

Esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr: perspectivas actuales sobre sus mecanismos patogénicos

Multiple sclerosis and the Epstein-Barr Virus: Current perspectives on their pathogenic mechanisms

Luis Felipe Hernández-Salomón^{1a}

Resumen

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpesvirus que infecta a más del 90% de la población mundial y está implicado en diversas enfermedades, incluidos los trastornos linfoproliferativos y neoplásicos. Recientemente, la evidencia sugiere una fuerte asociación entre el VEB y la esclerosis múltiple (EM). Aunque la infección por el VEB es común, solo una minoría de los portadores desarrolla EM, lo que indica la influencia de factores genéticos y ambientales en la patogénesis.

Este artículo revisa los mecanismos moleculares mediante los cuales el VEB podría influir en el desarrollo de la EM. Un mecanismo discutido es el mimetismo molecular, donde la similitud entre los antígenos virales del VEB y las proteínas del sistema nervioso central podría inducir una respuesta autoinmune cruzada. También se revisan los mecanismos mediante los cuales el VEB evade la respuesta inmune mediante la expresión de proteínas como EBNA1 y EBNA2, que interfieren con la función de las células T y NK.

Se revisan factores genéticos, como el alelo HLA-DRB1*15:01, principal factor de riesgo para la EM, que actúa como correceptor facilitando la infección de células B por el VEB, lo que podría explicar la mayor susceptibilidad a la EM en individuos con este alelo. Además, el VEB puede alterar la regulación epigenética de genes asociados con la EM, afectando la expresión de genes clave en la respuesta inmune e inflamatoria.

Por último, se comentan inmunoterapias dirigidas contra el VEB, como las basadas en linfocitos T.

Abstract

The Epstein-Barr virus (EBV) is a herpesvirus that infects more than 90% of the world's population and is implicated in various diseases, including lymphoproliferative and neoplastic disorders. Recently, evidence has suggested a strong association between EBV and multiple sclerosis (MS). Although EBV infection is common, only a minority of carriers develop MS, indicating the influence of genetic and environmental factors in the pathogenesis.

This article reviews the molecular mechanisms through which EBV might influence the development of MS. One mechanism discussed is molecular mimicry, where the similarity between EBV viral antigens and central nervous system proteins could induce a cross-reactive autoimmune response. Additionally, the mechanisms by which EBV evades the immune response are reviewed, including the expression of proteins such as EBNA1 and EBNA2, which interfere with the function of T and NK cells.

Genetic factors, such as the HLA-DRB1*15:01 allele, a principal risk factor for MS, are also reviewed. This allele acts as a co-receptor facilitating the infection of B cells by EBV, which could explain the increased susceptibility to MS in individuals with this allele. Furthermore, EBV may alter the epigenetic regulation of genes associated with MS, affecting the expression of key genes in immune response and inflammation.

Finally, immunotherapies targeting EBV, such as those based on cytotoxic T lymphocytes, are discussed.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Servicio de Neurología. Torreón, Coahuila, México

ORCID: [0009-0000-6746-5927^a](https://orcid.org/0009-0000-6746-5927)

Palabras clave

Esclerosis Múltiple
Infecciones por Virus de Epstein-Barr
Antígenos HLA-DR
Inflamación
Autoinmunidad

Keywords

Multiple Sclerosis
Epstein-Barr Virus Infections
HLA-DR Antigens
Inflammation
Autoimmunity

Fecha de recibido: 20/08/2024

Fecha de aceptado: 09/12/2024

Comunicación con:

Luis Felipe Hernández Salomón

 lufe.her.sal@gmail.com

 866 1368 187

Cómo citar este artículo: Hernández-Salomón LF. Esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr: perspectivas actuales sobre sus mecanismos patogénicos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(2):e6391. doi: 10.5281/zenodo.14617124

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB) fue el primer virus tumoral descrito, descubierto inicialmente en el linfoma de Burkitt pediátrico. Actualmente, se sabe que tiene un rol establecido en la etiología de varias enfermedades neoplásicas y linfoproliferativas.¹ El VEB infecta a más del 90% de la población mundial y se adquiere típicamente por vía oral durante la infancia o adolescencia.² Después de infectar las células del huésped, el VEB es capaz de evadir la respuesta inmune a través de la expresión de un grupo limitado de genes de latencia y una baja producción viral en el tejido linfoide.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) que afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo, con una incidencia mayor en países desarrollados.³ Clínicamente, puede manifestarse con una amplia diversidad de signos y síntomas neurológicos, motores y sensitivos, trastornos de la visión y movimientos oculares, que pueden presentarse de forma variable en uno de sus cuatro cursos clínicos: remitente-recurrente (EMRR), EM secundaria progresiva (EMSP), EM primaria progresiva (EMPP) y síndrome clínico aislado (SCA).⁴

La EM se considera una patología de etiología multifactorial, en la que factores ambientales y del huésped interactúan en el desarrollo de la enfermedad. El riesgo de EM asociado a factores ambientales se ha vinculado a niveles bajos de vitamina D, la temporada de nacimiento, el aumento del IMC en la infancia y la adolescencia, y el tabaquismo.⁵ El VEB es el agente viral más fuertemente asociado con la EM, ya que los pacientes con EM muestran una alta prevalencia de seropositividad, y se ha descrito que esta situación aumenta el riesgo de desarrollar EM.⁶ Además, la interacción del VEB con otros factores de riesgo conocidos, como la positividad al HLA-DRB1*1501, puede producir un efecto aditivo y aumentar aún más el riesgo de desarrollar EM.⁷ Los mecanismos por los cuales el VEB llega a ser un factor tan determinante en la patogenia de la EM aún son desconocidos.

Metodología

El objetivo de este manuscrito es presentar una revisión sobre los mecanismos patológicos del VEB y su papel en el desarrollo de la EM. Para cumplir con este objetivo, se realizó una búsqueda bibliográfica en el período de mayo a junio de 2024, en bases de datos como *PubMed*, *ClinicalKey* y *Cochrane*, de trabajos únicamente escritos en inglés. La búsqueda se llevó a cabo mediante la estrategia PICO, en la que los términos MeSH utilizados fueron: *Multiple sclerosis*,

Epstein-Barr Virus, *Autoimmunity*, *Inflammation*, *HLA-DR*, *Epigenetic*.

Resultados

Biología del VEB

El VEB, también conocido como virus del herpes humano tipo 4 (VHH4), contiene un genoma bicatenario de aproximadamente 173 kb, con la capacidad de codificar aproximadamente 100 proteínas, ARN y microARN no codificantes. Se conocen dos cepas del VEB; sin embargo, el impacto de la variación genética en la patogenia no se ha establecido por completo.⁸

La estructura viral del VEB es similar a la de otros herpesvirus. Tiene una membrana lipídica que deriva del huésped, en la cual se encuentran ancladas las proteínas de membrana. Se han identificado 13 glucoproteínas (gP), de las cuales 12 se expresan solo en la fase lítica, y una (BARF1) que puede expresarse también durante la fase de latencia y funciona como un receptor estimulante de colonias.⁹

Ciclo de vida del VEB

El ciclo de vida del VEB está formado por tres etapas: infección primaria, latencia y etapa lítica o de reactivación. En la primera etapa están involucradas las células epiteliales orofaríngeas y las células B, dos tipos de células que demuestran un fuerte tropismo por el VEB.⁴ Se acepta que el VEB, como primer paso, infecta las células epiteliales orofaríngeas, se replica y libera viriones que posteriormente infectarán a las células B localizadas en el anillo de Waldeyer. Para lograr la infección de células B, el VEB utiliza el complejo formado entre la proteína viral gP350/220 y el receptor CD21 de la superficie de las células B, así como la interacción entre la gP42 y el complejo mayor de histocompatibilidad tipo-II (CMH-II).¹⁰

Una vez que el VEB se ha internalizado en la célula B, inicia la fase de latencia, que se caracteriza por una ausencia de replicación viral y una latencia de por vida en los linfocitos B. Sin embargo, puede pasar de un estado de latencia a la fase de replicación lítica, dependiendo de la exposición a factores transcripcionales, lo que le permite trasladarse entre los linfocitos B circulantes. Se han descrito cuatro tipos de latencia distintos en función del patrón de proteínas y ARN expresados. La latencia III inicia inmediatamente posterior a la infección de las células B, con un incremento en la expresión del antígeno nuclear

del virus de Epstein-Barr (EBNA), EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C y LP, tres proteínas de membrana latentes (LMP1, LMP2A y LMP2B), dos ARN pequeños poliadenilados (EBER 1 y 2) y transcripciones de la región BamHI-A (BART). La latencia II ocurre una vez que las células B se han desplazado a los centros germinales de los ganglios linfáticos y el bazo, donde se suprime la expresión de EBNA2, EBNA3 y LP. La latencia de menor expresión es la latencia 0, en la que solo se expresa EBER (cuadro I).¹¹

Para la reactivación del VEB, se requiere la activación de los genes líticos mediada por los factores de transcripción codificados por EBV, BZLF1 y BRLF1. BZLF1 puede activar la expresión de IL-8 e IL-10, lo que aumenta el crecimiento y supervivencia celular. El gen BRLF1 es un homólogo del gen antiapoptótico celular Bcl2, por lo que su expresión implica una evasión de las vías apoptóticas celulares.¹²

Alteración del equilibrio inmunitario por el VEB

El control inmunológico es mediado principalmente por las células T CD8+ y CD4+, que se dirigen a las células infectadas de forma latente y activa. Las células T CD8+ reconocen las proteínas de latencia EBNA2, 3A, 3B, 3C y LMP2, que son presentadas a través del CMH, y las células T CD4+ median la respuesta hacia los péptidos de EBNA1. Además, las células NK confieren apoyo en el control de la infección primaria y lítica, y restringen los tipos de latencia I y II.¹³

A pesar de esta sólida respuesta inmune, el VEB codifica proteínas capaces de modular la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, EBNA1 puede inhibir la respuesta de las células NK a través del reclutamiento de células T reguladoras por medio de la expresión de CXCL12.¹⁴ EBNA2 tiene la capacidad de expresar el ligando de muerte celular PD-L1, que se une al receptor PD de las células T para evadir la respuesta inmunitaria.¹⁵ Además, EBNA2 suprime la expresión de HLA de clase II mediante la inhibición de la transcripción del gen

CIITA, un potente regulador de la transcripción del HLA. Esta atenuación disminuye el reconocimiento de las células infectadas por el VEB por parte de las células T.¹⁶

En la fase lítica, los genes BCRF1 y BNLF2a codifican la interleucina viral 10 (IL-10v) y un inhibidor del transportador asociado con el procesamiento de antígenos (TAP), respectivamente. La IL-10v inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias, mientras que TAP reduce la presentación de antígenos y el reconocimiento de células infectadas por el VEB.¹⁷

También se han identificado por lo menos 44 microARN codificados por el VEB, y se ha demostrado que algunos de ellos regulan la respuesta inmune del huésped. Se ha descrito que dos de ellos, BHRF1 y BHRF3, se elevan considerablemente en pacientes con EM, y esta elevación se correlaciona positivamente con las puntuaciones de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS). Además, los ensayos describen que la proteína de transporte de linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT1), un potente regulador de la respuesta inmunitaria, parece ser un objetivo potencial de BHRF1.¹⁸

Interacciones cruzadas entre el VEB y proteínas del SNC

El mimetismo molecular explica cómo las respuestas inmunitarias provocadas por el VEB pueden atacar proteínas del SNC debido a la similitud de sus epítomos con los de los antígenos virales. Por ejemplo, ciertas regiones de EBNA1 se han asociado fuertemente a la EM. Un fragmento de EBNA1 muestra reactividad cruzada con la anoctamina 2 (ANO2), una proteína de canal de cloruro activada por calcio.¹⁹ Otros fragmentos descritos tienen homología en la secuencia con la molécula de adhesión glial (GliCAM) y con la cadena de la proteína de choque térmico alfa-cristalina B (CRYAB). Además, CRYAB parece influir sobre la inmunidad innata al disminuir la activación de las células T CD4+ y la supresión de citocinas proinflamatorias, por

Cuadro I Patrones de expresión genética del virus del VEB

Genes	Latencia III	Latencia II	Latencia I	Latencia 0
EBNA1	+	+	+	-
EBNA2	+	-	-	-
EBNA 3	+	-	-	-
EBNA-LP	+	-	-	-
LMP1	+	+	-	-
LMP2	+	+	-	-
EBERs	+	+	+	+

Expresado: +

No expresado: -

lo que su regulación negativa sería un factor inflamatorio importante.²⁰

Inflamación asociada al VEB

Existe la hipótesis de que el aumento en la producción de anticuerpos intratecales asociados a la exposición al VEB es un reflejo del entorno inflamatorio asociado al desarrollo de la EM. En estudios experimentales, se ha demostrado que la infección periférica por VEB puede ingresar al SNC y generar agregados celulares formados por macrófagos y rodeados de astrocitos, y células B y T activas; además, se ha observado una regulación positiva de las TNF α , IL1 β e IL2.²¹

En la EM, los cúmulos ectópicos de células B meningeales están asociados a etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, también se ha encontrado que, en etapas tardías, existe la formación de infiltrados perivasculares densos que contienen células B infectadas por VEB, lo que sugiere una inflamación meníngea e intraparenquimatosa que puede contribuir a la progresión de la enfermedad.²² Recientemente, se ha descrito que el virus SARS-CoV-2 genera una intensa respuesta inflamatoria en las células B infectadas por el VEB, provocando su reactivación, lo que podría contribuir a la reactivación de las lesiones del SNC en pacientes con EM. Este proceso está mediado por las citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF, las principales moléculas implicadas en las secuelas post-agudas de la infección por COVID-19.²³

Sinergia entre el VEB y HLA-DRB1*15:01

Se ha reconocido que el alelo HLA-DRB1*15:01 es el principal factor de riesgo genético para el desarrollo de EM y que su interacción con el VEB aumenta considerablemente el riesgo de presentar la enfermedad. Se ha detectado una activación mayor de células T CD4+ y CD8+ en ratones infectados con VEB e injertados con células inmunes HLA-DR15+, en comparación con otros alelos; e incluso las células T CD4+ reconocen de forma menos eficiente a las células B infectadas por el VEB y reaccionan de manera cruzada con autoantígenos del SNC, especialmente con la proteína básica de mielina.²⁴

Se ha propuesto que el HLA-DRB115:01 funciona como un receptor para el VEB, facilitando la infección de células B que lo expresan. Esto ha sido demostrado mediante la transfección de células B CD21+, pero negativas para HLA de clase II con un plásmido que contiene el gen HLA-DRB115:01, y posteriormente infectadas con VEB. La presencia de este gen aumentó la susceptibilidad a la

infección por el VEB en comparación con aquellas que no expresan este fenotipo.²⁵

Control epigenético sobre los genes de susceptibilidad a la EM por el VEB

Algunos genes de riesgo para la EM contienen varios sitios de unión para factores transcripcionales, los cuales pueden ser regulados por proteínas no estructurales del VEB. Uno de ellos es EBNA2, una proteína que no se une directamente al ADN humano. En su lugar, se une a factores transcripcionales específicos de la célula huésped, lo que le otorga la capacidad de regular de forma positiva o negativa su expresión. Dos ejemplos de estos alelos son el TRAF3 y CD40, genes identificados como de riesgo para la EM.²⁶

Se ha investigado si existen diferencias de género en la interacción entre los genes de riesgo de EM. En un estudio, se encontró que la expresión de los genes EBNA2 y LMP1 tiene una fuerte correlación de manera negativa con la expresión del gen del receptor de estrógeno beta 2 (ESRA2) de las células linfoides femeninas, pero no en las masculinas. También se encontró que el número de copias de ADN del VEB tenía correlación positiva con la expresión de ESRA2 en mujeres, lo que sugiere una mayor carga viral del VEB en este grupo. Además, se descubrió que los loci de riesgo de EM afectan la expresión génica de manera diferente en las líneas celulares linfoides según el género, con 41 loci de riesgo que eran eQTL solo en un género: 15 en hombres y 26 en mujeres. Tres de estos loci mostraron una correlación significativa con la expresión de ESR2, influenciada por el género. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la expresión general de ESR2 entre líneas celulares linfoides masculinas y femeninas, lo que sugiere que las diferencias observadas están relacionadas con las interacciones específicas entre los genes de riesgo, el VEB y el estradiol, más que con una diferencia general en ESR2 entre géneros.²⁷ A pesar de esto, parece que la interacción entre el VEB y la expresión de genes de riesgo de EM es aún más compleja y no explica por completo el predominio de la EM en mujeres.

Posible intervención terapéutica

Las terapias basadas en linfocitos T citotóxicos (LTC) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de enfermedades como el trastorno linfoproliferativo postrasplante, linfomas asociados al VEB y el carcinoma nasofaríngeo.²⁸ Esto ha motivado la investigación del uso de la terapia de células T autólogas en ensayos clínicos para la EM. Estas terapias buscan corregir el control deficiente de las LTC sobre las células B infectadas por el VEB.

El estudio de fase 1/2 EMBOLD tuvo como objetivo demostrar un perfil de seguridad y eficacia adecuado para el uso de ATA188, una inmunoterapia experimental basada en LTC, en pacientes con EM progresiva no activa. En la fase 1, demostró un perfil de seguridad favorable y posibles beneficios clínicos, como la estabilización del EDSS. Sin embargo, la fase 2 fue terminada al no mostrar cambio en la mejoría confirmada de la discapacidad.²⁹

Discusión

La asociación entre el VEB y la EM ha sido objeto de creciente interés debido a la fuerte evidencia que sugiere que la infección por VEB desempeña un papel clave en la patogénesis de la EM.

Los mecanismos por los cuales el VEB contribuye al desarrollo de la EM son complejos. El mimetismo molecular es uno de los mecanismos más discutidos, en el cual las respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos virales del VEB pueden cruzarse con autoantígenos del SNC, provocando daño neuronal. Específicamente, la reactividad cruzada entre fragmentos del antígeno nuclear EBNA1 y proteínas del SNC, como la ANO2 y la proteína de CRYAB, sugiere que la activación inmunitaria inducida por el VEB podría desencadenar el daño específico a componentes neuronales y exacerbación de la neuroinflamación, conduciendo al daño neuronal progresivo que caracteriza a la EM.

Otro aspecto crítico es la habilidad del VEB para evadir la respuesta inmune del huésped. La expresión de proteínas como EBNA1 y EBNA2 permite que el virus interfiera en la función de las células T y NK. Por ejemplo, EBNA1 inhibe la actividad de las células NK mediante la inducción de la expresión de CXCL12, mientras que EBNA2 promueve la expresión de PD-L1, un ligando que suprime la respuesta de las células T al unirse a su receptor PD. Estas estrategias de evasión inmunitaria no solo permiten la persistencia del virus en el organismo, sino que también pueden exacerbar el proceso inflamatorio crónico en el SNC, un rasgo distintivo de la EM.

La interacción sinérgica entre el VEB y el alelo HLA-DRB115:01 es otro aspecto crucial en la patogénesis de la EM. Este alelo, el principal factor de riesgo genético para la EM, parece actuar como correceptor en la infección de las células B por el VEB. Experimentos en modelos murinos han demostrado que la presencia de HLA-DRB115:01 aumenta la activación de células T CD4+ y CD8+ en respuesta al VEB. Esta interacción podría explicar la alta susceptibilidad a la EM en individuos con este alelo, ya que facilita una respuesta inmune anómala que podría desencadenar

procesos autoinmunes en el SNC. Este hallazgo también enfatiza el origen multifactorial de la EM, en la que tanto factores genéticos como virales contribuyen a su desarrollo.

La evidencia acumulada sugiere que el VEB es un factor determinante en la patogénesis de la EM, actuando a través de mecanismos como el mimetismo molecular y la regulación de la respuesta inmune. La infección por VEB y la expresión del alelo HLA-DRB1*15:01 parecen ser dos de los factores que más aumentan el riesgo de EM, estableciendo un modelo en el que la interacción entre factores genéticos es fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Este conocimiento abre la puerta para investigar intervenciones terapéuticas que puedan interrumpir estos mecanismos.

Las terapias basadas en LTC ofrecen un enfoque prometedor para abordar la infección crónica por VEB en pacientes con EM. Aunque los estudios iniciales con la inmunoterapia ATA188 han mostrado un perfil de seguridad favorable y posibles beneficios clínicos, los resultados de la fase 2 no han demostrado mejoras significativas en la discapacidad, lo que sugiere la necesidad de investigaciones adicionales para optimizar estas estrategias.

Conclusiones

La relación entre el VEB y la EM está respaldada por una creciente cantidad de evidencia que señala al virus como un contribuyente clave en la patogénesis de la EM. El VEB parece actuar como un iniciador inmunológico en individuos genéticamente predispuestos, especialmente aquellos que portan el alelo HLA-DRB115:01. Este alelo no solo facilita la infección de las células B por el VEB, sino que también potencia la reactividad cruzada inmune, lo cual podría conducir a la autoagresión contra el SNC. Este fenómeno sugiere que el VEB y HLA-DRB115:01 funcionan en conjunto, promoviendo un entorno en el que las respuestas inmunológicas se desregulan en contra del propio tejido neural. Aunque la infección por VEB es común, la progresión hacia la EM parece depender de mecanismos inmunológicos específicos, como el mimetismo molecular y la evasión de la respuesta inmune, que facilitan la persistencia viral y la inflamación crónica en el sistema nervioso central.

Los avances en la comprensión de cómo el VEB modula la respuesta inmune y su impacto en la regulación de genes asociados con la susceptibilidad a la EM proporcionan nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Las terapias basadas en LTC representan un enfoque prometedor, aunque los resultados hasta la fecha sugieren la necesidad de optimizar estas intervenciones para lograr una mayor eficacia en la prevención y el tratamiento de la EM.

En conclusión, el VEB emerge como un factor determinante y modificable en el panorama multifactorial de la EM. El abordaje de sus mecanismos de evasión inmunológica y su papel en la inducción de respuestas autoinmunes aberrantes ofrece nuevas perspectivas terapéuticas. La integración de terapias antivirales y estrategias inmunomoduladoras podría, en el futuro, transformar el manejo de la EM, proporcionando opciones de tratamiento más efectivas para los pacientes y potencialmente alterando el curso de esta compleja enfermedad neurodegenerativa.

Agradecimientos

Mis más sinceros agradecimientos al Dr. Héctor Alberto Delgado por motivar y guiar la realización de este manuscrito.

.....
Declaración de conflicto de interés: el autor ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Patel PD, Alghareeb R, Hussain A, et al. The Association of Epstein-Barr Virus With Cancer. *Cureus*. 2022;14(6). doi: 10.7759/cureus.26314.
2. 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.
3. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841.
4. Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses*. 2023;15(3). doi: 10.3390/v15030714.
5. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(4). doi: 10.1101/cshperspect.a028944.
6. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222.
7. Afrasiabi A, Ahlenstiel C, Swaminathan S, et al. The interaction between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis genetic risk loci: insights into disease pathogenesis and therapeutic opportunities. *Clin Transl Immunology*. 2023;12(6). doi: 10.1002/cti2.1454.
8. Kanda T, Yajima M, Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci*. 2019;110(4):1132-9. doi: 10.1111/cas.13954.
9. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380.
10. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N, et al. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*. 2022;185(20):3652-70. doi: 10.1016/j.cell.2022.08.026.
11. Murata T, Sugimoto A, Inagaki T, et al. Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation. *Viruses*. 2021;13(12). doi: 10.3390/v13122344.
12. Germini D, Sall FB, Shmakova A, et al. Oncogenic Properties of the EBV ZEBRA Protein. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6). doi: 10.3390/cancers12061479.
13. Leen A, Meij P, Redchenko I, et al. Differential immunogenicity of Epstein-Barr virus latent-cycle proteins for human CD4(+) T-helper 1 responses. *J Virol*. 2001;75(18):8649-59. doi: 10.1128/JVI.75.18.8649-8659.2001.
14. Westhoff-Smith D, Chakravorty A, Hayes M, et al. The Epstein-Barr Virus Oncogene EBNA1 Suppresses Natural Killer Cell Responses and Apoptosis Early after Infection of Peripheral B Cells. *mBio*. 2021;12(6). doi: 10.1128/mBio.02243-21.
15. Anastasiadou E, Stroopinsky D, Alimperti S, et al. Epstein-Barr virus-encoded EBNA2 alters immune checkpoint PD-L1 expression by downregulating miR-34a in B-cell lymphomas. *Leukemia*. 2019;33(1):132-47. doi: 10.1038/s41375-018-0178-x.
16. Su C, Lu F, Soldan SS, et al. EBNA2 driven enhancer switching at the CIITA-DEXI locus suppresses HLA class II gene expression during EBV infection of B-lymphocytes. *PLoS Pathog*. 2021;17(8). doi: 10.1371/journal.ppat.1009834.
17. Jochum S, Moosmann A, Lang S, et al. The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination. *PLoS Pathog*. 2012;8(5). doi: 10.1371/journal.ppat.1002704.
18. Wang YF, He DD, Liang HW, et al. The identification of up-regulated ebv-miR-BHRF1-2-5p targeting MALT1 and ebv-miR-BHRF1-3 in the circulation of patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(1):120-6. doi: 10.1111/cei.12954.
19. Tengvall K, Huang J, Hellstrom C, et al. Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(34):16955-60. doi: 10.1073/pnas.1902623116.
20. Quach QL, Metz LM, Thomas JC, et al. CRYAB modulates the activation of CD4+ T cells from relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013;19(14):1867-77. doi: 10.1177/1352458513489853.
21. Hassani A, Reguraman N, Shehab S, et al. Primary Peripheral Epstein-Barr Virus Infection Can Lead to CNS Infection and Neuroinflammation in a Rabbit Model: Implications for Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Front Immunol*. 2021;12:764937. doi: 10.3389/fimmu.2021.764937.
22. Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, et al. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology*. 2020;160(4):325-35. doi: 10.1111/imm.13198.
23. Rousseau BA, Bhaduri-McIntosh S. Inflammation and Epstein-Barr Virus at the Crossroads of Multiple Sclerosis and Post-Acute Sequelae of COVID-19 Infection. *Viruses*. 2023;15(4). doi: 10.3390/v15040949.
24. Zdimerova H, Murer A, Engelmann C, et al. Attenuated immune control of Epstein-Barr virus in humanized mice is associated with the multiple sclerosis risk factor HLA-DR15. *Eur J Immunol*. 2021;51(1):64-75. doi: 10.1002/eji.202048655.
25. Menegatti J, Schub D, Schafer M, et al. HLA-DRB1*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Eur J Immunol*. 2021;51(9):2348-50. doi: 10.1002/eji.202149179.
26. Afrasiabi A, Parnell GP, Swaminathan S, et al. The interaction

- of Multiple Sclerosis risk loci with Epstein-Barr virus phenotypes implicates the virus in pathogenesis. *Sci Rep.* 2020;10(1):193. doi: 10.1038/s41598-019-56968-9.
27. Keane JT, Afrasiabi A, Schibeci SD, et al. Gender and the Sex Hormone Estradiol Affect Multiple Sclerosis Risk Gene Expression in Epstein-Barr Virus-Infected B Cells. *Front Immunol.* 2021;12:732694. doi: 10.3389/fimmu.2021.732694.
 28. Li W, Duan X, Chen X, et al. Immunotherapeutic approaches in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. *Front Immunol.* 2022;13:1079515. doi: 10.3389/fimmu.2022.1079515.
 29. Smith C, Khanna R. Adoptive T-cell therapy targeting Epstein-Barr virus as a treatment for multiple sclerosis. *Clin Transl Immunology.* 2023;12(3). doi: 10.1002/cti2.1444.