

Virus de Epstein-Barr y lupus: ¿culpable por asociación?

Epstein-Barr virus and lupus: Guilty by association?

Ulises Mercado, Ivonne Urquiza

Resumen

El lupus es una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos B. Como en la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias, en la aparición del lupus se han implicado factores genéticos, hormonales y ambientales. Estudios serológicos, moleculares y experimentales sugieren una asociación entre el virus de Epstein-Barr y el lupus. Sin embargo, la relación entre el virus de Epstein-Barr y el lupus es materia de controversia.

PALABRAS CLAVE: Lupus; virus de Epstein-Barr; similitud molecular.

Abstract

Lupus is a B cell mediated autoimmune disorder. Like most of autoimmune diseases, the development of lupus is believed to be induced by a combination of genetic, hormonal and environmental factors. A link between Epstein-Barr virus and lupus has been suggested through serologic, molecular and experimental studies. However, a relationship between Epstein-Barr virus and lupus remains controversial.

KEYWORDS: Lupus; Epstein-Barr virus; Molecular mimicry.

Hospital General Mexicali y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 9 de enero 2020

Aceptado: 5 de abril 2020

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mercado U, Urquiza I. Virus Epstein-Barr y lupus: ¿culpable por asociación? Med Int Méx. 2021; 37 (3): 403-406. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i3.3840>

ANTECEDENTES

El lupus es una enfermedad sistémica autoinmunitaria heterogénea mediada por célula B con causa desconocida. El virus de Epstein-Barr es el factor ambiental más estrechamente asociado con la aparición de lupus. El virus de Epstein-Barr se mantiene latente en las células B, se detecta por anticuerpos contra diferentes antígenos virales (antígeno temprano, antígeno de la cápside, antígeno nuclear EB-1 o 2) y se encuentra homología entre secuencias peptídicas en la proteína antígeno nuclear EB-1 y polipéptidos del antígeno Sm, una ribonucleoproteína. La ribonucleoproteína Sm contiene los siguientes polipéptidos B/B', D, E, F, G; ambos Sm B/B' y Sm D son blancos específicos de algunos sueros de lupus.

LA CONEXIÓN ENTRE VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y LUPUS

La asociación positiva entre virus de Epstein-Barr y lupus fue reconocida a principios del decenio de 1970.¹ La publicación en 1997 por James y colaboradores² sobre la mayor seroprevalencia de anti-virus de Epstein-Barr en jóvenes menores de 20 años, en comparación con los controles, renovó el interés en la hipótesis de que el lupus puede tener origen microbiano. En ese año, James y su grupo² informaron sobre la mayor prevalencia de anticuerpos IgG contra antígeno de la cápside y ADN viral en jóvenes con lupus, comparada con los controles (99 vs 70%). En el siguiente estudio determinaron la prevalencia de anticuerpos contra antígeno de la cápside, citomegalovirus (CMV), varicela zoster y herpes simple 1 y 2 en adultos con lupus. De 196 sujetos, el 99.5% mostró anticuerpos contra virus de Epstein-Barr, comparado con 94% (370/392) de los controles (RM 9.35, IC95% 1.35-∞, $p < 0.014$). No se encontró diferencia significativa entre sujetos con lupus y controles en la frecuencia de seroconversión con los otros

herpesvirus.³ En 2010, nuestro grupo determinó la prevalencia de anticuerpos contra antígeno de la cápside y antígeno nuclear EB-1 así como citomegalovirus y herpes virus simple 1 en 100 adultos con lupus y los comparamos con donadores de sangre saludables.⁴ El 98% de los pacientes tuvieron anticuerpos IgG contra antígeno de la cápside vs 81.3% (223/274) de los controles (RM 11.2, IC95% 2.83-96.5, $p = 0.00004$) y el 90% (79/87) anti-antígeno nuclear EB-1, comparado con 3/45 (6%) de los controles ($p < 0.05$). No hubo diferencia significativa en la frecuencia de anticuerpos contra citomegalovirus y virus herpes simple 1 entre sujetos con lupus y controles. Debido a que los pacientes con lupus tienen activación policlonal de células B e hipergammaglobulinemia, la respuesta inmunitaria a antígenos virales podría esperarse a producir títulos altos, más que bajos. La medición al azar de IgG en 29 sujetos con lupus y 29 controles no demostró una diferencia significativa. Por tanto, la respuesta inmunitaria contra el virus de Epstein-Barr no pudo atribuirse a hipergammaglobulinemia.⁴

Li y su grupo⁵ condujeron una revisión sistemática y metanálisis de estudios de casos y controles examinando la prevalencia de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y la frecuencia de ADN viral. Los investigadores incluyeron 33 estudios. La mayor parte de los estudios mostraron mayor prevalencia de IgG contra antígeno de la cápside y antígeno temprano en sujetos con lupus, comparado con los controles. El metanálisis encontró seropositividad significativa para IgG contra antígeno de la cápside y antígeno temprano en sujetos con lupus (RM 2.06 IC95% 1.3-3.26, $p = 0.002$ y 7.7 IC95% 4.6-12.7, $p < 0.001$, respectivamente). La RM para la frecuencia de ADN positivo para sujetos con lupus fue de 3.8 (IC95% 1.5-9.8, $p = 0.005$), comparado con los controles. Otros anticuerpos, como IgA/IgM antígeno de la cápside, IgA antígeno nuclear EB e IgA/IgM también demostraron

diferencia significativa entre lupus y controles. De acuerdo con las conclusiones de los autores, estos hallazgos apoyan revisiones sistemáticas previas; sin embargo, no pueden excluirse sesgos de las publicaciones.

LA INMUNIZACIÓN CON PÉPTIDOS DE ANTÍGENO NUCLEAR EB-1 O SM INDUCE AUTOINMUNIDAD POR SIMILITUD MOLECULAR

El antígeno Sm es una ribonucleoproteína pequeña unida a proteínas y es altamente específica para el diagnóstico de lupus. La frecuencia de sueros positivos a anti-Sm es del 20 al 25% de los casos. El antígeno nuclear EB-1 contiene una región peptídica similar a una secuencia blanco del antígeno Sm B'. La inmunización en animales con esta secuencia de antígeno nuclear EB-1 induce anticuerpos contra esta secuencia del antígeno Sm, además de leucopenia, linfopenia o ambos.^{6,7} En otro estudio la inmunización de un primate con péptidos cortos de proteínas Sm B/B' en adyuvante de Freund produjo anticuerpos antinucleares y anti-ADN de doble cadena.⁸

EXPRESIÓN DEL GEN ANTÍGENO NUCLEAR EB-1 CLONADO Y AUTOINMUNIDAD

Para confirmar la reacción cruzada entre proteínas del virus de Epstein-Barr y autoantígenos de lupus, Sundar y colaboradores⁹ informaron por primera vez la clonación del gen antígeno nuclear EB-1 y su expresión en una proteína entera de antígeno nuclear EB-1 en el ratón. El animal experimental desarrolló anticuerpos IgG a Sm y ADN de doble cadena. Esta observación no se ha confirmado.

CONCLUSIONES

La relación entre el virus de Epstein-Barr y el lupus se está investigando, pero permanece controver-

tida. No todos los investigadores han confirmado una asociación serológica y experimental entre el virus de Epstein-Barr y el lupus^{10,11} o consiguen inducir autoanticuerpos contra Sm o ADN¹² siguiendo la inmunización con el péptido Sm B/B'. Esto subraya la dificultad encontrada al reproducir observaciones de diferentes laboratorios. Los jóvenes y adultos con lupus tienen alta prevalencia de anticuerpos contra antígenos virales y detección de ADN viral. ¿Hay pacientes con lupus seronegativos al virus de Epstein-Barr? De acuerdo con los resultados es un mínimo porcentaje de pacientes seronegativos a infección por virus de Epstein-Barr. La infección por virus de Epstein-Barr en lupus es necesaria, pero no suficiente. La predisposición genética también es un factor.

REFERENCIAS

1. Phillips PE, Christian CL. Virus antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 450-55.
2. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-A, et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997; 100: 3019-3026. doi. 10.1172/JCI119856.
3. James JA, Neas BR, Hall T, Bruner GRK, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1122-6. doi. 10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::AID-ANR193>3.0.CO;2-D.
4. Mercado U, Díaz-Molina R, Acosta H. Epstein-Barr virus and lupus. *Curr Topics Virol* 2010; 8: 59-61.
5. Li ZX, Zeng S, Wu HX, Zhou Y. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2019;19:23-36. doi. 10.1007/s10238-018-0535-0.
6. Sabbatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA-1. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1146-52. doi. 10.1002/eji.1830230525.
7. Poole BD, Gross T, Maier S, Harley JB, et al. Lupus like autoantibody development in rabbits and mice after immunization with EBNA-1 fragments. *J Autoimmun* 2008; 31: 362-371. doi. 10.1016/j.jaut.2008.08.007.
8. Arbuckle MR, Gross T, Scofield RH, Hinshaw LB, et al. Lupus humoral autoimmunity induced in a primate model by short peptide immunization. *J Invest Med* 1998; 46: 58-65.

9. Sundar K, Jacques S, Gottlieb P, Villars S, et al. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen -1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-SM antibodies. *J Autoimmunity* 2004; 23: 127-40.
10. Lau CS, Yuen KY, Chang KH, Wong RW. Lack of evidence of active lytic replication of Epstein-Barr and cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Chin Med J* 1998; 111: 660-665.
11. Tsai YT, Chiang BL, Kao YF, Hsieh KH. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus genoma in white blood cells from patients with juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 235-240. doi. 10.1159/000236848.
12. Mason LJ, Timothy LM, Isenberg DA, Kalsi JK. Immunization with a peptide of Sm B/B results in limited epitope spreading but not autoimmune disease. *J Immunol* 1999; 162: 5099-105.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.