

La viruela símica aspectos relacionados a la fisiopatología, genoma, patogénesis, transmisión, replicación e inmunología

Aspects Related to pathophysiology, Genome, Pathogenesis, Transmission, Replication and Immunology of Monkeypox

Javier Santiago Álvarez-Guachichulca^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1462-8144>

Damary Silvana Jaramillo-Aguilar¹ <https://orcid.org/0000-0002-8676-2473>

¹Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

* Autor para la correspondencia: javiersantiagoalvarezg@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La viruela símica es una enfermedad zoonótica identificada por primera vez en 1958. El virus es un miembro del género *Orthopoxvirus*, de la familia *Poxviridae*. Infecta a una amplia variedad de mamíferos y se desconoce su reservorio natural.

Objetivos: Describir los aspectos importantes relacionados a la fisiopatología, genoma, patogénesis, transmisión, replicación e inmunología de la viruela símica.

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos originales, reportes de casos, revisiones bibliográficas y sistemáticas en el Portal Regional de la BVS, PubMed, Science, Nature y Lancet. Se consultaron los informes de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud sobre la viruela símica.

Resultados: La propagación del virus de la viruela símica puede ocurrir a través del contacto cercano con lesiones, fluidos corporales, gotitas respiratorias y objetos contaminados. Una vez dentro del organismo, el virus infecta mucosas, células epiteliales y células inmunitarias de los tejidos adyacentes. El virus se replica y disemina rápidamente a través del sistema hemático y linfático. Las células T desempeñan un papel importante en la regulación de la respuesta inmunitaria contra el virus. Sin embargo, los *Orthopoxvirus* han desarrollado varios mecanismos para la evasión de la respuesta inmunitaria.

Conclusiones: Los aspectos importantes descritos que se tuvieron en cuenta acerca de la transmisión de la viruela símica han tenido cambio significativo con el tiempo. El brote mundial de viruela símica de 2022 presentó una cadena de transmisión principalmente entre humanos asociada al contacto sexual.

Palabras clave: viruela del mono; patogénesis; genoma; transmisión; inmunidad.

ABSTRACT

Introduction: Monkeypox is a zoonotic disease that was first identified in 1958. The virus is a member of *Orthopoxvirus* genus, of *Poxviridae* family. It infects wide variety of mammals and its natural reservoir is unknown.

Objectives: To describe the important aspects related to pathophysiology, genome, pathogenesis, transmission, replication and immunology of monkeypox.

Methods: A search of original articles, case reports, bibliographic and systematic reviews was carried out in VHL Regional Portal, PubMed, Science, Nature and Lancet. Reports from the World Health Organization and the Pan American Health Organization on monkeypox were consulted.

Results: Spread of monkeypox virus can occur through close contact with lesions, body fluids, respiratory droplets, and contaminated objects. Once inside the body, the virus infects mucous membranes, epithelial cells and immune cells of adjacent tissues. The virus replicates and spreads rapidly through the blood and lymphatic system. T cells play an important role in regulating the immune response against the virus. However, *Orthopoxviruses* have developed several mechanisms to evade the immune response.

Conclusions: The important aspects described, taken into account about monkeypox transmission, have significantly changed over time. 2022 global monkeypox outbreak presented a chain of transmission primarily among humans associated with sexual contact.

Keywords: monkeypox; pathogenesis; genome; transmission; immunity.

Recibido: 23/01/2023

Aceptado: 03/10/2023

Introducción

La viruela del mono es una enfermedad zoonótica emergente, reconocida como la infección por *Orthopoxvirus* la más importante en humanos posterior a la erradicación de la viruela.⁽¹⁾ El virus de la viruela símica (VVS) se identificó por primera vez en colonias de monos en Copenhague, Dinamarca, en 1958.⁽²⁾ Este virus es un miembro del género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae*.⁽³⁾

El VVS infecta a una amplia variedad de especies de mamíferos, pero se desconoce su reservorio natural.⁽⁴⁾ En mayo de 2022, varios países donde el VVS no es endémico notificaron nuevos casos, donde se incluyeron algunos países de las Américas. El 23 de julio de 2022, el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote multinacional de viruela símica como una emergencia de salud pública de importancia internacional.⁽⁵⁾

En el informe del 21 de septiembre de 2022 de la OMS se notificaron 8757 nuevos casos (un aumento del 16,5 % del total de casos) y cinco nuevas muertes asociadas al VVS. El 13 de septiembre de 2022, la región de las Américas publicó una declaración de riesgo, clasificando el riesgo global en la región como alto.⁽⁶⁾

El VVS representa un problema actual en salud pública, por lo que la información disponible al respecto es de gran valor.

El objetivo de esta revisión es describir aspectos importantes relacionados a la fisiopatología de la viruela símica.

Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos originales, reportes de casos, revisiones bibliográficas y sistemáticas publicados en el Portal Regional de la BVS, PubMed, *Science*, *Nature* y *The Lancet*. Además, se consultaron las páginas e informes de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre la viruela símica. Se usaron solamente artículos en inglés y español.

Se filtró la búsqueda para obtener únicamente los artículos publicados dentro de los últimos 5 años. Como términos de búsqueda se usaron las palabras: “viruela símica”, fisiopatología, genoma, patogénesis, transmisión, replicación e inmunología. La investigación arrojó un total de 150 artículos. De estos, se seleccionaron aquellos artículos con mayor sustento científico, por su título, resumen y tipo de estudio. Se excluyeron los artículos duplicados, artículos con resultados poco claros y artículos con temáticas irrelevantes para los objetivos de esta revisión. Como resultado de la selección se decidió usar únicamente los 62 artículos que constan en las referencias de esta revisión.

Resultados

De acuerdo con la nomenclatura propuesta por *Happi* y otros⁽⁷⁾ el VVS se divide en 3 clados, en orden de detección: clado I, clado IIa y clado IIb. Estos clados incluyen genomas virales de África Occidental, África Central y eventos indirectos localizados en países del norte global y de hospederos humanos y no humanos.

El clado I corresponde al anterior “Clado de la cuenca del Congo”, mientras que los clados IIa y IIb corresponden al anterior “Clado de África Occidental”. El virus del brote de 2022 pertenece a los clados IIa y IIb. Todas las cepas de VVS del brote secuenciadas hasta ahora se agrupan estrechamente, lo que sugiere que el brote en curso tiene un solo origen.

El grupo de brotes del año 2022, forma una rama divergente descendiente de una rama de virus asociado con la exportación de VVS en 2018 y 2019 desde Nigeria al Reino Unido, Israel y Singapur, tuvieron una vinculación genética a un gran brote que ocurrió en Nigeria.⁽⁸⁾ Dados estos hallazgos, es probable que la aparición del brote de 2022 se debió a las importaciones del VVS de un país endémico y podría representar la circulación continua o la evolución del virus que causó el brote de Nigeria de 2017-2018.⁽⁹⁾

El VVS es un virus de ADN de doble cadena, similar en estructura a otros *Orthopoxvirus*, entre estos: virus de la viruela humana, virus vaccinia y virus de la viruela bovina. Al igual que otros miembros de la familia *Poxviridae*, el VVS tiene una estructura ovalada similar a un ladrillo que mide entre 200 y 250 nm.

El genoma del VVS consta de 190 marcos de lecturas abiertos en gran parte no superpuestos de aproximadamente 60 residuos de aminoácidos. Además, la parte central del genoma consta de genes altamente conservados, observados entre varios miembros del género *Orthopoxvirus*.⁽¹⁰⁾

Exclusivamente en el VVS las longitudes de su genoma del lado derecho contienen duplicaciones de los cuatro marcos de lectura abiertos terminales izquierdos como parte de la repetición invertida terminal. Estas regiones terminales exhiben variaciones considerables como resultado de truncamientos y deleciones. Hay una superposición aproximada del 84,6 %

de las secuencias de nucleótidos del genoma entre el VVS y el virus de la viruela humana.⁽¹¹⁾ Se destaca que en el VVS de 2022 a comparación de la secuencia de referencia (MPXV-UK_P2, 2018; número de acceso de GenBank MT903344.1),⁽¹²⁾ se produjeron tres cambios de aminoácidos en la glicoproteína de superficie inmunogénica B21 y presenta un fuerte sesgo mutacional.⁽⁹⁾

Transmisión y replicación

La manipulación de algunos tipos de mamíferos infectados, parece ser la fuente más común de transmisión zoonótica del VVS y la propagación de persona a persona puede ocurrir a través del contacto cercano con lesiones, fluidos corporales, gotitas respiratorias y objetos contaminados.⁽¹³⁾

Un aspecto importante a tener en cuenta es que a diferencia de otros *Orthopoxvirus* y de brotes anteriores, el brote de 2022 se ha caracterizado por la transmisión asociada al contacto sexual. Se han documentado varios casos de infección del VVS con manifestaciones anogenitales, donde se considera como grupos de alto riesgo a los hombres que mantienen prácticas sexuales con hombres.⁽¹⁴⁾

Estudios realizados con macacos expuestos al VVS en aerosol mostraron que el patógeno infecta inicialmente las células epiteliales de las vías respiratorias inferiores y se propaga a los ganglios linfáticos, seguido de una diseminación sistémica a través de las células monocíticas. Las lesiones pueden formarse posteriormente en los ganglios linfáticos, el timo, el bazo, la piel, la mucosa oral, el tracto gastrointestinal y el sistema reproductivo.⁽¹⁵⁾ Los estudios in vitro sugieren que el VVS puede infectar a la mayoría de las células de los mamíferos.^(16,17)

Replicación

La unión del VVS probablemente está mediada por proteínas externas del virión y glucosaminoglicanos celulares en la superficie de la célula diana o por componentes de la matriz extracelular.

Después de la unión, el virus ingresa a la célula hospedera por vía endosomal de pH bajo o por fusión directa con la membrana plasmática a pH neutro, lo que libera el genoma viral en el citoplasma.⁽¹⁸⁾ Posterior a la entrada, la transcripción viral es iniciada por la ARN polimerasa dependiente de ADN de múltiples subunidades codificada por el virus, seguida de la traducción de proteínas tempranas, intermedias y tardías en los ribosomas del hospedero.⁽¹⁹⁾

La síntesis del ADN de los *Orthopoxvirus* se produce en estructuras citoplásmicas que pasan gradualmente de estructuras compactas que contienen ADN a estructuras en forma de media luna donde se produce el ensamblaje del virión.^(20,21) La mayoría de los viriones maduros permanecen dentro de la célula, pero algunos se transportan a través de microtúbulos y pueden iniciar la polimerización de actina, que impulsa la partícula en una cola de actina hacia una célula adyacente, o salir de la célula por fusión con la membrana citoplasmática y convertirse en virus con envoltura extracelular.⁽²¹⁾

Patogénesis

El resultado clínico de la infección por VVS depende de la vía de entrada utilizada por el virus para desencadenar la infección primaria, por ejemplo: respiratoria, orofaríngea, cutánea.⁽²²⁾ Una vez dentro del organismo, el virus infecta las mucosas y las células epiteliales. A continuación, el virus se propaga e infecta a las células inmunitarias de los

tejidos adyacentes. Esta primera etapa es asintomática, no contagiosa, dura entre 5 a 21 días y se conoce como viremia primaria.⁽²³⁾

Posteriormente, las células presentadoras de antígenos infectadas se desplazan y tiene lugar la infección de los ganglios linfáticos de drenaje más cercanos por ejemplo: amígdalas, ganglios cervicales, mediastínicos, inguinales. Los linfocitos asesinos naturales (NK, por sus siglas en inglés), en su intento por contrarrestar la infección, proliferan y forman un cúmulo de células, produce una inflamación de los ganglios linfáticos. Mientras tanto, el virus se replica y se disemina rápidamente a través del sistema hemático y linfático.

Los principales sitios de infección son el bazo y el hígado.⁽²⁴⁾ Además, a diferencia de otros *Orthopoxvirus* el VVS puede infectar órganos como los testículos, ovarios y recto, estos actúan como sitios de reservorio.⁽²⁵⁾ Se ha identificado el ADN del virus en muestras de semen, saliva y heces, esto refuerza la evidencia sobre la transmisión sexual del virus de 2022.

Sin embargo, la evidencia actual aún no es contundente para considerar a la infección por VVS como una enfermedad de transmisión sexual.⁽²⁶⁾ Esta etapa se denomina viremia secundaria o fase prodrómica que incluye síntomas como fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea, fatiga y confusión.^(27,28)

Posteriormente, la infección puede comprometer los pulmones, los riñones, el intestino, la piel y los ojos.^(24,27) A nivel de la piel se pueden encontrar pústulas, costras y úlceras en las mucosas.⁽²⁹⁾ La zona perianal, genital, oral, tronco y extremidades son las localizaciones más frecuentes de estas lesiones.⁽¹⁴⁾ En esta fase, el individuo es considerado muy infeccioso, puede durar de 14 a 30 días y culmina con la formación y caída de las costras.^(30,31,32)

Respuesta inmunitaria

Respuesta innata

Las células que forman parte de la primera línea de defensa del organismo tiene una función clave en la respuesta a la infección por VVS.⁽³³⁾ La activación de estas células restringe y ralentiza la propagación local del virus. Sin embargo, su reclutamiento puede tardar varias horas o incluso días. De esta forma, el virus se disemina rápidamente a través del sistema linfático. Las partículas virales llegan al seno subcapsular de los ganglios linfáticos de drenaje, donde son captadas por macrófagos especializados.⁽³⁴⁾ Posteriormente, a nivel del seno medular las partículas virales infectan a los macrófagos menos especializados. Durante este proceso los linfocitos NK ejercen un rol protector donde aumenta su concentración de forma significativa a nivel de los ganglios linfáticos de drenaje y la sangre periférica. No obstante, pierden su capacidad de degranulación, secreción de interferón (IFN) gama y factor de necrosis tumoral (TNF).⁽³⁵⁾

El virus se propaga a través de la vía hemática y linfática. Se ha observado que el VVS tiene tropismo por los macrófagos de la zona medular de órganos altamente vascularizados por ejemplo: bazo, hígado y riñón.^(24,36) La infección de estas poblaciones celulares es importante para la síntesis de IFN-1, interleucina (IL) 1^(37,38) y la activación de las células T.⁽³⁹⁾ En consecuencia, la respuesta inmune adaptativa sistémica se ve comprometida.⁽⁴⁰⁾ A este nivel los macrófagos absorben a los virus para prevenir la infección generalizada. Sin embargo, ello no es suficiente, como se verá más adelante en la sección de “Evasión de la respuesta inmunitaria”.

También se ha estudiado ampliamente que los *Orthopoxvirus* codifican un homólogo de la proteína de control del complemento (PCC), también denominada enzima inhibidora del complemento de la viruela del mono.⁽⁴¹⁾ Esta es una proteína inmunomoduladora, codificada por el gen D14L, que inhibe el sistema del complemento a través de proteínas de unión.⁽⁴²⁾ Es así que, la PCC actúa como cofactor en la escisión de las moléculas C3b y C4b, acelera la descomposición de las convertasas y protege a los *Orthopoxvirus* contra la neutralización mediada por el sistema del complemento.^(41,42) En el caso del VVS, el homólogo de la PCC está truncado, pero conserva cierta actividad inhibidora sobre el sistema del complemento.⁽⁴³⁾ Como es conocido, la activación del sistema del complemento marca el inicio de la respuesta inflamatoria, pero su inhibición impide el reclutamiento de las células proinflamatorias y retrasa la respuesta inmunitaria innata del hospedero, dando paso a la diseminación sistémica del virus. Se ha planteado que puede tener efecto sobre la respuesta adaptativa, aunque la presencia o ausencia de la PCC no influye en el potencial de transmisión y diseminación del virus.^(42,44)

Respuesta adaptativa

Las células T tienen una función importante en la regulación de la respuesta inmunitaria contra el VVS. Las células T citotóxicas y los linfocitos TCD8 eliminan a los macrófagos y monocitos infectados, evita así la propagación del virus. Pese a que los *Orthopoxvirus*, incluyendo el VVS, evaden el reconocimiento de las células T, otros mecanismos inmunitarios permiten su activación.

La proliferación de las células T desencadena la síntesis de una serie de citocinas como las interleucinas por ejemplo: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF e interferones.⁽⁴⁵⁾ Las concentraciones elevadas de estas citocinas persisten durante la infección activa y durante el período de convalecencia.

Conforme transcurre la infección los linfocitos TCD4 activados y las células TCD8 senescentes alcanzan concentraciones muy elevadas en comparación con otras células.⁽⁴⁶⁾ Los linfocitos TCD8 y TCD4 actúan como células efectoras de memoria.⁽⁴⁵⁾ Los primeros expresan marcadores como el CD45RA, CD57 (senescencia) y PD1 (activación).⁽⁴⁶⁾ Mientras que las células TCD4 actúan como estímulo para la memoria prolongada de las células B. Por último, las concentraciones séricas bajas de linfocitos T están asociadas a infecciones más leves y viceversa.

Evasión inmunitaria

Los *Orthopoxvirus* han desarrollado un arsenal de mecanismos para la evasión de la respuesta inmunitaria. Se describen cuatro de estos mecanismos:

- Primero, los *Orthopoxvirus* producen una serie de proteínas que bloquean los procesos de señalización celular, la activación de los factores de transcripción inmunitaria y los factores reguladores de los interferones.⁽⁴⁷⁾ Estas proteínas son similares entre los miembros de la familia de los *Orthopoxvirus*.

En el caso del VVS, la proteína F3, un homólogo de la proteína E3 del virus vaccinia, que inhibe la respuesta inmunitaria del hospedero; bloquea de forma sostenida la activación del NF- κ B y del IFN3. Sin embargo, la proteína F3 tiene un truncamiento de 37 aminoácidos en el extremo amino a diferencia de la proteína E3,⁽⁴⁸⁾ lo que

sugiere que el VVS ha evolucionado de forma que ha codificado proteínas aún no descubiertas.

No obstante, el IFN α controla la expresión de las moléculas antivirales importantes por ejemplo: IFN α e IFN β y la proteína B16 del VVS inhibe la señalización del IFN β .^(49,50) Además, el NF- κ B induce la expresión de citocinas proinflamatorias e inicia la respuesta antiviral consecuente.

La activación de NF- κ B está controlada por proteínas de la familia I κ B, que contienen repeticiones de anquirina en su estructura. El VVS codifica ocho genes similares a la anquirina (J3L, D1L, D7L, D9L, O1L, C1L, B5R, B17R, N4R y J1R), los mismos que compiten con la I κ B α por la fosforilación de la I κ B α quinasa, que impide así la activación de NF- κ B.⁽⁵¹⁾

- Segundo, los *Orthopoxvirus* interfieren y regulan la vía apoptótica intrínseca mediante la codificación de proteínas similares a las del linfoma de células B2 (52). Los *Orthopoxvirus* sintetizan inhibidores de la serina proteasa, como el SPI-2 en el virus vaccinia y el CrmA en el caso del virus de la viruela bovina.^(53,54) El gen B12R del VVS codifica un gen homólogo del SPI-2.⁽⁵¹⁾ También, los *Orthopoxvirus* sintetizan y secretan genes homólogos del TNF por ejemplo: CrmB, CrmC, CrmD, CrmE y vCD30) que compiten por la unión del TNF.⁽⁵⁵⁾ El VVS solo codifica CrmB, que se une al TNF y al TNF β .⁽⁵⁶⁾ De esta forma, el VVS interfiere en la respuesta inflamatoria del hospedero y la vía apoptótica.
- Tercero, los *Orthopoxvirus* evaden la respuesta inmunitaria del hospedero mediante la secreción de proteínas que antagonizan las funciones del sistema del complemento, IFN γ (42,57), quimiocinas e IL-1 β .^(58,53)
- Por último, los *Orthopoxvirus* evaden la citotoxicidad mediada por los linfocitos NK y las células T.⁽⁴⁵⁾ El gen N3R del VVS codifica una proteína similar al complejo de histocompatibilidad tipo I (MHC-I), que se une al receptor activador de células NK grupo 2 (NKG2D).⁽⁵⁹⁾ Este fenómeno impide que los linfocitos NK dependientes de NKG2D lisen a las células que no expresan MHC-I y reduce el reconocimiento de las células infectadas por los linfocitos T.⁽⁶⁰⁾ Además, los *Orthopoxvirus* modulan la respuesta de los linfocitos NK y las células T de forma paracrina, mediante la síntesis y secreción de proteínas de unión específicas por ejemplo: la IL-18.⁽⁶¹⁾ También, el VVS induce un estado de falta de respuesta de las células T a través de mecanismos independientes del complejo mayor de histocompatibilidad.^(45,62)

Se concluye que a raíz de la reciente pandemia causada por el SARS-CoV2, ha surgido una nueva amenaza para la salud mundial, el brote de viruela símica de 2022. La viruela símica al momento es la última enfermedad en ser añadida a la lista de emergencias de salud pública de interés internacional y tiene una implicación importante en morbilidad entre la población que carece de inmunidad como resultado del cese de la vacunación contra la viruela.

El VVS se ha propagado desde los países endémicos a través de brotes esporádicos. Es importante saber que el modo de transmisión de la viruela símica ha experimentado un cambio significativo con el tiempo. Los primeros informes describieron una propagación

principalmente zoonótica, el brote mundial de viruela símica de 2022 presenta una cadena de transmisión principalmente entre humanos asociada indiscutiblemente a contacto sexual. Además, es probable que el número de casos esté subestimado debido al acceso limitado a los diagnósticos en muchas regiones.

Por el momento, la vigilancia de la enfermedad será un factor crucial en la evaluación de riesgo del VVS y del control del brote. Se necesitan nuevos estudios para determinar si las cepas de VVS de 2022 presentan modificaciones en su transmisibilidad y patogenicidad con respecto a los aislamientos anteriores. Si bien la evidencia muestra que las vacunas contra la viruela humana protegen eficazmente contra el VVS, la escala del brote en la actualidad no justifica la vacunación masiva. No obstante, ofrecer la vacuna a ciertos grupos, como personal de atención médica y contactos cercanos de pacientes con VVS es una estrategia prometedora para contener el brote.

Referencias bibliográficas

1. Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front Public Health*. 2018;6:241. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00241>.
2. Chakraborty C, Bhattacharya M, Sharma AR, Dhama K. Evolution, epidemiology, geographical distribution, and mutational landscape of newly emerging monkeypox virus. *Geroscience*. 2022;44(6):2895-911. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00659-4>.
3. Patrono LV, Pléh K, Samuni L, Ulrich M, Röthmeier C, Sachse A, *et al*. Monkeypox virus emergence in wild chimpanzees reveals distinct clinical outcomes and viral diversity. *Nat Microbiol*. 2020;5(7):955-65. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0706-0>.
4. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, *et al*. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1027-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>.
5. Viruela Símica - OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. [acceso 27/09/2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/viruela-simica>.
6. Multi-country outbreak of monkeypox, External situation report #6 - 21 September 2022. World Health Organization. [acceso 27/09/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--6--21-september-2022>.
7. Happi C, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, *et al*. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus – Monkeypox. *Virological*. 2022 [acceso 27/09/2022]. Disponible en: <https://virological.org/t/urgent-need-for-a-non-discriminatory-and-non-stigmatizing-nomenclature-for-monkeypox-virus/853>
8. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, *et al*. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):872-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30294-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30294-4).
9. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, *et al*. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of

- monkeypox virus. *Nat Med.* 2022;28(8):1569-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01907-y>.
10. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Babkin IV, Safronov PF, Ryazankina OI, Petrov NA, *et al.* Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett.* 2001;509(1):66-70. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)03144-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)03144-1).
11. Rajsri KS, Rao M. A Review of Monkeypox: The New Global Health Emergency. *Venereology.* 2022;1(2):199-211. DOI: <https://doi.org/10.3390/venereology1020014>.
12. Monkeypox virus isolate VVS-UK_P2, complete genome. 2020 [acceso 27/09/2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MT903344.1>.
13. Multi-country monkeypox outbreak: situation updates. World Health Organization. [acceso 27/09/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>.
14. León-Figueroa DA, Bonilla-Aldana DK, Pachar M, Romaní L, Saldaña-Cumpa HM, Anchay-Zuloeta C, *et al.* The never-ending global emergence of viral zoonoses after COVID-19? The rising concern of monkeypox in Europe, North America and beyond. *Travel Med Infect Dis.* 2022;49:102362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102362>.
15. Zaucha GM, Jahrling PB, Geisbert TW, Swearingen JR, Hensley L. The Pathology of Experimental Aerosolized Monkeypox Virus Infection in Cynomolgus Monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab Invest.* 2001;81(12):1581-600. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780373>.
16. Marennikova SS, Šeluhina EM, Mal'ceva NN, Čimiškjan KL, Macevič GR. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man. *Bull World Health Organ.* 1972 [acceso 27/09/2022];46(5):599-611. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4340219/>
17. McFadden G. Poxvirus tropism. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(3):201-13. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1099>.
18. Moss B. Membrane fusion during poxvirus entry. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;60:89-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.07.015>.
19. Challberg MD, Englund PT. Purification and properties of the deoxyribonucleic acid polymerase induced by vaccinia virus. *J Biol Chem.* 1979;254(16):7812-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)36019-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)36019-8).
20. Erez N, Achdout H, Milrot E, Schwartz Y, Wiener-Well Y, Paran N, *et al.* Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):980-3. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2505.190076>.
21. Smith GL, Vanderplassen A, Law M. The formation and function of extracellular enveloped vaccinia virus. *J Gen Virol.* 2002;83(12):2915-31. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-83-12-2915>.
22. Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, Davidson WB, Huhn GD, Holman RC, *et al.* Clinical Manifestations of Human Monkeypox Influenced by Route of Infection. *J Infect Dis.* 2006;194(6):773-80. DOI: <https://doi.org/10.1086/505880>.
23. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, *et al.* The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010141. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>.

24. Mazurkov OY, Kabanov AS, Shishkina LN, Sergeev AA, Skarnovich MO, Bormotov NI, *et al.* New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. *J Gen Virol.* 2016;97(5):1229-39. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000422>.
25. Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, Marcos MÁ, Vilella A, Navarro M, *et al.* Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(28):2200503. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503>.
26. Guarner J, Del Río C, Malani P. Monkeypox in 2022—What Clinicians Need to Know. *JAMA.* 2022;328(2):139-40. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.10802>.
27. Thornhill J, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison L, *et al.* Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries -2022. *N Engl J Med.* 2022;387:679-91. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207323>.
28. Badenoch JB, Conti I, Rengasamy ER, Watson CJ, Butler M, Rooney AG, *et al.* Neurological and psychiatric presentations associated with human monkeypox virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine.* 2022;101644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101644>.
29. Patel A, Bilinska J, Tam J, Da Silva D, Mason C, Daunt A, *et al.* Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London Centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ.* 2022;378:e072410. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072410>.
30. Raynolds M, McCollum A, Nguete B, Shongo R, Petersen B. Improving the Care and Treatment of Monkeypox Patients in Low-Resource Settings: Applying Evidence from Contemporary Biomedical and Smallpox Biodefense Research. *Viruses.* 2022;9(12):380. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9120380>.
31. Cabanillas B, Valdelvira R, Akdis CA. Monkeypox outbreak in Europe, UK, North America, and Australia: A changing trend of a zoonotic disease. *Allergy.* 2022;77(8):2284-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15393>.
32. Ortíz-Martínez Y, Rodríguez-Morales A, Franco-Paredes C, Chastain D, Gharamti A, Vargas Barahona L, *et al.* Monkeypox – a description of the clinical progression of skin lesions: a case report from Colorado, USA. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;9:20499361221117730. DOI: <https://doi.org/10.1177/204993612211177>.
33. Paust S, Senman B, Von Andrian UH. Adaptive Immune Responses Mediated by Natural Killer Cells. *Immunol Rev.* 2010;235(1):286-96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2010.00906.x>.
34. Iannacone M, Moseman EA, Tonti E, Bosurgi L, Junt T, Henrickson SE, *et al.* Subcapsular Sinus Macrophages Prevent CNS Invasion Upon Peripheral Infection With a Neurotropic Virus. *Nature.* 2010;465(7301):1079-83. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09118>.
35. Song H, Josleyn N, Janosko K, Skinner J, Reeves RK, Cohen M, *et al.* Monkeypox Virus Infection of Rhesus Macaques Induces Massive Expansion of Natural Killer Cells but Suppresses Natural Killer Cell Functions. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e77804. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077804>.

36. Lee F, Chen JL, Lin CM, Wang FI. Presence of bluetongue virus in the marginal zone of the spleen in acute infected sheep. *Vet Microbiol.* 2011;152(1-2):96-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.04.025>.
37. Ciavarra RP, Taylor L, Greene AR, Yousefieh N, Horeth D, Van Rooijen N, *et al.* Impact of macrophage and dendritic cell subset elimination on antiviral immunity, viral clearance and production of type 1 interferon. *Virology.* 2005;342(2):177-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.07.031>.
38. Di Paolo NC, Miao EA, Iwakura Y, Kaja MK, Aderem A, Flavell RA, *et al.* Virus sensing at the Plasma Membrane Triggers Interleukin-1 α -Mediated Pro-inflammatory Macrophage Response in vivo. *Immunity.* 2009;31(1):110-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.04.015>.
39. Ciavarra RP, Buhner K, Rooijen NV, Tedeschi B. T cell priming against vesicular stomatitis virus analyzed in situ: red pulp macrophages, but neither marginal metallophilic nor marginal zone macrophages, are required for priming CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol.* 1997 [acceso 27/09/2022];158(4):1749-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9029112/>
40. Honke N, Shaabani N, Cadeddu G, Sorg UR, Zhang DE, Trilling M, *et al.* Enforced viral replication activates adaptive immunity and is essential for the control of a cytopathic virus. *Nat Immunol.* 2012;13(1):51-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2169>.
41. Estep R, Mesaoudi I, O'Connor M, Li H, Sprague J, Barron A, *et al.* Deletion of the Monkeypox Virus Inhibitor of Complement Enzymes Locus Impacts the Adaptive Immune Response to Monkeypox Virus in a Nonhuman Primate Model of Infection. *J Virol.* 2011;85(18):9527-42. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00199-11>.
42. Hudson P, Self J, Weiss S, Braden Z, Xiao Y, Girgis N, *et al.* Elucidating the Role of the Complement Control Protein in Monkeypox Pathogenicity. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35086. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035086>.
43. Chen N, Li G, Liszewski MK, Atkinson JP, Jahrling PB, Feng Z, *et al.* Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology.* 2005;340(1):46-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.05.030>.
44. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, *et al.* A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol.* 2005;86(10):2661-72. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.81215-0>.
45. Hammarlund E, Dasgupta A, Pinilla C, Norori P, Früh K, Slifka MK. Monkeypox virus evades antiviral CD4+ and CD8+ T cell responses by suppressing cognate T cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(38):14567-72. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0800589105>.
46. Agrati C, Cossarizza A, Mazzotta V, Grassi G, Casetti R, De Biasi S, *et al.* Immunological Signature in Human Cases of Monkeypox Infection in 2022 Outbreak. *SSRN. Electron J.* 2022. DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.4213365>.
47. Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):240-73. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>.

48. Arndt WD, Cotsmire S, Trainor K, Harrington H, Hauns K, Kibler KV, *et al.* Evasion of the Innate Immune Type I Interferon System by Monkeypox Virus. *J Virol.* 2015;89(20):10489-99. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00304-15>.
50. Fernández de Marco M, Alejo A, Hudson P, Damon IK, Alcamí A. The highly virulent variola and monkeypox viruses express secreted inhibitors of type I interferon. *FASEB J.* 2010;24(5):1479-88. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.09-144733>.
51. Johnston SC, Lin KL, Connor JH, Ruthel G, Goff A, Hensley LE. In vitro inhibition of monkeypox virus production and spread by Interferon- β . *Virology.* 2012;9:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-5>.
52. Shchelkunov SN. *Orthopoxvirus* Genes That Mediate Disease Virulence and Host Tropism. *Adv Virol.* 2012;2012:524743. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/524743>.
53. Suraweera CD, Hinds MG, Kvensakul M. Poxviral Strategies to Overcome Host Cell Apoptosis. *Pathogens.* 2020;10(1):6. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10010006>.
54. Komiyama T, Ray CA, Pickup DJ, Howard AD, Thornberry NA, Peterson EP, *et al.* Inhibition of interleukin-1 beta converting enzyme by the cowpox virus serpin CrmA. An example of cross-class inhibition. *J Biol Chem.* 1994;269(30):19331-7. DOI: 10.1016/S0021-9258(17)32171-3.
55. Veyer DL, Maluquer de Motes C, Sumner RP, Ludwig L, Johnson BF, Smith GL. Analysis of the anti-apoptotic activity of four vaccinia virus proteins demonstrates that B13 is the most potent inhibitor in isolation and during viral infection. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 12):2757-68. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.068833-0>.
56. Álvarez-de Miranda FJ, Alonso-Sánchez I, Alcamí A, Hernández B. TNF Decoy Receptors Encoded by Poxviruses. *Pathogens.* 2021;10(8):1065. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10081065>.
57. Hu FQ, Smith CA, Pickup DJ. Cowpox Virus Contains Two Copies of an Early Gene Encoding a Soluble Secreted Form of the Type II TNF Receptor. *Virology.* 1994;204(1):343-56. DOI: <https://doi.org/10.1006/viro.1994.1539>.
58. Earl PL, Americo JL, Moss B. Lethal Monkeypox Virus Infection of CAST/EiJ Mice Is Associated with a Deficient Gamma Interferon Response. *J Virol.* 2012;86(17):9105-12. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00162-12>.
59. Jones JM, Estep RD, Orzechowska B, Messaoudi I, Wong SW. Monkeypox Viral Chemokine Inhibitor (MPV vCCI), a Potent Inhibitor of Rhesus Macrophage Inflammatory Protein-1. *Cytokine.* 2008;43(2):220-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.05.016>.
60. Dasgupta A, Hammarlund E, Slifka MK, Früh K. Cowpox Virus Evades CTL Recognition and Inhibits the Intracellular Transport of MHC Class I Molecules. *J Immunol.* 2007;178(3):1654-61. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.3.1654>.
61. Campbell JA, Trossman DS, Yokoyama WM, Carayannopoulos LN. Zoonotic *Orthopoxviruses* encode a high-affinity antagonist of NKG2D. *J Exp Med.* 2007;204(6):1311-7. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20062026>.
62. Born TL, Morrison LA, Esteban DJ, Vanden Bos T, Thebeau LG, Chen N, *et al.* A Poxvirus Protein That Binds to and Inactivates IL-18, and Inhibits NK Cell Response. *J Immunol.* 2000;164(6):3246-54. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.6.3246>.

63. Rehm KE, Connor RF, Jones GJB, Yimbu K, Roper RL. Vaccinia virus A35R inhibits MHC class II antigen presentation. *Virology*. 2010;397(1):176-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.11.008>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiación

El artículo “La viruela sísmica aspectos relacionados a la fisiopatología, genoma, patogénesis, transmisión, replicación e inmunología” fue financiado por los autores Javier Santiago, Álvarez-Guachichulca y Damary Silvana Jaramillo-Aguilar.