

Virus de Epstein-Barr: más que una mononucleosis infecciosa

Epstein-Barr virus: more than infectious mononucleosis

Ana Isabel Toro-Montoya¹ 

Resumen. El virus de Epstein-Barr (VEB) fue el primer virus asociado a neoplasias en humanos. Infecta el 95 % de la población mundial, y aunque usualmente es asintomático, puede causar mononucleosis infecciosa y se relaciona con más de 200.000 casos de neoplasias al año. De igual forma, se asocia con esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes. A pesar de ser catalogado como un virus oncogénico, solo un pequeño porcentaje de los individuos infectados desarrollan neoplasias asociadas a VEB. Su persistencia involucra la capacidad de alternar entre una serie de programas de latencia, y de reactivarse cuando tiene la necesidad de colonizar nuevas células B de memoria, con el fin de sostener una infección de por vida y poder transmitirse a nuevos hospederos. En esta revisión se presentan las generalidades del VEB, además de su asociación con varios tipos de neoplasias, como son el carcinoma nasofaríngeo, el carcinoma gástrico, el linfoma de Hodgkin y el linfoma de Burkitt, y la esclerosis múltiple. Adicionalmente, se describen los mecanismos fisiopatológicos de las diferentes entidades, algunos de ellos no completamente dilucidados.

Palabras clave: EBV, virus de Epstein-Barr, esclerosis múltiple, carcinoma nasofaríngeo, cáncer gástrico, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, carcinogénesis.

Abstract. Epstein-Barr virus (EBV) was the first virus associated with human cancer. It infects 95% of the world's population, and although it is usually asymptomatic, it causes infectious mononucleosis. It is related to more than 200,000 cases of cancer per year, and is also associated with multiple sclerosis and other autoimmune diseases. Despite being classified as an oncogenic virus, only a small percentage of infected individuals develop EBV-associated cancer. Its persistence involves the ability to alternate between a series of latency programs, and the ability to reactivate itself when it needs to colonize new memory B cells, in order to sustain a lifelong infection and be able to transmit to new hosts. In this review, the general characteristics of EBV are presented, in addition to its association with various

¹ Bacterióloga y Laboratorista Clínica, MSc en Virología. Directora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia. E-mail: atoro@edimeco.com.

Conflicto de interés: la autora declara que no tiene conflicto de interés.
Medicina & Laboratorio 2023;27:51-64. <https://doi.org/10.36384/01232576.621>.

Recibido el 25 de septiembre de 2022; aceptado el 31 de octubre de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2023[®].

types of cancers, such as nasopharyngeal carcinoma, gastric carcinoma, Hodgkin's lymphoma and Burkitt's lymphoma, and multiple sclerosis. Additionally, the pathophysiological mechanisms of the different entities are described, some of them not completely elucidated yet.

Keywords: EBV, Epstein-Barr virus, multiple esclerososis, nasopharyngeal carcinoma, gastric cancer, Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, carcinogenesis.

Introducción

Más del 95 % de la población adulta a nivel mundial se encuentra infectada crónicamente por el virus de Epstein-Barr (VEB), también conocido como herpesvirus humano 4 (HHV4), el cual fue el primer virus identificado como oncogénico [1,2]. Aunque la enfermedad más común asociada al VEB es la mononucleosis infecciosa, cada vez son más los estudios que lo relacionan con otras enfermedades como la esclerosis múltiple y el desarrollo de varias neoplasias, tanto epiteliales como linfoides; sin embargo, a pesar de que la gran mayoría de la población mundial porta el virus, son pocos los individuos que desarrollan una neoplasia asociada a VEB [3,4]. La alta prevalencia de este virus tiene grandes implicaciones; para el año 2020 se presentaron más de 358.000 casos nuevos de los seis tipos de cáncer donde se confirmó la asociación con la infección por VEB, y 210.000 muertes [1]. Los humanos se consideran hasta el momento como los únicos hospederos, y la infección se transmite usualmente por saliva durante la infancia o adolescencia, aunque el virus continúa secretándose de forma intermitente en individuos sanos [2]. En los adolescentes, el VEB es la principal causa de mononucleosis infecciosa, la cual se presenta con fatiga, dolor de garganta, esplenomegalia y linfadenopatía cervical, pero en algunos casos raros puede inducir complicaciones

como hepatitis, ruptura esplénica y obstrucción de vías aéreas [3].

El VEB pertenece a la familia de los herpesvirus, y como tal, tiene la capacidad de inducir un estado de latencia que le permite persistir durante toda la vida del individuo. Luego de la infección inicial, el VEB induce la generación de células B de memoria que pueden contener el virus en estado latente, y hacer reactivaciones en presencia de infecciones, inmunosupresión o en situaciones de estrés. La secuela más relevante de la infección latente es el posible desarrollo de neoplasias, como son el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin [5].

El objetivo de esta revisión es presentar las generalidades del VEB, además de su asociación con la esclerosis múltiple y varios tipos de neoplasias, como son el carcinoma nasofaríngeo, el carcinoma gástrico, el linfoma de Hodgkin y el linfoma de Burkitt, entre otros. Adicionalmente, se describen los mecanismos fisiopatológicos de las diferentes entidades, algunos de ellos no completamente dilucidados.

Agente viral

El VEB es un virus de doble cadena de ADN, oncogénico, asociado con diferentes enfermedades, desde mononucleosis infecciosa hasta neoplasias

y enfermedades autoinmunes [6,7]. Desde su descubrimiento en 1964, el VEB se ha asociado con diferentes neoplasias y en 1997 se clasificó como un carcinógeno grupo 1 por parte de la *International Agency for Research on Cancer*, por su asociación con linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo [1,8].

El virus tiene la capacidad de evadir el sistema inmune por varios mecanismos, ya que codifica proteínas que modulan la respuesta inmune, lo que garantiza una latencia de por vida [9]. Posee un genoma de cadena lineal de ADN doble, aproximadamente de 170 kb, con alrededor de 100 genes codificantes y múltiples ARN y miARN no codificantes [9]; el genoma una vez infecta la célula del hospedero, se circulariza [10]. El virus posee tanto una fase lítica como una latente [11]. Durante la fase lítica, la mayoría de los genes virales se expresan para facilitar la replicación del virus y la producción de partículas virales [1], mientras que durante la fase latente, la expresión génica es mínima con el fin de mantener una infección persistente en forma de episomas, que se replican al mismo tiempo que los cromosomas del hospedero en un número pequeño de células B de memoria [2,11]. Estas células infectadas eventualmente se diferenciarán a células plasmáticas y se reactivará la fase lítica viral, con el fin de garantizar la persistencia del virus [1].

La expresión de las proteínas virales y ARN no codificantes participan en el desarrollo de las diferentes patologías [2]. Las proteínas del VEB, como son las EBNA (del inglés, *Epstein-Barr Nuclear Antigens*) y la proteína latente de membrana 2A (LMP2A), son las responsables de la diferenciación de las células B a líneas celulares linfoblastoides; las EBNA permiten una transcripción eficiente que garantiza la persistencia del

genoma viral en las células que se replican, y la LMP2A por su parte, se asocia con el desarrollo de linfoma, creando una respuesta masiva de células T [5].

El VEB se clasifica en tipo 1 y tipo 2, de acuerdo con polimorfismos en la secuencia de los genes de los antígenos nucleares 2 (EBNA2) y 3 (EBNA3) [12]. El tipo 1 es el más común a nivel mundial, en tanto que el tipo 2 se encuentra con mayor frecuencia en África, Alaska y Nueva Guinea; las coinfecciones con ambos tipos se pueden encontrar en lugares endémicos para el tipo 2 y en individuos inmunocomprometidos. El tipo 1 es usualmente el más asociado a neoplasias por VEB, sin embargo, solo un pequeño porcentaje de los individuos infectados con el virus desarrollan neoplasias asociadas a VEB [1,2]. Hasta el momento no se dispone de una vacuna comercial ni existen medicamentos antivirales para el VEB. El tratamiento de las neoplasias incluye cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, y la respuesta al tratamiento varía de acuerdo con el tipo y estadio del cáncer [1].

Ciclo de vida

Como se mencionó, la saliva es la principal ruta de transmisión del VEB [13]. El virus infecta las células epiteliales de la orofaringe, donde puede replicarse e infectar las células B de la cavidad oral [14]. Una vez infecta las células y el material genético entra al núcleo, el virus puede establecer un estado de latencia o de replicación lítica, dependiendo de la célula y del ambiente en que se encuentre [4,12,14]. La infección en células epiteliales orofaríngeas tiene como resultado una fase lítica, en tanto que la infección de células B inicialmente tiene como resultado una fase latente, aunque esto puede cambiar si las células B se di-

ferencian en plasmocitos [9]. Cuando el virus establece latencia, el genoma viral se mantiene en forma de episoma separado del ADN del hospedero, y no produce viriones [2].

El virus posee varios tipos de latencia. En la latencia 0, expresa ARN codificados por el VEB (EBER) y transcriptos BART (del inglés, *BamHI A-encoded transcripts*); esto generalmente ocurre en las células B de memoria inactivas. En la latencia I, ya hay expresión de EBNA1, EBER y BART, en tanto que en la latencia II hay expresión de las proteínas EBNA1, LMP1 y LMP2, EBER y una alta expresión de BART. La latencia III es la más compleja, con expresión de las proteínas latentes de membrana LMP1, LMP2A y LMP2B, seis antígenos nucleares (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C y EBNA-LP) y abundantes ARN no codificantes [9]. Es importante tener en cuenta que todas las neoplasias asociadas a infección por VEB se presentan durante las fases latentes, cada tipo de latencia se correlaciona con una neoplasia diferente [9,12]; además, hay variaciones en los diferentes estados de latencia y enfermedades asociadas, donde se pueden producir proteínas de una fase u otra [2]. La proteína EBNA1 es la única que está presente en todos los tipos de neoplasias asociadas al VEB, y es esencial para la replicación y mantenimiento de los episomas virales [8,12,15], mientras que variaciones en la secuencia de la proteína LMP1 se asocian con ciertas neoplasias, como son el carcinoma nasofaríngeo y el carcinoma gástrico, finalmente todas las formas de latencia tienen una alta expresión de EBER y miARN [12]. La reactivación lítica es iniciada por las proteínas virales BZLF1 y BRLF1, las cuales inducen la síntesis masiva de todas las proteínas virales necesarias para el ensamblaje y egreso de los viriones [8-10] (**figura 1**). El VEB también se sabe que causa inesta-

bilidad genómica cuando alterna entre sus estados líticos y latentes [5].

De particular importancia está la proteína LMP1, la cual es necesaria para la transformación *in vitro* de las células B. La expresión del gen *LMP1* se ha detectado en varias neoplasias asociadas a VEB, como son la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, el linfoma de Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo. Por su parte, la proteína LMP2, *in vivo*, ha demostrado que su expresión a altos niveles en las células Reed-Sternberg en el linfoma de Hodgkin y en las neoplasias asociadas a VEB, juega un papel fundamental en la latencia y en la patogénesis de estas entidades. Los EBER se expresan durante todas las fases de latencia y se usan como marcadores para identificar células infectadas de manera latente [2].

La fase lítica en la infección por VEB se requiere para la producción de viriones infecciosos y es esencial para la transmisión del virus de célula a célula y de hospedero a hospedero. Hay algunos medicamentos aprobados por la FDA que inhiben la replicación del virus, como son el ganciclovir, el aciclovir y el foscarnet [16]. La reactivación y la replicación del virus contribuyen a mantener un reservorio de células infectadas en el hospedero. Los nuevos genomas son lineales y son empacados en las cápsides para luego salir del núcleo, y finalmente adquirir su envoltura para salir de la célula por exocitosis [2].

El hospedero utiliza la inmunidad innata como primera línea de defensa contra el VEB, las células *natural killers* (NK) pueden reconocer las células infectadas en fase lítica [17]. En cuanto a la respuesta adaptativa, esta reconoce los antígenos virales y genera una respuesta específica que contribuye a la eliminación del virus de la célula in-

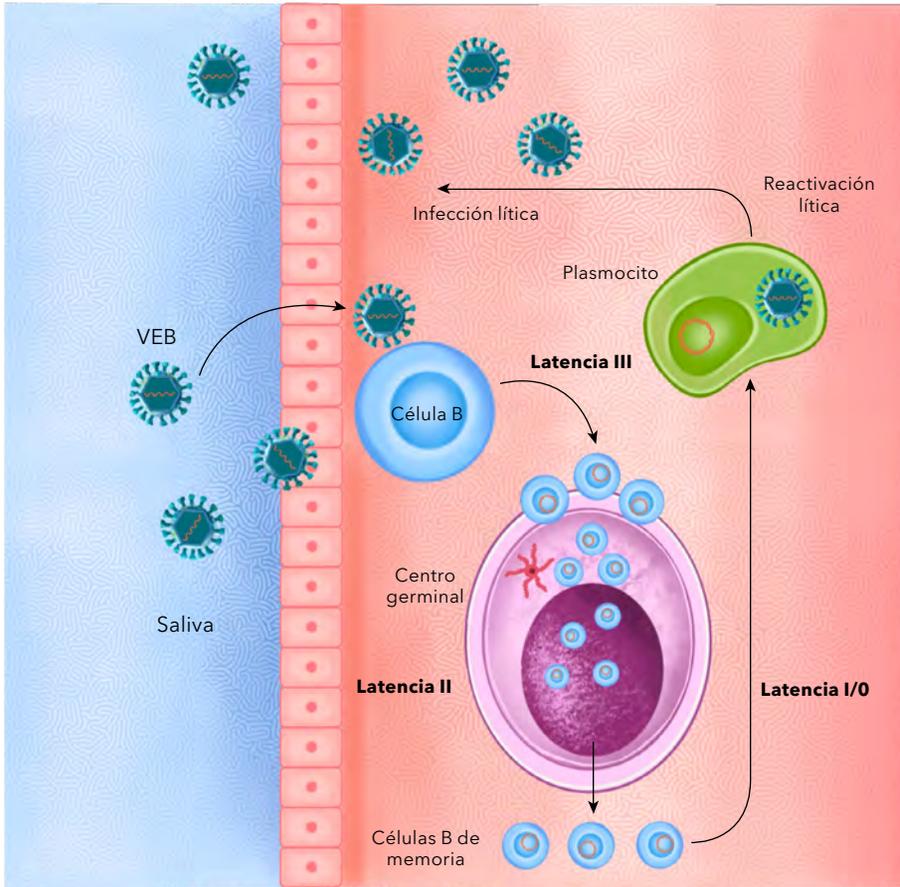


Figura 1. Ciclo de vida del virus de Epstein-Barr (VEB). El VEB se transmite al huésped a través de la saliva de un individuo portador, e infecta las células epiteliales faríngeas y las células B de la cavidad oral. La infección lítica produce nuevas partículas virales que infectan otras células que permiten la diseminación del virus. Posteriormente, las células B infectadas con VEB entran en una fase de latencia III, donde expresan un conjunto específico de proteínas virales, incluidas LMP1, LMP2 y EBNA. Estas células B infectadas pasan al centro germinal, donde el virus inicia una latencia II. Algunas células emergen como células B de memoria con virus con latencias I/0, que establecen una infección de por vida. Periódicamente, células B de memoria infectadas con VEB se diferencian a plasmocitos, donde el virus puede entrar en la fase lítica y producir nuevos viriones, que garantizan la persistencia del virus durante toda la vida del hospedero. Los programas del ciclo latente viral se expresan en diversas enfermedades asociadas al VEB.

fectada. El virus induce la activación de células B y la generación de IgM, IgG e IgA. No obstante, el VEB tiene una gran capacidad de evadir el sistema inmune, bloqueando la activación de varios receptores que detectan patógenos (PRR), como son los *toll-like receptors*

[2]. En los portadores sanos de VEB, la replicación lítica solo se encuentra en las células plasmáticas, por lo tanto, la mayor parte del ciclo de vida del virus en los portadores se limita a las células B, donde el virus puede establecer una expresión genómica latente premaligna.

na, la cual se encuentra también en los linfomas asociados a VEB [4].

Neoplasias asociadas a VEB

Las neoplasias asociadas a la infección por VEB tienen diferentes fases latentes y expresión génica viral (**tabla 1**). La latencia I se identificó inicialmente en el linfoma de Burkitt y luego en el carcinoma gástrico, en tanto que hay un grupo de neoplasias que expresan el tipo II de latencia, como son el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin [4]. Por último, están las neoplasias que se asocian con la latencia tipo III, principalmente en individuos inmunocomprometidos, como son los linfomas asociados a la infección por VIH y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante [18]. La etiología de las neoplasias asociadas a VEB probablemente sean el resultado de una interacción compleja de factores genéticos, clínicos, ambientales y de estilo de vida [19].

Linfoma de Burkitt

La forma endémica del linfoma de Burkitt que se observa principalmente en África subsahariana, usualmente se asocia con la infección por VEB. Más del 90 % del linfoma de Burkitt en esta región, se presenta por lo general como tumores mandibulares en los niños [2]. Por su parte, las formas esporádicas se asocian con mayor frecuencia a la infección por VIH [20]. El linfoma de Burkitt se caracteriza por una translocación entre los cromosomas 8 y 14 en el 70 % a 80% de los casos, que tiene como resultado la sobreexpresión del oncogén *MYC* [21], la cual parece conducir a inestabilidad genómica debido a la formación de especies reactivas de oxígeno, que eventualmente causarán rompimiento de las cadenas de ADN doble; aparentemente, el VEB tiene la capacidad de actuar de forma similar a cuando ocurre la translocación, ya que la proteína EBNA1 también puede conducir a daño en el ADN a través de la formación de especies reactivas de

Tabla 1. Neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr, tipo de latencia y expresión viral. Tomado y adaptado de [2]

Enfermedad asociada a VEB	Tipo de latencia	Genes expresados
Individuos sanos infectados	0	EBER, BART
Linfoma de Burkitt	I	EBER, BART, EBNA1
Carcinoma gástrico	I o II	EBER, BART, EBNA1
Linfoma de Hodgkin	II	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2
Linfoma de células NK/T	II	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2
Carcinoma nasofaríngeo	II	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2
Linfoma B difuso de células grandes	II o III	EBER, BART, EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, BHRF1, miARN
Linfomas asociados a infección por VIH	III	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, BHRF1, miARN
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante	III	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, BHRF1, miARN

oxígeno. Adicionalmente, el VEB tiene la capacidad de inhibir la apoptosis celular mediante mutaciones puntuales, deleciones y metilación [2]. El virus contribuye así con la supervivencia de las células cancerígenas [5].

Otro aspecto a considerar es la asociación entre las zonas endémicas de malaria (*P. falciparum*) y VEB en el desarrollo de linfoma de Burkitt [1]. En un estudio realizado por Carpenter y colaboradores [22], se encontró que niveles altos de anticuerpos contra VEB, junto con títulos altos de malaria se asociaban con un riesgo cinco veces mayor de desarrollar linfoma de Burkitt. Aparentemente, la malaria causa alteraciones en el sistema inmune que tienen como resultado una proliferación de las células B infectadas con VEB [1].

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia que involucra las células B, con una incidencia anual de 9.000 casos nuevos [23]. En África se estima que el VEB es responsable del 74 % de los casos, en América Latina del 60 % y en América del Norte del 32 % [20]. Los principales factores de riesgo asociados, son una historia previa de mononucleosis infecciosa, niveles altos de anticuerpos contra la cápside viral del VEB y antígenos tempranos, inmunosupresión (por ejemplo, infección con VIH o edad avanzada) y el alelo HLA-A*01 [24]. A nivel celular se caracteriza por la presencia de células Reed-Sternberg, que son células multinucleadas que se originan de las células B, pero que han perdido sus características normales. Adicionalmente, promueven la activación de cascadas proinflamatorias que contribuyen con la patogénesis del linfoma de Hodgkin [25]. En el linfoma de Hodgkin positivo para

VEB, se encuentran mutaciones anti-apoptóticas que no están presentes en el negativo para VEB. Los genes latentes del virus también participan en la patogénesis del linfoma de Hodgkin. La proteína EBNA1 contribuye con el crecimiento y el desarrollo de células Reed-Sternberg, en tanto que la proteína LMP1 induce la expresión de los genes normales para que produzcan a su vez células Reed-Sternberg, y activa el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), el cual inhibe la señalización de las células T, permitiendo la evasión del sistema inmune. Por último, la LMP2 activa vías de señalización que permiten el desarrollo de las células B, a la vez que suprime la expresión de factores de transcripción de las mismas [5,24].

En la búsqueda de biomarcadores para los linfomas de Hodgkin positivos para VEB, Habeeb y colaboradores [26] evaluaron la expresión de LMP1 y la carga viral del VEB, encontrando que solo el 42 % de los pacientes expresaban LMP1, sin embargo, la carga viral era detectable en todos los pacientes, además, una carga viral alta se asociaba con un peor pronóstico. Otro estudio que evaluó los niveles de carga viral, encontró que los pacientes que recibían tratamiento para el linfoma de Hodgkin, mostraban niveles de ADN del VEB que se iban reduciendo, y que podrían ser un indicativo de la eficacia del tratamiento [27]. Un estudio publicado en 2021 buscó una posible relación entre la presencia del VEB en los tumores de linfoma de Hodgkin y el pronóstico del paciente, por hibridación *in situ*, y no encontró una correlación con la sobrevida de los pacientes, excepto en aquellos mayores de 50 años, donde se observó una menor sobrevida en los positivos para VEB [28]. Por último, se ha encontrado que los individuos que desarrollan esclerosis múltiple tienen un riesgo cuatro veces mayor de de-

sarrollar eventualmente un linfoma de Hodgkin positivo para VEB [2].

Linfoma B difuso de células grandes

Este tipo de linfoma asociado a la infección por VEB es raro, y se caracteriza por una alta tasa de replicación de células grandes con núcleos vesiculares, con un tamaño del doble de los linfocitos normales [29]. Se considera que aproximadamente el 9 % de los linfomas difusos de células B grandes son positivos para VEB [30], pero también se ha asociado con factores de riesgo como la radiación ionizante, la inmunosupresión y algunos químicos como pesticidas, entre otros [1]. En un metaanálisis reciente en 2021, Hwang y colaboradores [31] encontraron una positividad general del 7,9 % de linfoma difuso de células B grandes asociado a VEB, con una frecuencia del 9,2 % en Asia y América del Sur, y de 4,7 % en las poblaciones occidentales. Los puntos de corte de 10 %, 20 % o 50 % de células positivas para el virus por hibridación *in situ*, y la edad de los pacientes (mayores o menores de 50 años) no afectaron de forma significativa la prevalencia del linfoma difuso de células B grandes asociado a VEB ($p \geq 0,10$).

Enfermedades linfoproliferativas de células NK/T

Además de las células B y epiteliales, el VEB también puede infectar otro tipo de células como son las células T y las NK. Las enfermedades linfoproliferativas de células NK/T son un grupo raro de entidades que son más frecuentes en asiáticos y nativos de Centroamérica y Suramérica. La infección de las células T y NK produce un amplio rango de enfermedades linfoproliferativas que varían desde agudas, autolimitadas y

no neoplásicas, hasta enfermedades malignas y fulminantes [32,33], las cuales son difíciles de diferenciar porque muchas de ellas carecen de características citológicas típicas. La patogénesis de ellas tampoco es muy clara debido a que son raras, lo cual hace que las muestras de biopsia sean limitadas [32]. Entre las enfermedades linfoproliferativas de células NK/T, se incluyen la linfocitosis hemofagocítica asociada a VEB, el linfoma sistémico de células T de la infancia, la leucemia agresiva de células NK y el linfoma de células NK/T extranodal de tipo nasal, entre otras [33,34].

Enfermedad linfoproliferativa inducida por infección por VEB

Esta entidad se presenta cuando las células B infectadas con el virus se encuentran en la fase latente tipo III, donde todos los nueve genes latentes del virus se expresan. Este tipo de latencia es altamente inmunogénica, por lo tanto, solo se presenta en individuos con compromiso inmune severo, como son los pacientes trasplantados y en aquellos con otro tipo de condiciones como SIDA o enfermedades genéticas que afecten la función de los linfocitos T o NK [2].

Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo es un tumor epitelial maligno agresivo de etiología compleja [8,35]. Es una neoplasia más común en regiones como el sur de Asia, el Medio Oriente y África del Norte. En áreas de alta incidencia, el VEB puede estar asociado en más del 95 % de los casos. La asociación inicial entre la infección por VEB y el carcinoma nasofaríngeo fue debida a la detección de títulos altos de anticuerpos contra el virus en los pacientes, que posteriormente

fue confirmada con la presencia del genoma viral en las células tumorales por hibridación *in situ* [36]. Aspectos claves en el carcinoma nasofaríngeo asociado a VEB, son la persistencia episomal del genoma viral y los múltiples productos de los genes latentes que permiten la transformación maligna de las células [8]. En su génesis también participan varios factores de riesgo, como son los genéticos y los ambientales, incluido el hábito del cigarrillo, el consumo de pescado salado y alcohol [5,35]. Durante la infección primaria, el VEB infecta las células epiteliales de las paredes laterales de la nasofaringe y células B circulantes, dependiendo del tipo de glucoproteínas que el virus exprese [1]. Se cree que una de las formas en que el virus genera carcinoma nasofaríngeo es por la inducción de cambios epigenéticos en el genoma del hospedero, que promueven el crecimiento tumoral descontrolado. Esto se lleva a cabo por modificación de las histonas e hipermetilación del ADN. Estas alteraciones a su vez, regulan de forma negativa los genes supresores de tumores, reducen la transcripción normal de proteínas e inactivan las enzimas que reparan el ADN [36]. La variabilidad en el gen *LMP1* tiene una participación importante en el desarrollo de carcinoma nasofaríngeo; en un metaanálisis se encontró que una deleción de 30 pb en el gen *LMP1* aumenta la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad (OR=3,53, IC95% 1,48-8,43) [35].

Se ha encontrado que los títulos de anticuerpos IgA contra el antígeno de la cápside viral (VCA, del inglés, *Viral Capside Antigen*) son altos en todos los casos de carcinoma nasofaríngeo, por lo tanto, el nivel de ADN del VEB parece ser de mayor utilidad para la monitorización de la enfermedad, al mostrar mayor sensibilidad y especificidad que los anticuerpos [37]. El virus

puede encontrarse en forma episomal en todas las células, al igual que la expresión de los genes virales [2]. Se considera que el carcinoma nasofaríngeo es una neoplasia clonal derivada de una sola célula progenitora latente infectada con VEB, y presenta una fase de latencia de tipo II [8,36].

El tratamiento de elección es radioterapia o quimioterapia, y alrededor de un tercio de los pacientes presentan recurrencia y metástasis [1].

Carcinoma gástrico

El carcinoma gástrico es la quinta neoplasia maligna más común a nivel mundial [38], genera casi 800.000 muertes anuales, con más de un millón de casos nuevos para el 2020 [23]. La clasificación molecular del carcinoma gástrico asociado a VEB demuestra que es un subtipo diferente en términos de oncogénesis y características moleculares [15]. La frecuencia del carcinoma gástrico asociado a infección por VEB es de 11,49 % en Las Américas y de 8,7 % en el resto del mundo, y presenta una mayor incidencia en los hombres [38,39]. Las evidencias de los estudios recientes sugieren un papel del VEB en la etiología del carcinoma gástrico [40]. Se considera que el VEB contribuye a la transformación de células gástricas mediante diferentes procesos celulares y vías de señalización [41]. Por otra parte, la expresión del virus en el carcinoma gástrico se asocia con una latencia tipo I o II, y ha mostrado un mayor grado de hipermetilación del ADN, comparado con el carcinoma gástrico no asociado a VEB [1,42], además, se diferencia de los otros carcinomas gástricos por la presencia de un infiltrado linfocitario abundante [43]. Clínicamente, se asocia con una menor frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos y el pronóstico es

mejor comparado con el no asociado a VEB. Patológicamente es un adenocarcinoma gástrico con estroma linfoide, que se localiza usualmente en el tercio medio o superior del estómago [15].

Un metaanálisis realizado desde enero de 1990 hasta agosto de 2021, con más de 68.000 casos, encontró que la prevalencia del VEB en las células tumorales era del 7,5 %, y mayor en los hombres. No se identificó una diferencia en la prevalencia del virus de acuerdo al estadio del carcinoma [40]. En otro metaanálisis llevado a cabo por Pyo y colaboradores [44], se encontró que la tasa general de positividad del VEB fue del 11,3 %, pero podía variar entre 1,2 % y 89,2 % en los diferentes estudios incluidos. Se encontró de igual manera, una mayor prevalencia en los hombres, al igual que una mayor expresión de PD-L1 en las células tumorales y en las células inmunes, y mayor presencia del virus en los carcinomas gástricos con estroma linfoide (57,3 %). Debido a que el carcinoma gástrico positivo para VEB tiene mejor pronóstico y responde mejor al tratamiento, se sugiere la búsqueda del virus cuando se hace el diagnóstico inicial [2].

Otras enfermedades asociadas a VEB

La infección por VEB se ha relacionado con varias enfermedades autoinmunes como son el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple [45]. En el caso particular del LES, se observan niveles altos de anticuerpos contra el virus y presencia de ADN viral que se asocian con la transición a un LES clínico [46]. Los anticuerpos contra EBNA1 parecen tener reacción cruzada con autoantígenos del LES, incluyendo Ro y Sm, entre otros. De manera similar,

los pacientes con artritis reumatoide también presentan alta carga viral del ADN del VEB en la sangre [6], y tienen un riesgo doble de desarrollar linfoma; el número de células B infectadas por el virus, también es alto [47].

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante del SNC, predominante en mujeres y hasta ahora de causa desconocida, donde hay un ataque inflamatorio contra la mielina y los axones que cubre, que finalmente lesiona las neuronas [14,46]. Es un proceso inmunomediado posiblemente desencadenado por una infección viral [48,49], aunque no se descartan otras teorías como la pérdida de la autotolerancia y el mimetismo molecular [14]. El VEB se ha asociado con el desarrollo de esclerosis múltiple, y los estudios muestran que el riesgo de desarrollar la enfermedad es prácticamente ausente en los individuos seronegativos para el virus, en tanto que aumenta considerablemente después de padecer mononucleosis infecciosa [50]. Los síntomas iniciales incluyen la pérdida de la visión en un ojo, pérdida de la fuerza en un brazo o una pierna y sensación de entumecimiento en las piernas. Otros síntomas comunes son espasmos, fatiga, depresión, problemas de incontinencia, disfunción sexual y dificultades para caminar. Los síntomas clínicos de la esclerosis múltiple probablemente se deben a una respuesta excesiva de células T citotóxicas hacia las células B infectadas con VEB, acompañada de unos niveles altos de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias [2,9]. Se ha observado que niveles altos de anticuerpos IgG contra EBNA1 se detectan varios años previos a la aparición de esclerosis múltiple y se asocian con un

mayor riesgo de padecer la enfermedad [9]. Adicionalmente, se han detectado anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple que no solo reconocen proteínas del VEB (EBNA1), sino a la proteína GlialCAM, la cual es un componente de las células gliales en el cerebro [51].

Un estudio realizado por Bjornevik y colaboradores [49] utilizó una cohorte de más de 10 millones de personas de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos durante 20 años, para evaluar la causalidad del virus en la esclerosis múltiple, donde analizaron 801 individuos que desarrollaron la enfermedad durante el servicio militar. Se encontró que la infección por VEB precedía la aparición de esclerosis múltiple con una mediana de 7,5 años. Durante el estudio, detectaron en estos individuos un aumento en la concentración sérica de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL), un marcador de daño neuronal. Adicionalmente, se estimó un riesgo 32 veces mayor de padecer esclerosis múltiple en los individuos infectados por VEB [6].

A pesar de que casi toda la población está infectada con VEB, solo una pequeña fracción de ella desarrolla esclerosis múltiple, por lo tanto, deben existir otros factores en su patogénesis, como la susceptibilidad genética y factores ambientales como el hábito del cigarrillo, la obesidad durante la adolescencia y niveles bajos de vitamina D [9,14,46,52], y más recientemente la composición de la microbiota también parece estar involucrada [14]. Como mecanismo fisiopatológico de la participación del virus en el desarrollo de esclerosis múltiple, existen varias hipótesis, incluyendo mimetismo molecular entre antígenos virales y la mielina en el sistema nervioso central, una falla en el control de la infección que permite la inmortalización de las células B au-

torreactivas, la persistencia de la infección por VEB en el SNC que conduzca a una respuesta antiviral inmunopatológica que cause neurodegeneración, y la reacción cruzada por parte de las células T específicas para EBNA1 y la mielina, entre otras [6,46,50].

Conclusiones

Con el paso de los años continúan siendo reconocidos otros tipos de entidades asociadas a la infección por VEB. Entre ellas, la pancreatitis aguda [53], el cáncer de pulmón [54], el carcinoma colorrectal [55], y otras enfermedades neurológicas como Alzheimer, Parkinson y ataxia cerebelar aguda [56]. La habilidad del VEB para evadir de forma efectiva la respuesta inmune innata y adaptativa, inhibir vías apoptóticas y de diferenciación, y aumentar tanto la proliferación celular como la angiogénesis, dificulta la erradicación total del virus y lo hacen más virulento [2]. Una mejor comprensión del virus es fundamental para identificar posibles blancos terapéuticos para la prevención o curación de las enfermedades asociadas a VEB. Se espera que continúen los estudios para desarrollar terapias que puedan beneficiar los miles de pacientes que padecen este tipo de enfermedades y neoplasias extremadamente agresivas y resistentes al tratamiento.

Referencias

1. **Wong Y, Meehan MT, Burrows SR, Doolan DL, Miles JJ.** Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148:31-46. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03824-y>.
2. **Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N.** Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell* 2022;185:3652-3670. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.026>.

3. **Fugl A, Andersen CL.** Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract* 2019;20:62. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>.
4. **Münz C.** Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:691-700. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0249-7>.
5. **Patel PD, Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari MV, Khalid N.** The association of Epstein-Barr virus with cancer. *Cureus* 2022;14:e26314. <https://doi.org/10.7759/cureus.26314>.
6. **Läderach F, Münz C.** Altered immune response to the Epstein-Barr virus as a prerequisite for multiple sclerosis. *Cells* 2022;11:2757. <https://doi.org/10.3390/cells11172757>.
7. **Guo R, Gewurz BE.** Epigenetic control of the Epstein-Barr lifecycle. *Curr Opin Virol* 2022;52:78-88. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.013>.
8. **Hau PM, Lung HL, Wu M, Tsang CM, Wong KL, Mak NK, et al.** Targeting Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:600. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00600>.
9. **Soldan SS, Lieberman PM.** Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol* 2022; 1-14. [Epub ahead of print] 5 de agosto de 2022. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>.
10. **Albanese M, Tagawa T, Hammerschmidt W.** Strategies of Epstein-Barr virus to evade innate antiviral immunity of its human host. *Front Microbiol* 2022;13:955603. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.955603>.
11. **Weidner-Glunde M, Kruminis-Kaszkziel E, Savanagouder M.** Herpesviral latency-common themes. *Pathogens* 2020;9:125. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020125>.
12. **Frappier L.** Epstein-Barr virus: Current questions and challenges. *Tumour Virus Res* 2021;12:200218. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2021.200218>.
13. **Di Pietro A.** Epstein-Barr virus promotes B cell lymphomas by manipulating the host epigenetic machinery. *Cancers (Basel)* 2020;12:3037. <https://doi.org/10.3390/cancers12103037>.
14. **Houen G, Trier NH, Frederiksen JL.** Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Front Immunol* 2020;11:587078. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587078>.
15. **Yang J, Liu Z, Zeng B, Hu G, Gan R.** Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer Lett* 2020;495:191-199. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.09.019>.
16. **Pagano JS, Whitehurst CB, Andrei G.** Antiviral drugs for EBV. *Cancers (Basel)* 2018;10:197. <https://doi.org/10.3390/cancers10060197>.
17. **Chijioke O, Landtwing V, Münz C.** NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol* 2016;7:323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00323>.
18. **Wen KW, Wang L, Menke JR, Damanian B.** Cancers associated with human gammaherpesviruses. *FEBS J* 2022. <https://doi.org/10.1111/febs.16206>.
19. **Bakkalci D, Jia Y, Winter JR, Lewis JE, Taylor GS, Stagg HR.** Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. *J Glob Health* 2020;10:010405. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010405>.
20. **de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM.** Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e180-e190. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30488-7).
21. **Guikema JE, Schuurig E, Kluin PM.** Structure and consequences of IGH switch breakpoints in Burkitt lymphoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;32-36. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgn020>.
22. **Carpenter LM, Newton R, Casabonne D, Ziegler J, Mbulaiteye S, Mbidde E, et al.** Antibodies against malaria and Epstein-Barr virus in childhood Burkitt lymphoma: a case-control study in Uganda. *Int J Cancer* 2008;122:1319-1323. <https://doi.org/10.1002/ijc.23254>.
23. **World Health Organization (WHO).** The Global Cancer Observatory (Globocan). Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Acceso 23 de septiembre de 2022. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
24. **Murray PG, Young LS.** An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*

- 2019;134:591-596. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000568>.
25. **Gopas J, Stern E, Zurgil U, Ozer J, Ben-Ari A, Shubinsky G, et al.** Reed-Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma present features of cellular senescence. *Cell Death Dis* 2016;7:e2457. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.185>.
 26. **Habeeb R, Al Hafar L, Monem F.** EBV plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA as a biomarker for diagnosis of EBV-positive hodgkin lymphoma in Syria. *J Infect Dev Ctries* 2021;15:1917-1922. <https://doi.org/10.3855/jidc.14919>.
 27. **Spacek M, Hubacek P, Markova J, Zajac M, Vernerova Z, Kamaradova K, et al.** Plasma EBV-DNA monitoring in Epstein-Barr virus-positive Hodgkin lymphoma patients. *Apmis* 2011;119:10-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02685.x>.
 28. **Wang C, Zou SP, Chen DG, Wang JS, Zheng YB, Chen XR, et al.** Latent Epstein-Barr virus infection status and prognosis in patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma in Southeast China: a single-center retrospective study. *Hematology* 2021;26:675-683. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1971864>.
 29. **Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA.** Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:146-171. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>.
 30. **Malpica L, Marques-Piubelli ML, Beltran BE, Chavez JC, Miranda RN, Castillo JJ.** EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97:951-965. <https://doi.org/10.1002/ajh.26579>.
 31. **Hwang J, Suh CH, Won Kim K, Kim HS, Armand P, Huang RY, et al.** The incidence of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13:1785. <https://doi.org/10.3390/cancers13081785>.
 32. **Syrykh C, Péricart S, Lamaison C, Escudié F, Brousset P, Laurent C.** Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: A review of clinical and pathological features. *Cancers (Basel)* 2021;13:3315. <https://doi.org/10.3390/cancers13133315>.
 33. **Hue SS, Oon ML, Wang S, Tan SY, Ng SB.** Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology* 2020;52:111-127. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.011>.
 34. **Fox CP, Civaliero M, Ko YH, Manni M, Skrypets T, Pileri S, et al.** Survival outcomes of patients with extranodal natural-killer T-cell lymphoma: a prospective cohort study from the international T-cell Project. *Lancet Haematol* 2020;7:e284-e294. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30283-2](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30283-2).
 35. **Banko A, Miljanovic D, Lazarevic I, Cirkovic A.** A systematic review of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) gene variants in nasopharyngeal carcinoma. *Pathogens* 2021;10:1057. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081057>.
 36. **Tsao SW, Tsang CM, Lo KW.** Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372:20160270. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0270>.
 37. **Shao JY, Li YH, Gao HY, Wu QL, Cui NJ, Zhang L, et al.** Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2004;100:1162-1170. <https://doi.org/10.1002/cncr.20099>.
 38. **Alruwaili ZI, Montgomery EA.** Select Epstein-Barr virus-associated digestive tract lesions for the practicing pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145:562-570. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0703-RA>.
 39. **Tavakoli A, Monavari SH, Solaymani-Mohammadi F, Kiani SJ, Armat S, Farahmand M.** Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20:493. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07013-x>.
 40. **Hirabayashi M, Georges D, Clifford GM, de Martel C.** Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.042>.
 41. **Armenta-Quiroga AS, Khalid R, Dhalla PS, Garcia J, Bapatla A, Kaul A, et al.** Essential ge-

- nes to consider in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A systematic review. *Cureus* 2020;12:e11610. <https://doi.org/10.7759/cureus.11610>.
42. **Stanland LJ, Luftig MA.** The role of EBV-induced hypermethylation in gastric cancer tumorigenesis. *Viruses* 2020;12:1222. <https://doi.org/10.3390/v12111222>.
 43. **Strong MJ, Xu G, Coco J, Baribault C, Vinay DS, Lacey MR, et al.** Differences in gastric carcinoma microenvironment stratify according to EBV infection intensity: implications for possible immune adjuvant therapy. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003341. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003341>.
 44. **Pyo JS, Kim NY, Kang DW.** Clinicopathological significance of EBV-infected gastric carcinomas: A meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:345. <https://doi.org/10.3390/medicina56070345>.
 45. **Houen G, Trier NH.** Epstein-Barr virus and systemic autoimmune diseases. *Front Immunol* 2020;11:587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>.
 46. **Robinson WH, Steinman L.** Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science* 2022;375:264-265. <https://doi.org/10.1126/science.abm7930>.
 47. **Balandraud N, Roudier J.** Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:165-170. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.04.011>.
 48. **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;26:296-310. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003>.
 49. **Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al.** Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296-301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>.
 50. **Aloisi F, Salvetti M.** Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: supporting causality. *Lancet Neurol* 2022;21:300-301. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00086-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00086-2).
 51. **Wekerle H.** Epstein-Barr virus sparks brain autoimmunity in multiple sclerosis. *Nature* 2022;603:230-232. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00382-2>.
 52. **Jacobs BM, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R.** Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Mult Scler* 2020;26:1281-1297. <https://doi.org/10.1177/1352458520907901>.
 53. **Hammami MB, Aboushaar R, Musmar A, Hammami S.** Epstein-Barr virus-associated acute pancreatitis. *BMJ Case Rep* 2019;12:e231744. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231744>.
 54. **Osorio JC, Blanco R, Corvalán AH, Muñoz JP, Calaf GM, Aguayo F.** Epstein-Barr virus infection in lung cancer: Insights and perspectives. *Pathogens* 2022;11:132. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020132>.
 55. **Oleynikova NA, Danilova NV, Grimuta MO, Malkov PG.** Epstein-Barr virus in the development of colorectal cancer (review). *Sovrem Tekhnologii Med* 2021;13:82-91. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.09>.
 56. **Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L.** Epstein-Barr virus and neurological diseases. *Front Mol Biosci* 2021;8:816098. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.816098>.