

## DOSSIER

# VIRUS DI EPSTEIN BARR E SCLEROSI MULTIPLA

## INTRODUZIONE

Le cause della sclerosi multipla sono tuttora sconosciute, ma sulla base dei risultati di molte ricerche scientifiche si ritiene che siano coinvolti più fattori che interagiscono tra loro, tra cui una predisposizione genetica a sviluppare la malattia e un agente ambientale in grado di stimolare il sistema immunitario e innescare la reazione autoimmune che porta all'aggressione della mielina. Alcuni ricercatori ritengono che la SM sia scatenata da qualcosa presente nell'ambiente, forse un agente infettivo virale o batterico, che però non è ancora stato identificato.

Numerosi agenti sono stati indagati negli anni a partire dal virus del morbillo e quelli di molte altre malattie infettive dell'età infantile, successivamente i retrovirus appartenenti alla famiglia degli **HTLV**, gli **Herpes virus**, tra cui principalmente l'Epstein-Barr e lo Human Herpes-6 e più generalmente tutti i virus provvisti di tropismo\* verso il sistema nervoso centrale in grado di causare demielinizzazione. Recentemente anche la Chlamydia Pneumoniae è stata associata alla presenza di malattia, con risultati non univoci nei vari studi.

## MECCANISMI DI AZIONE DEI VIRUS

I meccanismi d'azione con cui i virus possono essere coinvolti nelle manifestazioni della malattia sono diversi:

- si può ipotizzare **un'azione diretta del virus** che, attraversata la barriera ematoencefalica, si localizza nella cellula nervosa dove resta allo stato di latenza, riattivandosi saltuariamente in occasione di depressioni immunitarie e provocando ricadute di malattia e danni alla mielina.
- un altro possibile meccanismo è quello della **mimesi molecolare**\* per cui antigeni comuni al virus e alla proteina basica della mielina susciterebbero la produzione di anticorpi che, inizialmente diretti verso il virus, successivamente

*Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)*

*Aggiornato al 6 aprile 2010*

agirebbero contro la mielina stessa. A loro volta i prodotti di degradazione della mielina provocano la formazione di anticorpi autoreattivi contro la mielina stessa e in questo modo il processo di demielinizzazione proseguirebbe autoalimentandosi.

Nonostante la determinazione di un tasso di anticorpi contro i più comuni virus, più elevato nel siero e nel liquor dei pazienti con SM che nei soggetti sani, e la presenza di materiale genomico di alcuni agenti infettivi negli stessi materiali biologici, nessun virus è stato individuato con sicurezza quale agente eziologico della malattia.

Attualmente si ritiene che non vi sia un virus specifico in grado di causare la malattia, ma che **diversi agenti infettivi, in particolari circostanze, possano dare inizio a quella cascata di eventi immunologici che portano alla formazione della placca di demielinizzazione e alle manifestazioni cliniche di malattia.** Nonostante i molti punti ancora da chiarire sul ruolo dei virus nella SM è però certo che **non vi è trasmissibilità da soggetto malato a soggetto sano.**

## IL VIRUS DI EPSTEIN-BARR E LA MONONUCLEOSI

Il virus di Epstein-Barr (EBV), appartiene alla famiglia degli Herpes virus e causa una infezione che spesso decorre in maniera del tutto priva di sintomi. Questa malattia è molto diffusa tra soggetti giovani e bambini che condividono ambienti comuni, la diffusione avviene tramite particelle di saliva, direttamente per contatto bocca a bocca (malattia del bacio) o attraverso oggetti contaminati. L'incubazione dura in media 30-50 giorni, terminato questo periodo, compaiono i primi sintomi come febbre, malessere generale, scarso appetito, dolori muscolari, brividi e mal di testa; a cui seguono mal di gola, ingrossamento dei linfonodi (collo, ascelle, inguine) e della milza, alterazione dei valori ematici, aumento del numero di globuli bianchi.

Il test diagnostico più affidabile è la **ricerca di anticorpi specifici**, in generale la presenza del virus provoca infatti una risposta immunitaria con la conseguente comparsa di **IgM** e di **IgG anti capside** e di **antigeni nucleari** del virus Epstein-Barr (EBNA). Le IgM persistono nell'organismo per un periodo limitato (generalmente dalle quattro alle otto settimane) e sono quindi un indice di un'infezione primaria piuttosto recente mentre le IgG permangono per tutta la vita e sono quindi generalmente indicative di un'infezione pregressa.

Non esiste una terapia farmacologica per la **mononucleosi**. Nella maggior parte dei casi, con un adeguato periodo di riposo a letto, la guarigione avviene spontaneamente. Nei casi più impegnativi vengono prescritti dei farmaci, per esempio cortisonici, analgesici e antipiretici, per controllare dolore e febbre. E'

*Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)*

*Aggiornato al 6 aprile 2010*

stato ipotizzato che, dopo la guarigione, il virus rimanga latente nei linfonodi. Non esiste nessun vaccino che protegge contro la prima infezione del virus e non ci sono farmaci antivirali da usare per contrastare la infiammazione acuta o per attaccare il virus quando è latente nell'organismo. Normalmente, la mononucleosi non sviluppa complicazioni ma, in alcuni casi, l'infezione può portare a ittero, epatite, encefalite, paralisi facciale, meningite. Il decorso della malattia può essere più o meno lento, e variare da poche settimane fino a circa sei mesi.

## EPSTEIN BARR E SCLEROSI MULTIPLA

Nel 2006 sulla rivista *Annals of Neurology* (2006; 59: 499-503), viene pubblicata una revisione di studi clinici sulla relazione tra virus di Epstein Barr e SM, che individua, tra i diversi fattori implicati nella insorgenza della SM, anche **l'agente responsabile della mononucleosi infettiva**.

La ricerca statunitense, che ha preso in esame tutti gli studi pubblicati sull'argomento dal 1965 fino a marzo 2005, ha identificato un totale di 295 pubblicazioni. Di queste, 280 sono state escluse dalla revisione perché non rispondevano ai rigidi criteri di selezione scelti dai ricercatori. Dall'analisi dei 14 studi rimasti e da indagini sierologiche, è emerso che il rischio di SM (estremamente basso nei soggetti che non si sono mai ammalati di mononucleosi) aumenta in maniera significativa dopo il contatto con il virus Epstein Barr. Infatti, nei giovani in cui sono stati trovati alti livelli di anticorpi contro il virus, testimonianza della malattia, si assiste a una maggiore probabilità di ammalarsi di SM a distanza di 15-20 anni. In una delle indagini considerate nella revisione è stato possibile riesaminare il livello di anticorpi nel sangue contro il virus Epstein Barr in un gruppo di trentenni che si sono poi ammalati di SM. Il confronto con gli individui sani ha fatto emergere l'associazione, non casuale, tra mononucleosi contratta da giovani e SM.

### **Da cosa deriva questa ipotizzata relazione di causa ed effetto?**

Da un lato, dal fatto che un'infezione virale può indurre nell'organismo una reazione immune che, a sua volta, può sfociare in un quadro di autoimmunità, tipico della SM. Dall'altro dal riscontro di similitudini nell'epidemiologia delle due malattie: entrambe infatti intervengono nel giovane adulto, entrambe seguono un gradiente basato sulla latitudine ed entrambe sono rare nelle popolazioni in cui le infezioni intervengono in età precoce, il che suggerisce che l'infezione da EBV, evidenziata dalla comparsa di mononucleosi infettiva, sia un importante fattore causale nella sclerosi multipla.

In accordo con questo modello, il rischio di SM è vicino allo zero per quei soggetti che non sono stati infettati da EBV, rischio intermedio tra quei soggetti infettati con EBV nella prima adolescenza e rischio più elevato nei soggetti

Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)

Aggiornato al 6 aprile 2010

infettati nell'adolescenza e più tardi. La potenziale implicazione dei dati di questa revisione consiste nel fatto che alcuni casi di SM potrebbero probabilmente essere evitati tramite la prevenzione della mononucleosi infettiva, magari tramite lo sviluppo di un vaccino sicuro ed efficace contro l'EBV. Questi studi potrebbero anche essere estesi ad altre malattie autoimmuni, in particolar modo per il lupus eritematoso sistemico\*, fortemente associato all'infezione da EBV.

### **Coinvolgimento del virus di Epstein Barr nella eziopatogenesi della sclerosi multipla: da "se" a "come" – Progetto Fondazione Italiana Sclerosi Multipla**

Nell'ottobre 2007 la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) ha approvato un finanziamento di 450.000 mila euro per un progetto di ricerca triennale sul virus di Epstein-Barr (EBV) e le sue possibili implicazioni con la malattia. Il progetto coordinato da **Marco Salvetti** - professore associato all'Università la Sapienza di Roma, responsabile del Centro Neurologico Terapie Sperimentali (CENTERS) – ha previsto il coinvolgimento di sei gruppi di ricerca che, per la prima volta, hanno dimostrato la presenza di cellule B infettate dal virus di Epstein Barr nelle placche e nelle strutture linfoidi meningei della SM. Lo scopo di questa ricerca infatti è poter arrivare a una migliore definizione delle cause della SM tramite uno studio di diversi sottotipi dell'EBV (alcuni potrebbero essere più aggressivi) nel sistema nervoso e nel sangue. In parallelo si cercherà anche di capire se i linfociti coinvolti nella risposta al virus esercitano essi stessi un'azione dannosa sul sistema nervoso centrale. La conclusione del progetto è prevista per l'anno 2010.

A marzo 2010 sono pubblicati due nuovi studi che hanno investigato le possibili correlazioni tra virus di Epstein Barr e SM:

- a) Il primo lavoro intitolato *Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis* (Annals of Neurology) è stato condotto su 305 casi di SM definita o probabile, presenti nelle banche dati elettroniche delle forze armate degli Stati Uniti di America. Per ciascuna di queste persone sono stati ottenuti un massimo di tre campioni di sangue, in particolare era presente anche un campione di sangue prelevato prima della data di esordio della SM. Per ciascun caso sono stati scelti due controlli senza SM tra le stesse banche dati per un totale di 610 persone nel gruppo di controllo. All'inizio dello studio, tutti i 305 casi di SM tranne 10 (3,3%) e tutti i 610 controlli, ad eccezione di 32 (5,2%) avevano campioni di sangue, che sono risultati positivi al virus EB. Ciò sta a significare che gli individui in oggetto, o per meglio dire il loro sistema immunitario, è venuto a contatto con questo virus determinandone una risposta immunitaria. Non è stata trovata invece nessuna associazione tra SM e citomegalovirus, gli autori pertanto concludono il lavoro affermando che il rischio di sviluppare la SM è basso

nelle persone che non sono state infettate con il virus EB e aumenta notevolmente in quegli individui invece esposti a tale virus. Naturalmente dopo queste conclusioni sono necessari ulteriori studi allo scopo di stabilire una relazione causa-effetto e quindi poter identificare nel virus di Epstein Barr il trigger scatenante la SM.

- b) Il secondo lavoro internazionale, intitolato *Antiviral immune response in patients with multiple sclerosis and healthy siblings*, (Multiple Sclerosis (2010; 16(3) :355-358) coordinato dal dottor Comabella, ha valutato le reazioni immunitarie ad una proteina specifica associata all'infezione da Epstein Barr detta EBNA1, in una popolazione costituita da 25 persone con SM e 49 persone sane che erano fratelli del gruppo con SM. L'obiettivo dello studio era rispondere alla domanda: "se si ritiene che il virus di Epstein Barr sia responsabile della SM perchè fratelli esposti allo stesso virus non hanno sviluppato la malattia?" I ricercatori hanno valutato non solo la risposta immunitaria al virus di Epstein Barr, ma anche ad altri virus come il citomegalovirus, il virus del morbillo e herpes virus 6, eseguendo diversi dosaggi anticorpali tra cui quello per la proteina EBNA1. Dall'elaborazione dei dati è emerso che la distribuzione anticorpale era uniforme in entrambi i gruppi di persone, l'unico parametro che era diverso era un marcato aumento delle immunoglobuline di tipo G contro EBNA1 nelle persone che avevano la SM. I meccanismi alla base di questo fenomeno non sono chiari, si potrebbe ipotizzare che questa differenza associata alla SM sia dovuta ad una infezione di un tipo particolare di virus di Epstein Barr legato alla SM. Le possibili ipotesi di spiegazione dovranno essere valutate con altri studi e che ulteriori studi sono necessari per capire il meccanismo attraverso il quale le risposte immunitarie ad una proteina del virus potrebbero contribuire ad aumentare il rischio di sviluppare la SM. A tale proposito il Prof. Marco Salvetti dell' Università "La Sapienza", Centro neurologico e Terapie Sperimentali (CENTERS) di Roma ha affermato: "Entrambi i lavori continuano a rinforzare il dato di associazione fra EBV ed SM. Il primo suggerisce che questa associazione potrebbe essere causale. Il secondo conferma che la risposta anticorpale al virus, e forse proprio alla proteina virale EBNA-1, potrebbe far luce in futuro sui meccanismi alla base del coinvolgimento di EBV".

## RICERCHE ITALIANE CHE FANNO PARTE DEL PROGETTO FISM

### **Il ruolo dei follicoli linfoidi nella sclerosi multipla**

Ad aprile 2007, grazie al contributo di una borsa di studio FISM, una ricercatrice italiana dott.ssa Roberta Magliozzi ha pubblicato i risultati di un'importante ricerca scientifica sulla rivista *Brain* (2007: 130, 1089-1104), al momento della pubblicazione la dot.ssa Magliozzi lavorava a Londra presso l'Imperial College, dove ha sede la Banca dei Tessuti della sclerosi multipla. L'obiettivo del lavoro pubblicato, facente parte integrante del progetto triennale dal titolo **Coinvolgimento del virus di Epstein Barr nella eziopatogenesi della sclerosi multipla: da "se" a "come"**, era di analizzare la distribuzione dei follicoli-B ectopici (strutture simili a microscopici **linfonodi**) nel sistema nervoso centrale delle persone con SM, per identificare eventuali associazioni tra la loro presenza e il decorso della malattia. Lavori precedenti, condotti sempre dallo stesso gruppo di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma coordinato dalla dottoressa **Francesca Aloisi**, avevano dimostrato l'esistenza di questi follicoli all'interno delle meningi (le membrane che rivestono il sistema nervoso centrale) delle persone con SM secondaria progressiva e dei topi con la forma recidivante remittente di encefalomielite autoimmune sperimentale. La collaborazione con la Banca dei Tessuti britannica dell'Imperial College di Londra, presso la quale è stata svolta gran parte della ricerca, ha permesso l'analisi di un vasto campione di individui, corredato da dettagliate relazioni sul decorso clinico della loro SM. La presenza di follicoli ectopici nelle meningi delle persone con SM secondaria progressiva, rilevata nel 41,3% dei test, sembra essere in relazione con un esordio precoce dei sintomi e un aumento della gravità del decorso. I pazienti con follicoli di linfociti B nelle meningi mostrano, infatti, un elevato coinvolgimento del danno anche della sostanza grigia. Questi dati indicano che i follicoli ectopici svolgono in qualche modo un ruolo rilevante nella progressione della SM. Essi potrebbero costituire dei siti locali in cui la risposta infiammatoria, tipica della sclerosi multipla, si mantiene nel tempo e viene amplificata.

In conclusione poiché **numerose evidenze hanno dimostrato recentemente che il danno alla corteccia cerebrale ha un ruolo fondamentale nella progressione della malattia, in particolare nel danno cognitivo**, è interessante approfondire i meccanismi innescati all'interno dei follicoli ectopici, al fine di ricercare nuove terapie immunomodulanti. Il fatto di aver riscontrato la presenza di follicoli solo in un particolare gruppo di pazienti con SM secondariamente progressiva permette, per la prima volta, di identificare una sottopopolazione di individui che potrebbero essere sottoposti a specifiche terapie nel futuro.

*Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)*

*Aggiornato al 6 aprile 2010*

**Ricerca italiana trova virus Epstein-Barr nei tessuti cerebrali di persone con SM, sostenendo l'ipotesi di un legame tra il virus e la SM, ma non provando che il virus stesso sia causa diretta della malattia.**

Nel novembre 2007 viene pubblicato sulla rivista *Journal of Experimental Medicine* (2007 Nov 26; 204(12): 2899-912) un'importante ricerca, coordinata dalla dottoressa **Francesca Aloisi**, condotta dal Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'Istituto Superiore di Sanità che dimostra la presenza del virus di Epstein Barr, nel tessuto di sistema nervoso centrale di 21 su 22 casi di SM. Al contrario, il virus non è stato evidenziato nell'encefalo di altri otto casi di malattia infiammatoria non dovuta a SM e in altri quattro casi di controllo.

Lo studio, che ha visto la partecipazione di ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità, in particolare la dottoressa Barbara Serafini e di altri studiosi di Pavia, Milano e Roma, finanziato dall'Unione Europea e dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), è stato condotto su materiale autoptico fornito dalla Banca di Tessuto dell'Imperial College di Londra (finanziato dall'Associazione inglese sclerosi multipla), ma anche da materiale proveniente dal Policlinico Gemelli di Roma, dall'Università di Sidney e dalla Banca di Tessuto dell'AIMS presso la clinica Neurologica dell'Università di Genova.

Lo studio ha inizialmente dimostrato la presenza dell'EBV nei follicoli linfatici che hanno sede nelle meningi di soggetti con SM, particolarmente ricchi di linfociti B e di plasmacellule e negli infiltrati infiammatori perivascolari delle aree di demielinizzazione, mentre il virus era in genere assente nella corteccia cerebrale e nel tessuto apparentemente normale o sede di placche non in fase di attività. Una maggiore infiltrazione di una particolare popolazione di linfociti, i linfociti CD8+, è stata riscontrata nelle sedi ove maggiore era la presenza del virus, suggerendo quindi che l'attivazione linfocitaria CD8+ sia secondaria alla persistente attivazione antigenica da parte del virus. Particelle virali non sono state riscontrate nel liquor ove sono state evidenziate solo alcune bande oligoclonali dirette contro il virus EBV. Sono stati esaminati anche otto casi di patologia infiammatoria del sistema nervoso non dovuta a SM (come vasculiti, encefaliti, meningiti) e in tali casi non sono state riscontrate tracce di virus. Tutti questi dati suggeriscono pertanto la possibilità che un'infezione cronica e persistente del sistema nervoso centrale da parte del virus EBV possa avere un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia.

In merito a questa pubblicazione il professor **Giovanni Luigi Mancardi**, Presidente del Comitato Scientifico AISM, ha commentato la notizia affermando *"Questo dovrà naturalmente essere ampliato su casistiche più numerose e ripetuto da altri gruppi di ricerca poiché sono molte le perplessità e gli interrogativi ancora aperti. Da sempre è noto che la SM è una malattia dovuta a fattori esterni non ancora identificati che agiscono su una persona che possiede una predisposizione geneticamente determinata a contrarre la malattia. I virus, che naturalmente potrebbero essere proprio quei fattori esterni poco conosciuti, hanno costantemente attirato l'attenzione dei*

Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)

Aggiornato al 6 aprile 2010

*ricercatori. Nel corso degli anni sono stati molti quelli sospettati di essere l'agente causale della malattia, a partire dal virus del morbillo, per proseguire poi con altri tipi come i retrovirus, l'herpes virus 6, il virus dell'epatite B e altri ancora." Il prof Mancardi continua: "Tuttavia, fino a ora, non è stato possibile dimostrare con certezza il coinvolgimento di un agente virale nello scatenamento e nella persistenza della malattia. Va sottolineato che la SM non è una patologia trasmissibile da persona a persona e non è certo contagiosa. L'infezione da virus EBV è molto comune nella popolazione generale, anche se studi recenti sembrano indicare una maggiore frequenza nella popolazione affetta da SM. La SM, come dimostrato nel suo modello animale (encefalite allergica sperimentale), è una malattia prevalentemente mediata dai linfociti CD4+, anche se è altrettanto importante il ruolo dei linfociti B e delle plasmacellule. Nello studio dei ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità non è stato chiarito quale possa essere il ruolo proprio della componente linfocitaria CD4+."*

Nella SM, inoltre, a parte gli interferoni che hanno, in effetti, oltre a un'azione immunomodulante anche un'azione antivirale, la maggior parte delle terapie immunosoppressive si è dimostrata utile e gli steroidi, almeno nelle prime fasi della malattia e nelle ricadute sono senz'altro efficaci e tali dati non si accordano bene con la possibile origine virale della malattia. Anche se va sottolineato che i meccanismi di danno di una cronica e persistente infezione virale sono verosimilmente molto complessi e coinvolgono sia un danno tessutale diretto causato da un'attivazione cellulare volta alla eliminazione del virus sia meccanismi di autoimmunità che interessa componenti propri tissutali.

In conclusione, lo studio della dottoressa Aloisi e dei suoi collaboratori ha aperto scenari particolarmente interessanti e innovativi; non dimostra che la SM è causata da un'infezione cronica da parte del virus EBV, ma **evidenzia che nella SM si trovano frequentemente tracce di questo virus nel tessuto cerebrale**. Ulteriori ricerche sono necessarie per comprendere se il virus EBV può davvero essere in grado di scatenare una risposta infiammatoria cronica che può permanere nel tempo nel sistema nervoso e diventare anche autodiretta, o se si tratta ancora una volta di un virus che si può riscontrare in casi di SM ma privo di un ruolo reale scatenante sull'insorgenza e persistenza della malattia.

## GLOSSARIO

### **Tropismo**

Particolare affinità per un determinato tessuto o organo

Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)

Aggiornato al 6 aprile 2010

**Mimesi molecolare**

Si verifica quando un virus o batterio è in grado di imitare molecole o strutture dell'organismo che lo sta ospitando

**Lupus eritematoso sistemico**

E' una malattia cronica di natura autoimmune, che può colpire diversi organi e tessuti del corpo.