



ویروس اپشتین بار (EBV) و مالتیپل اسکلروزیس (MS): علت، علائم، تشخیص و درمان

رضا کشاورز¹

۱- دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زرقان، زرقان 2@biology.reza@gmail.com

چکیده:

مالتیپل اسکلروزیس (MS) شایع‌ترین بیماری التهابی و عصبی مزمن سیستم عصبی است که بر اعصاب میلین دار در سیستم عصبی مرکزی (CNS) تاثیر می‌گذارد و تصور می‌شود در افراد مستعد ژنتیکی توسط یک عامل عفونی ایجاد می‌شود که ویروس اپشتین بار (EBV) کاندید اصلی در این زمینه است. ویروس اپشتین بار (EBV) یک ویروس هرپس لنفوتروپیک انسانی است که نقش ثابتی در شکل‌گیری انواع سرطان دارد. این ویروس در همه جا حاضر است و به طور معمول منجر به عفونت‌های نهفته، سرطان و بیماری خود ایمنی می‌شود. عفونت با ویروس اپشتین بار (EBV) مدت‌هاست که باعث ایجاد مالتیپل اسکلروزیس (MS) می‌شود. ویروس اپشتین بار (EBV) به عنوان محرک توسعه مالتیپل اسکلروزیس (MS) معرفی شده است. در این مقاله قرار است شواهد نشان دهنده اینکه ویروس اپشتین بار (EBV) عامل ایجاد کننده مالتیپل اسکلروزیس (MS) است و عوامل خطر تاثیرگذار بر این امر و همچنین پتانسیل درمان‌هایی که ویروس اپشتین بار (EBV) را برای درمان مالتیپل اسکلروزیس (MS) هدف قرار می‌دهند بررسی کنیم.

کلمات کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس (MS)، ویروس اپشتین بار (EBV)، سیستم عصبی مرکزی (CNS)، درمان، عفونت نهفته، بیماری خود ایمنی، بیماری التهابی، بیماری عصبی، سیستم عصبی، سرطان.

مقدمه:

EBV اولین ویروس تومور انسانی بود که پس از کشف آن در سلول‌های تومور لنفوم بورکیت کودکان شناسایی شد [۱]. ما اکنون می‌دانیم که EBV در همه جا وجود دارد و باعث ایجاد عفونت مادام‌العمر در بیش از ۹۰٪ از بزرگسالان در سراسر جهان می‌شود [۲]. EBV به طور مداوم در بسیاری از سرطان‌ها از جمله کارسینوم نازوفارنکس، زیرگروهی از کارسینوم معده، سندروم کشنده طبیعی (NK)/سلول T و لیومیوسارکوم‌ها. علاوه بر این EBV تأثیر عمیقی بر سیستم ایمنی دارد و شایع‌ترین عامل مونونوکلئوز عفونی [۳] و همچنین اختلالات لنفوپرولیفراتیو کشنده در شرایط مختلف سرکوب کننده ایمنی است [۴]. EBV همچنین یک عامل خطر اصلی برای چندین اختلال خود ایمنی، به ویژه MS است [۵]. MS شایع‌ترین بیماری

¹Epstein Barr Virus

²Multiple Sclerosis



التهابی و عصبی مزمن سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. تقریباً ۲,۸ میلیون نفر در دنیا به MS مبتلا هستند [۶]. بروز MS در کشورهای در حال توسعه [۶] و در میان کودکان نیز رو به افزایش است [۷]. علائم و نشانه های MS شامل اختلال در عملکرد حرکتی، خستگی، اختلال حرکتی چشم، اختلال عملکرد جنسی، اختلال شناختی و زوال عقل است [۸]. پیشرفت بالینی MS متغیر و غیرقابل پیش بینی است که شامل سه دوره بالینی متمایز (۱) MS عودکننده-فروکش کننده (RRMS) و (۲) MS پیشرونده اولیه (PPMS) و (۳) MS پیشرونده ثانویه (SPMS) است [۹]. علت ایجاد MS پیچیده و چند عاملی است و شامل تأثیر متقابل عوامل حساسیت در ژن های هدایت کننده سیستم ایمنی و عوامل محیطی از جمله عوامل عفونی، عدم قرار گرفتن در معرض نور خورشید و ویتامین D، سیگار کشیدن و چاقی است [۱۰]. شواهد اپیدمیولوژیک، سرولوژیکی و ویروس شناسی برای اثبات نقش EBV^۷ در ایجاد MS جمع آوری شده است که نشان دهنده این است که عفونت EBV احتمالاً یک پیش نیاز برای این بیماری است [۱۱-۱۳]. در قطعی ترین مطالعه اپیدمیولوژیک تا به امروز، بیش از ۱۰ میلیون پرسنل ارتش آمریکا مورد ارزیابی و مطالعه قرار گرفتند و مشخص شد که خطر ابتلا به MS در افرادی که دارای عفونت EBV بودند ۳۲ برابر بیشتر بود [۱۴ و ۱۵]. با این حال توسعه مکانیسم دقیق همچنان چالش برانگیز است زیرا ویروس همیشه در ضایعات MS یافت نمی شود. مسائل مرتبط در تجزیه و تحلیل برخی از سرطان های مرتبط با EBV به وجود می آیند که در آنها EBV تنها در یک زیرگروه یا زیرجمعیت سلول های سرطانی وجود دارد و انکوژن بستگی به جهش های اضافی یا کوفاکتورهای محیطی دارد [۱۶]. از آنجایی که بیشتر عفونت هایی که بوسیله EBV ایجاد می شود باعث بیماری نمی شوند، درک نقش کوفاکتورها و انحرافات در روند طبیعی عفونت کلیدی است. یکی از کوفاکتورهای رایج اختلال در کنترل ایمنی عفونت است. از آنجایی که EBV سلول های B را آلوده و تغییر می دهد، رابطه ذاتی EBV با سلول های میزبان آن به عنوان یک منبع بالقوه اختلال در عملکرد ایمنی در نظر گرفته می شود.

^۳Central Nervous System

^۴relapsing-remitting MS

^۵primary progressive MS

^۶secondary progressive MS

^۷Epstein Barr Virus



۱_ EBV: زیست‌شناسی و چرخه زندگی

EBV (هرپس ویروس انسانی-۴) یکی از هشت ویروس هرپس انسانی شناخته شده است که دارای DNA دو رشته ای بزرگ (۱۷۳ کیلوباز) با ۱۰۰ ژن کد کننده پروتئین و تعداد زیادی RNA و miRNA^۸ غیر کد کننده است [۱۷]. مانند تمامی هرپس ویروس ها، EBV دارای یک فاز لایتیک و یک فاز نهفته است [۱۸]. ماده وراثتی یا همان DNA ویروس به صورت خطی در ویروس قرار دارد اما در هسته سلول های آلوده، پنهان بوده و به صورت دایره ای تحت عنوان عنوان اپیزوم باقی می ماند. EBV معمولاً از طریق انتقال ترشحات دهانی قبل از سن ۵ تا ۸ سالگی در مناطقی که کمبود منابع دارند به دست می آید، در حالی که در محیط های غنی از منابع، عفونت اغلب تا نوجوانی یا بزرگسالی به تعویق می افتد [۱۹ و ۳]. در طول عفونت اولیه، ویروس وارد سلول های اپیتلیال سنگفرشی شده و درون آنها تکثیر می شود و متعاقباً از طریق ترانس سیتوز از سد سلولی اپیتلیال مخاطی عبور می کند و سلول های B موجود در حلقه لوزه را آلوده می کند [۲۰]. عفونت EBV باعث برنامه ریزی مجدد سلول های B می شود که منجر به تولید سلول های B خاطره با طول عمر بالا می شود که حامل اپیزوم های EBV هستند [۲۱ و ۱۸]. تداوم مادام العمر از طریق ایجاد مخازنی نهفته در این سلول ها و فعال شدن مجدد دوره ای عمدتاً در حلق رخ می دهد [۲۲] ولی سایر نقاط تداوم EBV مانند مخاط روده یا مننژها گزارش شده است اما به طور گسترده مشخص نشده است [۲۳ و ۲۴]. EBV می تواند از طریق مکانیسم های مختلف وارد سلول های مختلف شود. پروتئین های ویروسی gp۳۵۰/gp۲۲۰ و gp۴۲ برای ورود EBV به سلول های B ضروری است. واکنش بین gp۳۵۰ با CD۲۱ (گیرنده مکمل نوع ۲) توسط اندوسیتوز ویروس به یک جز با PH پایین، که در آن همجوشی توسط دستگاه همجوشی هسته ای ویروس (gH-gL) تسهیل می شود، انجام می شود [۲۵]. gp۴۲ نیز به gH متصل می شود و سپس با HLA-۲^۹ به عنوان یک کوفاکتور تعامل می کند [۲۵]. ورود به سلول های اپیتلیال از طریق یک مسیر مستقل از CD۲۱ رخ می دهد. پروتئین BMRF۲ ویروس با اینتگرین $\beta 1$ واکنش می دهد تا همجوشی میان gH/gL ویروس و اینتگرین $\alpha V\beta 6/8$ سلول را ایجاد کند و در ادامه مسبب میانجی گری و ورود می شود [۲۶ و ۲۷]. اخیراً گیرنده EphA۲^۱ به عنوان یک فاکتور ورود مهم برای ورود EBV به سلول های اپیتلیال شناسایی شده است [۲۸]. مهارکننده های ژنتیکی EphA۲ باعث کاهش عفونت سلول های اندوتلیال می شوند و EphA۲ با gH-gL-gB تعامل دارد [۲۸]. علاوه بر سلول های B و اپیتلیال EBV توانایی آلوده کردن سلول های T، سلول های ماهیچه صاف و سلول های کشنده طبیعی را دارد، ولی هنوز مکانیسم ورود مشخص نیست [۲۹]. عفونت سلول های T و کشنده طبیعی پدیده ای نادر است که منجر به ایجاد لنفوم های بسیار تهاجمی و عفونت مزمن EBV می شود [۳۰].

⁸ microRNA

⁹ Human Leukocyte Antigen Class 2

¹ Ephrin Receptor A2



۲- MS : علت ، اپیدمی و آسیب شناسی

در حال حاضر هیچ اتفاق نظری راجب علت MS وجود ندارد اما با این حال، به طور کلی پذیرفته شده است که MS شامل ترکیبی از عوامل مستعد ژنتیکی و تأثیرات محیطی است [۳۱-۳۶]. MS شیوع زنانه دارد که به احتمال زیاد به دلیل عوامل ژنتیکی است و بروز آن بعد از بلوغ بیشتر است که ممکن است به عوامل ژنتیکی یا محیطی یا هر دو نسبت داده شود. عوامل ژنتیکی موثر بر رشد MS به ویژه آلل های اصلی ۲-MHC^۱ هستند که برخی از آنها حساسیت را افزایش می دهند و برخی دیگر کاهش می دهند. برخی از آلل های ۱-MHC^۲ نیز محافظ به نظر می رسند، در حالی که برخی دیگر حساسیت را افزایش می دهند. به طور کلی، بیش از ۱۰۰ ژن در ایجاد MS تأثیر دارند که بیشتر آنها در عملکرد سیستم ایمنی بدن و به ویژه عملکرد لنفوسیت ها نقش دارند [۳۱-۴۵]. عوامل محیطی موثر بر بروز MS شامل قرار گرفتن در معرض نور خورشید، کمبود ویتامین D، رژیم غذایی و سایر ترکیبات، سیگار کشیدن و برخی عفونت های ویروسی (برای مثال EBV) است [۳۲]. MS در نیمکره شمالی شایع ترین است، یافته ای که به احتمال زیاد می تواند با شدت نور خورشید مرتبط باشد، که به نوبه خود ممکن است با سطوح سنتز ویتامین D توضیح داده شود. در واقع، غلظت ویتامین D با بروز/شیوع MS مرتبط است [۴۸-۴۶]. سیگار خطر ابتلا به MS را افزایش می دهد، اما برخی دیگر از استفاده های تنباکو ممکن است خطر ابتلا به MS را کاهش دهد [۴۹-۵۱ و ۳۲]. قرار گرفتن در معرض ترکیبات محیطی بر حساسیت به MS تأثیر می گذارد [۳۲] و اخیراً گزارش شده است که اسید پروپیونیک و ترکیب میکروبیوتای روده بر MS تأثیر می گذارد یا تحت تأثیر قرار می گیرد [۵۲-۵۴]. گزارش شده است که چاقی به ویژه در دوران نوجوانی بر خطر ابتلا به MS می افزاید اما مشخص نیست که آیا این ممکن است به عوامل ژنتیکی تعیین شده یا تأثیرات محیط نسبت داده شود یا علت دیگری دارد [۵۵-۵۸]. مدت هاست که احتمال می رود که عفونت های ویروسی در ایجاد MS نقش داشته باشند [۵۹-۶۱ و ۳۴-۳۱]. بیشتر تحقیقات بر روی EBV متمرکز شده اند که به عنوان اصلی ترین کاندید در نظر گرفته می شود. آسیب شناسی MS برای چندین ناهنجاری ایمنی قابل توجه است. به طور خلاصه، نوارهای اولیگوکلونال در مایع مغزی نخاعی (CSF^۳) و غلظت IgG بالا در CNS^۴ از علائم بارز MS هستند و می توانند برای تشخیص استفاده شوند. قابل ذکر است که نوارهای اولیگوکلونال در چندین اختلال عصبی التهابی یافت می شوند و به طور معمول علیه پاتوژن دخیل در بیماری هدایت می شوند. در مقابل، نوارهای الیگوکلونال در MS در برابر چندین آنتی ژن از جمله آنتی ژن های ویروسی، آنتی ژن های باکتریایی واکنش نشان می دهند [۶۳ و ۶۲]. چندین مطالعه شواهدی مبنی بر عفونت EBV یا افزایش پاسخ های ایمنی به EBV در CNS ارائه کرده اند. وجود نوارهای اولیگوکلونال در EBV و هرپس ویروس انسانی ۶ و وجود واکنش آنتی بادی به EBNA-۱^۵ و EBNA-۲^۶ اپی توپ در CSF گزارش شده است

¹ Major Histocompatibility Complex²

¹ Major Histocompatibility Complex²

¹ Cerebrospinal Fluid ³

¹ Central Nervous System ⁴

¹ Epstein-Barr nuclear antigen 1 ⁵

¹ Epstein-Barr nuclear antigen ۲ ⁶



[۶۴]. علاوه بر این، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) واکنش‌پذیر به پروتئین‌های لایتیک EBV در CSF بیماران مبتلا به MS شناسایی شده است [۶۵]. وجود آنتی بادی‌های سرمی برای EBNA-۱ با افزایش سطح IgG داخل نخاعی در بیماران مبتلا به MS اولیه مرتبط است که نشان دهنده نقش EBV در شروع علائم MS است. تولید سیتوکین در MS به شدت مختل می‌شود با تنظیم مثبت چندین سایتوکین پیش التهابی از جمله $IL-12$ ، TNF ، $IFN\gamma$ و لنفوتوکسین α . قبل از عود بیماری، ترشح $IL-10$ کاهش می‌یابد و سطح هر دو $IL-10$ و $TGF\beta$ با بهبودی بیماری افزایش می‌یابد [۶۶]. سلول‌های B التهابی که سطوح بالاتری از $IL-10$ را ترشح می‌کنند نیز در خون محیطی بیماران مبتلا به MS شناسایی شده است [۶۷-۶۹]. اثرات درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی در MS بر نقش کنترل ایمنی بیشتر تأکید می‌کند. به عنوان مثال، درمان $IFN\beta$ درمانی است، در حالی که درمان $IFN\gamma$ پیشرفت بیماری را تشدید می‌کند. در نهایت، ناهنجاری‌های ایمنی در MS با ایجاد ضایعات دمی‌لینه‌کننده (پلاک) کانونی در ماده سفید و خاکستری CNS مرتبط است و می‌توان آن را با MRI مشاهده کرد. این ضایعات در اندازه، توزیع و ترکیب سلولی متفاوت هستند [۷۰]. یافته‌های نوروپاتولوژیک نشان می‌دهد که در داخل ضایعات فعال سلول‌های T التهابی، سلول‌های B، سلول‌های پلاسما، میکروگلیا فعال شده و ماکروفاژها با از دست دادن الیگودندروسیت‌ها، دمی‌لینه شدن و با فعال‌سازی آستروسیت‌ها همراه هستند زیرا ضایعات در اطراف وریدها شکل می‌گیرد و به ماده سفید طبیعی تبدیل می‌شود که منجر به شکل‌گیری گلیوتیک می‌شود [۷۱]. در ضایعات فعال، ماکروفاژها حاوی محصولات تخریب زودرس و دیررس میلین هستند. بیشترین التهاب در ضایعات فعال است، اما در مراحل دیگر پلاک‌های MS نیز مشاهده می‌شود. جالب توجه است، التهاب نسبتاً کمی در مراحل اولیه ضایعات ماده سفید مشاهده می‌شود، که منجر به بحث در مورد اینکه آیا ضایعات توسط یک فرآیند تخریب عصبی یا التهابی شروع می‌شود و این احتمال را افزایش می‌دهد که آسیب اولیه بافت توسط عوامل محلول مشتق از لنفوسیت که مستقیماً یا از طریق فعال شدن میکروگلیا باعث آسیب می‌شوند آغاز می‌شود [۷۲]. ضایعات غیرفعال MS هیپوسلولی هستند، با از دست دادن الیگودندروسیت‌ها و میلین، آستروسیتوز، محصولات تخریب کمتر میلین در ماکروفاژها و از دست دادن تراکم آکسون [۷۱]. علاوه بر دمی‌لیناسیون، از دست دادن آکسون هم در ماده سفید و هم در ماده خاکستری رخ می‌دهد و با گذشت زمان، آتروفی مغز ایجاد می‌شود [۷۳]. با بازسازی الیگودندروسیت‌های جدید ممکن است میلین‌سازی مجدد رخ دهد. میزان میلیناسیون مجدد به عوامل زیادی از جمله مکان در مغز بستگی دارد. ترکیب سلول‌های ایمنی در داخل ضایعه با توجه به نوع MS و مرحله ضایعات متفاوت است. نفوذ سلول‌های B و T در ضایعات فعال در بیماران مبتلا به RRMS بیشتر است. سلول‌های $CD4+$ در تمامی ضایعات بجز کاف‌های اطراف مننژ و عروق $CD4+$ و $CD20+$ غالب هستند [۷۵ و ۷۴]، بیشتر است که نشان دهنده نقش مهمتر آن هست. قابل ذکر است که ضایعات مغزی کمتر، سلول‌های التهابی کمتر و ضایعات طناب نخاعی بیشتر در PPMS نسبت به RRMS یافت می‌شود.

1	Interleukin 12	7
1	Tumor Necrosis Factors	8
1	Interferon γ	9
2	Interleukin 10	0
2	Transforming Growth Factor β	1
2	Interferon β	2



۳ - چگونه EBV خطر ابتلا به MS را افزایش می دهد ؟

MS یک علت شناسی پیچیده دارد، با چندین عامل ایجاد کننده که می تواند بیشتر به عنوان محرک یا محرک تعریف شود [۷۶]. EBV یک محرک است که باید قبل از شروع بیماری بدست آید . مطالعات بالینی در حال انجام با استفاده از ضد ویروس ها، واکسن ها و رویکردهای مبتنی بر سلول که EBV را در بیماران مبتلا به MS مورد هدف قرار می دهند احتمالاً نقش EBV را به عنوان محرک فعالیت بیماری روشن می کند . خطر مبتلا به MS با عفونت EBV تقریباً ۳۲ برابر افزایش می یابد . اینکه چگونه این عوامل ژنتیکی و محیطی خطر مبتلا شدن به MS را افزایش می دهند به طور کامل درک نشده است و مکانیسم های قابل قبول زیادی وجود دارد . تعیین اینکه کدام یک از این محرک ها شایع ترین محرک ها هستند و بهترین روش مداخله درمانی همچنان چالش برانگیز است . در این بخش، ما شواهدی را برای اینکه EBV به عنوان یک محرک برای افزایش خطر ابتلا به MS است مورد بحث قرار می دهیم .

۳،۱ - تقلید مولکولی

عفونت نهفته و پایدار منبع مزمن تحریک آنتی ژنی ویروسی است . چندین آنتی ژن EBV هدف اتوآنتی بادی های موجود در MS هستند . این واکنش متقاطع بین آنتی ژن های خودی و آنتی ژن های EBV شامل پاسخ های ایمنی سلولار و هومورال می شود . مطالعات اولیه نشان داد که سلول های T شتق شده از بیمار که به پروتئین پایه میلین (MBP)^۲ خود واکنش نشان می دهند نیز نسبت به طیف وسیعی از پپتیدهای ویروسی ، از جمله پپتیدهای EBV واکنش متقابل دارند [۷۷]. مطالعات بعدی سلول های T – MBP واکنش پذیر را در بیماران مبتلا به MS شناسایی کردند که با EBNA-۱ واکنش متقابل دارند [۷۸]. واکنش متقابل مشابهی با EBNA-۱ برای سلول های T که به آنوکتامین ۲ ، [۷۹] زنجیره آلفا کریستالین B (CRYAB)^۴ و اخیراً مولکول چسبندگی سلول های گلیال که خود واکنش نشان می دهند یافت شد [۸۰]. تقلید برای پروتئین های لایتنیک BHRF-۱ و BPLF-۱ گزارش شده است [۸۱]. پپتیدهای این پروتئین های لایتنیک ویروسی متصل به هاپلوتیپ HLA-DR۱۵ یافت شدند و با پروتئین RASGRP۲ به عنوان یک اتوآنتی ژن هدف، که در مغز و سلول های B بیان می شود و توسط CD۴⁺ خود واکنش پذیر مورد هدف قرار می گیرند [۸۱]. آنتی بادی های خود واکنشی در MS همچنین با پروتئین های ویروسی، به ویژه EBNA-۱ واکنش متقابل دارند [۸۲]. سطوح بالاتر آنتی بادی علیه EBNA-۱ معمولاً در سرم و CSF بیماران مبتلا به MS مشاهده می شود [۸۳]. مشخص شد که تیترهای بالا از آنتی بادی های EBNA-۱ دارای یک جزء

² Myelin Basic Protein

3

² α-Crystallin B Chain

4



ژنتیکی فراتر از نوع HLA هستند و تیتراهای بالای آنتی بادی های EBNA-۱ با افزایش خطر ابتلا به MS مرتبط است [۸۴]. بسیاری از این آنتی بادی های اختصاصی EBNA-۱ چند واکنشی هستند و مشخص نیست که کدام آنتی ژن باعث شروع ایمنی می شود. علاوه بر تقلید ویروسی، عفونت ویروسی در بافت محیطی پروتئین های استرس سلولی مانند CRYAB را القا می کند که می تواند بافت های CNS را تقلید کند و واکنش خود ایمنی به پروتئین هایی مانند میلین ایجاد کند [۸۵]. آنتی بادی های اختصاصی CRYAB از بیماران مبتلا به MS با EBNA-۱ واکنش متقابل نشان می دهند [۸۶]. برای شناخت توالی های EBNA-۱ و نقش آنها در تقلید مولکولی به جدول ۱ مراجعه کنید.

جدول ۱ - توالی های EBNA-۱ و نقش آنها در تقلید مولکولی

EBNA-1 (AA)	توالی	تقلید مولکولی	پاسخ ایمنی
386-405	SQSSSSGSPRRPPPGRRPF	GlialCAM	IgG
411-426	EADYFEYHQEGGPDGE	MBP	IgG
504-518	VAGGRVYGGSKTSLY	B-SYN	HLA-DR2b
431-440	PGAIEQGPAD	ANO2	IgG
385-420	PPPGRRPFFHPVGEA	CRYAB	IgG + HLA-DRB*1501
407-418	HPVGEADYFEY	-	CD8 + HLA-B35



۳،۲ - نجات سلول های B خود واکنشی و التهابی

EBV در نامیرا کردن سلول های B ساده و در حال استراحت بسیار کارآمد است . با این حال، به طور کامل مشخص نشده است که کدام زیرگروه سلول های B به EBV حساس هستند یا نیستند . تبدیل EBV می تواند فرآیند طبیعی حذف سلول های B خود واکنشی را دور بزند، اگرچه بیشتر این انتخاب در مغز استخوان در مراحل اولیه رشد سلول B رخ می دهد [۸۷]. نامیرا شدن EBV بسیاری از الزامات کمک به سلول T را از طریق گیرنده CD۴۰ مانند LMP-۱ و گیرنده BCR مانند LMP-۲ با کدگذاری ویروسی دور می زند [۱۸ و ۲۱]. بیان ترکیبی آنها برای هدایت لنفوموژنز در موش های تراریخته کافی است [۸۸] و این احتمال وجود دارد که این گیرنده های مستقل از لیگاند سیگنال هایی را ارائه دهند که می توانند سلول های B خود واکنشی را نجات دهند . سلول های B آلوده به EBV همچنین BCR و IgG بالغ را بدون عبور از انتخاب GC بیان می کنند، که بقای کلون های سلول B را که به خود واکنش نشان می دهند، بیشتر می کند [۸۹]. اینکه آیا این سلول های B ممنوعه سلول های ارائه دهنده آنتی ژن هستند یا سلول های تولید کننده آنتی بادی هنوز مشخص نیست . با این حال، مطالعات اخیر کاهش سلول B نشان می دهد که زیرگروه های سلول B و نه تعداد سلول های پلازما یا سطح کلی آنتی بادی در گردش، بهترین ارتباط را با پاتوژنز CNS در بیماران مبتلا به MS دارند .

۳،۳ - نفوذ EBV به CNS

سلول های B آلوده به EBV به CNS مهاجرت می کنند ، جایی که ممکن است واکنش های ایمنی را تغییر داده باشند و با بیماری های مرتبط با EBV از جمله لنفوم اولیه CNS مرتبط باشند . سلول های B و پلازما آلوده به EBV پس از مرگ در ضایعات MS در CNS بیماران مبتلا به MS یافت شدند ولی در افراد کنترل یافت نشدند [۹۰]. بیان ژن EBV ترکیبی متغیر از هر دو رونوشت نهفته (EBERs^{۲۵} LMP۲A - EBNA۳A - LMP۲B^{۲۶}) و رونوشت لایتنیک (BZLF۱ -) gp۳۵۰ در این ضایعات مغزی بود [۹۰ و ۹۱]. آزمایش های هیبریداسیون درجا تعداد قابل توجهی سلول B نوع EBER+ و تعداد کمی EBLF۱+ را نشان داد [۹۱]. سلول های پلاسمایی آلوده به EBV در CNS در سیناپس با سلول CD۸+ سیتوتوکسیک پیدا شده اند که نشان دهنده یک تعامل التهابی موضعی است که توسط سلول های B آلوده به EBV در CNS آغاز شده است [۹۲]. شواهدی وجود دارد که EBV یک پناهگاه ویروسی خارج عروق لنفاوی در CNS ایجاد می کند [۹۳] ،

2	Encoded Small RNAs	5
2	Latent Membrane Protein 2A	6
2	Epstein-Barr nuclear antigen 3A	7
2	Latent Membrane Protein 2B	8



به ویژه در افراد آسیب پذیر در طول مونونوکلئوز عفونی، که در آن تقریباً ۵۰٪ از سلول های B می توانند آلوده به EBV باشند [۹۴]. با این حال، چندین مطالعه نتوانستند شواهدی از سلول های B آلوده به EBV در CSF بیماران مبتلا به MS یا حتی وجود ضایعات MS در CNS را پیدا کنند [۹۵-۱۰۰].

۴ - فرصت های مداخله درمانی

۴.۱ - درمان های تعدیل کننده ایمنی موجود و تأثیر بالقوه آنها بر EBV

اثر بخشی درمان های سرکوب کننده ایمنی و ضد التهابی در MS از مؤلفه خود ایمنی در پاتوژنز بیماری پشتیبانی می کند . کورتیکواستروئیدها به طور موثر MS را درمان می کنند [۱۰۱] اما برای استفاده طولانی مدت بسیار سرکوب کننده سیستم ایمنی هستند . چندین داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی و شیمی درمانی که به طور چشمگیری سطح سلول های ایمنی در گردش را کاهش می دهند، از جمله سیکلوفسفامید، کلادربین، میتوکسانترون، متوترکسات و تری فلونوماید، با موفقیت متغیر استفاده شده اند [۱۰۳ و ۱۰۲]. اکنون دریافته شده است که سلول های B بر اساس موفقیت در کاهش اختصاصی CD۲۰ ، نقش اساسی در پاتوژنز MS دارند . آنتی بادی های مونوکلونال به آنتی ژن CD۲۰ سلول B (اوکرلیزوماب و افاتوموماب) عود MS و تشکیل ضایعات را کاهش می دهند درحالی که یک آنتی بادی مونوکلونال (Anti-IL-۱۲ p۴۰ و Anti-IL-۲۳ p۴۰ و اوستکینوماب) که هم سلول های TH۱ و TH۱۷ را هدف قرار می دهد کارایی مشابهی را نشان نمی دهد [۱۰۴-۱۰۶]. مهمتر از همه، درمان های اضافی که به طور گسترده سلول های B را هدف قرار می دهند، از جمله آنتی بادی مونوکلونال ضد CD۵۲ و کلادربین، به عنوان داروهای تضعیف کننده سلول B عمل می کنند و در MS کاربرد درمانی دارند . در مقابل، درمان هایی که سلول های B ساده و پلاسما را هدف قرار می دهند (به عنوان مثال، آتاسیسپت) یا سلول های B حافظه را تقویت می کنند (مثلاً اینفلیکسیماپ)، MS را بواسطه تحریک TNF تشدید می کنند [۱۰۷]. تری فلونوماید هم تکثیر لنفاوی ناشی از EBV و هم تکثیر لاکتیکی ویروس را کاهش می دهد [۱۰۸].



مراجع :

1. Young, L. S., Yap, L. F. & Murray, P. G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat. Rev. Cancer* 16, 789–802 (2016).
2. Wong, Y., Meehan, M. T., Burrows, S. R., Doolan, D. L. & Miles, J. J. Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* (2021).
3. Dunmire, S. K., Verghese, P. S. & Balfour, H. H. Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J. Clin. Virol.* 102, 84–92 (2018).
4. Fournier, B. & Latour, S. Immunity to EBV as revealed by immunodeficiencies. *Curr. Opin. Immunol.* 72, 107–115 (2021).
5. Laderach, F. & Munz, C. Epstein Barr virus exploits genetic susceptibility to increase multiple sclerosis risk. *Microorganisms.* (2021).
6. Walton, C. et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler.* 26, 1816–1821 (2020).
7. Alroughani, R. & Boyko, A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* 18, 27 (2018).
8. Rodgers, M. M. et al. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *J. Rehabil. Res. Dev.* 36, 183–188 (1999).
9. Thompson, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162–173 (2018).
10. Brodin, P. et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 160, 37–47 (2015).
11. Soldan, S. S. & Jacobson, S. in *Neurotropic Viral Infections* (ed. Reiss, C.) 175–220 (Springer, 2016).
12. Ruprecht, K. The role of Epstein-Barr virus in the etiology of multiple sclerosis: a current review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 16, 1143–1157 (2020).
13. Lanz, T. V. et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 603, 321–327 (2022).
14. Bjornevik, K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375, 296–301 (2022).



15. Bar-Or, A., Banwell, B., Berger, J. R. & Lieberman, P. M. Guilty by association: Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Nat. Med.* 28, 904–906 (2022).
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513, 202–209 (2014).
17. Kanda, T., Yajima, M. & Ikuta, K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci.* 110, 1132–1139 (2019).
18. Thorley-Lawson, D. A. EBV persistence—introducing the virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 390, 151–209 (2015).
19. Balfour, H. H. Jr. et al. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J. Infect. Dis.* 208, 1286–1293 (2013).
20. Chandran, B. & Hutt-Fletcher, L. in *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunophylaxis* (eds Arvin, A. et al.) (Cambridge Univ. Press, 2007).
21. Thorley-Lawson, D. A. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 1, 75–82 (2001).
22. Thompson, M. P. & Kurzrock, R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin. Cancer Res.* 10, 803–821 (2004).
23. Hassani, A., Corboy, J. R., Al-Salam, S. & Khan, G. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS ONE* 13, e0192109 (2018).
24. Gianella, S. et al. Effect of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus replication on intestinal mucosal gene expression and microbiome composition of HIV-infected and uninfected individuals. *AIDS* 31, 2059–2067 (2017).
25. Speck, P., Haan, K. M. & Longnecker, R. Epstein-Barr virus entry into cells. *Virology* 277, 1–5 (2000).
26. Xiao, J., Palefsky, J. M., Herrera, R. & Tugizov, S. M. Characterization of the Epstein-Barr virus glycoprotein BMRF-2. *Virology* 359, 382–396 (2007).
27. Xiao, J., Palefsky, J. M., Herrera, R., Berline, J. & Tugizov, S. M. EBV BMRF-2 facilitates cell-to-cell spread of virus within polarized oral epithelial cells. *Virology* 388, 335–343 (2009).
28. Zhang, H. et al. Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nat. Microbiol.* 3, 1–8 (2018).



29. Stubbins, R. J. et al. Epstein-Barr virus associated smooth muscle tumors in solid organ transplant recipients: incidence over 31 years at a single institution and review of the literature. *Transpl. Infect. Dis.* 21, e13010 (2019).
30. Kimura, H. & Cohen, J. I. Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front. Immunol.* 8, 1867 (2017).
31. Stys PK, Tsutsui S. Recent advances in understanding multiple sclerosis. *F1000Res* (2019) 8:F1000 Faculty Rev-2100.
32. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* (2017) 13:25–36.
33. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses* (2020) 12:E643.
34. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models* (2020).
35. Chan VS. Epigenetics in Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol* (2020) 1253:309–74.
36. De Silvestri A, Capittini C, Mallucci G, Bergamaschi R, Rebuffi C, Pasi A, et al. The Involvement of HLA Class II Alleles in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Dis Markers* (2019) 2019:1409069.
37. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* (2019) 26:27–44.
38. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* (2018) 4:43.
39. Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *Adv Pediatr* (2019) 66:209–29.
40. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet* (2015) 47:1107–13.
41. Lysandropoulos AP, Mavroudakakis N, Pandolfo M, El Hafsi K, van Hecke W, Maertens A, et al. HLA genotype as a marker of multiple sclerosis prognosis: A pilot study. *J Neurol Sci* (2017) 375:348–54.
42. Goodin DS, Khankhanian P, Gourraud PA, Vince N. Highly conserved extended haplotypes of the major histocompatibility complex and their relationship to multiple sclerosis susceptibility. *PloS One* (2018) 13:e0190043.



43. Parnell GP, Booth DR. The Multiple Sclerosis (MS) Genetic Risk Factors Indicate both Acquired and Innate Immune Cell Subsets Contribute to MS Pathogenesis and Identify Novel Therapeutic Opportunities. *Front Immunol* (2017) 8:425:425.
44. Fogdell-Hahn A, Ligers A, Grønning M, Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis: a modifying influence of HLA class I genes in an HLA class II associated autoimmune disease. *Tissue Antigens* (2000) 55:140–8.
45. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* (2011) 476:214–9.
46. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* (2017) 14:35–45.
47. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol* (2020) 11:781.
48. Rodney C, Rodney S, Millis RM. Vitamin D and Demyelinating Diseases: Neuromyelitis Optica (NMO) and Multiple Sclerosis (MS). *Autoimmune Dis* (2020) 2020:8718736.
49. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* (2016) 22:1021–6.
50. Arneth B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med* (2020) 133:783–8.
51. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* (2017) 17:207–16.
52. Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Eilers E, et al. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. *Cell* (2020) 180:1067–80.e16.
53. Brown J, Quattrochi B, Everett C, Hong BY, Cervantes J. Gut commensals, dysbiosis, and immune response imbalance in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* (2020) 1352458520928301.
54. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, Bernstein CN, Van Domselaar G, Graham M, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* (2020) 37:101427.



55. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler* (2016) 22:878–83.
56. Rasul T, Frederiksen JL. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. *J Neurol* (2018) 265:2755–63.
57. Novo AM, Batista S. Multiple Sclerosis: Implications of Obesity in Neuroinflammation. *Adv Neurobiol* (2017) 19:191–210.
58. Hayes CE, Ntambi JM. Multiple Sclerosis: Lipids, Lymphocytes, and Vitamin D. *Immunometabolism* (2020) 2:e200019.
59. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends Mol Med* (2020) 26:296–310.
60. Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regener Res* (2019) 14:373–86.
61. Ahmed SI, Aziz K, Gul A, Samar SS, Bareeqa SB. Risk of Multiple Sclerosis in Epstein-Barr Virus Infection. *Cureus* (2019) 11:e5699.
62. Virtanen, J. O., Wohler, J., Fenton, K., Reich, D. S. & Jacobson, S. Oligoclonal bands in multiple sclerosis reactive against two herpesviruses and association with magnetic resonance imaging findings. *Mult. Scler.* 20, 27–34 (2014).
63. Franciotta, D. et al. Cerebrospinal BAFF and Epstein-Barr virus-specific oligoclonal bands in multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating neurological diseases. *J. Neuroimmunol.* 230, 160–163 (2011).
64. Wang, Z. 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.* 16, 567–580 (2021).
65. van Nierop, G. P., Mautner, J., Mitterreiter, J. G., Hintzen, R. Q. & Verjans, G. M. Intrathecal CD8 T-cells of multiple sclerosis patients recognize lytic Epstein-Barr virus proteins. *Mult. Scler.* 22, 279–291 (2016).
66. Chabas, D. et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 294, 1731–1735 (2001).



67. Cencioni, M. T., Mattosio, M., Magliozzi, R., Bar-Or, A. & Muraro, P. A. B cells in multiple sclerosis - from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat. Rev. Neurol.* 17, 399–414 (2021).
68. Lisak, R. P. et al. B cells from patients with multiple sclerosis induce cell death via apoptosis in neurons in vitro. *J. Neuroimmunol.* 309, 88–99 (2017).
69. Li, R. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci. Transl. Med.* 7, 310ra166 (2015).
70. Lucchinetti, C. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 47, 707–717 (2000).
71. Lassmann, H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* (2018).
72. Barnett, M. H. & Prineas, J. W. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann. Neurol.* 55, 458–468 (2004).
73. Cagol, A. et al. Association of brain atrophy with disease progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1025> (2022).
74. Salou, M., Nicol, B., Garcia, A. & Laplaud, D. A. Involvement of CD8⁺ T cells in multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 6, 604 (2015).
75. Salou, M. et al. Expanded CD8 T-cell sharing between periphery and CNS in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2, 609–622 (2015).
76. Sollid, L. M. Epstein-Barr virus as a driver of multiple sclerosis. *Sci. Immunol.* 7, eabo7799 (2022).
77. Wucherpfennig, K. W. & Strominger, J. L. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 80, 695–705 (1995).
78. Lunemann, J. D. et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J. Exp. Med.* 205, 1763–1773 (2008).
79. Tengvall, K. et al. Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 116, 16955–16960 (2019).



80. van Sechel, A. C. et al. EBV-induced expression and HLA-DR-restricted presentation by human B cells of alpha B-crystallin, a candidate autoantigen in multiple sclerosis. *J. Immunol.* 162, 129–135 (1999).
81. Jelcic, I. et al. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4(+) T cells in multiple sclerosis. *Cell* 175, 85–100 e123 (2018).
82. Nociti, V. et al. Epstein-Barr virus antibodies in serum and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 225, 149–152 (2010).
83. Ascherio, A., Munger, K. L. & Lunemann, J. D. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 8, 602–612 (2012).
84. Hedström, A. K. et al. High levels of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1-specific antibodies and infectious mononucleosis act both independently and synergistically to increase multiple sclerosis risk. *Front. Neurol.* 10, 1368 (2019).
85. van Noort, J. M., Bajramovic, J. J., Plomp, A. C. & van Stipdonk, M. J. Mistaken self, a novel model that links microbial infections with myelin-directed autoimmunity in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 105, 46–57 (2000).
86. Hecker, M. et al. High-density peptide microarray analysis of IgG autoantibody reactivities in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mol. Cell Proteom.* 15, 1360–1380 (2016).
87. Melchers, F. & Rolink, A. R. B cell tolerance—how to make it and how to break it. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 305, 1–23 (2006).
88. Sommermann, T. et al. Functional interplay of Epstein-Barr virus oncoproteins in a mouse model of B cell lymphomagenesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 14421–14432 (2020).
89. Laurence, M. & Benito-Leon, J. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: updating Pender's hypothesis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 16, 8–14 (2017).
90. Veroni, C., Serafini, B., Rosicarelli, B., Fagnani, C. & Aloisi, F. Transcriptional profile and Epstein-Barr virus infection status of laser-cut immune infiltrates from the brain of patients with progressive multiple sclerosis. *J. Neuroinflamm.* 15, 18 (2018).
91. Moreno, M. A. et al. Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 5, e466 (2018).



92. Serafini, B., Rosicarelli, B., Veroni, C., Mazzola, G. A. & Aloisi, F. Epstein-Barr virus-specific CD8 T cells selectively infiltrate the brain in multiple sclerosis and interact locally with virus-infected cells: clue for a virus-driven immunopathological mechanism. *J. Virol.* (2019).
93. Recher, M. et al. Extralymphatic virus sanctuaries as a consequence of potent T-cell activation. *Nat. Med.* 13, 1316–1323 (2007).
94. Hochberg, D. et al. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J. Virol.* 78, 5194–5204 (2004).
95. Veroni, C. et al. Immune and Epstein-Barr virus gene expression in cerebrospinal fluid and peripheral blood mononuclear cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neuroinflamm.* 12, 132 (2015).
96. Kiriya, T., Kataoka, H., Kasai, T., Nonomura, A. & Ueno, S. Negative association of Epstein-Barr virus or herpes simplex virus-1 with tumefactive central nervous system inflammatory demyelinating disease. *J. Neurovirol.* 16, 466–471 (2010).
97. Sargsyan, S. A. et al. Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 74, 1127–1135 (2010).
98. Willis, S. N. et al. Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain* 132, 3318–3328 (2009).
99. Peferoen, L. A. et al. Epstein Barr virus is not a characteristic feature in the central nervous system in established multiple sclerosis. *Brain* 133, e137 (2010).
100. Torkildsen, O. et al. Upregulation of immunoglobulin-related genes in cortical sections from multiple sclerosis patients. *Brain Pathol.* 20, 720–729 (2010).
101. Burnham, J. A., Wright, R. R., Dreisbach, J. & Murray, R. S. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions. *Neurology* 41, 1349–1354 (1991).
102. Baker, D., Marta, M., Pryce, G., Giovannoni, G. & Schmierer, K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine* 16, 41–50 (2017).
103. Ceronie, B. et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J. Neurol.* 265, 1199–1209 (2018).
104. Hauser, S. L. et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 358, 676–688 (2008).



105. Kappos, L. et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 378, 1779–1787 (2011).
106. Segal, B. M. et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 7, 796–804 (2008).
107. Kappos, L. et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 13, 353–363 (2014).
108. Bilger, A. et al. Leflunomide/teriflunomide inhibit Epstein-Barr virus (EBV)- induced lymphoproliferative disease and lytic viral replication. *Oncotarget* 8, 44266–44280 (2017).