

OŁOWNIA, Aleksandra, ORCZYK, Jakub & KOZIOL, Małgorzata. The Influence of Epstein-Barr virus infection on developing multiple sclerosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;22(1):46-55. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.22.01.004> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43288> <https://zenodo.org/record/7851736>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 25.03.2023. Revised: 27.03.2023. Accepted: 21.04.2023. Published: 21.04.2023.

INFLUENCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION ON DEVELOPING MULTIPLE SCLEROSIS

Aleksandra Ołownia¹, Jakub Orczyk¹, Małgorzata Koziol²

¹Student Scientific Association at the Chair and Department of Medical Microbiology, Medical University of Lublin, ul. Radziwiłłowska 11, Lublin 20-080, Poland

²Chair of Department of Medical Microbiology, Medical University of Lublin, Poland

Corresponding author: Aleksandra Ołownia, Olaolownia@gmail.com

ORCID ID:

Aleksandra Ołownia: <https://orcid.org/0000-0001-6164-6639>

Jakub Orczyk: <https://orcid.org/0000-0002-4201-545X>

Małgorzata Koziol: <https://orcid.org/0000-0001-9079-8594>

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is the most common inflammatory-demyelinating disease. MS leads to the multifocal damage of the central nervous system, which causes the gradual deterioration of sensory, motor and cognitive functions. The etiology of this disease is not fully understood, but genetic and environmental factors (including the EBV infection) are suspected. In this review, we would like to summarize the state of knowledge over the effect of Epstein-Barr virus infection on developing multiple sclerosis.

Infectious mononucleosis (IM) which is caused by EBV and MS have similar epidemiology: both diseases mainly affect people at a young age, geographical prevalence is also identical. There are many theories that explain the mechanism of the EBV involvement in the development of MS including: the migration of EBV-infected B cells into the Central Nervous System, the theory of molecular mimicry, the induction of α B-crystallin by EBV in lymphoid cells or cooperation of the EBV and other viruses in the development of MS. Observations by physicians from around the world suggest that EBV infection is a strong factor in the development of multiple sclerosis. Epstein-Barr virus is prevalent in the population. There are a lot of evidences that suggest its involvement in the development of multiple sclerosis. Prevention of EBV infection could potentially reduce the amount of cases of MS. However, more researches are needed to clearly confirm the involvement of EBV in the etiopathogenesis of developing MS.

Key words: Demyelinating Disease, Autoimmune Disease, Infectious disease, Herpes viruses, Infectious Mononucleosis, Viral infection

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. multiple sclerosis) jest złożoną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego [1]. Uważa się, że podstawową patologią jest autoimmunologiczne uszkodzenie osłonek mielinowych nerwów centralnych [2]. Przemawia za tym obecność blaszek (tzw. plaki), czyli obszarów uszkodzenia, szczególnie w obrębie istoty białej, wokół komórek bocznych mózgu i nerwów wzrokowych [3,4]. Uszkodzenie to prowadzi do stopniowego pogorszenia funkcji czuciowych, ruchowych i poznawczych [5,6]. Istnieją różne postaci MS: rzutowo-remisyjna (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis), pierwotnie postępująca (PPMS, ang. primary-progressive multiple sclerosis), wtórnie postępująca (SPMS, ang. secondary-progressive multiple sclerosis) i rzutowo - postępująca (PRMS, ang. progressive-relapsing multiple sclerosis). RRMS to ta najczęstsza, która typowo przechodzi w przebieg wtórnie postępujący z pogorszeniem i stałą progresją objawów (SPMS) [7,8]. Niektóre aspekty jej etiologii i patogenezy są nadal niejasne, jednak powszechnie przyjmuje się, że MS jest chorobą zapalną o cechach autoimmunizacji, na którą wpływają czynniki środowiskowe, takie jak ekspozycja na światło słoneczne, poziom witaminy D, palenie tytoniu lub czynniki zakaźne, u osób podatnych genetycznie. Czynniki te mogą w różnym stopniu oddziaływać na siebie, przyczyniając się do heterogenności MS [2,5]. Możliwy udział czynników wirusowych został zasugerowany przez wykrycie wirusowego kwasu nukleinowego, białka czy swoistych przeciwciał we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym lub tkance mózgowej. Infekcje wirusowe potrafią przyczynić się do rozwoju MS poprzez różne mechanizmy w różnych kombinacjach. Wiąże się to z toksycznością bezpośrednią, mimikrą molekularną, podwójnym receptorem komórek T, czy rozprzestrzenianiem epitopów [12].

Jednym z najczęściej wymienianych czynników zakaźnych mających potencjalny wpływ na rozwój tego schorzenia jest wirus Epsteina-Barr (EBV) należący do DNA wirusów rodziny Herpesviridae [9,10]. Uznaje się wirusa EBV za szeroko rozpowszechnionego wśród populacji, szacuje się, że ponad 90% dorosłych jest nim zakażonych [16]. Wirus rozprzestrzenia się najczęściej poprzez ślinę. U większości EBV pozostaje w organizmie w postaci latentnej, w limfocytach B i komórkach nabłonka jamy ustnej. Patogen jest jednak kontrolowany przez układ odpornościowy gospodarza. W zależności od szerokości geograficznej może wywoływać: mononukleozę zakaźną (IM, ang. infectious mononucleosis) oraz nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki (ch. Burkitta, w Afryce) czy rak jamy nosowo-gardłowej. W nowotworach związanych z EBV, zasadniczo wszystkie komórki złośliwe są zakażone, więc związek komórek nowotworowych z EBV jest silny [11,33]. Co ciekawe, istnieją również doniesienia o związku tego wirusa z MS. Celem pracy była zatem analiza dostępnego piśmiennictwa w aspekcie rozwoju MS pod wpływem zakażenia wirusem EBV.

Stwardnienie rozsiane (MS)

Szacuje się, że na świecie żyje obecnie około 2.3 miliona osób chorych na MS, choć jest to prawdopodobnie wartość zaniżona z powodu na względny brak danych dotyczących dużych populacji, zwłaszcza w Indiach i Chinach. MS występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Większość pacjentów zgłasza się we wczesnym okresie życia dorosłego, ale w ostatnich latach wzrosła liczba przypadków występowania choroby w dzieciństwie. Często pacjenci zgłaszają się w późniejszym okresie życia, prezentując pierwotnie postępującą postać od początku choroby [34].

Chociaż przyczyny schorzenia nie są do końca znane, to zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe wpływają na zachorowanie. Ze względu na siłę dowodów potwierdzających ze środowiskowych czynników ryzyka wymienia się: zakażenie wirusem Epstein-Barr, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe, poziom witaminy D i palenie papierosów. Mechanizmy związane z witaminą D i palenie papierosów prawdopodobnie modyfikują podstawowe ryzyko choroby i mogą to robić na kilku etapach życia. Ponadto aktywne palenie wydaje się negatywnie wpływać na przebieg choroby [35]. Badania *Patosopoulou* i wsp. wykazały również, że nosiciele allelu genu HLA-DRB1 są trzykrotnie bardziej narażeni na rozwój MS niż osoby niebędące jego nosicielami [34,36]. Występowanie MS zwiększa się wraz z szerokością geograficzną. Istnieją wyjątki od tego uogólnienia i chociaż MS jest powszechne w regionach zamieszkałych przez ludzi z Europy Północnej, efekt

ten jest modyfikowany przez miejsce zamieszkania tych osób we wczesnym okresie życia. Badania migracji sięgające 50 lat wstecz wskazują, że migracja z regionów niskiego ryzyka do regionów wysokiego ryzyka w dzieciństwie wiąże się z niskim ryzykiem i odwrotnie [34].

MS rozpoznaje się na podstawie połączenia cech klinicznych i radiologicznych. Kryteria McDonalda z 2017 r. są standardem stosowanym w diagnostyce wszystkich postaci MS. U podstaw diagnozy leży pięć kluczowych zasad: objawy kliniczne typowe dla MS, rozprzestrzenianie się zmian w czasie (DIT, ang. dissemination in time), rozprzestrzenianie się zmian w przestrzeni (DIS, ang. dissemination in space), brak innego wytłumaczenia objawów poza MS, dowody zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [37].

Największe znaczenie w diagnostyce ma rezonans magnetyczny (MRI, ang. magnetic resonance imaging). MRI mózgu i rdzenia kręgowego może zastąpić cechy kliniczne w celu spełnienia kryteriów DIS lub DIT. Typowe wyniki MRI to zmiany T2-hiperintensywne w czterech obszarach OUN: okołokomorowo, podkorowo, podnamiotowo lub w rdzeniu kręgowym [38]. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego może wykazać obecność prążków oligoklonalnych, co wskazuje na produkcję przeciwciał w OUN. Mogą one stanowić przydatną pomoc diagnostyczną, natomiast nie są jednak obligatoryjne w rozpoznaniu MS, ani też obecne prążki nie są specyficzne dla MS [37].

Najczęstszym zaburzeniem błędnie zdiagnozowanym jako MS jest migrena - stanowi ona 22% nieprawidłowo zdiagnozowanych pacjentów. Inne schorzenia powszechnie błędnie rozpoznawane jako MS to fibromialgia, niespecyficzne zmiany w istocie białej, zaburzenia psychiczne, zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Dodatkowo należy rozważyć ostre rozsiane zapalenie mózgu/rdzenia kręgowego. Różnicowanie rozpoznania MS obejmuje również szerokie spektrum zaburzeń np. genetyczne zaburzenia metaboliczne, takie jak choroba Alexandra, adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X, leukodystrofia metachromatyczna, choroba Canavan, czy choroby takie jak toksoplazmoza (zarażenie *Toxoplasma gondii*), postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, neuroborelioza (choroba z Lyme - zakażenie krętkiem *Borrelia burgdorferi*) oraz choroby limfoproliferacyjne [38].

MS wpływa na wiele układów organizmu, stąd pacjenci wymagają specjalistycznego interdyscyplinarnego wsparcia, zatem neurologi i pielęgniarki specjalizujący się w leczeniu MS są niezbędni. Odsetek pacjentów korzystających z opieki stacjonarnej, ambulatoryjnej i społecznej zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania choroby. W przypadku pacjentów z większym stopniem niepełnosprawności (wynik w skali EDSS: 3-6) postępowanie obejmuje wielodyscyplinarny zespół składający się z fizjoterapeuty, logopedy, terapeuty zajęciowego i neuropsychologa. Głównymi celami terapii fizycznej i rehabilitacji jest utrzymanie autonomii pacjentów i jakości życia w domu oraz unikanie powikłań. Pacjenci z punkcją w skali EDSS > 6 wymagają pomocy technicznej, takiej jak wózek inwalidzki, kule i ortezy stawu skokowego i są uzależnieni od znacznego wsparcia ze strony swoich opiekunów [41].

Żaden lek nie jest w stanie w pełni zapobiec lub odwrócić postępującego pogorszenia stanu neurologicznego, charakteryzującego się najczęściej upośledzeniem poruszania się, utratą kontroli nad pęcherzem moczowym i spowolnieniem procesów poznawczych [1].

Kortykosteroidy są podstawową metodą leczenia rzutów choroby. Zazwyczaj stosuje się metyloprednizolon dożylnie, chociaż wykazano, że podobną skuteczność ma metyloprednizolon przyjmowany doustnie. Interferon beta i octan glatirameru są najdłużej stosowanymi lekami w leczeniu RRMS [37]. Do terapii modyfikującej przebieg choroby RRMS zalicza się: okrelizumab, natalizumab, fingolimod, fumaran dimetylu czy terflunomid. Okrelizumab jest jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu PPMS. Siponimod stosuje się w SPMS. Okrelizumab, kładrybina i fumaran diroksymelu mogą być również stosowane u pacjentów z aktywnym SPMS [39].

Perspektywy osób z MS znacznie się poprawiły w ciągu ostatnich kilku dekad dzięki obecności terapii modyfikującej przebieg choroby. Natomiast trudno jest dokładnie przewidzieć spodziewane wyniki leczenia pacjentów otrzymujących powyższe leki. Dopiero teraz obserwuje się ich długoterminowy wpływ na rokowanie i postęp choroby [37]. Mediana czasu przeżycia nowo zdiagnozowanych MS bez ciężkiej niepełnosprawności wynosi około 30-35 lat [40].

Mononukleozą zakaźną (IM)

EBV (HHV-4) jest wirusem DNA należącym do rodziny Herpesviridae. Pierwotnie został odkryty w komórkach wyizolowanych z nowotworu występującego głównie w Afryce, jakim jest chłoniak Burkitta. Dopiero później

zaobserwowano, iż wirus ten jest szeroko rozpowszechniony na całym świecie [42]. Szacuje się, że EBV zainfekowanych jest około 90-95 % populacji [16]. Do zakażenia może dojść drogą kropelkową np. przez ślinę, stąd potoczna nazwa mononukleozy zakaźnej- choroba pocałunków, a rzadziej poprzez przetoczenie preparatów krwiopochodnych oraz przeszczepy. Okres inkubacji wirusa jest długi i wynosi od 30 do 50 dni [47].

Pierwszy szczyt zakażeń EBV dotyczy dzieci w wieku 1-2 lat. Infekcja w tym okresie często nie daje objawów i przebiega niezauważona. Drugi szczyt zakażeń przypada na wiek nastoletni. Jest to najprawdopodobniej spowodowane zwiększoną częstotliwością bliskich kontaktów społecznych z osobami już zakażonymi. Kontakt z wirusem w okresie dojrzewania jest bardziej problematyczny, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju pełnoobjawowej mononukleozy zakaźnej [44].

Typowa dla mononukleozy zakaźnej triada objawów to: zapalenie gardła, gorączka oraz powiększenie węzłów chłonnych. Mogą, również wystąpić objawy takie jak ból głowy, nudności [48]. Często pojawia się, także hepatosplenomegalia. Wielu chorych dotyka zespół przewlekłego zmęczenia, który może utrzymywać się przez kilka miesięcy [48]. Z racji podobieństwa obrazu klinicznego, zdarza się, iż mononukleozę zakaźną jest błędnie diagnozowana jako angina paciorkowcowa i leczona antybiotykami. Podanie antybiotyków wiąże się z wystąpieniem na ciele wysypki odropodobnej [48,49]. Wówczas ostateczną diagnozę IM potwierdzają testy na obecność przeciwciał heterofilnych klasy IgM [51] oraz badanie PCR wykazujące obecność wirusa we krwi.

W większości przypadków stosuje się leczenie zachowawcze: leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe. Zaleca się odpoczynek, nawadnianie oraz lekkostrawną dietę, bogatą w witaminy i minerały. W przypadku wystąpienia silnych duszności, należy rozważyć włączenie glikokortykosteroidów [48]. Osoby uprawiające sport powinny zrezygnować z wysiłku fizycznego na okres przynajmniej 3 tygodni od zdiagnozowania choroby, ze względu na zwiększone ryzyko pęknięcia śledziony, z powodu splenomegalii, która występuje u ok. 50% chorych [51, 52].

Wirus EBV posiada zdolność do latencji. Układ immunologiczny, nie jest w stanie wyeliminować wirusa z zakażonego organizmu, ze względu na wykształcenie przez EBV szeregu mechanizmów obronnych. Zakażenie latentne dotyczy limfocytów B, gdzie materiał genetyczny wirusa przyjmuje formę episomu, ulega replikacji i w taki sposób przekazywany jest do komórek potomnych [50].

Struktura EBV jest typowa dla herpeswirusów, posiada on zewnętrzną osłonkę lipidową, pochodzącą od komórki gospodarza, szereg glikopeptydów i symetrię ikosaedrałną [43, 44].

Do białek fazy latentnej zalicza się m.in. EBNA1 oraz EBNA2. Białko EBNA1 jest fosfoproteiną wiążącą DNA. Jest ona niezbędna do replikacji oraz zachowania genomu EBV. Pełni, także kluczową rolę w utrzymaniu autonomii episomu EBV w fazie latentnej [45]. Białko EBNA2 z kolei, jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów wirusowych. EBNA2 nie wiąże się bezpośrednio z DNA lecz z białkami, które wiążą się z DNA w regionie promotora. Białko to, oddziałuje zarówno z wirusowymi jak i komórkowymi promotorami transkrypcji. Odgrywa również ważną rolę w cyklu komórkowym zakażonej komórki. aktywując geny komórkowe mające kluczowe znaczenie w unieśmiertelnianiu i proliferacji tejże komórki [46].

Zakażenie EBV, a ryzyko MS

Istnieją przekonujące dowody łączące zakażenia EBV z ryzykiem wystąpienia MS. Mononukleozę zakaźną i MS mają podobną epidemiologię. Obie choroby dotyczą młodych dorosłych i są rzadkie oraz ujawniają się po 50 roku życia. Również rozkład geograficzny jest podobny, chorobowość wzrasta wraz ze zwiększeniem szerokości geograficznej. Obie jednostki chorobowe są rzadsze u osób czarnoskórych, Azjatów i Eskimosów. Ponadto dotyczą częściej ludność krajów wysoko rozwiniętych [13].

Szacuje się, że seropozytywność EBV w populacji światowej wynosi około 95%, natomiast prawie wszyscy pacjenci z MS wykazują dodatni wynik badania w kierunku zakażenia wirusem [12]. W przeprowadzonym dużym badaniu kohortowym młodych dorosłych, w wojsku amerykańskim, ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego wzrastało 32-krotnie po zakażeniu EBV. Dla porównania, ryzyko to było niezmienione przy zakażeniu innymi wirusami z tej samej grupy: cytomegalowirusem (CMV), czy wirusem opryszczki (HSV, herpes simplex virus) o podobnych wzorcach przenoszenia [14].

Do ustalenia zależności przyczynowo-skutkowej większość naukowców posługuje się kryteriami sformułowanymi przez Austina Bradforda-Hilla. Zalicza się do nich: siłę związku, powtarzalność, specyficzność, związek czasowy, gradient biologiczny, uzasadnienie biologiczne, zgodność z aktualnym stanem wiedzy, analogia oraz dowody eksperymentalne. Należy pamiętać, że nie wszystkie muszą być spełnione, aby udowodnić związek przyczynowy. EBV spełnia jednak osiem z dziewięciu kryteriów. Dziewiąte i ostatnie kryterium, które byłoby niezbędne do ostatecznego udowodnienia korelacji to dowód eksperymentalny [15].

Badania neuropatologiczne i immunologiczne wskazują, że aktywne zakażenie EBV przebiegające w ośrodkowym układzie nerwowym może generować immunopatologiczną odpowiedź komórek T CD8 w celu eliminacji wirusa. Jednak ostatecznie prowadzi to do ubocznego uszkodzenia OUN [17]. *Serafini* i wsp. przeanalizowali pośmiertne próbki mózgu 12 dawców, którzy chorowali na postępujące MS i mieli zdiagnozowany genotyp HLA klasy I. W swojej pracy wykryli ekspresję cytotoksycznych komórek T CD8 w kierunku ekspresji białek w fazie latentnej i litycznej cyklu życiowego EBV. Ponadto ustalili, że te komórki odpornościowe zostały wykryte w zmianach w istocie białej i/lub oponach mózgowych 11-12 dawców MS. Stwierdzono również, że limfocyty T przylegają do komórek zakażonych EBV. Dodatkowo za korelacją pomiędzy odpowiedzią immunologiczną związaną z EBV a stanem zapalnym OUN, który powoduje patologię MS, przemawia obecność lokalnej dysregulacji EBV i selektywnego wzbogacenia EBV-specyficznych komórek CD8 T w mózgu osób cierpiących na MS [18].

Ponadto, istnieją dowody, iż wirus EBV, a konkretnie jego antygen EBNA2, wpływa na rozwój innych chorób autoimmunologicznych takich jak np. zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy czy też reumatoidalne zapalenie stawów [21].

Potencjalne mechanizmy udziału EBV w rozwoju MS

Limfocyty B, obok komórek nabłonkowych jamy ustnej i gardła, są komórkami docelowymi wirusa EBV.

Jeżeli w pewnym momencie trwania zakażenia wirusem, atypowe limfocyty B przedostaną się do OUN, może dojść do rozwoju MS [19]. Stąd wzięto się zastosowanie leku - okrelizumabu - przeciwciała skierowanego przeciwko limfocytom B w leczeniu postaci pierwotnie postępującej MS [20].

Wadliwa eliminacja przez limfocyty T CD8+ limfocytów B zaatakowanych przez wirus EBV, powoduje kumulację zakażonych limfocytów m.in. w narządach zajmowanych przez MS [26].

U chorych na stwardnienie rozsiane, wraz z pojawieniem się nowych ognisk T1-zależnych w OUN, podczas trwania MS obserwowano podwyższone stężenie przeciwciał IgG anty-EBNA1 [22], a także obecność limfocytów T specyficznych dla EBNA1 rozpoznających komórki mielinowe [23].

Istnieje teoria mimikry molekularnej, opisująca krzyżowe reakcje limfocytów T, pobudzonych uprzednio przez antygeny EBV, które to zaczynają atakować antygeny komórek OUN [23].

Kolejna hipoteza mówi o indukcji α B-kryształiny przez EBV w komórkach limfoidalnych, co następnie wyzwala odpowiedź limfocytów T CD4+. Substancja ta jest także wytwarzana w oligodendrocytach [24].

Możliwe jest, iż w progresji rozwoju MS, wraz z EBV biorą udział inne patogeny wirusowe, zarówno DNA jak i RNA wirusy. Współistnienie EBV z wirusami takimi jak: HHV-6 (human herpes virus typ 6), VZV (wirus opryszczki ludzkiej), JCV (ludzki poliomawirus może przyspieszać postęp MS [2,20,30,31]). EBV wykazuje prawdopodobnie zdolność do aktywowania retrowirusa HERV-W [25]. Wirus ten należy do grupy ludzkich endogennych wirusów, które stanowią nawet do 8% ludzkiego genomu [53]. Nieprawidłowa ekspresja białek osłonkowych HERV-W jest brana pod uwagę jako czynnik mający wpływ na rozwój wielu różnych schorzeń, w tym MS [54].

Odmianą zależności z kolei, można zaobserwować w przypadku zakażenia wirusem CMV należącym tak, jak EBV, do rodziny Herpesviridae. Badania wykazały swego rodzaju odorność na zachorowanie na MS, u osób posiadających przeciwciała anty-CMV [30,32].

Badania przeprowadzone w ostatnim czasie ukazały, iż w przebiegu MS limfocyty B pamięci mogą wpływać na proliferację limfocytów Th typu 1, odpowiedzialnych za rozpoznawanie antygenów obecnych zarówno na limfocytach B jak i komórkach atakowanych przez MS [27]. Komórki te przemieszczają się do OUN oraz indukują stan zapalny poprzez interakcję z HLA-DR (antygen zgodności tkankowej, obecny na powierzchni komórek) oraz białkiem RASGPR2 (białko aktywujące RAS) [28]. Wnioski płynące z tych badań, potwierdza fakt skuteczności natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego [29]. Lek ten blokuje migrację limfocytów Th1 do mózgu. Mutacja białka RASGPR1, będącego białkiem pokrewnym RASGPR2, z kolei powoduje zwiększone ryzyko infekcji EBV. Sugeruje to potencjalną korelację pomiędzy migracją limfocytów, a podatnością na zakażenie wirusem [28].

Powyższe dowody, przemawiają za tezą, iż infekcja wirusem EBV ma wpływ na rozwój MS.

Podsumowanie

Opisane powyżej obserwacje sugerują, że zakażenie EBV jest silnym czynnikiem ryzyka sprzyjającym rozwojowi MS. Infekcja wirusem sama w sobie jednak, jest prawdopodobnie niewystarczającym bodźcem do zachorowania na MS, natomiast w obecności czynników sprzyjających może przyczynić się do rozwinięcia choroby. Zapobieganie zakażeniu EBV może więc zmniejszyć ryzyko zachorowania, natomiast jest to trudne ze względu na częstość występowania wielu zakażeń bezobjawowych/skapoobjawowych w populacji i długi okres zakaźności w trakcie aktywnej infekcji. Dzięki licznym pracom naukowym dokonano znacznego postępu w zrozumieniu czynników ryzyka stwardnienia rozsianego. Potrzebne są jednak kolejne badania, które pozwolą wyjaśnić dokładny mechanizm czynników wpływających na rozwój MS w celu opracowania nowych metod zapobiegania i leczenia tej choroby.

Bibliografia:

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
2. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(2):303. doi: 10.3390/ijms20020303.
3. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10(2):303-305.
4. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000; 47(6):707-717. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008; 372(9648):1502-1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
6. Hamad AA, Thivagar ML, Alazzam MB, Alassery F, Hajje F, Shihab AA. Applying Dynamic Systems to Social Media by Using Controlling Stability, Computational Intelligence and Neuroscience, 2022: 7 (Article ID 4569879) doi.org/10.1155/2022/4569879
7. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-911. doi: 10.1212/wnl.46.4.907.

8. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008;31: 247-269. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313.
9. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12 Suppl):3-9. doi: 10.1586/14737175.2013.865866.
10. Lucas RM, Hughes AM, Lay ML, Ponsonby AL, Dwyer DE, Taylor BV, Pender MP. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(10):1142-1148. doi: 10.1136/jnnp-2011-300174.
11. Lawson-Thorley DA, "Epstein-Barr virus: exploring the immune system," *Nature Reviews Immunology*, 2001; 1: 75-82
12. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020; 32:27-33. doi: 10.1016/j.ddmod.2020.02.003.
13. Lossius A, Riise T, Pugliatti M, Bjørnevik K, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Kampman MT, Landtblom AM, Lauer K, Magalhaes S, Myhr KM, Pekmezovic T, Wesnes K, Wolfson C, Holmøy T. Season of infectious mononucleosis and risk of multiple sclerosis at different latitudes; the EnvIMS Study. *Mult Scler*. 2014; 20(6):669-674. doi: 10.1177/1352458513505693.
14. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022; 375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222.
15. Giovannoni G. Epstein-Barr Virus and MS. *Int MS J*. 2011; 17(2):44-49.
16. Gontkiewicz Ł, Biesiada G, Czepiel J, Garlicki A: Przedstawienie przypadków zapalenia wątroby wywołanego wirusem EBV, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2017; 11(3):136-141
17. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 67(6):824-830. doi: 10.1002/ana.21978.
18. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, Andreoni L, Trivedi P, Salvetti M, Faggioni A, Aloisi F. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007; 204(12):2899-2912. doi: 10.1084/jem.20071030
19. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2020; 11:587078. doi: 10.3389/fimmu.2020.587078.
20. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, Croze E, Aftab BT, Giovannoni G, Joshi MA. Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends Mol Med*. 2020; 26(3):296-310. doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.003. Erratum in: *Trends Mol Med*. 2021; 27(4):410-411.
21. Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, Magnusen AF, Lynch A, Chetal K, Yukawa M, Barski A, Salomonis N, Kaufman KM, Kottyan LC, Weirauch MT. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*. 2018; 50(5):699-707. doi: 10.1038/s41588-018-0102-3.
22. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A, Cruz-Sadaba M, Lonardi S, Sefia E, Meager A, Elia A, Middeldorp JM, Clemens M, Farrell PJ, Giovannoni G, Meier UC. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology*. 2012; 78(1):15-23. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823ed057.

23. Lünemann JD, Jelčić I, Roberts S, Lutterotti A, Tackenberg B, Martin R, Münz C. 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):1763-1773. doi: 10.1084/jem.20072397
24. van Noort JM, Bajramovic JJ, Plomp AC, van Stipdonk MJ. Mistaken self, a novel model that links microbial infections with myelin-directed autoimmunity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2000; 105(1):46-57. doi: 10.1016/s0165-5728(00)00181-8.
25. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? *Virol J*. 2017; 14(1):42. doi: 10.1186/s12985-017-0719-3. PMID: 28241767
26. Pender MP, Csurhes PA, Smith C, Douglas NL, Neller MA, Matthews KK, Beagley L, Rehan S, Crooks P, Hopkins TJ, Blum S, Green KA, Ioannides ZA, Swayne A, Aftab BT, Hooper KD, Burrows SR, Thompson KM, Coulthard A, Khanna R. Epstein-Barr virus-specific T cell therapy for progressive multiple sclerosis. *JCI Insight*. 2018; 3(22):e124714. doi: 10.1172/jci.insight.124714. Erratum in: *JCI Insight*. 2020; 5(20)
27. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, Madjovski A, Ruhrmann S, Faigle W, Frauenknecht K, Pinilla C, Santos R, Hammer C, Ortiz Y, Opitz L, Grönlund H, Rogler G, Boyman O, Reynolds R, Lutterotti A, Khademi M, Olsson T, Piehl F, Sospedra M, Martin R. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell*. 2018; 175(1):85-100.e23. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.011.
28. Winter S, Martin E, Boutboul D, Lenoir C, Boudjemaa S, Petit A, Picard C, Fischer A, Leverger G, Latour S. Loss of RASGRP1 in humans impairs T-cell expansion leading to Epstein-Barr virus susceptibility. *EMBO Mol Med*. 2018; 10(2):188-199. doi: 10.15252/emmm.201708292.
29. Steinman L. The discovery of natalizumab, a potent therapeutic for multiple sclerosis. *J Cell Biol*. 2012; 199(3):413-416. doi: 10.1083/jcb.201207175.
30. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187.
31. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, Petinaki E, Hadjigeorgiou GM. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(5):3911-3923. doi: 10.1007/s12035-017-0530-6.
32. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, Smith J, Gonzales E, Amezcua L, Haraszi S, Chen LH, Quach H, James JA, Barcellos LF, Xiang AH. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study. *Neurology*. 2017; 89(13):1330-1337. doi: 10.1212/WNL.0000000000004412.
33. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2019; 14:29-53. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013023.
34. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:723-730. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00046-6.
35. Wingerchuk DM. Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt Sinai J Med*. 2011; 78(2):221-230. doi: 10.1002/msj.20240.
36. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, Raj T; IMSGC; ANZgene; Gourraud PA, Stranger BE, Oksenberg J, Olsson T, Taylor BV, Sawcer S, Hafler DA, Carrington M,

- De Jager PL, de Bakker PI. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet.* 2013; 9(11):e1003926. doi: 10.1371/journal.pgen.1003926.
37. Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract.* 2022; 51(4):199-206. doi: 10.31128/AJGP-07-21-6103.
38. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 37:101452. doi: 10.1016/j.msard.2019.101452.
39. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020; 133(12):1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
40. Walz L, Brooks JC, Shavelle RM, Robertson N, Harding KE. Life expectancy in multiple sclerosis by EDSS score. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 68:104219. doi: 10.1016/j.msard.2022.104219.
41. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratini P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019; 25(5):627-636. doi: 10.1177/1352458518807082.
42. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964; 1(7335):702-3. doi: 10.1016/s0140-6736(64)91524-7.
43. Liu F, Zhou ZH. Comparative virion structures of human herpesviruses. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 3.
44. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021; 11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380.
45. Middleton T, Sugden B. Retention of plasmid DNA in mammalian cells is enhanced by binding of the Epstein-Barr virus replication protein EBNA1. *J Virol.* 1994; 68(6):4067-71. doi: 10.1128/JVI.68.6.4067-4071.1994.
46. Wensing B, Farrell PJ. Regulation of cell growth and death by Epstein-Barr virus. *Microbes Infect.* 2000; 2(1):77-84. doi: 10.1016/s1286-4579(00)00282-3.
47. Murray PG, Young LS. The Role of the Epstein-Barr virus in human disease. *Front Biosci.* 2002; 7:d519-40. doi: 10.2741/murray.
48. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. 2022. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
49. Abreu A, Nunes S, Botelho C. Eosinophilia in Amoxicillin-Induced Rash in Infectious Mononucleosis. *Cureus.* 2023; 15(1):e33504. doi: 10.7759/cureus.33504.
50. Żuk-Wasek A, Charakterystyka białek wirusa Epstein-Barr- ich udział w zakażeniu latentnym i powiązanie z procesami nowotworzenia; 2012:3

51. Vogler K, Schmidt LS. [Clinical manifestations of Epstein-Barr virus infection in children and adolescents]. *Ugeskr Laeger*. 2018; 180(20):V09170644. Danish.
52. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018; 102:84-92. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
53. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, et al.; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409(6822):860-921. doi: 10.1038/35057062. Erratum in: *Nature* 2001; 412(6846):565. Erratum in: *Nature* 2001; 411(6838):720. Szustakowki, J [corrected to Szustakowski, J].
54. Garcia-Montojo M, Rodriguez-Martin E, Ramos-Mozo P, Ortega-Madueño I, Dominguez-Mozo MI, Arias-Leal A, García-Martínez MÁ, Casanova I, Galan V, Arroyo R, Álvarez-Lafuente R, Villar LM. Syncytin-1/HERV-W envelope is an early activation marker of leukocytes and is upregulated in multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol*. 2020; 50(5):685-694. doi: 10.1002/eji.201948423.