendo los niños y los adolescentes los grupos más vulnerables. Se propaga principalmente por contacto directo con la saliva por lo que la infección es conocida comúnmente como la “enfermedad del beso”.

Tras la primoinfección, el virus permanece latente de por vida en los linfocitos B memoria expresando distintos tipos de proteínas latentes: antígenos nucleares de VEB (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, 3B, 3C y LP); proteínas de membrana latentes (LMP1, 2A, 2B); ARN codificado por VEB (EBER1 y EBER2) y microARN (BARF1, BARF0 y BART). La expresión de dichas proteínas virales se relaciona con el desarrollo de diferentes patologías asociadas a VEB.

El VEB se descubrió por primera vez hace ya casi 60 años y se considera el primer virus identificado vinculado con tumores humanos entre los que se encuentran el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, cáncer gástrico o cáncer de mama. También se han reportado casos de manifestaciones oculares relacionadas con la infección por VEB y recientemente se ha observado la implicación del virus con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como son la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso sistémico.

El VEB es un virus muy ubicuo implicado en multitud de patologías siendo la vacunación la mejor estrategia para prevenir la infección y posibles complicaciones. Sin embargo, actualmente no existe ninguna vacuna autorizada, aunque las investigaciones están más próximas de desarrollar una vacuna segura y eficaz.

PALABRAS CLAVES: Epstein Barr, Burkitt, necrosis retiniana, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico.

ABREVIATURAS

BRC	Receptor de células B.
CG	Centro germinal.
cHL	Linfoma de Hodgkin clásico.
CIS	Síndrome clínico aislado.
CM	Cáncer de mama.
DM1	Diabetes mellitus tipo 1.
eBL	Linfoma de Burkitt endémico.
EBNA	Antígenos nucleares del virus de Epstein Barr.
EBVaGC	Cáncer gástrico asociado a virus de Epstein Barr.
EM	Esclerosis múltiple.
EMPP	Esclerosis múltiple primaria progresiva.
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente.
EM/SFC	Síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica.
EMSP	Esclerosis múltiple secundaria progresiva.
EMT	Transición epitelial-mesenquimal.
ICVEB	Infección crónica activa por VEB.
LB	Linfoma de Burkitt.
LES	Lupus eritematoso sistémico.
LH	Linfoma de Hodgkin.
LMP	Proteínas de membrana latentes.
MI	Mononucleosis infecciosa.
NLPHL	Linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares.
NPC	Carcinoma nasofaríngeo indiferenciado.
NRA	Necrosis retiniana aguda.
PTLD	Trastorno linfoproliferativo post-transplante.
sBL	Linfoma de Burkitt esporádico.
SHM	Hipermutación somática.
SS	Síndrome de Sjögren.
VCA	Antígeno de la cápside viral.
VEB	Virus de Epstein Barr.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	- 4 -
1.1 <i>¿Qué son los virus?</i>	- 4 -
1.2 <i>Virus de Epstein Barr</i>	- 6 -
1.3 <i>Historia del Virus de Epstein Barr</i>	- 8 -
1.4 <i>Transmisión</i>	- 9 -
1.5 <i>Cuadro clínico</i>	- 10 -
1.6 <i>Diagnóstico</i>	- 11 -
1.7 <i>Tratamiento y prevención</i>	- 13 -
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	- 13 -
3. METODOLOGÍA.....	- 14 -
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	- 14 -
4.1 <i>Virus de Epstein Barr y su relación con distintos tumores humanos</i>	- 14 -
4.1.1 Linfoma de Burkitt	- 14 -
4.1.2 Linfoma de Hodgkin.....	- 16 -
4.1.3 Carcinoma nasofaríngeo.....	- 19 -
4.1.4 Cáncer gástrico.....	- 20 -
4.1.5 Cáncer de mama	- 21 -
4.2 <i>Virus de Epstein Barr y manifestaciones oculares</i>	- 23 -
4.2.1 Síndrome de Sjögren	- 23 -
4.2.2 Queratitis	- 24 -
4.2.3 Uveítis	- 25 -
4.2.4 Necrosis retiniana aguda	- 26 -
4.3 <i>Virus de Epstein Barr y esclerosis múltiple</i>	- 28 -
4.4 <i>Virus de Epstein Barr y lupus eritematoso sistémico</i>	- 30 -
4.5 <i>Desarrollo de vacunas contra virus de Epstein Barr</i>	- 32 -
5. CONCLUSIONES.....	- 33 -
6. BIBLIOGRAFÍA	- 34 -

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿Qué son los virus?

A finales del siglo XIX, Adolf Mayer comenzó a investigar una nueva enfermedad que estaba haciendo estragos en la planta de tabaco, suponiendo grandes pérdidas para la industria tabaquera. Pensó que esta enfermedad era causada por una bacteria muy pequeña que se transmitía a través de la savia extraída de plantas enfermas. Mayer denominó a esta enfermedad como la enfermedad del *mosaico del tabaco*, pues producía unas manchas muy características en las hojas de las plantas infectadas. Sin embargo, no fue hasta 20 años después, cuando Beijerinck basándose en las investigaciones de Ivanovski y Mayer determinó que el agente causal de esta enfermedad era un microorganismo distinto a las bacterias. Beijerinck fue el primero en usar el término *virus*, palabra de origen latino que significa “veneno” o “ponzoña” (Crawford, 2020).

Gracias a estos conocimientos y a los avances en técnicas de microscopía, pronto se observó que los virus eran microorganismos infecciosos acelulares y por tanto necesitan utilizar la maquinaria de replicación de su huésped para poder sobrevivir. Por tanto, los virus se pueden definir como **parásitos intracelulares obligados** que infectan células vivas utilizando su metabolismo para permitir su propagación (Payne, 2017). Las células de los organismos vivos contienen una serie de membranas transportadoras y orgánulos necesarios para la producción de energía como los ribosomas o las mitocondrias. Sin embargo, los virus al ser acelulares carecen de dichas estructuras permaneciendo inactivos hasta infectar a una célula viva. Una vez la célula se ha infectado, el virus comienza a utilizar dichos orgánulos para obtener los componentes esenciales necesarios y poder completar su ciclo vital, por ello se les considera como parásitos obligados (Crawford, 2020).

Se pueden distinguir dos grandes grupos de virus en función de su material genético: virus que contiene *ARN* en su genoma o virus que contienen *ADN* (solo uno de ellos). Este material genético puede ser a su vez, monocatenario o bicatenario, lineal o circular e incluso puede estar repartido en varios segmentos (Pellett et al., 2014). Este material genético está protegido por una estructura que recibe el nombre de *cápside*, la cual a su vez está constituida por una serie de unidades estructurales llamadas *capsómeros* (Crawford, 2020).

El conjunto del material genético y la cápside conforman la denominada *nucleocápside* que presenta principalmente dos tipos de simetría: icosaédrica o helicoidal (Ayllón et al., 2016). Además, algunos virus contienen una especie de membrana rodeando la cápside llamada *envoltura* (Crawford, 2020). Todos estos elementos constituyen la unidad estructural de los virus

denominada *virión*. En la *figura 1* se pueden observar las características de distintos tipos de viriones:

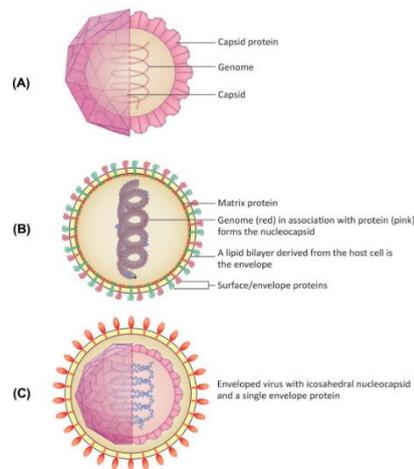


Figura 1. Características de los virus. A) Diagrama de un virus sin envoltura con simetría icosaédrica. B) Diagrama de un virus envuelto con nucleocápside helicoidal. C) Diagrama de un virus envuelto con una nucleocápside icosaédrica (Payne, 2017).

Para entender cómo se produce el proceso infeccioso, es necesario conocer el ciclo multiplicativo de los virus. Si bien lo detallado a continuación difiere para algunos tipos de virus, sí sirve para comprender en líneas generales la patogenia de las enfermedades víricas. Los virus, pueden presentar dos ciclos replicativos: el ciclo multiplicativo (en algunos casos llamado ciclo lítico porque producen la lisis celular) y el ciclo lisogénico.

En el **ciclo multiplicativo** de los virus, en primer lugar deben i) **unirse** a receptores específicos situados en la superficie celular. Estos receptores son específicos para un tipo de virus y solo responden ante la presencia de dicho agente infeccioso permitiendo su penetración en la célula. Estos receptores específicos se sitúan en la mayoría de las células, sin embargo, hay determinados tipos de moléculas receptoras que están restringidas a un solo tipo de células (Crawford, 2020). Una vez llevada a cabo la unión, el siguiente paso es la ii) **penetración** del material genético del virus en el citoplasma o nucleoplasma de la célula infectada. A continuación, se produce (sólo en los virus que han penetrado enteros) lo que se denomina iii) **descapsidación**, que consiste en la reorganización de las proteínas víricas que permita liberar el genoma del virus en la célula hospedadora. El siguiente paso consiste en la iv) **transcripción, traducción y replicación** del material genético utilizando para ello toda la maquinaria de la célula hospedadora. A continuación, se lleva a cabo el v) **ensamblaje** de las distintas estructuras formadas para dar lugar a los nuevos viriones que se irán acumulando en la célula infectada. Y por último tiene lugar la vi) **liberación** de los viriones mediante distintos mecanismos y la maduración estos, proceso durante el cual los virus envueltos adquieren sus envolturas mediante gemación de las membranas celulares (Payne, 2017).

Por el contrario, algunos virus presentan además un **ciclo lisogénico**, como los virus de la familia *Herpesviridae*. Durante el ciclo lisogénico el virus introduce su material genético en la célula

hospedadora estableciendo un periodo de latencia. Cuando la célula se divide transmite el genoma del virus a las células hijas, lo cual hace que el material genético del virus se disemine por muchas células del organismo sin que el individuo manifieste ninguna sintomatología. Las células continúan dividiéndose hasta que, por determinadas circunstancias, el material genético del virus se expresa en la célula hospedadora y comienza el ciclo multiplicativo (Cerezo García, 2015).

Para clasificar a los virus, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) los divide en dos grandes grupos taxonómicos: virus de ADN o de ARN. Dentro de estos dos grupos principales, los virus se agrupan en *órdenes*, los cuales están formados por distintas *familias*. Estas familias se dividen a su vez en *géneros* constituidos por un conjunto de distintas *especies* de virus (Pellett et al., 2014).

A continuación, vamos a hablar detenidamente el virus de Epstein-Barr, que es el objeto de estudio del presente Trabajo Fin de Grado.

1.2 Virus de Epstein Barr

El virus de Epstein Barr (VEB), es un virus perteneciente a la familia *Herpesviridae*, concretamente a la subfamilia *Gammaherpesvirinae*, y al género *Lymphocryptovirus*.

Tal y como se muestra en la *figura 2*, el VEB es un virus envuelto de aproximadamente 150-200 nm de diámetro. Se trata de un virus de ADN de doble cadena de aproximadamente 180 kb con nucleocápside icosaédrica compuesta por 162 capsómeros rodeado por un tegumento amorfo. Contiene además una envoltura lipídica en la que se encuentra insertados complejos de glicoproteínas que permite su unión a los

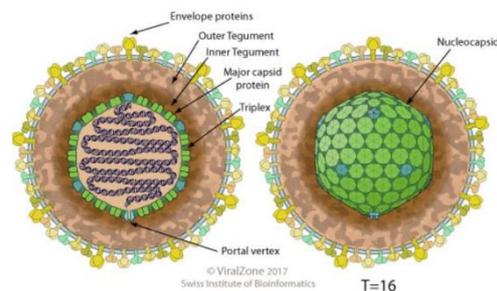


Figura 2. Esquema representativo de la estructura del VEB (ViralZone 2017).

receptores de la célula hospedadora (Luzuriaga and Sullivan, 2009; ViralZone, 2017). El VEB, también conocido como herpesvirus humano tipo 4, es uno de los virus que con más frecuencia infecta al ser humano, presentando la máxima incidencia entre los adolescentes y adultos jóvenes. Se propaga principalmente por contacto directo con la saliva, por lo que es conocida comúnmente como la “enfermedad del beso” (Vargas Córdoba, 2016).

El VEB se transmite por la saliva e infecta a las células epiteliales bucofaríngeas. En estas células el virus lleva a cabo el proceso de replicación para posteriormente infectar a los linfocitos B de los tejidos linfoides adyacentes. Por otro lado, también se ha demostrado que el virus puede infectar directamente a los linfocitos B presentes en la orofaringe y a continuación propagarse por la circulación sanguínea (Cohen, 2022).

El VEB entra en la célula huésped bien por fusión con la membrana plasmática o bien por endocitosis (figura 3). Una vez ha ingresado en la célula, pueden ocurrir dos situaciones distintas: el virus puede llevar a cabo el ciclo multiplicativo o puede entrar en la fase de latencia (ciclo lisogénico). Durante el ciclo multiplicativo, el virus se replica, proceso que tiene como resultado la muerte celular y la liberación de nuevos viriones que pueden infectar a otras células. Por otro lado, durante la fase de

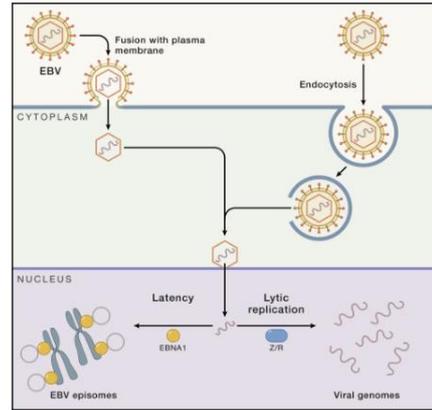


Figura 3. Representación del ciclo de vida del VEB. Fuente original: (Damania et al., 2022).

latencia, el virus permanece en el núcleo de la célula huésped. Para ello se une a la cromatina gracias a la presencia de una proteína vírica conocida como EBNA1 adquiriendo forma de un episoma circular. El virus permanece latente de por vida en los linfocitos B, pero puede reactivarse bajo ciertas condiciones y llevar a cabo el ciclo multiplicativo (Damania et al., 2022). El VEB presenta una serie de glicoproteínas que permiten su unión a distintos tipos de células. La infección de las células B, comienza con la interacción de la glicoproteína gp350 del virus con el receptor de complemento CD21 presente en la superficie de los linfocitos B. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que existe otro receptor implicado en el proceso de infección de los linfocitos B, el receptor CD35 (Ogembo et al., 2013). Por otro lado, las células epiteliales carecen del receptor CD21 por lo que el virus usa la glicoproteína gH para llevar a cabo la unión con la célula huésped (Borza and Hutt-Fletcher, 2002).

Después de la unión, tiene lugar la entrada del virus a la célula. Para ello es necesaria la presencia, en el virus, de tres glicoproteínas: gH, gL y gp42. Estas glicoproteínas pueden estar formando complejos de tres partes (gH-gL-gp42) o de dos (gH-gL), en función de la célula a la que infecte. Para permitir la entrada en los linfocitos B, el virus utiliza el complejo formado por las glicoproteínas gH-gL-gp42, donde gp42 se une al antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II presente en las células B que actúa como un co-receptor. Sin embargo, las células epiteliales carecen de HLA de clase II por lo que la entrada se produce gracias al complejo de glicoproteínas virales gH-gL carentes de gp42 (Borza and Hutt-Fletcher, 2002).

Una vez llevada a cabo la unión y la entrada del virus en las células hospedadoras, tiene lugar el proceso de replicación. Cuando el virus se replica en los linfocitos B el complejo gH-gL-gp42 utilizado por el virus para llevar a cabo la entrada en la célula, pierde la glicoproteína gp42 dando lugar a nuevos virus que presentan un complejo de dos partes (gH-gL). Por el contrario, la replicación en las células epiteliales da como resultado virus ricos en gp42 con la formación del complejo gH-gL-gp42. Esto implica que los virus resultantes de la replicación en células epiteliales presentan tropismo para los linfocitos B (pues contienen el complejo gH-gL-gp42),

mientras que los virus obtenidos de la replicación en los linfocitos B presentan mayor capacidad para infectar células epiteliales (ya que presentan el complejo gH-gL) (Borza and Hutt-Fletcher, 2002; Hutt-Fletcher, 2007).

Después de la primoinfección en forma de mononucleosis infecciosa (MI), el virus permanece latente en los linfocitos B memoria en baja concentración. Como se ha comentado anteriormente, el virus adquiere forma de episoma extracromosómico en el núcleo de la célula hospedadora pudiendo adoptar distintos tipos de expresión génica (Tempera et al., 2011). Nos podemos encontrar con diferentes grupos de proteínas virales expresadas de forma latente: antígenos nucleares de VEB (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, 3B, 3C y LP); proteínas de membrana latentes (LMP1, 2A, 2B); ARN codificado por VEB (EBER1 y EBER2) que son ARN no traducidos y microARN también llamados miARN concretamente BARF1, BARF0 y BART (Damania et al., 2022; Liu et al., 2021; Pumfery et al., 2008).

En base a esto, se han determinado cuatro tipos de latencia que se clasifican en función de las proteínas expresadas. La **latencia tipo 0** que expresa las proteínas EBER Y BART. La **latencia tipo I** que muestra la expresión de EBNA1, EBER, BARF1, BARF0 y también BART. Se ha demostrado que en **latencia de tipo II** se expresan más proteínas, como EBNA1, LMP1, LMP2, EBER y BART. Por último, la **latencia tipo III** expresa la mayoría de las proteínas latentes: las tres LMP (LMP1, 2A, 2B), los seis EBNA (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C y EBNA-LP), EBER y BART (Damania et al., 2022). Hasta ahora se han descrito dos cepas del virus de Epstein Barr, el EBV de tipo 1 y el de tipo 2, debido a la presencia de polimorfismo en las proteínas EBNA2 y EBNA3 (Damania et al., 2022). Recientemente, también se han identificado otras variantes puesto que se ha detectado polimorfismo en otro tipo de proteínas latentes como LMP1 (Arturo-Terranova et al., 2020). El EBV tipo 1 es la cepa más común en el mundo desarrollado y es la responsable de la mononucleosis infecciosa aguda mientras que el virus tipo 2 se encuentran principalmente en el África subsahariana (Kaymaz et al., 2020).

1.3 Historia del Virus de Epstein Barr

El descubrimiento del virus de Epstein Barr surgió como consecuencia de una cadena de casualidades. Todo comenzó cuando Denis Burkitt, un cirujano irlandés que ejercía en Uganda, se interesó por un linfoma muy agresivo bastante común entre los niños africanos. Esto le llevó a embarcarse en una larga investigación y publicar varios artículos al respecto. En 1961, Burkitt fue invitado por el Middlesex Hospital para dar una conferencia acerca de sus hallazgos. Fue allí donde conoció a Anthony Epstein, un joven investigador del Middlesex Hospital Medical School en Londres, que estaba trabajando en el virus del sarcoma de Rous, principal causante de tumores en pollos. Esta línea de investigación le permitió a Epstein trabajar con uno de los

primeros microscopios electrónicos y demostrar por primera vez que el virus de Rous era un virus de ARN y no de ADN. Epstein estaba muy interesado en la idea, un poco pasada de moda en aquella época, de que los virus podían tener una estrecha relación con el desarrollo de tumores malignos (Epstein, 2015; Longnecker and Neipel, 2007; Young et al., 2016). Por casualidad, asistió a la conferencia impartida por Burkitt, quedó fascinado con ese extraño tumor maligno que según los hallazgos de Burkitt tenía una distribución que dependía de la temperatura y la lluvia. Esto hizo pensar a Epstein que este tumor podría ser consecuencia de la propagación de un virus oncogénico y que su transmisión podría ser debida a un vector artrópodo. Rápidamente, Epstein se reunió con Burkitt y decidieron trabajar juntos. Burkitt acordó enviar muestras de biopsias de sus pacientes desde Kampala (Uganda) al laboratorio de Epstein en Londres. Tras casi tres años de investigación fallida, en 1963, Epstein comenzó a trabajar con Yvonne Barr y Bert Achong sobre un cultivo de células del linfoma de Burkitt, pero tampoco obtuvieron los resultados esperados. Sin embargo, el azar dio un giro inesperado en la investigación: en diciembre de 1963, el vuelo de Kampala a Londres fue desviado a causa de la niebla por lo que las muestras de biopsia llegaron más tarde al laboratorio de Epstein. El medio de cultivo que contenía la muestra estaba turbio, por lo que pensaron que era a consecuencia de una contaminación bacteriana. No obstante, Epstein decidió analizarlo al microscopio, y para su sorpresa encontró una gran cantidad de células tumorales. Al suspender estas células en un medio de cultivo se obtuvo una nueva línea celular, que fue llamada como EB (Epstein y Barr) y permitió cultivar por primera vez células linfocíticas humanas. Mas tarde, en 1964 y gracias a la microscopía electrónica Epstein determinó la presencia de partículas de virus que pertenecían a la familia *Herpesviridae* pero era un virus inerte a diferencia del resto de herpesvirus hasta entonces conocidos. Pronto se denominó como el virus de Epstein Barr (VEB) debido al cultivo EB en el que fue descubierto y se determinó ser el principal causante del linfoma de Burkitt (Epstein, 2015; Longnecker and Neipel, 2007; Young et al., 2016).

1.4 Transmisión

La infección por el virus de Epstein Barr es muy prevalente entre la población mundial pues al menos el 90% de los adultos presentan anticuerpos frente al VEB (de Thé et al., 1975).

Ya se ha mencionado que la principal vía de transmisión del virus entre los adolescentes y adultos jóvenes es a través de los besos por contacto directo con la saliva (Dunmire et al., 2018). También se han comunicado casos en los que las relaciones sexuales ayudaron a la transmisión, sin embargo, se demostró que los sujetos que mantenían relaciones sexuales tenían el mismo riesgo de infección que aquellos que solo reportaron besarse (Dunmire et al., 2015; Dunmire et al., 2018).

Aún no se conoce muy bien como ocurre la transmisión en lactantes y niños pequeños, pero estudios recientes demuestran que la leche materna puede ser una importante vía de transmisión (Damania et al., 2022). Otra suposición es que la infección puede propagarse por el uso compartido vasos, cubiertos o juguetes contaminados (Dunmire et al., 2018).

Otras vías de transmisión importantes pueden ser las transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos sólidos y de células hematopoyéticas (Liu et al., 2023; Smatti et al., 2018).

1.5 Cuadro clínico

La primoinfección por el virus de Epstein Barr suele ocurrir durante la infancia o la adolescencia, aunque varía según la zona geográfica. En los países en vías de desarrollo, la infección primaria es más frecuente en los niños antes de los 6 años, en cambio, en los países desarrollados la enfermedad afecta principalmente a los adolescentes y adultos jóvenes. La primoinfección suele ser asintomática en niños pequeños o lactantes, sin embargo, es en los adolescentes donde la infección primaria se manifiesta como la conocida mononucleosis infecciosa (MI) (Cohen, 2022; García-Peris et al., 2019).

La mononucleosis infecciosa presenta un periodo de incubación de hasta 6 semanas y cursa principalmente con fiebre, faringitis y adenopatías. Esta triada típica suele estar precedida de malestar general, mialgias y fatiga, desapareciendo los síntomas en 2 o 3 semanas (Cohen, 2022; Dunmire et al., 2018).

La faringitis es el síntoma más notorio predominante en las dos primeras semanas de la infección. Suele aparecer como una hipertrofia de las amígdalas con exudado similar al de la faringitis bacteriana. Las adenopatías también aparecen durante las primeras semanas y afectan principalmente a la cadena cervical posterior (sin embargo, en la faringitis estreptocócica se afectan las anteriores) (*Guía Clínica Mononucleosis Infecciosa*, 2022).

Aunque la hepatitis se ha considerado normalmente como una complicación de la infección por el VEB, esta debe considerarse como una manifestación clínica común, pues suele estar presente en el 80% de los pacientes. Además, un signo clínico representativo de la infección primaria por VEB es el edema palpebral que puede cursar con hinchazón facial (Odumade et al., 2011).

Otros síntomas que pueden aparecer son erupciones cutáneas, esplenomegalia y hepatomegalia o anemia hemolítica. Algunos pacientes pueden manifestar síntomas de mononucleosis durante más de 6 meses, condición conocida como infección crónica activa por VEB (ICVEB). Aunque esta afección es poco común, produce una alta tasa de morbimortalidad y cursa con fiebre, adenopatías y hepatoesplenomegalia. Estos pacientes presentan una elevada carga viral e hipogammaglobulinemia persistentes (*Guía Clínica Mononucleosis Infecciosa*, 2022; Odumade et al., 2011).

Aunque el virus de Epstein Barr presenta tropismo por las células B, se ha observado que también puede infectar a otras células como los linfocitos T y las células Natural-Killer (NK) (Hutt-Fletcher, 2007). El virus induce una proliferación clonal de este tipo de células, acontecimiento útil para la detección de ICVEB (*Guía Clínica Mononucleosis Infecciosa*, 2022).

Como se ha comentado, el VEB permanece latente en los linfocitos B memoria, sin embargo, es capaz de reactivarse ante diferentes situaciones como mutaciones o inmunosupresión y dar lugar a la aparición de cánceres asociados a VEB (Damania et al., 2022). Algunas investigaciones han relacionado la edad en la que se produce la infección primaria, con el desarrollo de otras enfermedades. Se ha observado que los niños que contraen la infección a una edad temprana y que presentan una alta carga viral, tienen más posibilidad de padecer linfoma de Burkitt o carcinoma nasofaríngeo (Dunmire et al., 2018). Por el contrario, cuanto más tardía sea la adquisición de la infección primaria, existe una mayor probabilidad de que se manifieste la mononucleosis infecciosa presentando mayor riesgo de aparición de esclerosis múltiple (Ascherio and Munger, 2010) o linfoma de Hodgkin (Hjalgrim et al., 2000).

1.6 Diagnóstico

El primer paso en el diagnóstico de mononucleosis infecciosa es atender a los síntomas y signos que refiere el paciente. La presencia de fiebre, fuerte dolor de garganta acompañado de exudado y adenopatía cervical posterior son pistas clínicas que caracterizan a la MI. No obstante, estos síntomas son algo inespecíficos pues pueden ser causados por otra infección viral. Sin embargo, un signo característico que nos hará sospechar de una infección de VEB es la observación de edema palpebral que suele ir acompañado de hinchazón facial (Odumade et al., 2011).

Para hacer un diagnóstico más preciso, es necesario llevar a cabo una serie de pruebas analíticas:

- Frotis de sangre: durante la mononucleosis aparece una intensa linfocitosis con linfocitos atípicos que son células T CD8 específicas frente a VEB. Se considera linfocitosis con un recuento de linfocitos por encima de 4×10^9 células/L (Fugl and Andersen, 2019; Odumade et al., 2011).
- Prueba de anticuerpos heterófilos o prueba de Monospot. Los anticuerpos heterófilos son un grupo de inmunoglobulinas M (IgM) contra el VEB. Esta prueba suele ser positiva en la mayoría de personas infectadas por VEB, presentando una sensibilidad de 64-84% y una especificidad de hasta el 100%. Sin embargo, esta prueba no es útil para la detección de la infección en niños menores de 4 años ya que no desarrollan anticuerpos heterófilos durante la primoinfección. Además, se ha observado que los anticuerpos heterófilos no son específicos de la infección aguda pues permanecen en sangre incluso

un año después de la infección primaria (Fugl and Andersen, 2019; Hoover and Higginbotham., 2022; Odumade et al., 2011).

- Pruebas específicas para la detección de VEB. Cuando se sospecha que un paciente puede presentar mononucleosis infecciosa pero el ensayo de anticuerpos heterófilos ha resultado negativa, se puede llevar a cabo la detección de anticuerpos específicos mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta (EIA). Durante la infección por el VEB nos encontraremos con distintos tipos de anticuerpos:
 - **Antígeno de la cápside viral (VCA) IgM e IgG:** durante la infección aguda hay un aumento de anticuerpos VCA IgM que irán disminuyendo en los tres meses siguientes de la infección primaria mientras los anticuerpos VCA IgG aumentan y permanecen durante toda la vida. Por tanto, se puede decir que la presencia de niveles elevados de anticuerpos VCA IgM indican una infección aguda, mientras que un incremento de anticuerpos VCA IgG señalan una infección previa (Guía Clínica Mononucleosis Infecciosa, 2022; Hoover and Higginbotham., 2022; Odumade et al., 2011).
 - **Antígenos nucleares VEB (EBNA) IgG:** tras 6 meses después de la infección primaria entran en juego los anticuerpos EBNA IgG que se mantienen de por vida (Odumade et al., 2011).
- Identificación del virus de Epstein Barr. Mediante PCR se puede detectar y cuantificar en muestras de sangre o plasma el VEB (Odumade et al., 2011).

Como ya se ha mencionado antes la hepatitis suele manifestarse en la mayoría de los pacientes y suele ir vinculada con un aumento de las transaminasas hepáticas durante las primeras fases de la infección por lo que la detección de este aumento también puede ayudar al diagnóstico (Guía Clínica Mononucleosis Infecciosa, 2022; Odumade et al., 2011).

En la *figura 4* se muestra el protocolo a seguir ante la sospecha de infección por VEB para hallar un diagnóstico.

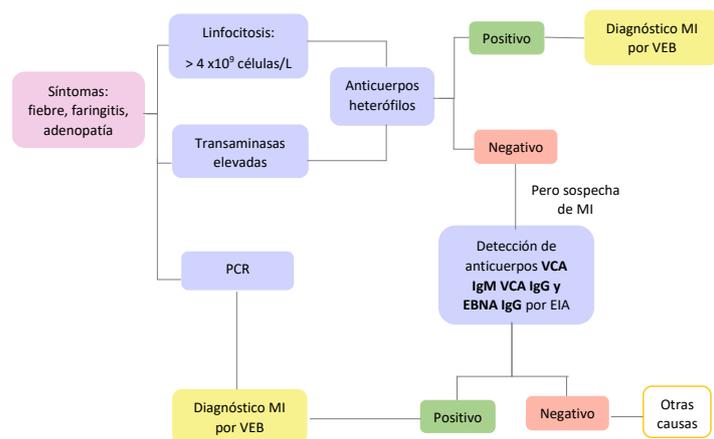


Figura 4. Diagrama de decisión para el diagnóstico de MI. Figura de elaboración propia. Adaptación de: (Fugl & Andersen, 2019; Guía Clínica Mononucleosis Infecciosa, 2022).

1.7 Tratamiento y prevención

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa consiste habitualmente en paliar los síntomas. Se aconseja el uso de analgésicos no esteroideos (AINE) y antipiréticos (preferiblemente paracetamol ya que con el uso de aspirina se incrementa el riesgo de hemorragia en el bazo) para disminuir la fiebre, el malestar general y el dolor de garganta. Además, es recomendable permanecer hidratado, mantener una buena nutrición y evitar el ejercicio vigoroso debido al riesgo de ruptura esplénica.

Aunque la mayoría paciente con MI reciben corticoides para tratar los síntomas, la mayoría de autores recomiendan su uso únicamente ante la aparición de ciertas complicaciones como obstrucción de las vías respiratorias o la anemia aplásica. Esto es así debido a que el VEB es un agente con alto potencial oncogénico y que permanece latente de por vida en las células B, por tanto, el uso de inmunosupresores tales como los corticoides puede inducir la reactivación del virus dando lugar a la aparición de tumores malignos.

En cuanto a la terapia farmacológica antiviral, se han estudiado antivirales análogos de nucleósidos que inhiben a la ADN polimerasa viral, como aciclovir, valaciclovir y ganciclovir, sin embargo, hasta ahora no se han obtenido resultados concluyentes sobre su eficacia en la infección por VEB (Luzuriaga and Sullivan, 2009; Mohseni et al., 2023; Odumade et al., 2011).

Para el abordaje de la infección crónica activa por VEB (ICVEB), la única opción de tratamiento es el trasplante de células madre hematopoyéticas, aunque también se puede utilizar corticoides a dosis altas o ganciclovir junto con inhibidores de la histona desacetilasa o bortezomib (Bollard and Cohen, 2018).

En cuanto a la prevención, la inmunización activa de los niños ayudaría significativamente a reducir la incidencia de la infección por VEB. Recientes estudios señalan que los linfocitos T CD8⁺ son importantes para controlar la multiplicación del virus y que la proteína gp350 juega un papel importante en la entrada del virus en los linfocitos B, sin embargo, aunque el desarrollo de vacunas está basado en estas estrategias, aún no existe ninguna comercializada (Luzuriaga and Sullivan, 2009; Odumade et al., 2011).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El virus de Epstein Barr es un virus ampliamente extendido en todo el mundo vinculado con multitud de patologías. El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica acerca de las enfermedades de mayor relevancia relacionadas con VEB. Con el propósito de alcanzar dicho objetivo, se plantean los siguientes objetivos concretos:

- Descripción de la morfología del virus y de su ciclo de vida para comprender el mecanismo de infección.
- Estudio de la historia, transmisión y sintomatología de la enfermedad producida por la infección primaria por VEB.
- Revisión de las opciones de tratamiento y métodos de diagnóstico disponibles en la actualidad.
- Analizar las distintas enfermedades o patologías asociados o relacionadas con el VEB.
- Recopilar información sobre el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas.

3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se recopiló información a través de diversas fuentes. Se ha hecho uso del catálogo FAMA ofrecido por la biblioteca de la Universidad de Sevilla para acceder a las distintas revistas científicas y libros electrónicos, entre otros recursos. Además, se han empleado guías de prácticas clínicas de carácter oficial como la *Guía Fisterra*. Asimismo, se han utilizado numerosos artículos publicados en bases de datos científicas como *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus* o *Google Scholar*.

La búsqueda se realizó en inglés y la información se filtró por año de publicación utilizando un intervalo de 7 años (2016-2023), sin embargo, en algunos casos, se prefirió realizar una búsqueda más ampliada utilizando artículos comprendidos entre 1990 y la actualidad. Las principales palabras claves utilizadas fueron: “Epstein Barr”, “EBV”, “virus”, “infectious mononucleosis”, “lymphoma”, “cancer”, “retinal necrosis”, “multiple sclerosis”, “systemic lupus erythematosus”, “pathogenesis”, “disease”, “vaccine”, “EBNA1”.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Virus de Epstein Barr y su relación con distintos tumores humanos

4.1.1 Linfoma de Burkitt

Como ya se ha descrito previamente, el linfoma de Burkitt fue el primero en relacionarse con el virus de Epstein Barr. El linfoma de Burkitt (LB) es un tumor muy agresivo que afecta principalmente a los linfocitos B. Nos podemos encontrar tres presentaciones clínicas según la epidemiología de la enfermedad. El **LB endémico (eBL)** fue la primera forma clínica descrita por Burkitt, afecta principalmente a niños pequeños en el continente africano y en el 95% de los casos es causado por el VEB. Además, se ha observado que el eBL es predominante en aquellas regiones donde hay una alta incidencia de malaria por *Plasmodium falciparum*. Por el contrario, nos encontramos con el **LB esporádico (sBL)** que generalmente no está ligado al VEB y se manifiesta principalmente en los países desarrollados afectando, sobre todo, a adolescentes y

adultos jóvenes. Por último, se ha descrito un tercer tipo de **LB asociado a inmunodeficiencia** (Lindström and Wiman, 2002; Shannon-Lowe et al., 2017).

El eBL es más común en hombres y suele presentarse como una masa tumoral en la zona mandibular, aunque también pueden verse afectados otras zonas como el tracto gastrointestinal, los riñones e incluso mama y ovarios (Ferry, 2006). Por otro lado, el sBL predomina también entre el género masculino y suele involucrar al sistema nervioso central (SNC) (Crombie and LaCasce, 2021). En cambio, otros autores señalan que el sBL afecta especialmente al área abdominal, siendo la zona ileocecal la más afectada (Ferry, 2006). El LB asociado a inmunodeficiencia es muy común en los pacientes infectados por VIH y presenta unas características clínicas similares al eBL. Suele presentarse con afectación ganglionar y alteraciones en medula ósea y SNC (Crombie and LaCasce, 2021; Ferry, 2006).

La principal característica que define el desarrollo de todos los tipos de LB es una traslocación cromosómica al producirse la yuxtaposición entre el cromosoma 8, que codifica el oncogén *c-myc*, y los cromosomas 14, 2 o 22 que codifican tres genes de inmunoglobulina: los genes de cadena pesada de inmunoglobulina (IgH, codificados por el cromosoma 14), los genes de cadena ligera *kappa* (IgK, codificado por el cromosoma 2) o los genes de cadena ligera *lambda* (IgL, codificado por el cromosoma 22). Esta traslocación produce una alteración en la expresión del protooncogén MYC, el cual es muy importante en los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Por lo tanto, una desregulación en la expresión de dicho gen puede dar lugar a un crecimiento descontrolado de las células B (Brady et al., 2007; Thompson and Kurzrock, 2004).

Se ha observado que el VEB puede incrementar la posibilidad de generar dichas mutaciones, hecho que explicaría su relación con el desarrollo de LB (Rowe et al., 2014). Como ya sabemos el VEB permanece de forma latente en los linfocitos B memoria. Las células infectadas son reconocidas por los linfocitos T para ser eliminadas, sin embargo, un fragmento del virus persiste en el centro germinal (CG) de los linfocitos B vírgenes. El CG se sitúa en los órganos linfáticos secundarios (bazo y ganglios linfáticos) donde los linfocitos B llevan a cabo procesos de proliferación y diferenciación en linfocitos B memoria. Además, en el CG tiene lugar un proceso conocido como hipermutación somática (SHM) en los genes que codifican inmunoglobulinas para dar lugar a anticuerpos de alta afinidad (De Silva and Klein, 2015; Vockerodt et al., 2014). Durante este proceso de maduración de los linfocitos B pueden ocurrir alteraciones genéticas que den como resultado la traslocación del gen *myc* (Rowe et al., 2014).

Durante la infección primaria de los linfocitos B, el virus entra en fase de latencia III donde expresa la mayoría de proteínas latentes e impulsa la proliferación celular. En el CG el virus expresa las proteínas EBNA1, LMP1, LMP2 y EBER durante la fase de latencia II lo que facilita la maduración de los linfocitos B y su transformación en linfocitos B memoria. Estas células B memorias positivas en VEB pueden inhibir las proteínas latentes y entrar en fase de latencia 0 lo que le permite esquivar la respuesta inmune. Por último, cuando los linfocitos B memoria, ya en sangre periférica, vuelven a dividirse se produce la expresión de EBNA1 circunstancia conocida como latencia I (Allday, 2009; Patel et al., 2022).

Aún no se conoce muy bien que proteínas virales están implicados en la patogénesis del LB, sin embargo, se sabe que EBNA1 se expresa en todos los tipos de linfomas asociados a VEB (Frappier, 2013). Algunos estudios señalan que el VEB contribuye a la supervivencia de las células tumorales gracias a la expresión de EBNA1, ya que es capaz de inhibir la apoptosis. Este hecho permite a dichas células una mayor predisposición de sufrir el fenómeno de translocación de *c-myc* (Kennedy et al., 2003). Además, Gruhne y colaboradores (2009), observaron que EBNA1 está involucrada en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) dando lugar a daños en el ADN (Gruhne et al., 2009). Así mismo, recientes investigaciones han demostrado que las proteínas LMP y EBNA3 también se expresan en el eBL, sin embargo, aún no queda claro su implicación en LB (Brady et al., 2007).

Por otro lado, los estudios realizados por Epeldegui y colaboradores (2007), obtuvieron que el VEB estimula la expresión de la enzima citidina desaminasa (AID) involucrada en el proceso hipermutación somática (SHM) del centro germinal de los linfocitos B, lo que puede generar mutaciones en protooncogenes que conducen al desarrollo de tumores (Epeldegui et al., 2007).

4.1.2 Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin (LH) es otra neoplasia maligna de los linfocitos B. Nos podemos encontrar con dos presentaciones distintas de la enfermedad: LH con predominio de linfocitos nodulares (**NLPHL**) y LH clásico (**cHL**) (Shannon-Lowe et al., 2017). La mayoría de los casos de cHL está vinculado estrechamente con VEB, mientras que NLPHL normalmente es negativo para VEB. Sin embargo, Huppman y colaboradores (2014), evaluaron la presencia de VEB en 302 casos (pediátricos y adultos) de NLPHL y evidenciaron que una pequeña fracción de estos eran positivos en VEB (Huppmann et al., 2014).

Dada la asociación establecida entre el VEB y el cHL, nos centraremos principalmente en hablar sobre cHL. En los países desarrollados el VEB está relacionado con el 30-50% de los casos de cHL, sin embargo, en países en vías de desarrollo esta asociación aumenta. Además, se ha observado que cHL positivo en VEB presentan una mayor incidencia en niños menores de 10 años y en

personas de edad avanzada (Shannon-Lowe et al., 2017). Algunos autores consideran que cHL asociado a VEB en niños es debido a una respuesta inmunológica anormal durante la primoinfección, mientras que en pacientes mayores es consecuencia de una disminución de la inmunidad contra VEB (Vockerodt et al., 2014).

Los pacientes con LH suelen presentar adenopatía cervical, afectación de los ganglios mediastínicos, supraclaviculares y axilares. También pueden verse afectados algunos órganos como pulmones, bazo, hígado y médula ósea. Además, alrededor del 33% de los pacientes manifiestan fiebre, sudores nocturnos, prurito o pérdida de peso (Ansell, 2016).

El cHL presenta una composición celular característica que permite establecer cuatro subtipos histológicos: *esclerosis nodular*, *celularidad mixta*, *depleción linfocítica* y *linfocitos ricos* (Shannon-Lowe et al., 2017). El LH con *esclerosis nodular* es el subtipo más frecuente, suele observarse en los adolescentes y adultos jóvenes y normalmente se manifiesta con afectación en las regiones cervical, supraclavicular y mediastínica. El LH de *celularidad mixta* es el subtipo que con mayor frecuencia se asocia a la infección por VEB, afectando a los pacientes pediátricos y de edad avanzada y que tiene un peor pronóstico. El LH con *depleción linfocítica* es el subtipo menos común, presentándose en pacientes de mayor edad y en personas infectadas por VIH. Por último, el LH clásico *rico en linfocitos* es muy común entre varones de mediana edad, y está altamente relacionado con VEB (Ansell, 2016; Bellas Menéndez, 2004). Además, al igual que ocurre con el LB, los pacientes con VIH presentan una mayor incidencia de cHL que suele presentarse en forma de celularidad mixta o LH con depleción linfocítica (Shannon-Lowe et al., 2017).

En la *tabla 1* se muestra la asociación entre el subtipo de cHL y la infección por VEB.

Tabla 1. Relación entre VEB y subtipo de cHL. Tabla de elaboración propia basada en (Shannon-Lowe et al., 2017).

SUBTIPO cHL	GRUPO DE EDAD	ASOCIACIÓN CON VEB
LH con esclerosis nodular	Adolescentes y adultos jóvenes	10-40%
LH con celularidad mixta	Niños <10 años y personas de edad avanzada	70-80%
LH con depleción linfocítica	Personas mayores y pacientes con VIH	10-50%
LH clásico rico en linfocitos	Varones de mediana edad	30-60%

Un sello distintivo de la enfermedad de Hodgkin es la presencia de células Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) en todos los subtipos (*figura 5*). Las células HRS son linfocitos B que han sufrido un proceso de hipermutación somática, lo que indica que se originan a partir de células B presentes en el centro germinal o post-CG (Murray and Young, 2019). Sin embargo, carecen de las características típicas de las células B normales. Las células HRS han sido descritas

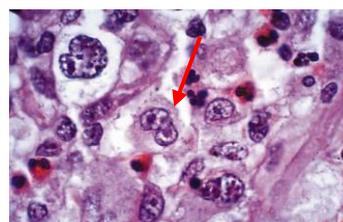


Figura 5. Célula de Hodgkin-Reed-Sternberg (Bellas Menéndez, 2004).

fenotípicamente como "ojos de búho" debido a que son células multinucleadas, generalmente binucleadas, que en el centro de cada núcleo presentan un gran nucléolo ocupando la mitad del núcleo (Lozano, 2002; Patel et al., 2022).

Para poder entender la implicación del virus en la génesis del LH es necesario conocer algunos aspectos importantes. El 25% de los cHL sufren las llamadas mutaciones paralizantes o incapacitantes en los genes de Ig impidiendo la formación de Ig funcional, dando como resultado células que carecen del receptor de células B (BRC), con lo cual las células entran en apoptosis. Las células HRS son capaces de activar una serie de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF-κB). La inhibición de señalización de dicho factor puede reducir la formación de tumores al inducir una mayor apoptosis. Además, las células HRS contienen una serie de receptores, como el receptor CD40, cuya activación puede promover la activación de NF-κB. Por último, cabe destacar que las células HRS producen una secuencia de citoquinas que pueden inducir la activación de la vía JAK/STAT la cual está implicada también en proliferación y supervivencia de las células HRS (Vrzalikova et al., 2018).

En las células HRS el virus manifiesta latencia tipo II, con producción de tres proteínas virales: EBNA1, LMP1 y LMP2A (Shannon-Lowe et al., 2017). EBNA1 es necesario para la replicación del genoma viral en células en división, además de participar en la regulación de la transcripción de genes virales y celulares (Küppers et al., 2012; Vrzalikova et al., 2018). Un estudio realizado en 1995 por Khan and Naase, demostró que EBNA1 se expresa en niveles casi indetectables en la enfermedad de Hodgkin, sin embargo, aún no se conoce muy bien qué papel juega EBNA1 el desarrollo de la enfermedad (Khan and Naase, 1995).

Por otro lado, LMP1 se asemeja a un receptor CD40 de los linfocitos B (Küppers et al., 2012). Esta similitud con el receptor CD40 permite la activación de las vías de señalización JAK/STAT y el factor nuclear NF-κB. La activación de estas vías impide que las células B sufran el proceso de apoptosis aumentando su supervivencia y proliferación (Begić et al., 2022). A diferencia de EBNA1, la implicación de LMP1 en la patogénesis de LH está ampliamente demostrada. Un estudio realizado en Jordania determinó que el 45,7% de los casos de cHL fueron positivos para LMP1 (Sughayer et al., 2014). Audouin y colaboradores (2010), recogieron datos entre 1996 y 1998 de 55 casos de LH y obtuvieron que en el 60% de los casos de LH con esclerosis nodular y en el 100% de LH con celularidad mixta y con depleción linfocítica se expresaba la proteína LMP1. LMP2A es un homólogo de BCR, lo cual permite la proliferación y supervivencia de los linfocitos B anormales en ausencia de BCR. Por tanto, LMP2A evita que las células B carentes de BCR funcional entren en apoptosis (Vrzalikova et al., 2018). Portis y colaboradores (2003), analizaron cambios transcripcionales en los genes de células HRS inducidos por LMP2A, confirmando que

esta proteína viral puede facilitar la supervivencia y persistencia de las células HRS que carecen de un BCR funcional contribuyendo al desarrollo de neoplasias.

4.1.3 Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo indiferenciado (NPC) es uno de los cánceres más conocidos asociado al VEB siendo la neoplasia que con más frecuencia afecta a la población asiática (Thompson and Kurzrock, 2004). A parte de la infección por VEB, existen una serie de factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de NPC como son la etnia asiática, género masculino, antecedentes familiares, o el consumo de ciertos alimentos y tabaco. El NPC es un tumor que se manifiesta como una masa en el cuello, epistaxis, alteraciones auditivas y disfunción de los nervios craneales. Dado que los síntomas son algo inespecíficos, a menudo el diagnóstico de NPC ocurre en los estadios avanzados de la enfermedad (Png et al., 2021).

La relación entre el VEB y el NPC se estableció al detectarse por primera vez grandes cantidades de anticuerpos contra los antígenos VEB, como el antígeno de la cápside viral (VCA) (Tsao et al., 2017). Algunos estudios han demostrado que la detección de altos niveles de inmunoglobulina A (IgA) específicos para VEB preceden al desarrollo de tumores y están relacionados con un mayor riesgo de padecer NPC (Chen et al., 2021). Por tanto, y tal como sugieren Tiwawech y colaboradores (2003), la detección de IgA/VCA en plasma pueden ser útiles para el diagnóstico y pronóstico de NPC.

Las células infectadas por VEB en NPC suelen presentar latencia tipo II donde generalmente se expresan las proteínas EBNA1, LMP1, LMP2, EBER o BART. La experiencia reciente ha evidenciado que las proteínas codificadas por VEB son importantes para la regulación de la **transición epitelial-mesenquimal (EMT)**. La EMT es un proceso en el que las células epiteliales se transforman en mesenquimales y es crucial para la invasión y propagación de células tumorales, por lo que su activación puede desencadenar la metástasis del cáncer (Wang et al., 2014). La EMT es capaz de inducir la formación de células con características similares a las células madre las cuales participan en la iniciación, metástasis y recurrencia del tumor (Kong et al., 2010).

EBNA 1 es necesario para llevar a cabo la replicación del virus. Es capaz de degradar a la proteína de leucemia promielocítica (PML) la cual está implicada en la regulación de *p53*. El gen *p53* es un gen supresor de tumores por lo que su inactivación promueve el crecimiento celular descontrolado e inhibe la reparación del ADN y apoptosis (Frappier, 2013; Shen et al., 2015).

Según Patel y colaboradores (2022), el VEB contribuye a la generación de NPC debido a una hipermetilación en el ADN que genera un crecimiento tumoral no regulado. Esta hipermetilación puede producirse gracias a la expresión de LMP1 dando lugar a la inhibición de genes supresores

de tumores (Tsao et al., 2017). Los estudios realizados por Pathmanathan y colaboradores (1995), evidenciaron que LMP1 se encuentra principalmente en todas las células neoplásicas en las lesiones preinvasivas por lo que su expresión se da en las etapas iniciales de NPC. LMP1 inhibe la apoptosis promoviendo el proceso de metástasis ya que es capaz de inducir la EMT conduciendo a la formación de células cancerosas (Shen et al., 2015; Zhu et al., 2022). Además, Zhu y colaboradores (2002) hallaron que LMP1 activa la cascada de señalización de la proteína mTOR, esencial para la generación de tumores pues controla la proliferación, supervivencia y el metabolismo celular.

En cuanto a LMP2, un estudio realizado en 2010 demostró que esta proteína se expresaba en más de la mitad de los casos estudiados de NPC. Sugirieron que LMP2A era capaz de promover la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) generando células con propiedades semejantes a las células madre cancerosas. Además, observaron que LMP2A es necesaria tanto para la iniciación como para la progresión de NPC lo que justifica que se manifiesten recurrencias de la enfermedad y metástasis (Kong et al., 2010).

Por último, recientemente se ha estudiado el papel de las proteínas virales EBER y BART en el carcinoma nasofaríngeo. EBER es capaz de inducir la supervivencia de las células NPC escapando de los mecanismos apoptóticos y activar el crecimiento celular. Por otro lado, las proteínas BART pueden inhibir a los genes supresores de tumores y la apoptosis, lo que contribuye al desarrollo de células tumorales (Shen et al., 2015).

4.1.4 Cáncer gástrico

El cáncer gástrico asociado a VEB (EBVaGC) representa aproximadamente el 10% de todos los tumores gástricos siendo más prevalente entre los varones jóvenes (Frappier, 2013). Se suele manifestar con dolor abdominal y disminución drástica del peso sin causa aparente. También pueden presentarse otros síntomas como dificultad para tragar, náuseas y vómitos, saciedad precoz, cansancio, anorexia o sangrado gástrico (*Guía Clínica Cáncer de Estómago*, 2020).

Aproximadamente el 95% de las personas con EBVaGC presentan antecedentes de infección *Helicobacter pylori*, microorganismo estrechamente relacionado con el desarrollo de cáncer de estómago. Durante la infección por *H. pylori* se produce una inflamación gastrointestinal atrófica signo que se ha observado en los pacientes con EBVaGC por lo que algunos autores sugieren que *H. pylori* puede desencadenar el proceso oncogénico en pacientes infectados por VEB (Iizasa et al., 2022). Por el contrario, Minoura-Etoh y colaboradores (2006), afirman que las sustancias producidas por *H. pylori* durante la inflamación gástrica pueden estimular la reactivación de VEB en las células gástricas contaminadas evitando así la colonización de aquellas células gástricas infectadas por *H. pylori*, lo que supone un efecto antagónico entre *H. pylori* y VEB.

Durante la oncogénesis del cáncer de estómago, el VEB suele mostrar latencia tipo I con la expresión de las proteínas EBNA1, BART, BARF1 y EBER aunque también puede presentar latencia tipo II expresando LMP2A y LMP1 aunque en menor medida (Sousa et al., 2021; Yang et al., 2020). EBER es la proteína viral más abundante presente en el EBVaGC. Algunos autores consideran que EBER promueve la expresión del factor de crecimiento insulínico (IGF-1), el cual funciona como un factor de crecimiento autocrino sobre las células epiteliales gástricas induciendo la formación de células tumorales (Yang et al., 2020). EBNA 1 es la responsable de fomentar la transformación de células cancerosas y el crecimiento celular descontrolado y es esencial para mantener la latencia del virus. Además, esta proteína es capaz de alterar la regulación de los genes de las gastroquinasas que actúan como genes supresores de tumores en el carcinoma gástrico (Yang et al., 2020). En cuanto a LMP2A, esta proteína se ha observado en más de la mitad de los casos de EBVaGC y es capaz de inhibir al factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), citoquina importante en la regulación del crecimiento celular ya que induce la apoptosis. Por tanto, una pérdida de función de TGF- β 1 conduce al desarrollo de neoplasias (Fukuda and Longnecker, 2004; Shinozaki-Ushiku et al., 2015). Por último, las proteínas BART y BARF1, son capaces de promover la metilación del ADN, resistir a la apoptosis y promover la oncogénesis (Yang et al., 2020). En el trabajo de Wang y colaboradores (2005), se afirma que la metilación supone un mecanismo por el cual se produce la inactivación de genes supresores de tumores lo cual puede generar una carcinogénesis. Sin embargo, el mecanismo por el que actúan BART y BARF1 aún está en investigación.

4.1.5 Cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna que con mayor frecuencia afecta a las mujeres, aunque también se han reportado casos en pacientes varones. Antecedente familiares de CM, obesidad, uso de anticonceptivos orales, primer ciclo menstrual en edad temprana o hábitos de vida poco saludables se han identificado como posibles factores de riesgo relacionadas con el CM. Las mutaciones asociadas a las proteínas BRCA1 o BRCA2 parecen ser la principal hipótesis acerca del origen del tumor, sin embargo, muchos estudios han demostrado que algunas infecciones virales pueden contribuir a la oncogénesis. El cáncer de mama es un tumor dependiente de hormonas, es decir presentan una serie de receptores en la superficie celular a la cual se unen las hormonas estrógeno y progesterona. Estos receptores son: el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) (Arias-Calvachi et al., 2022; Gannon et al., 2018).

En 1995 Labrecque y colaboradores, informaron por primera vez de la presencia de VEB en casos de carcinoma de mama. Una investigación llevada a cabo en 2007 por Lin y colaboradores,

encontró que durante el cáncer de mama en pacientes previamente afectados por el VEB, este establecía latencia tipo I expresando las proteínas EBNA1, BARF0 y EBER, sin embargo, no se halló la expresión de EBNA2, LMP1 o LMP2A. De hecho, este mismo estudio reveló que la proteína viral BARF0 puede activar la expresión de HER2 promoviendo la tumorigénesis. Estas afirmaciones fueron respaldadas por un metaanálisis llevado a cabo en 2020 donde se concluyó que el VEB estaba estrechamente relacionado con un mayor riesgo de CM (Jin et al., 2020). Por el contrario, un estudio publicado recientemente analizó la presencia de VEB en pacientes sudanesas con cáncer de mama y sugirió que la asociación entre el VEB y el CM no puede establecerse firmemente pues la positividad de VEB no se relacionó directamente con la expresión de HER2 (Salih et al., 2022).

Al igual que ocurre en todas las neoplasias asociadas a VEB, la proteína EBNA1 juega un papel crucial en la generación de tumores pues es necesaria para la replicación del virus y establecer la infección latente (Murray, 2006). En contraposición al estudio realizado por Lin y colaboradores en 2007, las observaciones de Lorenzetti y su equipo (2010) determinaron que LMP2A se expresaba en el 73% de las muestras positivas para EBNA1, sin embargo, no se halló la expresión de LMP1.

Por tanto, el tipo de latencia que establece el virus en el cáncer de mama es todavía un enigma por lo que es necesario llevar a cabo estudios más profundos para poder entender la asociación entre el VEB y CM.

A modo de resumen, en la *tabla 2* se muestra un resumen de todas las proteínas expresadas en cada una de las neoplasias.

Tabla 2. Tipos de latencia de VEB y enfermedades asociadas. Tabla de elaboración propia basada en (Massini et al., 2009).

LATENCIA	GEN EXPRESADO							ENFERMEDAD
	EBNA1	EBER	BART	BARF0	BARF1	LMP1	LMP2A	
I	+							LB
	+	+	+		+			EBVaGC
	+	+		+				CM
II	+					+	+	cHL
	+	+	+			+	+	NPC
						+	+	EBVaGC
							+	CM
III	+	+	+	+	+	+	+	Enfermedades linfoproliferativas MI

4.2 Virus de Epstein Barr y manifestaciones oculares

El globo ocular se divide fundamentalmente en tres capas (*figura 6*):

- La capa más externa, constituida por la córnea y la esclerótica, que recubre la córnea. La córnea es un tejido transparente avascular que protege a las estructuras más internas contra las infecciones. Además, la córnea supone 2/3 del poder refractivo del ojo (Sridhar, 2018).
- La capa media o úvea, compuesta por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. Constituye la capa vascular del ojo cuya función esencial es nutrir a la córnea (Malhotra et al., 2011).
- La retina, que es la capa interna del ojo (Malhotra et al., 2011).

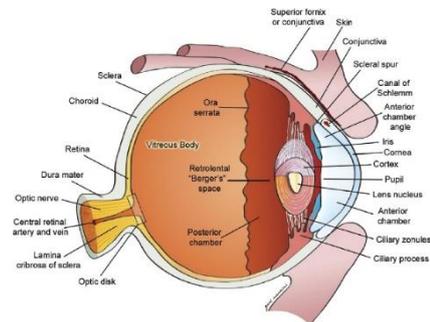


Figura 6. Representación de las estructuras oculares (Malhotra et al., 2011).

Las manifestaciones oculares relacionadas con la infección por VEB son poco frecuentes, sin embargo, en los últimos años se han notificado un aumento de casos de dichas afecciones. A continuación, vamos a hablar de las enfermedades oculares que más se han informado en la infección por VEB.

4.2.1 Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de anticuerpos contra las glándulas exocrinas, fundamentalmente las glándulas lagrimales y salivares. Esto tiene como consecuencia una disminución en la producción de los fluidos corporales produciendo sequedad ocular y bucal (Utomo and Putri, 2020).

El SS puede ser **primario**, que afecta únicamente a las glándulas salivares y lagrimales, o **secundario** asociado a la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerosis múltiple (Otsuka et al., 2022).

Existen algunos factores ambientales y genéticos que contribuyen al desarrollo del SS como es el caso del VEB. Durante la patogenia del SS se produce una alteración de las células epiteliales de las glándulas salivares desencadenando una inflamación crónica con hiperactividad de los linfocitos T y B generando autoanticuerpos, lo que produce una alteración de la respuesta inmune (Liu and Chu, 2021). Los autoanticuerpos específicos en el síndrome de Sjögren son autoanticuerpos contra las ribonucleoproteínas: anti-SSA/Ro y anti-SSB/La (Sanosyan et al., 2019). Los autoanticuerpos anti-SSA/Ro reconocen a los antígenos Ro52 y Ro60, mientras que los anti-SSB/La reconocen al antígeno La (Maslinska and Kostyra-Grabczak, 2022).

Varios estudios han detectado la presencia de ADN del VEB en muestras de sangre periférica, así como en muestras de glándulas lagrimales y salivares de pacientes con SS (Pflugfelder et al., 1990; Saito et al., 1989). Así mismo, también se ha confirmado la presencia de anticuerpos contra VEB en dichos pacientes. Kivity y colaboradores (2014), observaron la presencia de anticuerpos contra el antígeno temprano de VEB (anti-EA), además de anticuerpos anti-EBNA (antígeno nuclear de EBV) y anti-VCA (antígeno de la cápside viral) en pacientes diagnosticados con SS. La hiperactivación de las células B infectadas por VEB conduce a la reactivación viral donde se observan niveles elevados de anticuerpos anti-EA en pacientes con SS positivos para anti-SSA/B (Sanosyan et al., 2019).

Existen varias moléculas implicadas en la patogenia del SS como son el factor activador de células B (BAFF), la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) y las cadenas ligeras κ y λ . Otsuka y colaboradores (2022), determinaron que estas moléculas se encontraban en una mayor proporción en aquellos pacientes con SS positivos en anti-EA.

Estudios recientes señalan como posible mecanismo de la patogenia del SS asociado a la infección por VEB el mimetismo molecular. El mimetismo molecular es un mecanismo mediante el cual algunos microorganismos pueden inducir autoinmunidad (Rojas et al., 2018). Se denomina mimetismo ya que el patógeno es capaz de imitar un antígeno de la célula hospedadora y esquivar la respuesta inmune (Maslinska and Kostyra-Grabczak, 2022). En el caso del VEB, la proteína **EBNA-2** simula al **antígeno Ro-60** y las proteínas **EBER-1** y **EBER-2** imitan al **antígeno La**, dando lugar a la formación de autoanticuerpos SSA y SSB respectivamente (Otsuka et al., 2022).

4.2.2 Queratitis

El término queratitis hace referencia a una inflamación de la córnea que cursa con dolor, disminución de la agudeza visual, enrojecimiento, hinchazón y fotofobia (*Guía Clínica Queratitis Infecciosa*, 2023). La córnea está constituida por seis capas, que divididas desde la más externa a la más interna son: epitelio corneal, membrana de Bowman, estroma (constituye el 90% del espesor corneal), capa de Dua, membrana de Descemet y endotelio.

Existen diversos tipos de queratitis, pero en este apartado hablaremos de la queratitis infecciosa ocasionada por el VEB. Esta queratitis suele aparecer entre la primera y la cuarta semana después de la infección por VEB. Puede afectar tanto al epitelio como al estroma corneal (*Guía Clínica Queratitis Infecciosa*, 2023).

Tradicionalmente, se han reseñado tres formas de queratitis asociada a VEB. En primer lugar, nos encontramos con una **queratitis punteada superficial** con infiltrados subepiteliales similar a los que aparecen en la queratitis de Thygeson (Alba-Linero et al., 2021).

El segundo tipo es una **queratitis numular intersticial** que cursa con opacidades subepiteliales en forma de anillo dispersas en el estroma anterior (Alba-Linero et al., 2021). Iovieno y colaboradores (2022) hallaron la presencia de queratitis intersticial periférica en dos pacientes jóvenes que habían sufrido mononucleosis infecciosa.

El último tipo de queratitis se ha descrito como una **queratitis estromal** que afecta al estroma profundo de la córnea y puede ir acompañado o no de neovascularización (Alba-Linero et al., 2021). Yamashita y colaboradores (2022), reportaron recientemente un caso de queratitis estromal en una paciente de 74 años en tratamiento con prednisolona y metotrexato para artritis reumatoide. Estos autores consideran que el virus permanece latente en la estroma de la córnea y que debido a la inmunosupresión producida por los corticoides y el metotrexato se produjo su reactivación manifestándose en forma de queratitis. En la *figura 7* se muestran los distintos tipos de queratitis.



Figura 7. A) Queratitis punteada superficial. B) Queratitis numular intersticial. C) Queratitis del estroma periférico profundo. Imágenes tomadas de (Basak, 2012; Matoba et al., 1986).

Todavía no está esclarecido el mecanismo que utiliza el virus para inducir queratitis después de la infección. Park y colaboradores (2014) demostraron, utilizando células epiteliales corneales humanas, que el VEB era capaz de inducir una transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) en dichas células. Esto es gracias a la activación de las vías Syk/Src, PI3K/Akt y Erk mediada por TGF- β 1. TGF- β 1 es un factor de crecimiento necesario para la correcta cicatrización corneal y es capaz de inducir EMT, mientras que las vías de señalización Syk/Src, PI3K/Akt y Erk juegan un papel muy importante en el crecimiento celular y la supervivencia. Por tanto, este estudio sugirió que VEB es capaz de promover la secreción de TGF- β 1 lo cual activa las vías Syk/Src, PI3K/Akt y Erk capaces de inducir la EMT.

4.2.3 Uveítis

La uveítis es una inflamación de la úvea producida por trastornos inmunológicos, infecciones o bien puede ser de origen idiopático. La uveítis anterior consiste en una inflamación de la cámara anterior del ojo con afectación del iris siendo la forma más común de uveítis viral. Suele

presentarse como una inflamación ocular que cursa con hipertensión ocular, queratitis y alteraciones en el iris (Shoughy et al., 2015).

Varios autores han detectado la presencia de ADN de VEB en pacientes con uveítis. Marrani y colaboradores (2022) reportaron un caso de uveítis hipertensiva en un niño de 6 años, afirmando que el VEB podría ser el principal causante, pues detectaron anticuerpos contra VEB en sangre. Sin embargo, concluyeron que para poder confirmar dicha asociación es necesario realizar una PCR del humor acuoso.

No obstante, es difícil determinar la implicación del virus en la patogenia de la enfermedad debido a que comúnmente coexiste con varios patógenos (Silpa-Archa et al., 2022). En 1998 Ongkosuwito y colaboradores estudiaron la presencia de VEB en muestras de líquido intraocular de pacientes con uveítis diagnosticados con SIDA y en pacientes inmunodeficientes VIH negativos. Obtuvieron un aumento significativo en los títulos de anticuerpos VCA de VEB en aquellos pacientes VIH negativos en comparación con los pacientes VIH positivos. Sin embargo, en algunos pacientes VIH negativos detectaron también otros patógenos (citomegalovirus, virus del herpes simple o virus de varicela zóster) como posibles responsables de la uveítis. Por otro lado, un estudio realizado recientemente analizó mediante PCR muestras de humor acuoso de una paciente que presentaba signos de uveítis, coinfectada por VEB y *Talaromyces marneffe*, demostrando que el VEB era el principal responsable de esta afección (Silpa-Archa et al., 2022).

Además, no se puede distinguir entre la infección lítica activa o la infección latente, siendo muy difícil establecer el mecanismo por el cual el virus está implicado en el desarrollo de uveítis (Silpa-Archa et al., 2022). Un trabajo llevado a cabo en 2008 analizó mediante PCR los fluidos oculares de pacientes con uveítis y determinaron que la replicación del virus solo ocurría en una fracción reducida de pacientes, con lo cual es necesario llevar a cabo más investigaciones para esclarecer la relación entre el VEB y la uveítis (Yamamoto et al., 2008).

4.2.4 Necrosis retiniana aguda

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una enfermedad inflamatoria de la retina (retinitis) que compromete seriamente la visión del paciente. Los pacientes con NRA manifiestan una disminución brusca de la agudeza visual, dolor o fotosensibilidad. La NRA se presenta en un inicio como una uveítis anterior para posteriormente producir alteraciones retinianas, edema, vitritis, vasculitis y oclusión de los vasos produciendo finalmente atrofia del nervio óptico y desprendimiento de retina (Oe et al., 2016; Takase et al., 2015). Tradicionalmente la necrosis retiniana aguda se ha asociado a infecciones por herpesvirus como el virus de la varicela zoster,

el citomegalovirus o el virus del herpes simple. Sin embargo, la implicación de VEB en el desarrollo de NRA es un tema aún cuestionable (Mayer et al., 2022).

Varios autores han informado de la presencia de ADN y de anticuerpos contra VEB en pacientes con NRA. Suzuki y colaboradores (2022) identificaron, en muestras de sangre, la presencia de anticuerpos anti-VCA IgG y anti-EBNA IgG en ausencia de anti-EA, lo que indica una infección previa por VEB. Además, obtuvieron mediante PCR elevados niveles de ADN de VEB en muestras de humor acuoso y humor vítreo sin hallazgo de ADN de otros posibles patógenos implicados en la NRA. El mismo resultado obtuvieron Oe y su equipo (2016) al estudiar el caso de una paciente de 80 años con sospecha de NRA.

Aún no está claro el mecanismo que utiliza el virus para inducir una NRA. Se sabe que el VEB infecta principalmente a los linfocitos B y que permanece latente en dichas células de por vida. Estas células infectadas pueden volver a reactivar al virus ante un sistema inmune debilitado (Oe et al., 2016). Además, el sistema inmune utiliza las células T para luchar contra la infección por VEB, respuesta que puede verse disminuida debido a un estado inmunosupresor facilitando así la multiplicación del virus (Hamam et al., 2012). Normalmente la NRA producida por virus ocurre en personas inmunodeprimidas o sometidas a terapia inmunosupresora, aunque también puede darse en personas inmunocompetentes (Suzuki et al., 2022). En la mayoría de los casos presentados, los pacientes estaban en tratamiento con inmunosupresores como corticoides o metotrexato, o bien presentaban enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

El tratamiento para la NRA consiste principalmente en una terapia antiviral con aciclovir o ganciclovir intravenoso, antitrombóticos y corticoides, aunque su uso es algo controvertido ya que puede producir inmunosupresión (Gallego-Pinazo et al., 2008). En caso de fracaso terapéutico con los antivirales algunos autores consideran que el tratamiento con metotrexato o con foscarnet puede ser una buena opción (Mashima et al., 2020). No obstante, el uso de metotrexato para tratar la NRA inducida por VEB es algo contradictorio pues se ha observado que su administración puede producir la reactivación de VEB (Oe et al., 2016). Mushiga y colaboradores (2021) determinaron que la aplicación de metotrexato era capaz de reducir las células inflamatorias, pero aumentaba la carga viral. Estos mismos autores obtuvieron que la terapia con foscarnet reducía considerablemente los niveles de VEB ya que inhibe a la ADN polimerasa viral evitando su replicación, sin embargo, el uso de foscarnet no es capaz de disminuir las células inflamatorias en el vítreo. Para evitar el desprendimiento de retina en algunos casos es recomendable realizar una vitrectomía o fotocoagulación (Gallego-Pinazo et al., 2008).

4.3 Virus de Epstein Barr y esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, de naturaleza autoinmune (pues ataca a la sustancia blanca), neurodegenerativa e inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), donde tiene lugar una desmielinización de las fibras nerviosas (Bar-Or et al., 2020; Soldan and Lieberman, 2023). Afecta principalmente a adultos jóvenes y los síntomas que suelen aparecer incluyen: disminución agudeza visual por neuritis óptica, disfunción en los movimientos oculares, visión doble, deterioro cognitivo, debilidad muscular, espasticidad o alteraciones sensoriales (Reich et al., 2018; Soldan and Lieberman, 2023). El inicio de la enfermedad suele cursar con periodos de recaídas y posterior recuperación, para evolucionar, más adelante, en un empeoramiento progresivo de la sintomatología (Veroni and Aloisi, 2021). Se considera que en la etiología de la enfermedad intervienen tanto factores genéticos como factores ambientales. Entre los factores genéticos se ha observado que los genes que codifican al antígeno leucocitario de clase II (HLA), concretamente el alelo HLA-DRB1*1501, están estrechamente relacionados con la etiología de la EM, siendo por tanto una enfermedad hereditaria. El HLA actúa como un presentador de antígenos, esencial en la respuesta inmunitaria (Hauser and Oksenberg, 2006).

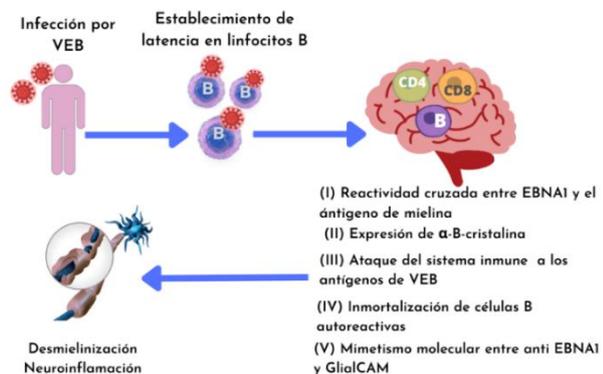
Con respecto a los factores ambientales se incluye el tabaquismo, la deficiencia de vitamina D y el VEB, el cual se ha observado que está presente en la mayoría de los casos de EM (Soldan and Lieberman, 2023). Cada vez existe más evidencia de que el VEB juega un papel muy importante en la patogénesis de la enfermedad. Un metaanálisis llevado a cabo en 2006 demostró que aquellas personas infectadas por VEB tenían mayor riesgo de padecer EM que aquellas que nunca habían contraído la infección. Además, este mismo estudio evidenció una mayor prevalencia de EM en personas infectadas por VEB por primera vez durante la adolescencia o edad adulta (Thacker et al., 2006). Además, varios estudios han observado la presencia de anticuerpos contra VEB en pacientes con EM. Olmez y colaboradores (2022) hallaron que durante el proceso inflamatorio se producía un incremento en el título de anticuerpos anti EBNA IgG. Además, también advirtieron de un aumento de dichos anticuerpos en aquellos pacientes con peor pronóstico y con mayor duración de enfermedad. Por otro lado, un estudio longitudinal realizado en una cohorte española encontró que todos los sujetos con EM presentaban niveles elevados de anticuerpos anti EBNA1 y anti-VCA IgG, además de demostrar que los pacientes que adquirieron la infección por VEB a edades más tempranas presentaban títulos de anticuerpos más bajos (Domínguez-Mozo et al., 2022). Por tanto, existe mayor riesgo de sufrir EM para aquellos pacientes que han desarrollado mononucleosis infecciosa que para los pacientes que tienen anticuerpos contra VEB pero que no llegaron a presentar síntomas (Tarlinton et al., 2020).

Tradicionalmente se ha considerado que los linfocitos T CD4+ eran los responsables primordiales de la desmielinización en la EM, sin embargo, se han observado altos niveles de células T CD8 citotóxicas en las lesiones cerebrales de la EM, las cuales están implicadas en la eliminación de células infectadas por virus. El trabajo realizado por Serafini y su equipo (2019) determinó que las células T CD8 específicas para VEB se hallaba frecuentemente en el tejido cerebral de los pacientes con EM.

Por otro lado, y gracias a las terapias con anticuerpos monoclonales anti-CD20 contra la EM, se ha determinado que los linfocitos B juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad (Comi et al., 2021). Las células B pueden activarse y dar lugar a los plasmablastos que son células capaces de producir anticuerpos. Tanto los linfocitos B como los plasmablastos expresan la integrina $\alpha 4$, proteína que permite el paso de dichas células al cerebro, donde los plasmablastos se expanden clonalmente para generar inmunoglobulinas que se encuentran en el líquido cefalorraquídeo. Estas inmunoglobulinas, son autoanticuerpos que impiden la formación de mielina y la destruyen, al dirigirse a las células gliales. Cuando se analiza mediante electroforesis una muestra de LCR en pacientes con EM, estas inmunoglobulinas forman una banda característica conocida como bandas de inmunoglobulina oligoclonal (OCB) que indican la expansión clonal de los plasmablastos. La presencia de estas OCB junto con la detección de anticuerpos en muestras de líquido cefalorraquídeo puede confirmar el diagnóstico de EM (Robinson and Steinman, 2022).

Se han propuesto varias teorías que explican el mecanismo por el cual el VEB está implicado en la EM. (i) La reactividad cruzada o mimetismo molecular es la primera de ellas y sugiere que los linfocitos T activados específicos para los antígenos del VEB activados fuera del SNC, reaccionan con los antígenos de mielina del SNC y la destruyen (Pender and Burrows, 2014). Lünemann y colaboradores demostraron que la presencia de células T CD4 específicas para el antígeno de EBNA1 interaccionaban de forma cruzada con el antígeno de mielina. (ii) Por otro lado, se ha propuesto que una proteína de estrés térmico, la proteína α -B-cristalina está fuertemente implicada en la EM. La α -B-cristalina es un autoantígeno que se expresa en la mielina del SNC y se ha demostrado que los agentes virales, incluido el VEB induce su expresión en las células B infectadas. El sistema inmune reconoce a esta α -B-cristalina como ajena y estimula la respuesta de los linfocitos T CD4+ dando lugar a la desmielinización del SNC (Pender and Burrows, 2014). (iii) Otra hipótesis (*bystander damage*) sugiere que el sistema inmune ataca a los antígenos de VEB en el SNC y esto podría causar daños en el SNC hospedador (Pender and Burrows, 2014). El trabajo realizado por Serafini y su equipo (2007) observaron la activación de células T CD8 citotóxicas que se dirigían a zonas donde se hallaban grandes cantidades de células infectadas

por VEB en el SNC, lo que confirma el ataque inmunitario. Sin embargo, ninguna de estas teorías puede explicar cómo las células B infectadas por VEB presentes en el SNC están implicadas en la patogénesis de la EM. (iv) También se ha propuesto que la inmortalización de células B autorreactivas infectadas por VEB pueden generar autoinmunidad. Las células B infectadas suelen eliminarse gracias a los linfocitos T CD8+ pero puede ocurrir que estas células evadan la respuesta celular e ingresen en el SNC donde generan autoanticuerpos produciendo la desmielinización del SNC (Pender and Burrows, 2014). Además, se ha observado que el VEB, gracias a las proteínas latentes LMP2A y LMP1 puede activar a los linfocitos B memoria infectados por VEB dando lugar a la expansión clonal que permite la producción de autoanticuerpos (Robinson and Steinman, 2022). Por otro lado, las proteínas LMP1 y EBEB expresadas por VEB son capaces de codificar un homólogo de la interleucina 10 (IL-10), citoquina que participa en el proceso antiinflamatorio. Esta proteína similar a la IL-10 es capaz de estimular la multiplicación de las células B con mayor riesgo de EM (Schönrich et al., 2022). (v) Por último, un estudio publicado recientemente ha demostrado el mimetismo molecular entre los anticuerpos anti-EBNA1 y la proteína de adhesión en las células gliales GlialCAM. Esto implica que cuando el sistema inmune interacciona con los anticuerpos anti-EBNA1 también lo hace contra GlialCAM presente en la mielina produciendo su destrucción (Lanz et al., 2022). En la *figura 8* se muestra de manera esquemática todos los mecanismos implicados en la patogénesis de la EM por VEB.



Sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios más profundos para poder comprender el papel de la infección por VEB en el desarrollo de la EM.

Figura 8. Mecanismos por los cuales el VEB participa en la patogénesis de la EM. Figura de elaboración propia basada en (Aloisi and Cross, 2022).

4.4 Virus de Epstein Barr y lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la producción de autoanticuerpos. Afecta mayoritariamente al sexo femenino y presenta múltiples manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran: erupciones cutáneas en forma de ala de mariposas, úlceras bucales, artritis, alteraciones renales o anemia, entre otras. En los pacientes con LES se han observado además la producción de autoanticuerpos, como los autoanticuerpos dirigidos contra el ADN de doble cadena (dsDNA), anticuerpos antinucleares (ANA), así como anticuerpos contra las histonas Ro52, Ro60 y anti-Sm que es un grupo de

ribonucleoproteínas compuesta por un núcleo de polipéptidos (B/B', D, E, F, G), siendo los anticuerpos anti-Sm B/B' y anti-Sm D los más prevalentes en los sujetos afectados por LES (Draborg et al., 2012; Quaglia et al., 2021; Sundar et al., 2004; Zucchi et al., 2022).

En la etiología de la enfermedad, al igual que ocurre en la esclerosis múltiple, intervienen factores genéticos y ambientales, donde la infección por VEB es un factor de riesgo importante (Draborg et al., 2014). Varios autores han identificado la presencia de anticuerpos contra VEB en el suero de pacientes con LES. Berkun y colaboradores (2009) estudiaron la presencia de anticuerpos contra el antígeno temprano (anti-EA), anti-EBNA y anti-VCA del VEB en un grupo de individuos con LES, y hallaron que en el 56.7% de los pacientes con LES los anticuerpos anti-EA se presentaban en mayor proporción en comparación con el resto de anticuerpos contra VEB. Como ya sabemos, el VEB infecta a las células B y en los sujetos inmunocompetentes permanece en estado latente sin presentar manifestaciones clínicas. Para mantener controlado el virus y evitar que entre en el ciclo multiplicativo es esencial la acción de los linfocitos T CD8 citotóxicos pues estas células son capaces de eliminar los linfocitos B infectados (Draborg et al., 2014). La investigación realizada por Larsen y su equipo evidenció que los pacientes con LES presentaban menor cantidad de células T CD8+ específicas para VEB con la consecuente disminución de la citotoxicidad. Además observaron que estas células están implicadas en la secreción de varias citoquinas proinflamatorias, entre ellas el interferón gamma y el interferón alfa (IFN- γ ; IFN α), importantes reguladores de la respuesta inmune, por lo que estas citoquinas estarían anormalmente disminuidas en los individuos con LES infectados por VEB (Larsen et al., 2011). Por el contrario, estos pacientes presentan mayor número de linfocitos T CD4+ que también producen IFN- γ después de la inducción por VEB (Kang et al., 2004). Por tanto, teniendo en cuenta ambos aspectos, los enfermos de LES positivos en VEB presentan una desregulación del sistema inmune lo que supone un aumento de la carga viral debido a un control inadecuado de la replicación del virus, dando como resultado un daño progresivo.

Además, varios estudios han sugerido como posible mecanismo patogénico de la enfermedad, el mimetismo molecular (también llamada reacción cruzada) donde los antígenos EBNA 1 de VEB son estructuralmente similares a los autoantígenos Ro60 y Sm B/B' y Sm D asociados al lupus, lo que desencadena una respuesta autoinmune (Quaglia et al., 2021). La mayoría de los pacientes con LES presentan autoanticuerpos Ro60 que se detectan principalmente en las etapas iniciales de la enfermedad, incluso años antes de ser diagnosticada (Arbuckle et al., 2003). El ensayo realizado por McClain y su equipo (2005) mostró que tanto los animales inmunizados con el epítipo de Ro60 como los inmunizados con el epítipo de EBNA1 adquirirían síntomas similares relacionados con el lupus. Esto sugiere una reacción cruzada donde EBNA1 reacciona con el

mismo anticuerpo con el que lo hace el autoantígeno Ro60. Por otro lado, se ha informado que el antígeno EBNA1 contiene un péptido rico en prolina, **PPPGRRP**, muy similar al péptido **PPPGMRPP** presente en el autoantígeno Sm B/B', región a la que se unen los anticuerpos durante la autoinmunidad, lo cual sugiere la participación de VEB en el origen del LES (James et al., 2001; Poole et al., 2008). Un estudio realizado en 1997 demostró que la inmunización de dos conejos con el péptido PPPGRRP de EBNA1 daba lugar a la formación de anticuerpos contra Sm B/B' adquiriendo una respuesta autoinmune similar a la que ocurre en el LES, lo que sugiere el posible mimetismo molecular entre el péptido de EBNA1 y el péptido de Sm B/B' (James et al., 1997). Además, también se ha informado de que los anticuerpos originados por EBNA 1, así como por EBNA2 pueden originar una reacción cruzada con SmD (Incaprera et al., 1998; Sabbatini et al., 1993). Todos estos hallazgos demuestran la *posible participación del VEB en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el LES (figura 9).*

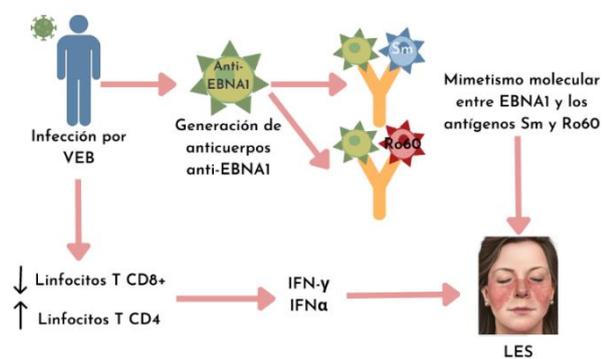


Figura 9. Mecanismos implicados en la generación del LES por la infección por VEB. Figura de elaboración propia.

4.5 Desarrollo de vacunas contra virus de Epstein Barr

Actualmente no existe ninguna vacuna comercializada eficaz contra VEB aunque se han realizado diversos ensayos basados en proteínas importantes del virus. Las vacunas desarrolladas hasta ahora pueden ser de dos tipos: **profilácticas** y **terapéuticas** (Drouet, 2021). La primera **vacuna profiláctica** que se empezó a diseñar se centró en la glicoproteína viral gp350 necesaria para llevar a cabo la unión del virus a la célula hospedadora. Varios ensayos en fase I y II evaluaron la eficacia de la vacuna recombinante monomérica de la subunidad gp350 demostrando una reducción significativa de los casos de mononucleosis infecciosa después de la infección, debido a la producción de anticuerpos neutralizantes específicos para gp350. Sin embargo, aunque esta vacuna ha mostrado resultados favorables de eficacia y seguridad no se ha demostrado su capacidad de prevenir la infección por VEB y otras complicaciones asociadas (Moutschen et al., 2007; Sokal et al., 2007). Por otro lado, también se han desarrollado vacunas contra las glicoproteínas gH, gL y gp42 necesarias para la entrada del virus en la célula. Un estudio realizado en 2016 demostró por primera vez que las vacunas recombinantes gH/gL era capaz de producir mayores cantidades de anticuerpos neutralizantes que las vacunas de gp350 (Cui et al., 2016). Recientemente Bu y su equipo (2019) mostraron que la inmunización de ratones y primates con vacunas de nanopartículas de gH/gL o gH/gL/gp42 inducen la formación

de anticuerpos neutralizantes impidiendo la fusión del virus con la célula previniendo su propagación a los linfocitos B y células epiteliales. También se han diseñado vacunas con partículas similares al virus como las proteínas latentes EBNA1 o EBNA 3 estimulando la respuesta de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ controlando la expansión de las células B infectadas (van Zyl et al., 2018). Además, recientemente y tras el éxito obtenido con la vacuna frente a SARS-CoV2 la multinacional Moderna ha iniciado una nueva línea de investigación de vacunas de ARNm-1189 que codifica las glicoproteínas gp350, gH y gL contra VEB (Cui and Snapper, 2021).

Por último, actualmente se están desarrollando **vacunas terapéuticas** con la finalidad de potenciar al sistema inmunitario contra VEB permitiendo el tratamiento de los cánceres relacionados con el virus. Varios ensayos en fase I han demostrado la regresión de dichos tumores gracias a la administración de vacunas basadas en las proteínas víricas EBNA1, LMP2 o LMP1, las cuales están implicadas en la generación de neoplasias asociadas a VEB (Cui and Snapper, 2021). No obstante, aunque todas estas líneas de investigación están cada vez más cerca de desarrollar una vacuna segura y eficaz, es necesario seguir realizando más ensayos que demuestren su verdadera eficacia en humanos.

5. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión bibliográfica podemos concluir:

- 1) El VEB es un virus perteneciente a la familia *Herpesviridae* responsable de producir la mononucleosis infecciosa. Se transmite por contacto directo con la saliva y la primoinfección suele ocurrir durante la infancia o la adolescencia. Generalmente se presenta de manera asintomática, no obstante en algunos casos cursa con fiebre, faringitis y adenopatías.
- 2) Actualmente el tratamiento de la mononucleosis infecciosa es principalmente sintomático, ya que no existe una terapia antiviral efectiva frente al virus. El diagnóstico se basa, sobre todo, en la detección de anticuerpos anti-VCA o anti-EBNA en sangre, aunque también se puede realizar mediante PCR.
- 3) El VEB puede infectar tanto a las células epiteliales de la orofaringe como a los linfocitos B. Después de la infección primaria, el virus permanece de forma latente en las células B memoria durante toda la vida del hospedador, reactivándose bajo determinadas circunstancias. El virus es capaz de establecer cuatro tipos de latencia en función de las proteínas expresadas, las cuales están implicadas en la patogénesis de distintas enfermedades asociadas a VEB.

- 4) El linfoma de Burkitt fue la primera neoplasia asociada a la infección por VEB, sin embargo, este virus está vinculado con otros tipos de tumores como el linfoma de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, cáncer gástrico o cáncer de mama. En todos estos tipos de tumores el virus expresa principalmente las proteínas EBNA1 y LMP2A y en menor medida las proteínas LMP1 y EBER.
- 5) En los últimos años se han notificado un aumento de casos de manifestaciones oculares asociadas a VEB siendo la queratitis y la necrosis retiniana aguda las afecciones de mayor incidencia.
- 6) Asimismo, recientes investigaciones han observado la implicación del VEB en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso sistémico, estableciendo el mimetismo molecular como uno de los principales mecanismos patogénicos.
- 7) Aunque la vacunación es la mejor medida profiláctica para la infección por VEB en la actualidad no existe ninguna vacuna autorizada.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alba-Linero C, Rocha de Lossada C, Rachwani-Anil R, Sainz-de-la-Maza M, Sena-Corrales G, Romano V et al. Anterior segment involvement in Epstein–Barr virus: a review. *Acta Ophthalmol.* 2021; 100(5): 1052-60.
- Allday MJ. How does Epstein–Barr virus (EBV) complement the activation of *Myc* in the pathogenesis of Burkitt’s lymphoma? *Semin Cancer Biol.* 2009; 19(6): 366-76.
- Aloisi F, Cross AH. MINI-review of Epstein-Barr virus involvement in multiple sclerosis etiology and pathogenesis. *J Neuroimmunol.* 2022; 371: 577935.
- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91(4): 434-42.
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James J.A, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349(16): 1526-33.
- Arias-Calvachi C, Blanco R, Calaf GM, Aguayo F. Epstein–Barr Virus Association with Breast Cancer: Evidence and Perspectives. *Biology (Basel).* 2022; 11(6):799
- Arturo-Terranova D, Giraldo-Ocampo S, Castillo A. Caracterización molecular de las variantes del virus de Epstein-Barr detectadas en la cavidad oral de adolescentes de Cali, Colombia. *Biomédica.* 2020; 40(Supl 1): 76-88.
- Ascherio A, Munger KL. Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: A review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010; 5(3): 271-77.
- Audouin J, Diebold J, Nathwani B, Ishak E, MacLennan K, Mueller-Hermelink HK, et al. Epstein–Barr virus and Hodgkin’s lymphoma in Cairo, Egypt. *J Hematop.* 2010; 3(1): 11-8.
- Ayllón MA, Llave C, Cambra M. Enfermedades de plantas causadas por virus y viroides. 1ª ed. Madrid: Bubok publishing; 2016.
- Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. Epstein–Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends Mol Med.* 2020; 26(3): 296-310.
- Basak S. Oftalmología clínica. Panamá: Jaypee; 2012.
- Begić V, Korać P, Gašparov S, Rozman M, Simicic P, Zidovec-Lepej S. Molecular Characterisation of Epstein–Barr Virus in Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24): 15635.
- Bellas Menéndez C. Linfoma Hodgkin. *Rev Esp Patol.* 2004; 37(2): 129-38.

- Berkun Y, Zandman-Goddard G, Barzilai O, Boaz M, Sherer Y, Larida B, et al. Infectious antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2009; 18(13): 1129-35.
- Bollard CM, Cohen JL. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood*. 2018; 131(26): 2899-2905.
- Borza CM, Hutt-Fletcher LM. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus. *Nat Med*. 2002; 8(6): 594-599.
- Brady G, MacArthur GJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007; 60(12): 1397-02.
- Bu W, Joyce MG, Nguyen H, Banh DV, Aguilar F, Tariq Z, et al. Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein-Barr virus in B cells and epithelial cells. *Immunity*. 2019; 50(5): 1305-16.
- Cerezo García M. Fundamentos de biología básica [En Línea]. Castelló de la Plana: Universitat Jaume I. Servei de Comunicació i Publicacions, 2015 [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://elibro-net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/53274?page=47>
- Chen WJ, Xu WN, Wang HY, Chen XX, Li XQ, Xie SH, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and risk of nasopharyngeal carcinoma in a prospective seropositive population. *BMC Cancer*. 2021; 21(651).
- Cohen JL. Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa. En Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 21ed. McGraw Hill; 2022.
- Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, et al. The role of B cells in Multiple Sclerosis and related disorders. *Ann Neurol*. 2021; 89(1): 13-23.
- Crawford DH. Virus: una breve introducción. [En Línea]. Barcelona: Antoni Bosch Editor; 2020. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://elibro-net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/173402?page=1>
- Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood*. 2021; 137(6): 743-50.
- Cui X, Cao Z, Chen Q, Arjunaraja S, Snow AL, Snapper CM. Rabbits immunized with Epstein-Barr virus gH/gL or gB recombinant proteins elicit higher serum virus neutralizing activity than gp350. *Vaccine*. 2016; 34(34): 4050-4055.
- Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol*. 2021; 12: 734471
- Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*. 2022; 185(20), 3652-670.
- De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(3): 137-48.
- de Thé G, Day NE, Geser A, Lavoué MF, Ho JH, Simons MJ, et al. Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study - a review. *IARC Sci Publ* (1971). 1975; (11 Pt 2): 3-16.
- Domínguez-Mozo MI, López-Lozano L, Pérez-Pérez S, García-Martínez Á, Torrejón MJ, Arroyo R, et al. Epstein-Barr Virus and multiple sclerosis in a Spanish cohort: A two-years longitudinal study. *Front Immunol*. 2022; 13: 991662.
- Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 370516.
- Draborg AH, Jacobsen S, Westergaard M, Mortensen S, Larsen JL, Houen G, et al. Reduced response to Epstein-Barr virus antigens by T-cells in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus Sci Med*. 2014; 1(1): e000015.
- Drouet, E. Epstein-Barr Virus: Should We Still Invest in Vaccines or Focus on Predictive Tests? [En Línea]. *Infectious Diseases*. IntechOpen; 2021. [Consultado en abril 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.101094>
- Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 390(Pt 1): 211-40.
- Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018; 102: 84-92.
- Epeldegui M, Hung YP, McQuay A, Ambinder RF, Martínez-Maza O. Infection of human B cells with Epstein-Barr virus results in the expression of somatic hypermutation-inducing molecules and in the accrual of oncogene mutations. *Mol Immunol*. 2007; 44(5): 934-42.

- Epstein A. Why and how Epstein-Barr virus was discovered 50 years ago. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 390(Pt 1): 3-15.
- Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist*. 2006; 11(4): 375-83.
- Frappier L. EBNA1 Contributions to EBV-Associated Tumours. [En línea]. New York: Springer; 2013. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6886-8_4
- Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019; 20(1): 62.
- Fukuda M, Longnecker R. Latent membrane protein 2A inhibits transforming growth factor-beta-1-induced apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Virol*. 2004; 78(4): 1697-1705.
- Gallego-Pinazo R, Harto M, Garcia-Medina JJ, Serra I, España E, Pinazo-Duran MD. Epstein-Barr virus and acute retinal necrosis in a 5-year-old immunocompetent child. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2(2): 451-55.
- Gannon OM, Antonsson A, Bennett IC, Saunders NA. Viral infections and breast cancer - A current perspective. *Cancer Lett*. 2018; 420: 182-89.
- García-Peris M, Jiménez MI, Mañes Y, Pariente M, González D, Calvo F. Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos. *An Pediatr*. 2019; 90(6): 376-85.
- Gruhne B, Sompallae R, Marescotti D, Kamranvar SA, Gastaldello S, Masucci MG. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(7): 2313-18.
- Guía clínica cáncer de estómago. 2020 [En línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www-fisterra-com.us.debiblio.com/guias-clinicas/cancer-estomago/>
- Guía clínica Mononucleosis infecciosa. 2022. [En línea]. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://www-fisterra-com.us.debiblio.com/guias-clinicas/mononucleosis-infecciosa/#sec1>
- Guía clínica queratitis infecciosa. 2023. [En línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www-fisterra-com.us.debiblio.com/guias-clinicas/queratitis-infecciosa/>
- Hamam RN, Mansour A, El Mollayess G. Positive Epstein-Barr virus polymerase chain reaction in a case of acute retinal necrosis. *Can J Ophthalmol*. 2012; 47(6): e61-e62.
- Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006; 52(1): 61-76.
- Hjalgrim H, Askling J, Sørensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, et al. Risk of Hodgkin's Disease and Other Cancers After Infectious Mononucleosis. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(18): 1522-28.
- Hoover K, Higginbotham K. Epstein Barr Virus. [En línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559285/>
- Huppmann AR, Nicolae A, Slack GW, Pittaluga S, Davies-Hill T, Ferry JA, et al. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(3): 316-24.
- Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus entry. *J Virol*. 2007; 81(15): 7825-32.
- Iizasa H, Kartika AV, Fekadu S, Okada S, Onomura D, Wadi AFAA, et al. Development of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: Infection, inflammation, and oncogenesis. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(44): 6249-57.
- Iovieno A, Coassin M, Viscogliosi F, Adani C, Cimino L, Fontana L. Delayed-onset Bilateral Peripheral Posterior Interstitial Keratitis Associated with Epstein-Barr Virus-Induced Infectious Mononucleosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022; 30(2): 290-93.
- James JA, Scofield RH, Harley JB. Lupus humoral autoimmunity after short peptide immunization. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 815: 124-27.
- Jin Q, Su J, Yan D, Wu S. Epstein-Barr Virus Infection and Increased Sporadic Breast Carcinoma Risk: A Meta-Analysis. *Med Princ Pract*. 2020; 29(2): 195-200.
- Kang I, Quan T, Nolasco H, Park SH, Hong MS, Crouch J, et al. Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2004; 172(2): 1287-94.
- Kaymaz Y, Oduor CI, Aydemir O, Luftig MA, Otieno JA, Ong'echa JM, et al. Epstein-Barr Virus Genomes Reveal Population Structure and Type 1 Association with Endemic Burkitt Lymphoma. *J Virol*. 2020; 94(17): e02007-19.

- Kennedy G, Komano J, Sugden B. Epstein-Barr virus provides a survival factor to Burkitt's lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(24): 14269-74.
- Khan G, Naase MA. Down-regulation of Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *J Clin Pathol*. 1995; 48(9): 845-48.
- Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya JM, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014; 51: 17-22.
- Kong QL, Hu LJ, Cao JY, Huang YJ, Xu LH, Liang Y, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP2A induces an epithelial-mesenchymal transition and increases the number of side population stem-like cancer cells in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS Pathog*. 2010; 6(6): e1000940.
- Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest*. 2012; 122(10): 3439-47.
- Labrecque LG, Barnes DM, Fentiman IS, Griffin BE. Epstein-Barr Virus in Epithelial Cell Tumors: A Breast Cancer Study. *Cancer Res*. 1995; 55(1): 39-45.
- Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*. 2022; 603(7900): 321-27.
- Larsen M, Sauce D, Deback C, Arnaud L, Mathian A, Miyara M, et al. Exhausted cytotoxic control of Epstein-Barr virus in human lupus. *PLoS Pathog*. 2011; 7(10): e1002328.
- Lindström MS, Wiman KG. Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol*. 2002; 12(5): 381-87.
- Lin JH, Tsai CH, Chu JS, Chen JY, Takada K, Shew JY. Dysregulation of HER2/HER3 signaling axis in Epstein-Barr virus-infected breast carcinoma cells. *J Virol*. 2007; 81(11): 5705-13.
- Liu Y, Lu Z, Huang H. Genome-Wide Profiling of Epstein-Barr Virus (EBV) Isolated from EBV-Related Malignancies [En línea]. *Infectious Diseases*. IntechOpen; 2021. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.93244>
- Liu Y, Wang BC, Zuppan CW, Chau P, Fitts J, Chinnock R, et al. Relationship of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) Subtypes and Clinical Outcome in Pediatric Heart Transplant Recipients: A Retrospective Single Institutional Analysis/Experience of 558 Patients. *Cancers*. 2023; 15(3): 976.
- Liu Z, Chu A. Sjögren's Syndrome and Viral Infections. *Rheumatol Ther*. 2021; 8(3): 1051-1059.
- Longnecker R, Neipel F. Introduction to the human γ -herpesviruses. En: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editores. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- Lorenzetti MA, De Matteo E, Gass H, Vazquez PM, Lara J, Gonzalez P, et al. Characterization of Epstein Barr virus latency pattern in Argentine breast carcinoma. *PLoS One*. 2010; 5(10): e13603.
- Lozano JA. Enfermedad de Hodgkin. *Offarm*. 2002; 21(5): 114-8.
- Lünemann JD, Jelčić I, Roberts S, Lutterotti A, Tackenberg B, Martin R, et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J Exp Med*. 2008; 205(8): 1763-73.
- Luzuriaga K, Sullivan JL. Epstein Barr Virus. En: Richman D, Whitley RJ, Hayden FG, editores. *Clinical Virology*. 3ª ed. Washington: ASM Press; 2009. p.521-36.
- Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011; 32(1): 2-13.
- Marrani E, Venturini E, Danti G, Galli L, Caputo R, de Martino M, et al. A case of unilateral acute hypertensive uveitis in a child. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32(1): NP223-NP225.
- Mashima A, Usui Y, Umazume K, Muramatsu D, Goto H. Successful Treatment of Necrotizing Retinitis with Epstein-Barr Virus-Positive Ocular Fluid by Intravitreal Methotrexate Injection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(4): 552-55.
- Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. The role of virus infections in Sjögren's syndrome. *Front Immunol*. 2022; 13: 823659.
- Matoba AY, Wilhelmus KR, Jones DB. Epstein-Barr viral stromal keratitis. *Ophthalmology*. 1986; 93(6): 746-51.
- Mayer CS, Blobner K, Storr J, Baur ID, Khoramnia R. Acute Retinal Necrosis: Signs, Treatment, Complications and Outcome. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(2): 386.
- McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med*. 2005; 11(1): 85-9.

- Minoura-Etoh J, Gotoh K, Sato R, et al. Helicobacter pylori-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *J Med Microbiol.* 2006; 55(Pt 7): 905-11.
- Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. [En línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470387/>
- Moutschen M, Léonard P, Sokal EM, Smets F, Haumont M, Mazzu P, et al. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 2007; 25(24): 4697-05.
- Murray PG. Epstein-Barr virus in breast cancer: artefact or aetiological agent? *J Pathol.* 2006; 209(4): 427-9.
- Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019; 134(7): 591-6.
- Mushiga Y, Komoto T, Nagai N, Ozawa Y. Effects of intraocular treatments for Epstein-Barr virus (EBV) retinitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(48): e28101.
- Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24(1):1 93-209.
- Oe C, Hiraoka M, Tanaka S, Ohguro H. Acute Retinal Necrosis Associated with Epstein-Barr Virus in a Patient Undergoing Immunosuppressive Therapy. *Case Rep Ophthalmol.* 2016; 7(1):1 95-201.
- Ogembo JG, Kannan L, Ghiran I, Nicholson-Weller A, Finberg RW, Tsokos GC, et al. Human complement receptor type 1/CD35 is an Epstein-Barr Virus receptor. *Cell Rep.* 2013; 3(2): 371-385.
- Olmez O, Baba C, Abasiyanik Z, Ozakbas S. Epstein-Barr virus antibody in newly diagnosed multiple sclerosis patients and its association with relapse severity and lesion location. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 68: 104149.
- Ongkosuwito JV, Van der Lelij A, Bruinenberg M, Wienesen-van Doorn M, Feron EJC, Hoyng CB, et al. Increased presence of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluid samples from HIV negative immunocompromised patients with uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(3): 245-51.
- Otsuka K, Sato M, Tsunematsu T, Ishimaru N. Virus Infections Play Crucial Roles in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Viruses.* 2022; 14(7): 1474.
- Park GB, Kim D, Kim YS, Kim S, Lee HK, Yang JW, et al. The Epstein-Barr virus causes epithelial-mesenchymal transition in human corneal epithelial cells via Syk/src and Akt/Erk signaling pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(3): 1770-79.
- Patel PD, Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari MV, Khalid N. The Association of Epstein-Barr Virus With Cancer. *Cureus.* 2022; 14(6): e26314.
- Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 1995; 333(11): 693-8.
- Payne S. Introduction to Animal Viruses. *Viruses.* 2017; 1-11.
- Pellett PE, Mitra S, Holland TC. Basics of virology. En Tselis AC, Booss J, editores. *Handbook of Clinical Neurology.* 3ª ed. Washington, DC: Elsevier; 2014.p.45-66.
- Pender MP, Burrows SR. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clin Transl Immunology.* 2014; 3(10): e27.
- Pflugfelder SC, Crouse C, Pereira I, Atherton S. Amplification of Epstein-Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands, and tears from primary Sjögren's syndrome patients. *Ophthalmology.* 1990; 97(8): 976-84.
- Png YT, Yang AZY, Lee MY, Chua MJM, Lim CM. The Role of NK Cells in EBV Infection and EBV-Associated NPC. *Viruses.* 2021; 13(2): 300.
- Poole BD, Gross T, Maier S, Harley JB, James JA. Lupus-like autoantibody development in rabbits and mice after immunization with EBNA-1 fragments. *J Autoimmun.* 2008; 31(4): 362-71.
- Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003; 102(12): 4166-78.
- Pumfery A, Berro R, Kashanchi F. Proteomics of viruses. Medical applications of mass spectrometry. 2008; 309-43.

- Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story. *Viruses*. 2021; 13(2): 277.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):1 69-180.
- Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science*. 2022; 375(6578): 264-5.
- Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018; 95: 100-23.
- Rowe M, Fitzsimmons L, Bell AI. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Chin J Cancer*. 2014; 33(12): 609-19.
- Sabbatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA I. *Eur J Immunol*. 1993; 23(5): 1146-52.
- Saito I, Serenius B, Compton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med*. 1989; 169(6): 2191-98.
- Salih MM, Higgo AA, Khalifa AS, Eed EM. Incidence of Epstein-Barr Virus Among Women With Breast Cancer Using Monoclonal Antibodies for Latent Membrane Protein 1 (LMP1). *In Vivo*. 2022; 36(3): 1513-18.
- Sanosyan A, Daien C, Nutz A, Bollore K, Bedin AS, Morel J, et al. Discrepancy of Serological and Molecular Patterns of Circulating Epstein-Barr Virus Reactivation in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2019; 10: 1153.
- Schönrich G, Abdelaziz MO, Raftery MJ. Epstein-Barr virus, interleukin-10 and multiple sclerosis: A ménage à trois. *Front Immunol*. 2022; 13: 1028972.
- Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007; 204(12): 2899-912.
- Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, Mazzola GA, Aloisi F. Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. *J Virol*. 2019; 93(24): e00980-19.
- Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017; 372(1732): 20160271.
- Shen Y, Zhang S, Sun R, Wu T, Qian J. Understanding the interplay between host immunity and Epstein-Barr virus in NPC patients. *Emerg Microbes Infect*. 2015; 4(3): e20.
- Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol*. 2015; 46(4): 1421-34.
- Shoughy SS, Alkatan HM, Al-Abdullah AA, El-Khani A, de Groot-Mijnes JD, Tabbara KF. Polymerase chain reaction in unilateral cases of presumed viral anterior uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 2325-8.
- Silpa-Archa S, Rangseechamrat N, Sriyuttagrai W. Recalcitrant infectious uveoscleritis: A case report of a coinfection by Epstein-Barr virus and *Talaromyces marneffe*. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;80:104283.
- Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018; 8: 211.
- Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, Moutschen M, Léonard P, Moreels A, et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis*. 2007; 196(12): 1749-53.
- Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21: 51-64.
- Lopes de Sousa HM, Costa Ribeiro JP, Timóteo MB. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: Old Entity with New Relevance [En línea]. *Infectious Diseases*. IntechOpen; 2021. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/73299>
- Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(2): 190-194.
- Sughayer MA, Haddad HA, Al-Yousef RM, El-Khateeb M, Abu-Rass H. Epstein-Barr virus and Hodgkin lymphoma in Jordan. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2014; 7(2): 85-89.

- Sundar K, Jacques S, Gottlieb P, Villars R, Benito ME, Taylor DK, et al. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. *J Autoimmun.* 2004; 23(2): 127-40.
- Suzuki K, Namba K, Hase K, Mizuuchi K, Iwata D, Ito T, et al. A case of Epstein-Barr virus acute retinal necrosis successfully treated with foscarnet. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022; 25: 101363.
- Takase H, Okada AA, Goto H, Mizuki N, Namba K, Ohguro N, et al. Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2015; 59(1): 14-20.
- Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020; 12(6): 643.
- Tempera I, Klichinsky M, Lieberman PM. EBV latency types adopt alternative chromatin conformations. *PLoS Pathog.* 2011;7(7): e1002180.
- Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol.* 2006; 59(3): 499-503.
- Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(3): 803-21.
- Tiwawech D, Srivatanakul P, Karaluk A, Ishida T. Significance of plasma IgA and IgG antibodies to Epstein-Barr virus early and viral capsid antigens in Thai nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003; 4(2): 113-8.
- Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017; 372(1732): 20160270.
- Utomo SW, Putri JF. Infections as Risk Factor of Sjögren's Syndrome. *Open Access Rheumatol.* 2020; 12: 257-66.
- van Zyl DG, Tsai MH, Shumilov A, Schneidt V, Poirey R, Schlehe B, et al. Immunogenic particles with a broad antigenic spectrum stimulate cytolytic T cells and offer increased protection against EBV infection ex vivo and in mice. *PLoS Pathog.* 2018; 14(12): e1007464.
- Vargas Córdoba MA. *Virología médica.* 2ª ed. Bogotá: El Manual Moderno Colombia; 2016.
- Veroni C, Aloisi F. The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Dialogue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021; 12: 665718.
- ViralZone. [En línea]. Swiss Institute of Bioinformatics: 2017. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://viralzone.expasy.org/185>
- Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, Murray P. Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma. *Chin J Cancer.* 2014; 33(12): 591-597.
- Vrzalikova K, Ibrahim M, Nagy E, Vockerodt M, Perry T, Wei W, et al. Co-Expression of the Epstein-Barr Virus-Encoded Latent Membrane Proteins and the Pathogenesis of Classic Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2018; 10(9): 285.
- Wang L, Tian WD, Xu X, Nie, B, Lu J, Liu X, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA1) protein induction of epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer.* 2014; 120(3): 363-72.
- Wang Y, Luo B, Yan LP, Huang BH, Zhao P. Relationship between Epstein-Barr virus-encoded proteins with cell proliferation, apoptosis, and apoptosis-related proteins in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(21): 3234-39.
- Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y, Shimizu N, Morio T, Mochizuki M. Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2008; 52(6) :463-7.
- Yamashita K, Sato R, Fukumoto R, Ofuji Y, Nagamoto T, Kubono H, et al. Epstein-Barr viral corneal stromal keratitis occurring during rheumatoid arthritis treatment: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22(1): 31.
- Yang J, Liu Z, Zeng B, Hu G, Gan R. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer Lett.* 2020; 495: 191-9.
- Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16(12): 789-802.
- Zhu N, Wang Q, Wu Z, Wang Y, Zeng MS, Yuan Y. Epstein-Barr Virus LMP1-Activated mTORC1 and mTORC2 Coordinately Promote Nasopharyngeal Cancer Stem Cell Properties. *J Virol.* 2022; 96(5): e0194121.
- Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2022; 40(1): 4-14.