

EXISTĂ O RELAȚIE CAUZĂ-EFECT ÎNTRE SCLEROZA MULTIPLĂ ȘI INFECȚIA CU HUMAN HERPES VIRUS 6? IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Victoria Aramă*, Violeta Molagic**, Ingrid Linzmeier***

REZUMAT

După identificarea relativ recentă a ultimelor 3 herpesvirusuri umane (HHV6, HHV7 și HHV8), acestea au fost implicate în patogenia unor boli cronice, pe baza unor argumente epidemiologice, serologice și virusologice. Relația cauză efect nu a putut fi însă demonstrată.

Implicarea HHV6 în patogenia sclerozei multiple a fost îndelung studiată, existând rezultate și opinii contradictorii. În acest material se face o sinteză a datelor existente la ora actuală în sprijinul relației dintre HHV6 și scleroza multiplă, insistându-se în final pe posibilele implicații terapeutice ale acestei relații.

Cuvinte cheie: HHV6, scleroză multiplă, terapie antivirală.

ABSTRACT

There is a causal effect between multiple sclerosis and the HHV6 virus infection? Therapeutical implication

After identified of the latest 3 human herpesviruses (HHV6, HHV7 and HHV8), these was involved in the pathogenesis of some chronic diseases, on the basis of epidemiological, serological and virusological reason. The relations cause effect it was not proved, yet.

Several studies have suggested the involvement of HHV6 in the pathogenesis of multiple sclerosis and there are contradictory results and opinions. In this paper we make a synthesis to most recently information about relations between HHV6 and multiple sclerosis, and the possibility of the antiviral therapy.

Key word: HHV6, multiple sclerosis, antiviral therapy.

Scleroza multiplă (SM) este cea mai comună afecțiune demielinizantă a sistemului nervos central uman, care evoluează progresiv către degradare motorie și senzorială. Ea se caracterizează prin apariția de plăci multifocale de demielinizare, însoțite de semne de inflamație acută.

Studiile epidemiologice au sugerat că unii factori de mediu, care acționează în copilărie pot predispuce la apariția SM. Există numeroase observații care sugerează că SM poate fi consecința unor infecții virale latente. În ultima decadă, virusul herpetic uman 6 (HHV6) a fost inclus pe lista agenților virali asociați cu SM (Tabelul I)¹.

Tabelul I **Lista non-exhaustivă a virusurilor asociate cu scleroza multiplă¹**

Familia virală	Virusul
Herpesvirusuri	HSV VZV EBV HHV6 Virusul bolii Marek
Retrovirusuri	Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV1) Multiple sclerosis associated retrovirus (MSRV)
Paramyxovirusuri	Virusul rujeolic Virusul rubeolic Virusul paragripal 1 Canine distemper virus Virusul simian 5
Coronavirusuri	Coronavirus
Papovavirusuri	Virusul JC

Deocamdată nu se știe dacă unul, mai mulți sau nici unul din agenții virali menționați intervin într-un mod determinant în apariția SM. Unii autori au subliniat importanța interrelațiilor dintre mai multe virusuri neurotrope în patogenia SM¹. Alți autori susțin că este necesară interacțiunea între un herpesvirus și un retrovirus recent descris. Acesta a fost numit *Multiple sclerosis associated retrovirus (MSRV)*^{2,3}.

Implicarea HHV6 în etiopatogenia sclerozei în plăci a fost studiată până acum de numeroși autori. Rezultatele acestor studii sunt sintetizate în tabelul II¹.

a) Identificarea secvențelor de ADN-HHV6 și a antigenelor virale în creierul bolnavilor cu SM. Challoner⁴ a utilizat o nouă metodă pentru cercetarea agenților patogeni în țesutul cerebral al pacienților cu SM. Ea constă în cuantificarea secvențelor de acizi nucleici prezente în țesutul nervos al pacienților cu SM, comparativ cu leucocitele periferice provenite de la persoane sănătoase. El a identificat în creierul unui bolnav cu SM o secvență de 341 perechi de baze, care era identică cu o secvență a ADN-HHV6 (major DNA binding protein of HHV6).

Un alt studiu¹ a folosit tehnica *Nested PCR* pentru căutarea ADN-HHV6 în țesutul nervos a 32 de bolnavi cu SM și a 54 de cazuri control. Virusul a fost decelat la 78% din cazurile de SM și la 74% din cazurile control. În toate cazurile s-a izolat varianta B a HHV6. Aceasta dovedește încă odată neurotropismul HHV6.

Alte studii au folosit tehnici de imunohistochimie pentru examinarea secțiunilor de creier. S-au observat diferențe semnificative în colorarea oligodendrocitelor și neuronilor între pacienții cu SM și cazurile control.

Antigenele de HHV6 au fost detectate în nucleii

* Victoria Aramă - Medic primar, Șef de lucrări, Clinica I, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" București

** Violeta Molagic - rezident Boli Infecțioase anul V, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" București

*** Ingrid Linzmeier - rezident Boli Infecțioase, anul II, Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" București

Tabelul II

Decelarea ADN-HHV6 prin PCR în diverse produse patologice provenite de la bolnavi cu SM comparativ cu cazurile control¹

Țesutul examinat	Autor	ADN-HHV6 pozitiv	
		Cazuri SM (%)	Cazuri control (%)
Creier	Challoner	25/32 (78)	40/54 (74)
	SADNers	21/37 (57)	16/37 (43)
LCR	Wilborn	3/21 (14)	0/24 (0)
	Fillet	2/32 (6)	0/21 (0)
	Martin	0/20 (0)	0/20 (0)
	Ablashi	2/12 (17)	0/4 (0)
	Goldberg	0/6 (0)	0/14 (0)
Mononucleare periferice	Sola	1/31 (3)	1/24 (4)
	Mayne	10/40 (25)	5/24 (21)
Ser	Wilborn	0/21 (0)	0/42 (0)
	Soldan	15/50 (30)	0/47 (0)
	Martin	0/20 (0)	0/20 (0)
	Fillet	2/32 (6)	1/34 (3)
	Goldberg	1/24 (4)	0/30 (0)

oligodendrocitelor a 12/15 bolnavi cu SM, dar nu au fost identificate la nici unul din cazurile control. În plus, oligodendrocitele pozitive pentru HHV6 au fost mult mai frecvent găsite în plăcile de SM. În substanța cenușie, antigenele HHV6 au fost detectate în citoplasma neuronilor. Atât la bolnavii cu SM cât și la cazurile control antigenele de HHV6 au fost decelate și în alte tipuri celulare¹.

S-a încercat evaluarea încărcăturii virale HHV6 în creier prin *Nested PCR*. Valorile au fost comparabile între cei 49 de bolnavi cu SM și cele 51 de cazuri control. În 2 cazuri de SM încărcătura virală HHV6 a fost foarte mare, demonstrând o replicare virală importantă, fapt sugerat și de prezența ADN-HHV6 în LCR¹.

Torelli⁵ a demonstrat capacitatea unor secvențe HHV6 de a se integra în cromozomii celulei gazdă la pacienții la SM. Această integrare se asociază cu o încărcătură virală mare, fapt care arată numărul mare de celule infectate. Însă, încărcături virale mari au fost raportate atât la persoane sănătoase cât și la pacienți transplantați, dar la aceștia nu s-a cercetat fenomenul de integrare¹. Importanța clinică a infecției latente cu HHV6 și a integrării virale nu este cunoscută. Carrigan⁶ a raportat rezultatele unei analize comparative imunohistochimice a secțiunilor de creier provenite de la 3 loturi de subiecți: bolnavi cu SM, indivizi sănătoși și pacienți cu alte afecțiuni neurologice inflamatorii. El a remarcat o asociere semnificativă între infecția activă cu HHV6 și demielinizarea activă din SM.

b. Răspunsul imun unoral anti-HHV6 în scleroza multiplă

Mai mulți autori au raportat creșterea titrurilor de anticorpi anti-HHV6 în SM. Astfel, în SM s-au raportat titruri serice mari de anticorpi IgM anti-antigen precoce (p41 și p38), comparativ cu alte boli neurologice. De asemenea, s-a remarcat că aceste titruri au fost mai mari la pacienții cu SM a cărei evoluție se face în pusee, decât la cei cu evoluție cronic progresivă⁷.

Unii autori au raportat titruri mai mari de anticorpi de tip IgG, fapt neconfirmat de alți autori¹. Nu au existat diferențe între cazurile de SM și cazurile control în ceea ce privește titrurile de anticorpi anti-antigen tardiv (gp110)¹.

Prin reacții de imunofluorescență indirectă s-a observat că bolnavii cu SM au în LCR titruri crescute de anticorpi

anti-HHV6¹. Recent s-a descris un caz de encefalomielită demielinizantă la un individ imunocompetent, la care s-au decelat prin imunohistochimie antigene de HHV6 în creier, deși el era seronegativ HHV6 atât pentru IgM, cât și pentru IgG¹.

c. Decelarea HHV6 în LCR-ul bolnavilor cu SM

Un număr mic de autori au raportat prezența de ADN-HHV6 în LCR-ul bolnavilor cu SM. Rezultatele discordante s-ar putea explica prin sensibilitatea diferită a tehnicilor de PCR utilizate și prin efectuarea determinărilor în stadii diferite ale bolii. Se pare că virusul este prezent în LCR numai în timpul reactivărilor HHV6, care sunt asociate cu acutizarea SM¹. Replicarea HHV6 în parenchimul cerebral pare să nu fie intensă, fapt care ar explica prezența în LCR a unui nivel redus de ADN viral. Albright⁸ a demonstrat in vitro ca eliberarea particulelor virale din oligodendrocitele infectate este limitată sau absentă.

d. Prezența HHV6 în sângele bolnavilor cu SM

Nu există diferențe semnificative între frecvența detecției de ADN-HHV6 în mononucleare periferice ale bolnavilor cu SM și ale cazurilor control.

Pentru diferențierea infecției active HHV6 la latența HHV6 s-a cercetat prezența ADN-HHV6 în ser. Soldan⁹ a raportat prezența în ser a ADN-HHV6 la 15 din 50 bolnavi cu SM, față de 0/47 din cazurile control. Alte studii nu au evidențiat diferențe semnificative între bolnavii cu SM și cazurile control sau bolnavii cu alte afecțiuni neurologice.

Într-un singur studiu, varianta B a HHV6 a fost izolată în sângele periferic provenit de la 3/5 bolnavi cu SM, toți seropozitivi HHV6 (IgM anti p38 și p41), față de 1/3 cazuri control seropozitive HHV6.

Rezultatele acestor studii moleculare, serologice și virusologice ar putea sugera existența unei infecții sistemice în timpul puseelor acute de SM.

Încercările de a transmite infecția HHV6 prin intermediul țesutului cerebral provenit de la bolnavi de SM au eșuat¹.

e) Rolul potențial al HHV6 în patogeniza SM

Au fost lansate mai multe ipoteze asupra mecanismelor intime prin care HHV6 ar interveni în patogeniza SM:

- HHV6 este un virus neurotrop care poate infecta un număr mare de celule nervoase, inclusiv

oligodendrocitele productoare de mielină. Acest tropism ar putea conduce la liza directă sau mediată imunologic a celulelor infectate, care la rândul ei ar favoriza apariția răspunsului autoimun la indivizii susceptibili.

- Capacitatea HHV6 de a se reactiva periodic ar putea contribui la evoluția episodică a SM, cu pusee de acutizare care alternează cu episoade de remisiune.
- Celulele vecine neinfectate pot fi țintă pentru apoptoză. In vitro, virusul poate induce moartea celulară a celulelor neinfectate.
- Infecția HHV6 a SNC poate exacerba fenomenele inflamatorii locale prin stimularea expresiei citokinelor pro-inflamatorii.
- Până în prezent nu s-a demonstrat existența unei similitudini antigenice între proteinele virale și proteina bazică mielinică, care reprezintă autoantigenul major în SM. S-a demonstrat în vitro, pe linii celulare de mononucleare că EBV, HHV6 și virusul rujeolic stimulează expresia proteinei alfa B-crystallin. Această proteină reprezintă antigenul imunodominant al mielinei din SNC la bolnavii cu SM. Ea este în mod normal exprimată în cantități mici în mai multe țesuturi, inclusiv SNC, dar nu în țesutul limfoid. Exprimarea ei în țesutul limfoid ar putea sugera un mecanism "trigger" pentru răspunsul autoimun în SNC.
- Interacțiunea între mai multe virusuri neurotrope prezente concomitent în SNC poate fi implicată în patogenia SM. In vitro, HHV6 poate stimula infecția productivă a EBV pe liniile de celule limfoblastoide. Se presupune că HHV6 ar avea același efect și asupra retrovirusurilor (HIV, retrovirusul asociat SM). Un studiu recent¹⁰ a arătat că încărcătura virală HIV este mai mare în țesuturile coninfectate cu HHV6.

f) Implicații terapeutice

Utilizarea interferonului beta în terapia SM a condus la reducerea ratei recăderilor și la încetinirea evoluției bolii. Mecanismul intim de acțiune nu a fost complet elucidat, dar se pare că interferonul beta acționează prin efectul său imunomodulator. Interferonul beta-1 a glicozilat pare a avea proprietăți antivirale, având un efect direct asupra virusurilor implicate în SM. Studiile in vitro au demonstrat că susceptibilitatea HHV6 la antivirale este similară cu cea a CMV pentru ganciclovir și foscarnet, în timp ce acyclovirul are o acțiune redusă. Un studiu clinic recent¹¹, randomizat

și placebo-controlat, efectuat pe 60 de bolnavi cu SM, a arătat că acyclovirul reduce rata episoadelor de exacerbare, fără a reduce însă deteriorarea neurologică. Probabil acyclovirul nu realizează concentrații suficiente în SNC.

Sunt așteptate cu interes rezultatele unui studiu similar, aflat în desfășurare, care utilizează valacyclovir. Se știe că valacyclovirul are biodisponibilitate superioară acyclovirului.

Se impune evaluarea eficacității altor antivirale în terapia SM. Demonstrarea eficacității acestora ar putea reprezenta un argument decisiv în sprijinul implicării virusurilor în patogenia SM.

BIBLIOGRAFIE

1. **Clark D.A.:** HHV6 and multiple sclerosis. *Herpes* 6:3, 1999: 73-77
2. **Munch M. et al.:** B-lymphoblastoid cell lines from multiple sclerosis patients and a healthy control producing a putative new human retrovirus and Epstein Barr virus. *Mult Scler* 1995; 1:78-81
3. **Perron H. et al.:** Molecular identification of novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:7583-7588
4. **Challoner P.B.:** Plaque-associated expression of HHV6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:7440-7444
5. **Torelli G.:** Targeted integration of HHV6 in the chromosome 17 of human propheral blood mononuclear cells in vivo. *J Med Virol* 1995; 46:178-188
6. **Carigan D.R.:** HHV6 and multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3:390-394
7. **Fillet A.M.:** HHV6 and multiple sclerosis. *Mat Med* 1998; 4:537
8. **Albright A.V.:** The effect of HHV6 on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia. *J Neurovirol* 1998; 4:486-494
9. **Soldan S.S.:** Association of human HHV6 with multiple sclerosis: increasis IgM response to HHV6 early antigen and detection of serum HHV6 DNA. *Mat Med* 1997; 3:1394-1397
10. **Emery V.C.:** Interaction between beta-herpesviruses and human immunodeficiency virus in vivo: evidence for increased HIV load in the presence of HHV6. *J Med Virol* 1999; 57:278-282
11. **Lycke J.:** Acyclovir treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A randomized placebo-controlled, double-blind study. *J Neurol* 1998; 243:214-224
12. **Sabin T.D.:** History ADN epidemiology. In: *Chronic Fatigue Syndrome*. Boston: Little, Brown and Company, 1993:pp 1-24