




Si algo puede fallar, fallará: el virus Epstein-Barr y su contención inmunitaria

Anything that can go wrong will go wrong: Epstein-Barr and its immune containment

Arturo Gutiérrez-Guerrero¹ , Sara Elva Espinosa-Padilla¹ , Saúl Oswaldo Lugo-Reyes¹ 

¹Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Fecha de recepción: 30/06/2023

Fecha de aceptación: 31/08/2023

Fecha de publicación: 01/02/2024

*Correspondencia: Saúl Oswaldo Lugo Reyes. Email: dr.lugo.reyes@gmail.com; Sara Elva Espinosa Padilla. Email: saraelvaespino@gmail.com

Resumen

El virus Epstein-Barr es virus gamma herpes que afecta exclusivamente a humanos; fue el primer virus oncogénico descrito y se ha relacionado con más de siete diferentes tipos de cáncer. Curiosamente, el intercambio de genes debido a infecciones virales ha permitido la evolución de los organismos celulares, favoreciendo el desarrollo de nuevas funciones y supervivencia del hospedero. El virus Epstein-Barr comparte cientos de millones de años de coevolución con la especie humana y más del 95% de la población adulta mundial se ha infectado en algún momento de su vida. La infección se adquiere principalmente durante la infancia, y en la mayoría de los casos aparece sin ninguna manifestación grave aparente. Sin embargo, en los adolescentes y la población joven-adulta, alrededor de un 10 a 30% evolucionan a mononucleosis infecciosa. Las células NK y T CD8+ son células citotóxicas cruciales durante las respuestas antivirales y se ha demostrado que controlan y eliminan la infección por el virus Epstein-Barr. No obstante, cuando se afecta su función efectora, el desenlace puede ser fatal. El objetivo de esta revisión es describir la infección por el virus Epstein-Barr y el papel decisivo de las células NK y T CD8+ durante el control y eliminación de la infección. Además, se discuten brevemente los principales defectos genéticos que afectan a estas células y conllevan a la incapacidad para eliminar el virus. Finalmente, se resalta la necesidad de elaborar una vacuna efectiva contra el virus Epstein-Barr y cómo ésta podría evitar el desarrollo de procesos neoplásicos y enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Virus Epstein-Barr; Células NK; Células T CD8+; Inmunodeficiencias; Vacunas.

Abstract

Epstein-Barr virus (EBV) is a gamma herpes virus affecting exclusively humans, was the first oncogenic virus described and is associated with over seven different cancers. Curiously, the exchange of genes during viral infections has enabled the evolution of other cellular organisms, favoring new functions and the survival of the host. EBV has been co-evolving with mammals for hundreds of millions of years, and more than 95% of adults have been infected in one moment of their life. The infection is acquired primarily during childhood, in most cases as an asymptomatic infection. However, during adolescence or young adulthood, around 10 to 30% develop infectious mononucleosis. The NK and CD8+ T cells are the cytotoxic cells of the immune system that focus on antiviral responses. Importantly, an essential role of NK and CD8+ T cells has been demonstrated during the control and elimination of EBV-infected cells. Nonetheless, when the cytotoxic function of these cells is compromised, the infection increases the risk of developing lymphoproliferative diseases and cancer, often fatal. In this review, we delineate EBV infection and the importance of cytotoxic responses by NK and CD8+ T cells during the control and elimination of EBV-infected cells. Furthermore, we briefly discuss the main inborn errors of immunity that compromise cytotoxic responses by NK and CD8+ T cells, and how this scenario affects the antiviral response during EBV infection. Finally, we conclude the review by underlying the need for an effective EBV vaccine capable of preventing infection and the consequent development of malignancies and autoimmune diseases.

Keywords: Epstein-Barr virus; NK cells; CD8+ T cells; Immunodeficiencies; Vaccines.

ANTECEDENTES

Uno de los pilares en el descubrimiento del virus Epstein-Barr (EBV) corresponde al cirujano irlandés Denis Parsons Burkitt, quien gracias a sus investigaciones realizadas a finales de 1950, permitió colocar los primeros cimientos que llevaron al descubrimiento de este virus. Todo comenzó en 1957 en el Hospital de Mulago (Uganda), cuando Burkitt observó a un primer paciente que padecía un tumor agresivo de las mandíbulas. Poco tiempo después identificó a un segundo paciente que padecía un tumor similar al observado en el primero. Estos hallazgos llevaron a Burkitt a buscar y encontrar cerca de 30 nuevos niños que padecían algún tipo de tumor similar a los dos anteriores. Consecuentemente, Burkitt fue el primero en describir la enfermedad y propuso que todos los niños con algún tumor de mandíbula (independientemente de manifestar tumores en otras partes del cuerpo), probablemente sufrían de la misma enfermedad. En 1958 Burkitt publicó su primer trabajo acerca de ese tumor, un cáncer que actualmente conocemos como: "linfoma de Burkitt".^{1,2}

La historia continúa en 1961, cuando Burkitt fue invitado a dar una conferencia en un hospital de Londres, titulada "*The Commonest Children's Cancer in Tropical Africa. A Hitherto Unrecognised Syndrome*", a la que asistió un virólogo inglés: Anthony Epstein, quien quedó fascinado con la información. Para ese entonces, Epstein desarrollaba una carrera brillante, trabajando con diferentes virus causantes de tumores, y rápidamente propuso que ese tumor que afectaba a los niños africanos podría ser provocado por un virus. El gran interés de Epstein le permitió colaborar con Burkitt y más tarde le concedió a Epstein tener acceso a muestras de tumores de niños africanos y emprender el camino en busca de aquel virus que descubriría.³

El virus Epstein-Barr (EBV), o también llamado herpesvirus 4 humano (HHV4), es un gamma herpes virus, descubierto en 1964 por Anthony Epstein y colaboradores en uno de los tumores infantiles más comunes que afecta al África sub-Sahariana: el linfoma de Burkitt.^{3,4} Este virus afecta principalmente a humanos; estrictamente hablando, el humano es el único hospedero que adquiere la infección de manera natural. Sin embargo, ciertos primates infectados de manera experimental (vía parenteral) manifestaron linfomas de células B.⁵ El virus Epstein-Barr es un virus encapsulado de doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN), conformado por más de 100 genes.^{6,7} Suele infectar a los linfocitos B que expresan el receptor para complemento CD21. De manera general, la glicoproteína gp350/220 de la envoltura del virus Epstein-Barr se une a CD21 y esta asociación permite el ingreso del virus en las células B.⁷ La entrada del virus es facilitada por la interacción entre otras proteínas virales (proteínas de fusión: gp42, gH/gL, gB) y receptores de la célula hospedera (HLA clase II y ciertas integrinas;^{7,8} **Figura 1**). La prevalencia de la infección se ha relacionado directamente con la edad; en los primeros años de vida (1 a 5 años) alrededor de un 30% de los niños son seropositivos para el virus Epstein-Barr; en la adolescencia, la prevalencia se incrementa de manera significativa, alcanzando un 70-80% y, finalmente, más de un 95% en la población adulta.⁹ Estos datos podrían sonar alarmantes; sin embargo, la mayoría de la población mundial es asintomática.

El virus Epstein-Barr es quizá el más oncogénico en la especie humana y el único capaz de inmortalizar su célula hospedera principal: los linfocitos B.^{10,11} Sin embargo, la mayoría de los individuos controla la infección a través de respuestas citotóxicas celulares. No obstante, cuando la infección se adquiere durante la adolescencia o la edad adulta, frecuentemente evoluciona a mononucleosis infecciosa. Desde el punto de vista inmunológico, la mononucleosis infecciosa se caracteriza por una expansión masiva de linfocitos T CD8+ citotóxicos. La mayor parte de estos linfocitos son específicos para péptidos provenientes de las proteínas del ciclo lítico del virus Epstein-Barr y se enfocan en contener la propagación de la infección.^{7,12} Aun siendo tan prevalente la infección y potencialmente oncogénica, de todos los procesos tumorales que se han descrito solo el 1-2% se relacionan con el virus Epstein-Barr.¹⁰ En todo el mundo se registran de forma anual más de 200,000 casos cancerígenos asociados con este virus. Entre los principales procesos neoplásicos relacionados con el virus Epstein-Barr se encuentran: linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B difuso, linfomas de células T y/o NK, sarcoma de músculo liso (leiomiocarcinoma), carcinoma nasofaríngeo, y carcinoma gástrico.^{7,11,13}

La alta prevalencia del virus Epstein-Barr en humanos, además de su capacidad poco frecuente para favorecer el cáncer, sugiere que este virus se ha ido moldeando y adaptando al sistema inmunitario del individuo durante cientos de millones de años de coevolución, infectando y pasando casi inadvertido por la mayoría de los hospederos.^{14,15} Incluso el virus se concentra en preservar y no eliminar a su hospedero, por lo que podría pensarse en el desarrollo de mutualismo entre ambas especies. En ese contexto, durante la infancia la infección por el virus Epstein-Barr parece asociarse con baja prevalencia de procesos alérgicos;^{16,17} adicionalmente, en modelos murinos la infección también parece generar protección ante una segunda infección por ciertas bacterias patogénicas.¹⁸ No obstante, se requiere una vacuna efectiva contra este virus, para evitar ciertos procesos tumorales y enfermedades autoinmunes.¹⁹

Infección primaria por el virus Epstein-Barr

La infección natural por el virus Epstein-Barr inicia en la garganta, transmitida principalmente a través de la saliva; sin embargo, el trasplante de órganos también se considera una fuente potencial de infección. Aunque los mecanismos de infección exactos aún se desconocen, se ha demostrado que el virus puede infectar, en un principio, las células de la orofaringe. En ese contexto, se sugiere que solo después de instalada la infección, seguida del ciclo lítico y subsiguiente liberación de las partículas virales, las células B pueden ser el blanco principal (y quizá no definitivo) de la infección. Incluso se ha sugerido que la interacción de las partículas virales con las células B puede favorecer las interacciones celulares entre las células B y las células epiteliales, permitiendo así la infección de estas últimas.²⁰ Además, se ha reportado que las células epiteliales de las amígdalas expresan CD21,²¹ el receptor principal a través del cual el virus Epstein-Barr infecta a su célula blanco. Por lo tanto, estos hallazgos fortalecen la hipótesis de la infección primaria o inicial en las células epiteliales orales.

Cuando el virus se ha internalizado en la célula, ocurren una serie de pasos altamente regulados que permiten la

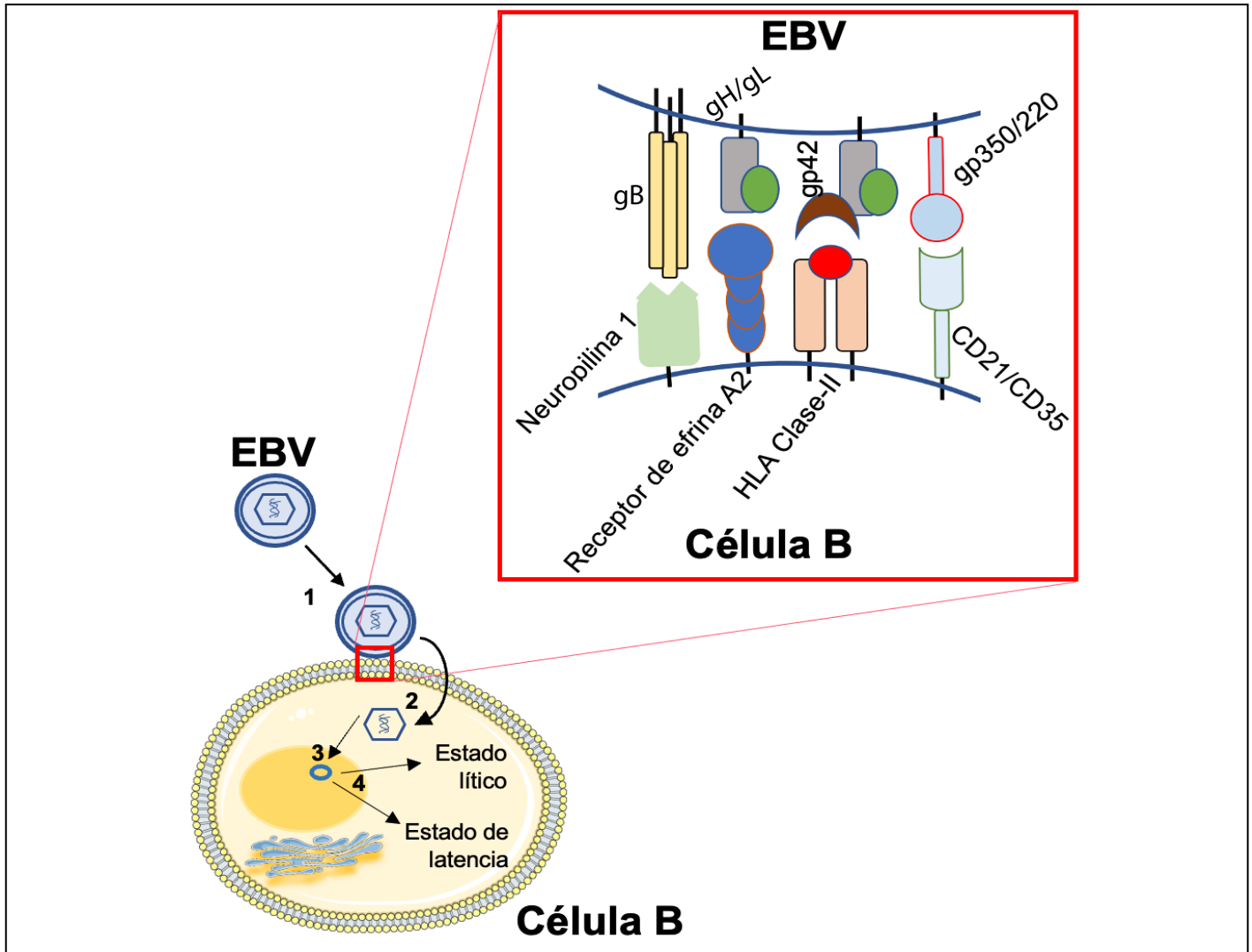


Figura 1. Receptores que participan en la infección por el virus Epstein-Barr. La infección por el virus Epstein-Barr inicia cuando la partícula del virus se une con su célula hospedera, "1". Las principales interacciones (receptor: ligando) implicadas en el reconocimiento y la fusión de la partícula viral con la célula B se muestran en el recuadro en rojo; las proteínas superiores representan a las glicoproteínas del virus Epstein-Barr y las moléculas inferiores representan proteínas de la célula hospedera. En el citoplasma, "2", el material genético (ADN) del virus Epstein-Barr se transporta al núcleo, uniéndose con los cromosomas del huésped en forma episomal (círculo en color azul), "3". Finalmente, la infección por el virus Epstein-Barr puede conducirse hacia un estado lítico o de latencia, "4".

unión (en forma episomal) del material genético del virus Epstein-Barr a los cromosomas del hospedero. Hasta este punto, el virus puede seguir dos vías principales: 1) permanecer en estado de latencia; o 2) iniciar su replicación y avanzar al estado lítico de la infección (**Figura 1**). Este último evento se caracteriza por la expresión secuencial de más de 80 proteínas reguladoras y estructurales, que cumplen dos objetivos principales: 1) participar en la producción de nuevas partículas virales, o 2) participar en la evasión del sistema inmunitario.²²

En este contexto, algunas de las proteínas virales que bloquean el procesamiento y la presentación de antígeno son BNLF2A, BILF1 y BGLF5. Adicionalmente, BZLF1 (una de las proteínas líticas más tempranas durante la infección) regula negativamente la expresión de moléculas de clase II (MHC-II). Por su parte, las moléculas pequeñas de ácido ribonucleico (ARN), o micro-ARNs, son capaces de reducir la expresión de ligandos para los receptores de activación en las células citotóxicas.^{20,22,23} Sin embargo, uno de los objetivos del virus es conservar a su hospedero; por lo tanto, el ciclo lítico de la infección

debe tornarse hacia un estado latente. Esto último le permite al virus Epstein-Barr la colonización indefinida. Las estrategias del virus para evadir la respuesta innata y adaptativa de las células citotóxicas (NK y T CD8+, respectivamente), lo instalan como uno de los agentes virales más competentes para burlar la respuesta inmunitaria y colonizar a su hospedero.

El estadio de latencia se divide en cuatro subtipos: 0, I, II y III.²⁴ Cada uno se clasifica según el perfil de proteínas y/o pequeños mensajeros no codificantes (small/microARN), que se expresan en las células EBV-positivas. La latencia III se caracteriza por la expresión de seis proteínas nucleares (EBNAs), dos proteínas de membrana (LMPs), pequeños ARN mensajeros no traducidos (EBER) y microARNs (BART y BHRF1). Interesantemente, la expresión de estas moléculas se ha observado en células B de sujetos aparentemente sanos y en sujetos inmunocomprometidos con linfomas.^{10,24} Durante la latencia II, la expresión de las proteínas virales se restringe a EBNA1, LMP1 y LMP2, localizadas en centros germinales de sujetos sanos y en muestras de linfomas de Hodgkin. La latencia I se caracteriza por la expresión transitoria de una sola proteína

viral: EBNA1, durante un proceso de proliferación normal.^{10,24} Finalmente, en la latencia 0 se encuentra el material genético del virus, pero sin actividad aparente (no transcritos, no traducción).^{10,24,25} En ese orden de ideas, la latencia III podría implicar una mayor actividad inmunogénica, y a medida que la expresión de las proteínas virales se va reduciendo hasta alcanzar la latencia cero, se favorece la infección definitiva en el hospedero, “invisible” para el sistema inmunitario.

Los estudios *in vivo* han demostrado que la proliferación de células plasmáticas, previamente infectadas por el virus Epstein-Barr y en estado de latencia, desencadenan procesos malignos en el hospedero.²⁶ Probablemente la activación-proliferación de estas células ocurre por el daño microbiano externo u otro factor que afecta la homeostasis. Lo anterior no resulta sorprendente, y podría explicar por qué solo un pequeño porcentaje de los sujetos con virus Epstein-Barr-positivos (en diferentes estadios de latencia) manifiestan procesos linfoproliferativos o neoplásicos.

Respuesta de las células NK y T CD8+ por desafíos microbianos

La función principal de las células citotóxicas es combatir infecciones virales y tumorales, y células en estado de estrés.²⁷ A grandes rasgos, las células NK y T CD8+ eliminan células blanco a través de dos mecanismos principales. El primero involucra la liberación de proteínas líticas, y el segundo ocurre a través de la activación de receptores apoptóticos; independientemente del mecanismo de activación de estas células, ambos conducen al reclutamiento y activación de pro-caspasas.²⁸ En consecuencia, las células NK y T CD8+ eliminan células blanco a través de un mecanismo dependiente (pero no exclusivo) de caspasas.

La función principal de las células NK y T se ha puesto de manifiesto al encontrar que las infecciones virales o microbianas, que normalmente pueden controlarse por sujetos inmunocompetentes, ponen en peligro la vida de individuos en los que estas células se encuentran funcionalmente deficientes o ausentes.²⁹ Por lo tanto, las células NK y T (principalmente CD8+) se han calificado como los componentes primordiales durante la eliminación de agentes microbianos que desencadenan enfermedades graves o severas.

Células NK, T CD8+ y virus Epstein-Barr

En la mayor parte de las infecciones microbianas (quizá en más del 99%), la respuesta exitosa temprana de las células innatas es determinante para controlar y, en el mejor de los casos, eliminar el daño microbiano. Sin embargo, las células innatas (entre ellas células NK) tienen capacidad limitada para reconocer y eliminar todos los microbios con los que tienen contacto.²⁷ Favorablemente, los vertebrados han adquirido, por evolución, un sistema inmunitario adaptativo que permite reconocer y reaccionar ante casi cualquier daño microbiano o no. Las células T CD8+, que forman parte de este último sistema, desarrollan una respuesta “exquisitamente” específica hacia agentes patógenos particulares y son capaces de generar memoria inmunológica.³⁰ Lo anterior sugiere la necesidad de una respuesta coordinada, innata y adaptativa durante la eliminación exitosa de agentes microbianos.

Un escenario donde se ha demostrado la función de la respuesta conjunta entre las células NK y T CD8+ es la infección por el virus Epstein-Barr.³¹ Este virus tiene un tropismo rela-

tivamente alto por las células B, y se ha demostrado que la eliminación de las células B del virus Epstein-Bar-positivas ocurre casi en su totalidad a cargo de las células NK y los linfocitos T CD8+.^{7,10,12,32} Parte de este conocimiento proviene de sujetos con mononucleosis infecciosa.^{7,33}

Durante la respuesta normal por el virus Epstein-Barr o la mononucleosis infecciosa, se incrementa la concentración de células NK en la circulación. Se ha demostrado que estas células son determinantes durante la respuesta temprana, para limitar o frenar la infección por el virus Epstein-Barr y, consecuentemente, evitar alteraciones graves.³⁴ Además, en los primeros eventos de la infección, la ausencia de respuesta citotóxica celular innata para controlar la infección por el virus favorece linfocitosis hemofagocítica, otra complicación severa que incrementa el riesgo de linfomas.^{7,12,35}

Las células B infectadas por el virus Epstein-Barr incrementan la expresión de ligandos capaces de activar a las células NK, y reducen la expresión de moléculas de clase I (MHC-I) en su membrana celular externa.^{12,36} Ambos escenarios generan una de las condiciones ideales para la activación de las células NK. Por lo tanto, no es sorprendente que estas últimas sean las primeras en combatir y frenar la propagación del virus Epstein-Barr.

Por su parte, la concentración de células T CD8+ también se incrementa durante la infección aguda por el virus Epstein-Barr, generando una rápida expansión de células citotóxicas específicas para antígenos de las proteínas del ciclo lítico. Durante la mononucleosis infecciosa ocurre una expansión aún más notable de estas células y llegan a representar, incluso, un 50% de los linfocitos circulantes totales específicos para el virus Epstein-Barr.⁷ A diferencia de las células NK, que parecen ser indispensables durante los eventos iniciales (primarios) de la infección, la respuesta de las células T CD8+ es decisiva en los procesos tempranos, y particularmente durante los tardíos, sobre todo en el estadio de latencia, que puede conducir a la reactivación (transcripción y/o traducción) de las proteínas virales. Por lo tanto, la capacidad de desarrollar memoria inmunológica específica para antígenos provenientes de las proteínas virales del virus Epstein-Barr, capacita a estas células para frenar y eliminar la infección en estadios líticos y de latencia después de una segunda infección-reactivación. La **Figura 2** expone la secuencia, por pasos, de la infección por el virus Epstein-Barr y muestra cómo las células citotóxicas logran controlar la infección y evitar procesos patológicos; sobre todo si la infección se adquiere durante los primeros años de vida.

Los estudios en ratones reconstituidos con componentes humanos del sistema inmunitario, susceptibles a la infección por el virus Epstein-Barr y trastornos linfoproliferativos, han demostrado que la deficiencia de células NK provoca infecciones graves e incrementa el riesgo de padecer tumores. Por su parte, las células T CD8+ eliminan las células EBV-positivas y previenen la formación de linfomas. Asimismo, la transferencia adoptiva de células T CD8+ específicas para antígenos líticos elimina a las células B EBV-positivas, y son capaces de controlar los títulos virales elevados en sangre.^{10,37} Estos hallazgos resaltan la importante función de las diferentes células citotóxicas durante el control y eliminación de las células infectadas por el virus Epstein-Barr.

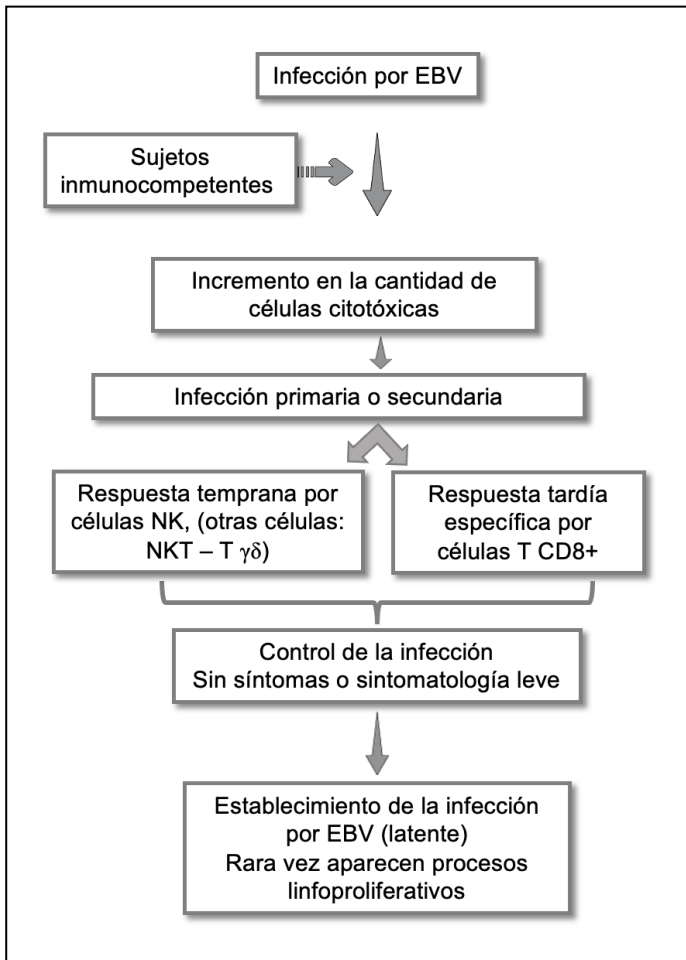


Figura 2. Algoritmo del control de la infección por el virus Epstein-Barr.

Defectos genéticos e incapacidad para combatir el virus Epstein-Barr

Las inmunodeficiencias primarias se originan por defectos monogénicos en la línea germinal que afectan el desarrollo, diferenciación, activación y/o funciones efectoras de las células del sistema inmunitario.³⁸ En el sentido más amplio, las variantes genéticas pueden inhibir, reducir la expresión, incrementar la actividad o cambiar la estructura de una proteína específica. Como resultado, el estado inmunitario del individuo queda vulnerable, favoreciendo procesos infecciosos, cáncer, autoinmunidad, alergias, y/o enfermedades autoinflamatorias.³⁸

Los errores genéticos de la inmunidad forman parte de otro de los escenarios que han permitido resaltar la función esencial de las células NK y T CD8+ durante los procesos virales, incluido el virus Epstein-Barr.^{7,12,34,39} En ese contexto, la deficiencia en la producción de estas células, el fracaso en la activación y expansión específica para antígenos virales, en la formación de conjugados celulares (sinapsis inmunológica) y/o defectos implicados en el tránsito vesicular se han relacionado con incapacidad para eliminar la infección por el virus Epstein-Barr.^{7,33} Esta incapacidad, a su vez, puede generar una enfermedad crónica activa (CAEBV), que pone en peligro la vida del hospedero y se caracteriza por una carga viral alta en la sangre. Además, favorece la activación constante de células mieloides (debido a la secreción de citocinas, principalmente IFN-γ por células T), lo que resulta en linfocitosis hemofagocítica.

ca. En un paciente con infección crónica activa por el virus Epstein-Barr, además de la infección de las células B, frecuentemente las células NK y T son infectadas por el virus, lo que genera linfomas de células T y NK.^{10,14} Resulta interesante que estas son infectadas por el virus Epstein-Barr. En ese contexto, se ha propuesto que pueden infectarse en ausencia de CD21, mediante la transferencia directa de episomas virales.⁴⁰ Además, se piensa que la trogocitosis (un fenómeno caracterizado por el intercambio de fragmentos de la membrana celular externa entre células al momento de la formación de conjugados celulares) puede favorecer la infección.⁷

Entre los principales genes que afectan la función de las células citotóxicas, debido a la infección del virus Epstein-Barr, se encuentran: *PRF1*, *UNC13D*, *LYST* y *STXBP2*, defectos que alteran la expresión de las proteínas líticas y/o del tránsito vesicular.^{31,41-43} Además, los defectos en *ITK*, *PI3KCD*, *RASGRP1* y *ZAP70*, componentes implicados en la vía de activación del receptor de las células T, también se incapacitan para eliminar el virus.^{39,44-46} Por su parte, las mutaciones en los genes que codifican para moléculas de coestimulación en las células NK y T, por ejemplo: *CD27*, *CD70* y *TNFRSF9*, así como en el transportador de magnesio *MAGT1* (implicado en la expresión de uno de los receptores más potentes [NKG2D] en estas células), afectan severamente la respuesta hacia el virus Epstein-Barr.⁴⁷⁻⁵⁰ Adicionalmente, las mutaciones con pérdida de función en los genes *XIAP*, *MCM4*, *GATA2*, *CTPS1* y *STK4*, que participan en el desarrollo, diferenciación o expansión de células inmunitarias (entre ellas células T específicas para EBV), también predisponen a neoplasias malignas asociadas con este virus.⁵¹⁻⁵⁴ Finalmente, quizá los defectos genéticos en *SH2D1A*, caracterizados por incapacidad para generar la proteína SAP, son ejemplos clásicos de inmunodeficiencias primarias que predisponen fuertemente a enfermedades linfoproliferativas asociadas con el virus Epstein-Barr. La molécula SAP es una proteína adaptadora relacionada con los receptores de la familia SLAM, que permite potenciar las respuestas citotóxicas de las células NK y T CD8+; estas células expresan 2B4 y NTB-A, dos receptores de la familia SLAM que al asociarse con SAP regulan el rearrreglo del citoesqueleto y la formación de conjugados celulares. Consecuentemente, en ausencia de SAP, 2B4 y NTB-A no potencian (en todo caso inhiben) una respuesta citotóxica. Por lo tanto, la incapacidad para eliminar a las células B EBV-positivas conduce a procesos linfoproliferativos graves.⁵⁵⁻⁵⁷ La **Figura 3** expone la incapacidad para eliminar el virus Epstein-Barr, lo que resulta en procesos patológicos graves en hospederos inmunocomprometidos.

Lo anterior sigue resaltando la necesidad de cooperación entre las células NK y T CD8+ para prevenir o limitar la infección primaria durante el ciclo lítico (principalmente por células NK) y concentrarse en eliminar la expansión ilimitada de las células B, que se encuentran en estadio de latencia III del virus Epstein-Barr (principalmente por células T CD8+).⁷ Sin embargo, los defectos genéticos que sigan afectando el desarrollo y la función efectora de las células citotóxicas, seguirán siendo una puerta de entrada para alteraciones graves causadas por este virus. **Figura 4**

Una de las alternativas para eliminar la infección por el virus Epstein-Barr en pacientes inmunocomprometidos es

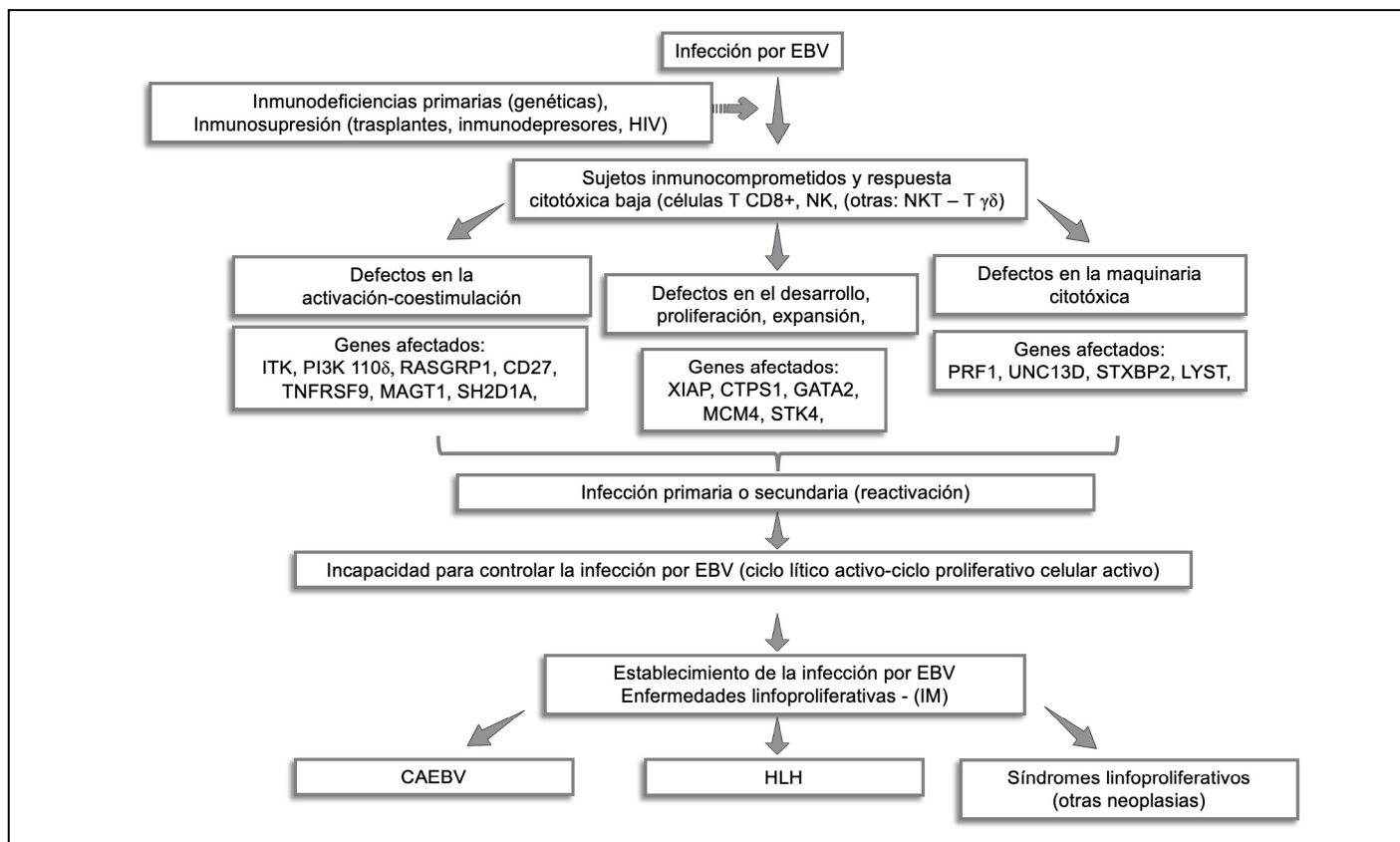


Figura 3. Algoritmo que evidencia la incapacidad para controlar la infección por el virus Epstein-Barr.

el agotamiento de las células B. En este contexto, se ha demostrado que rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 (anti-CD20), es un fármaco prometedor en el tratamiento de linfomas de células B y en ciertos trastornos linfoproliferativos causados por el virus Epstein-Barr.^{58,59} Puesto que CD20 se expresa de manera abundante en las células B, la terapia va dirigida principalmente hacia estas células, que representa el reservorio donde se aloja el virus Epstein-Barr. Sin embargo, no todos los pacientes responden de manera favorable con rituximab.^{58,59} En ese sentido, el mejor entendimiento del mecanismo de acción de rituximab y su relación con otros componentes del sistema inmunitario (por ejemplo, con las células NK, macrófagos y proteínas del complemento) puede contribuir con nuevas estrategias para el tratamiento eficaz de procesos linfoproliferativos y tumorales causados por el virus Epstein-Barr.

Virus Epstein-Barr como detonante de enfermedades autoinmunes

La infección por el virus Epstein-Barr es una de las principales causas de enfermedades sistémicas autoinmunes. Se ha sugerido que las respuestas humorales y celulares dirigidas hacia antígenos del virus Epstein-Barr son capaces de reaccionar contra antígenos celulares propios (reacción cruzada). Asimismo, la producción de autoanticuerpos por células B autorreactivas, activadas por el virus, parece ser otro mecanismo implicado con la autoinmunidad.⁶⁰ En este sentido, la presentación crónica de antígenos virales también parece tener participación clave en la manifestación de estas enfermedades. La infección por el virus Epstein-Barr se ha relacionado con artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritema-

toso sistémico, entre otros. Si bien es cierto que estas enfermedades exhiben una predisposición genética, también sugiere que los factores ambientales (en este caso agentes infecciosos), hormonales o inmunológicos incrementan la probabilidad de padecerlas.⁶⁰ A continuación se mencionan, de manera general, algunos hallazgos que han permitido relacionar la infección del virus Epstein-Barr con estas enfermedades.

Uno de los marcadores biológicos en pacientes con artritis reumatoide son los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (anticuerpos contra proteínas citrulinadas), específicos de la enfermedad. Dichos anticuerpos son capaces de reconocer péptidos citrulinados provenientes del factor transcripcional EBNA2. La molécula HLA-DRB1 representa uno de los principales factores genéticos en la artritis reumatoide (y otras enfermedades autoinmunes), y se ha sugerido que la proteína gp42 del EBV se une preferentemente a ciertos haplotipos de esa molécula, facilitando la internalización del virus a la célula.^{61,62} Otro hallazgo a considerar en la artritis reumatoide es la detección del virus Epstein-Barr en líquido sinovial.^{63,64} Respecto al lupus eritematoso sistémico, se ha encontrado que ciertos anticuerpos dirigidos contra la proteína EBNA1, son capaces de reconocer autoantígenos específicos de lupus, por lo que el virus Epstein-Barr puede funcionar como desencadenante potencial de esta enfermedad.⁶⁵

Es altamente probable que el virus Epstein-Barr represente uno de los principales factores ambientales en la patogénesis de la esclerosis múltiple.⁶⁶ Uno de los estudios más completos realizados hasta la fecha reportó que la infección por el virus Epstein-Barr incrementa 32 veces más la probabilidad de padecer esclerosis múltiple.⁶⁷ Asimismo, el riesgo de sufrir esclerosis múltiple aumen-

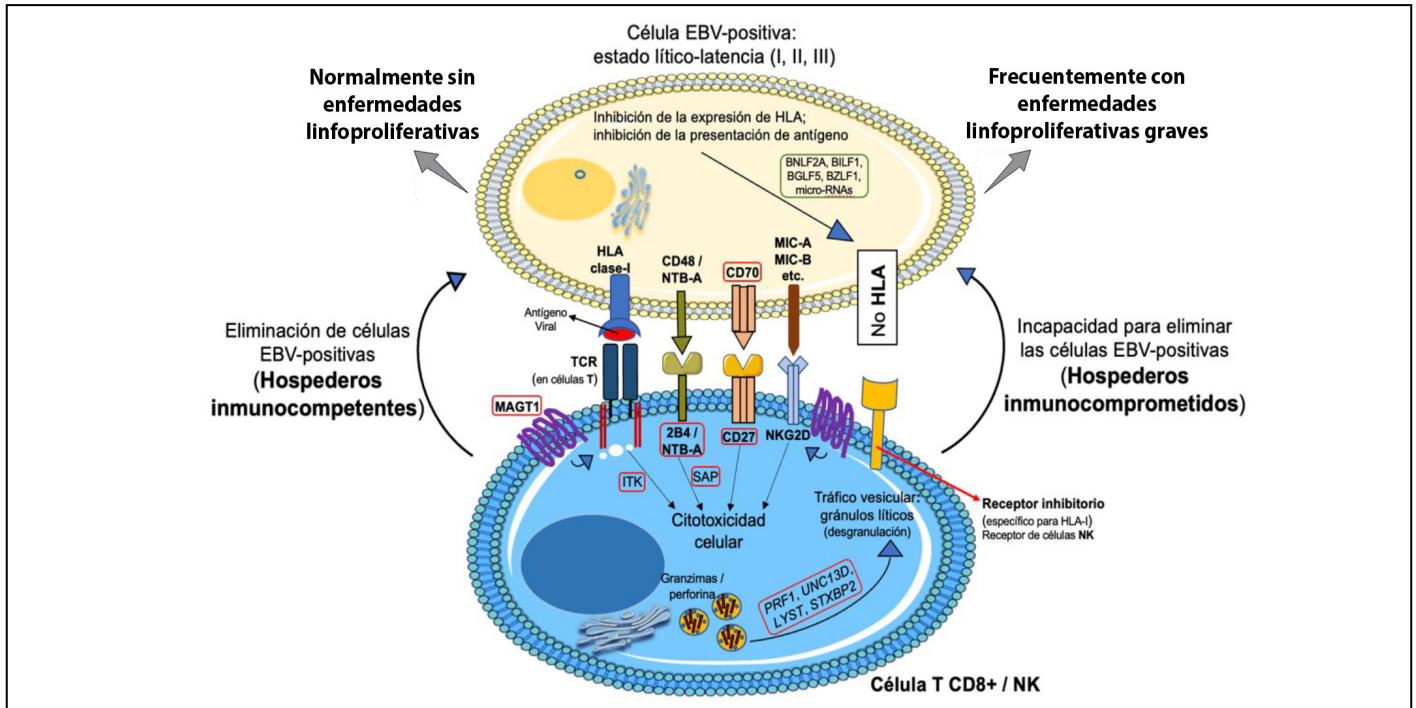


Figura 4. Las células infectadas por el virus Epstein-Barr son eliminadas por células NK y T CD8+. Las células EBV-positivas incrementan o reducen la expresión de diferentes moléculas de superficie celular, que participan como ligandos y permiten, o no, la activación de las células NK y T CD8+. La imagen muestra algunos receptores que comparten estas células y participan en la eliminación del virus Epstein-Barr. Inicialmente, las células citotóxicas pueden activarse a través del TCR (T CD8+), y después los receptores de co-estimulación, co-activadores (CD27, 2B4, NTB-A, NKG2A) y proteínas de señalización (ITK, SAP) potencian la activación inicial, asegurando la eliminación de células EBV-positivas. Las células NK pueden activarse mediante NKG2D, 2B4 y NTB-A, además, la baja o nula expresión de HLA-I en las células EBV-positivas favorece aún más la activación de estas células; los receptores de inhibición en las células NK reconocen como ligando a moléculas HLA-I, en ausencia de estas últimas, las células NK no reciben señales negativas y son capaces de responder de manera potente por estímulos de activación. MAGT1 incrementa la activación del TCR y la expresión de NKG2D. Los recuadros en color rojo exponen algunas de las proteínas o genes que afectan la respuesta al virus Epstein-Barr. El recuadro en color verde muestra algunas de las moléculas que inhiben la presentación de antígeno. El círculo en color azul, en el núcleo de la célula EBV-positiva, representa el ADN del virus Epstein-Barr.

ta cuando la infección primaria por el virus Epstein-Barr ocurre después de los 10 años de edad, un efecto que también puede relacionarse con mononucleosis infecciosa. Además, en muestras de líquido cefalorraquídeo se han encontrado anticuerpos capaces de reconocer antígenos provenientes de EBNA1 y EBNA2, así como células T citotóxicas que pueden reaccionar contra péptidos de las proteínas del ciclo lítico.^{68,69} Otro punto que favorece esta idea es que la disminución de las células B en pacientes con esclerosis múltiple se asocia con baja actividad de la enfermedad, por lo que quizá estas células participan de manera importante en la enfermedad.⁷⁰

La influencia del virus Epstein-Barr en estas enfermedades sistémicas autoinmunes aún no es del todo clara; sin embargo, las investigaciones emprendidas hasta hoy señalan que el virus Epstein-Barr representa un factor ambiental a considerar durante la patogénesis de autoinmunidad. Además de estas enfermedades existen otras relacionadas con el virus.^{71,72} Por lo tanto, es posible pensar que un ambiente proinflamatorio crónico (por ejemplo, en una infección crónica por EBV) puede provocar enfermedades sistémicas autoinmunes u órgano-específicas.

Requerimiento de una vacuna efectiva contra el virus Epstein-Barr

El desarrollo de vacunas para prevenir la infección por el virus Epstein-Barr comenzó hace más de 30 años, utili-

zando la glicoproteína gp350 como blanco principal.⁷³ Las estrategias implementadas en la búsqueda de una vacuna efectiva incluyen: subunidades o epítopos provenientes del virus Epstein-Barr, vacunas de ADN, vacunas basadas en nanopartículas, vectores virales, partículas tipo virus y vacunas dirigidas a células dendríticas (enfocadas en la presentación de antígenos virales). La mayor parte de esas vacunas han utilizado gp350 como el inmunógeno principal; pero otros inmunógenos utilizados actualmente incluyen: gH, gL, gB, gp42, gp220, BZLF-1, LMP1, LMP2, EBNA-1, EBNA-2 y EBNA-3.^{73,74} No obstante, en las pruebas clínicas efectuadas en humanos, se ha observado que ninguna vacuna ha sido capaz de prevenir la infección del virus; pero sí de reducir la incidencia de mononucleosis infecciosa.

En la actualidad se encuentran dos vacunas en fase I: la primera usa tecnología de nanopartículas, con gp350 como inmunógeno (NCT04645147) y la segunda implementa la tecnología de ARN mensajero (mRNA-1189, NCT05164094) como inmunógeno para gH, gL, gp42 y gp220.⁷³⁻⁷⁵ Debido a la complejidad de la infección por el virus Epstein-Barr (estado lítico y los estados de latencia), resulta alentador pensar en el desarrollo de otras vacunas dirigidas a más de una proteína, incluso en nuevos adyuvantes, capaces de incrementar su efectividad. Por lo tanto, las pruebas clínicas completadas hasta ahora representan información valiosa, que hacen más claro el

camino y muestran qué obstáculos hay que vencer para conseguir una vacuna segura y eficaz. En este sentido, con las vacunas que actualmente permanecen en fase I, la implementación de nuevos adyuvantes y el avance científico, es posible pensar en el desarrollo de una vacuna que evite la infección por el virus Epstein-Barr.

DISCUSIÓN

La infección por el virus Epstein-Barr es casi imperceptible en la mayoría de los hospederos.^{15,20,33} Sin embargo, no es una infección benigna, pues se ha relacionado con más de siete diferentes alteraciones que ponen en riesgo la vida del hospedero; además, puede considerarse pandémico, porque más del 95% de la población adulta mundial muestra anticuerpos contra el virus.^{7,33} Favorablemente, el sistema inmunitario cuenta con una maquinaria citotóxica capaz de frenar y eliminar la infección causada por el virus Epstein-Barr, para evitar la manifestación de neoplasias y otras complicaciones asociadas.^{10,32,76} Esta revisión se enfocó en resaltar el papel esencial de las células NK y T CD8+ durante la infección por el virus Epstein-Barr. Sin embargo, otras células citotóxicas, principalmente de la respuesta innata (células T $\gamma\delta$, células NKT), también han demostrado participar activamente durante la eliminación del virus.^{32,76} Las células innatas están listas para responder y no requieren de una presentación previa del agente microbiano para eliminarlo, por lo que el papel de estas células en el control y eliminación de agentes virales, especialmente en la infección por el virus Epstein-Barr, debiera tener mayor consideración.

La mayor parte de los errores innatos de la inmunidad informados hasta la fecha, relacionados con infección grave por el virus Epstein-Barr, involucran principalmente respuestas de las células T.^{7,33,38} Esos hallazgos han demostrado que los defectos en la generación, activación, tránsito vesicular o expansión de células T específicas para el virus Epstein-Barr favorecen la manifestación de linfomas. Sin duda, la evidencia publicada permite resaltar lo esencial que son las células T en el control de este virus. Sin embargo, la función de las células NK durante la eliminación de esta infección ha generado mayor polémica,^{77,78} y al parecer no ha quedado del todo claro lo importante que resultan para evitar procesos graves de la infección.^{34,79} Se han descrito alrededor de 50 inmunodeficiencias primarias que afectan a las células NK;⁸⁰ siete de estas parecen afectar específicamente a dichas células. Interesantemente, estos defectos genéticos se acompañan de infecciones virales graves (entre ellas el virus Epstein-Barr) y procesos neoplásicos.^{38,81-83} De modo que es posible argumentar que las células NK y T CD8+ no sólo son necesarias, sino que son las responsables directas durante el control y eliminación de la infección por el virus Epstein-Barr. Además, esto contrasta con el hecho de que no parece haber efectos redundantes en ausencia de células T ni NK para controlar la infección por el virus Epstein-Barr.

Un tema relevante durante el control del virus Epstein-Barr es la terapia celular y el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra ciertos tumores o células infectadas por el virus, sobre todo en pacientes altamente susceptibles a la infección o reactivación; sin duda representa un camino prometedor en sujetos con inmunodeficiencias adquiridas

(HIV/AIDS), trasplantados, o que reciben tratamiento con inmunosupresores.^{10,84,85} En este contexto, es alentador el desarrollo de vacunas para incrementar la respuesta de las células T (y probablemente células NK), y no sólo para generar anticuerpos por células plasmáticas, en especial para ese tercio de la población joven – adulta que padece mononucleosis infecciosa durante la fase inicial de haber contraído el virus Epstein-Barr.

CONCLUSIONES

Si bien es cierto que hasta la fecha no han sido fructíferos los esfuerzos implementados en el desarrollo de una vacuna efectiva, sobre todo porque no existe un biológico aprobado, capaz de prevenir la infección por el virus Epstein-Barr, los esfuerzos no tendrían que decaer; en todo caso deberán mantenerse firmes para lograr el objetivo buscado: generación de una vacuna capaz de prevenir la infección. Es importante resaltar que el desarrollo de una vacuna eficaz contra el virus Epstein-Barr no solo podría evitar procesos linfoproliferativos y otros tumores malignos asociados con este virus, sino que también podría contribuir a reducir, controlar o evitar la aparición de ciertas enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano-específicas relacionadas con el virus. El seguimiento y estudio de pacientes con errores innatos de la inmunidad, que predispongan a una infección grave por el virus Epstein-Barr, proporcionará un panorama más claro de los aspectos genéticos, epigenéticos, inmunitarios y celulares implicados en el control de la infección. En consecuencia, los estudios pueden generar nuevas estrategias terapéuticas para el control de la infección y enfermedades desencadenadas por este virus que afecta a pacientes de todo el mundo.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Magrath I. Denis Burkitt and the African lymphoma. *Ecaner-medicalscience*. 2009; 3 (1). doi: 10.3332/ECANCER.2009.159
2. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in african children. *Br J Surg*. 1958; 46 (197): 218-223. doi: 10.1002/BJS.18004619704
3. Epstein A. Why and how epstein-barr virus was discovered 50 years ago. *Epstein Barr Virus*. 2015; 1: 3-15. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_1/COVER
4. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from burkitt's lymphoma. *Lancet* (London, England). 1964; 1 (7335): 702-703. doi: 10.1016/S0140-6736(64)91524-7
5. Shope T, Dechairo D, Miller G. Malignant Lymphoma in Cottontop Marmosets after Inoculation with Epstein-Barr Virus. *Proc Natl Acad Sci*. 1973; 70 (9): 2487-2491. doi: 10.1073/PNAS.70.9.2487
6. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* 2016; 16 (12): 789-802. doi: 10.1038/nrc.2016.92

7. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev.* 2019; 291 (1): 174-189. doi: 10.1111/imr.12791
8. Spear PG, Longnecker R. Herpesvirus Entry: an Update. *J Virol.* 2003; 77 (19): 10179-10185. doi: 10.1128/JVI.77.19.10179-10185.2003/ASSET/E0C41003-6048-4027-B047-DDD182837D2F/ASSETS/GRAPHIC/JV1930587002.JPEG
9. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet.* 2020; 139 (6-7): 885-901. doi: 10.1007/s00439-020-02145-3
10. Münz C. Cytotoxicity in Epstein Barr virus specific immune control. *Curr Opin Virol.* 2021; 46: 1-8. doi: 10.1016/j.coviro.2020.07.011
11. Khan G, Hashim MJ. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010. *Infect Agent Cancer.* 2014; 9 (1). doi: 10.1186/1750-9378-9-38
12. Chijioke O, Landtwing V, Münz C. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol.* 2016; 7: 1-7. doi: 10.3389/fimmu.2016.00323
13. Münz C. Natural killer cell responses to human oncogenic γ -herpesvirus infections. *Semin Immunol.* 2022; 60: 101652. doi: 10.1016/j.smim.2022.101652
14. Cruz-Muñoz ME, Fuentes-Pananá EM. Beta and gamma human herpesviruses: Agonistic and antagonistic interactions with the host immune system. *Front Microbiol.* 2018; 8. doi: 10.3389/fmicb.2017.02521
15. Münz C. Epstein Barr virus – a tumor virus that needs cytotoxic lymphocytes to persist asymptotically. *Curr Opin Virol.* 2016; 20: 34-39. doi: 10.1016/j.coviro.2016.08.010
16. Calvani M, Alessandri C, Paolone G, Rosengard L, et al. Correlation between Epstein Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997; 8 (2): 91-96. doi: 10.1111/J.1399-3038.1997.TB00150.X
17. Nilsson C, Larsson-Sigfrinius AK, Montgomery SM, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (4): 509-517. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03147.X
18. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nat* 2007; 447 (7142): 326-329. doi: 10.1038/nature05762
19. Cohen JI, Fauci AS, Varmus H, Nabel GJ. Epstein-Barr virus: An important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (107): 3-6. doi: 10.1126/scitranslmed.3002878
20. Tangye SG, Palendira U, Edwards ESJ. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med.* 2017; 214 (2): 269-283. doi: 10.1084/jem.20161846
21. Jiang R, Gu X, Nathan CA, Hutt-Fletcher L. Laser-capture microdissection of oropharyngeal epithelium indicates restriction of Epstein-Barr virus receptor/CD21 mRNA to tonsil epithelial cells. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37 (10): 626-633. doi: 10.1111/J.1600-0714.2008.00681.X
22. Rensing ME, Gram AM, Gram AM, Hooykaas MJG, et al. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 391: 355-381. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_12
23. Münz C. Immune Escape by Non-coding RNAs of the Epstein Barr Virus. *Front Microbiol.* 2021; 12: 1-9. doi: 10.3389/fmicb.2021.657387
24. Houldcroft CJ, Kellam P. Host genetics of Epstein-Barr virus infection, latency and disease. *Rev Med Virol.* 2015; 25 (2): 71-84. doi: 10.1002/rmv.1816
25. Hochberg D, Middeldorp JM, Catalina M, Sullivan JL, et al. Demonstration of the Burkitt's lymphoma Epstein-Barr virus phenotype in dividing latently infected memory cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (1): 239-244. doi:10.1073/PNAS.2237267100
26. Laichalk LL, Thorley-Lawson DA. Terminal Differentiation into Plasma Cells Initiates the Replicative Cycle of Epstein-Barr Virus In Vivo. *J Virol.* 2005; 79 (2): 1296-1307. doi: 10.1128/JVI.79.2.1296-1307.2005/ASSET/8631D52B-4C32-4ABE-B675-093AB3595AA4/ASSETS/GRAPHIC/ZJV0020556890008.JPEG
27. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, et al. Functions of natural killer cells. 2008; 9 (5): 503-510. doi: 10.1038/ni1582
28. Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J Leukoc Biol.* 2019; 105 (6): 1319-1329. doi: 10.1002/JLB.MR0718-269R
29. Della Chiesa M, De Maria A, Muccio L, Bozzano F, et al. Human NK Cells and Herpesviruses: Mechanisms of Recognition, Response and Adaptation. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1-9. doi:10.3389/fmicb.2019.02297
30. Zhang N, Bevan MJ. CD8+ T Cells: Foot Soldiers of the Immune System. *Immunity.* 2011; 35 (2): 161-168. doi: 10.1016/j.immuni.2011.07.010
31. Cohen JI. Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 390 (Pt 1): 241-265. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_10
32. Rickinson AB, Long HM, Palendira U, Münz C, et al. Cellular immune controls over Epstein-Barr virus infection: New lessons from the clinic and the laboratory. *Trends Immunol.* 2014; 35 (4): 159-169. doi: 10.1016/j.it.2014.01.003
33. Tangye SG, Latour S. Primary immunodeficiencies reveal the molecular requirements for effective host defense against EBV infection. *Blood.* 2020; 135 (9): 644-655. doi: 10.1182/BLOOD.2019000928
34. Shaw RK, Issekutz AC, Fraser R, et al. Bilateral adrenal EBV-associated smooth muscle tumors in a child with a natural killer cell deficiency. Published online 2012. doi: 10.1182/blood-2011-10-385377
35. Strowig T, Brilot F, Arrey F, et al. Tonsillar NK Cells Restrict B Cell Transformation by the Epstein-Barr Virus via IFN- γ . *PLOS Pathog.* 2008; 4 (2): e27. doi: 10.1371/JOURNAL.PPAT.0040027
36. Lanier LL. NKG2D receptor and its ligands in host defense. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3 (6): 575-582. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0098
37. Antsiferova O, Müller A, Rämmer PC, et al. Adoptive transfer of EBV specific CD8+ T cell clones can transiently control EBV infection in humanized mice. *PLoS Pathog.* 2014; 10 (8). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1004333
38. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Springer US; 2022. doi:10.1007/s10875-022-01289-3
39. Kuehn HS, Niemela JE, Rangel-Santos A, et al. Loss-of-function of the protein kinase C δ (PKC δ) causes a B-cell lymphoproliferative syndrome in humans. *Blood.* 2013; 121 (16): 3117-3125. doi: 10.1182/BLOOD-2012-12-469544
40. Lee JH, Choi J, Ahn YO, Kim TM, et al. CD21-independent Epstein-Barr virus entry into NK cells. *Cell Immunol.* 2018; 327: 21-25. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.011
41. Rohr J, Beutel K, Maul-Pavicic A, et al. Atypical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in UNC13D and STXBP2 overlaps with primary immunodeficiency diseases. *Haematologica.* 2010; 95 (12): 2080-2087. doi: 10.3324/HAEMATOL.2010.029389
42. Katano H, Ali MA, Patera AC, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood.* 2004; 103 (4): 1244-1252. doi: 10.1182/BLOOD-2003-06-2171
43. Sheng L, Zhang W, Gu J, Shen K, et al. Novel mutations of STXBP2 and LYST associated with adult haemophagocytic lymphohistiocytosis with Epstein-Barr virus infection: a case report. *BMC Med Genet.* 2019; 20 (1). doi: 10.1186/S12881-019-0765-3

44. Linka RM, Risse SL, Bienemann K, et al. Loss-of-function mutations within the IL-2 inducible kinase ITK in patients with EBV-associated lymphoproliferative diseases. *Leukemia*. 2012; 26 (5): 963-971. doi: 10.1038/LEU.2011.371
45. Winter S, Martin E, Boutboul D, et al. 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
46. Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr Virus Infection in Hypomorphic ZAP70 Mutation. *J Infect Dis*. 2018; 218 (5): 825-834. doi: 10.1093/INFDIS/JIY231
47. Salzer E, Daschkey S, Choo S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica*. 2013; 98 (3): 473-478. doi: 10.3324/HAEMATOL.2012.068791
48. Abolhassani H, Edwards ESJ, Ikinciogullari A, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J Exp Med*. 2017; 214 (1): 91-106. doi: 10.1084/JEM.20160849
49. Alosaimi MF, Hoening M, Jaber F, et al. Immunodeficiency and EBV-induced lymphoproliferation caused by 4-1BB deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144 (2): 574-583.e5. doi: 10.1016/J.JACI.2019.03.002
50. Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, Uzel G, et al. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg2+ regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood*. 2014; 123 (14): 2148-2152. doi: 10.1182/BLOOD-2013-11-538686
51. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; 39: 115-123. doi: 10.1016/J.SEMCDB.2015.01.015
52. Cohen JI, Dropulic L, Hsu AP, et al. Association of GATA2 Deficiency With Severe Primary Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-associated Cancers. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (1): 41-47. doi: 10.1093/CID/CIW160
53. Gineau L, Cognet C, Kara N, et al. Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency. *J Clin Invest*. 2012; 122 (3): 821-832. doi: 10.1172/JCI61014
54. Martin E, Palmic N, Sanquer S, et al. CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocyte proliferation. *Nature*. 2014; 510 (7504): 288-292. doi: 10.1038/NATURE13386
55. Nagy N, Klein E. Deficiency of the proapoptotic SAP function in X-linked lymphoproliferative disease aggravates Epstein-Barr virus (EBV) induced mononucleosis and promotes lymphoma development. *Immunol Lett*. 2010; 130 (1-2): 13-18. doi: 10.1016/J.IMLET.2010.01.002
56. Palendira U, Low C, Chan A, et al. Molecular Pathogenesis of EBV Susceptibility in XLP as Revealed by Analysis of Female Carriers with Heterozygous Expression of SAP. *PLOS Biol*. 2011; 9 (11): e1001187. doi: 10.1371/JOURNAL.PBIO.1001187
57. Panchal N, Booth C, Cannons JL, Schwartzberg PL. X-linked lymphoproliferative disease type 1: A clinical and molecular perspective. *Front Immunol*. 2018; 9: 666. doi: 10.3389/FIMMU.2018.00666/BIBTEX
58. Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Semin Hematol*. 2010; 47 (2): 115-123. doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2010.01.011
59. Mark BJ, Knutsen AP. Rituximab Treatment to Control Epstein-Barr Virus (EBV) Infection in X-Linked Lymphoproliferative Disorder (XLP). *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (2): S106. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.424
60. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021; 11: 1-13. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380
61. Trier NH, Holm BE, Heiden J, et al. Antibodies to a strain-specific citrullinated Epstein-Barr virus peptide diagnoses rheumatoid arthritis. *Sci Reports* 2018 81. 2018;8(1):1-11. doi:10.1038/s41598-018-22058-6
62. Trier N, Izarzugaza J, Chailyan A, Marcatili P, Houen G. Human MHC-II with Shared Epitope Motifs Are Optimal Epstein-Barr Virus Glycoprotein 42 Ligands—Relation to Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (1): 317. doi: 10.3390/IJMS19010317
63. Masuoka S, Kusunoki N, Takamatsu R, et al. Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018; 13 (12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0208957
64. Croia C, Serafini B, Bombardieri M, et al. Epstein-Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (9): 1559-1568. doi: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202352
65. Harley J, joint JJ-B of the N hospital for, 2006 undefined. Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=19369719&AN=22973199&h=tV50ZeUiUTy7XgrpUdnOYH93VETemZQ73NvtTuGDVwAZXFF5D4cDncJA7Di3cpWTxjqbz7COXulpV4IA8Ph5aw%3D%3D&crl=c>
66. Läderach F, Münz C. Epstein Barr Virus Exploits Genetic Susceptibility to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Microorg* 2021; 9 (11): 2191. doi: 10.3390/MICROORGANISMS9112191
67. 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
68. Wang Z, Kennedy PG, Dupree C, et al. Antibodies from Multiple Sclerosis Brain Identified Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 & 2 Epitopes which Are Recognized by Oligoclonal Bands. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021; 16 (3): 567-580. doi: 10.1007/S11481-020-09948-1/FIGURES/6
69. Van Nierop GP, Mautner J, Mitterreiter JG, Hintzen RQ, et al. Intrathecal CD8 T-cells of multiple sclerosis patients recognize lytic Epstein-Barr virus proteins. *Mult Scler*. 2016; 22 (3): 279-291. doi: 10.1177/1352458515588581
70. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376 (3): 221-234. doi: 10.1056/NEJM0A1601277
71. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhak D, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: Are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1108: 567-577. doi: 10.1196/ANNALS.1422.059
72. Temajo NO, Howard N. The mosaic of environment involvement in autoimmunity: The abrogation of viral latency by stress, a non-infectious environmental agent, is an intrinsic prerequisite prelude before viruses can rank as infectious environmental agents that trigger autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (6): 635-640. doi: 10.1016/J.AUTREV.2013.12.003
73. Zhong L, Krummenacher C, Zhang W, et al. Urgency and necessity of Epstein-Barr virus prophylactic vaccines. *NPJ Vaccines* 2022; 7 (1): 1-14. doi: 10.1038/s41541-022-00587-6
74. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol*. 2021; 12: 4081. doi: 10.3389/FIMMU.2021.734471/BIBTEX
75. Cohen JI. Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1045: 477-493. doi: 10.1007/978-981-10-7230-7_22/COVER
76. Münz C. Epstein-Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes. *Front Immunol*. 2017; 8: 1-7. doi: 10.3389/fimmu.2017.01658
77. Vély F, Barlogis V, Vallentin B, et al. Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nat Immunol*. 2016; 17 (11): 1291-1299. doi: 10.1038/ni.3553
78. Djaoud Z, Guethlein LA, Horowitz A, et al. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using

- NK cells and the other NK cells and $\gamma\delta$ T cells. *J Exp Med.* 2017; 214 (6): 1827-1841. doi: 10.1084/JEM.20161017
79. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe Herpesvirus Infections in an Adolescent without Natural Killer Cells. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198906293202605>. 1989; 320 (26): 1731-1735. doi: 10.1056/NEJM198906293202605
80. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132 (3): 515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020
81. Orange JS, Mace EM, French AR, Yokoyama WM, et al. Comment on: Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nat Immunol.* 2018; 19 (8): 788-789. doi: 10.1038/s41590-018-0164-5
82. Mace EM, Orange JS. Genetic causes of human NK cell deficiency and their effect on NK cell subsets. *Front Immunol.* 2016; 7: 545. doi: 10.3389/FIMMU.2016.00545/BIBTEX
83. Mace EM, Paust S, Conte MI, et al. Human NK cell deficiency as a result of biallelic mutations in MCM10. *J Clin Invest.* 2020; 130 (10): 5272-5286. doi: 10.1172/JCI134966
84. Grant ML, Bollard CM. Cell therapies for hematological malignancies: don't forget non-gene-modified t cells! Published online 2017. doi: 10.1016/j.blre.2017.11.004
85. Icheva V, Kayser S, Wolff D, et al. Adoptive transfer of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific T cells as treatment for EBV reactivation and lymphoproliferative disorders after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (1): 39-48. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8495