

Viruela símica: una revisión narrativa de la fisiopatología

Monkeypox: a narrative review of pathophysiology

Javier S. Alvarez-Guachichulca^{1,a} y Damary S. Jaramillo-Aguilar^{1,b}

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

^a<https://orcid.org/0000-0002-1462-8144>

^b<https://orcid.org/0000-0002-8676-2473>

Financiamiento: Autofinanciado.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 19 de octubre de 2022 (segunda versión: 3 de diciembre de 2022) / Aceptado: 19 de enero de 2023

Resumen

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, pero se desconoce su reservorio natural. El virus del brote de 2022 pertenece a los clados IIa y IIb. Es probable que la aparición del brote actual se deba a las importaciones del brote de Nigeria de 2017-2018. La propagación de persona a persona puede ocurrir a través del contacto cercano con lesiones, fluidos corporales, gotitas respiratorias y objetos contaminados. Una vez dentro del organismo, el virus infecta las mucosas, células epiteliales y células inmunitarias de los tejidos adyacentes. Luego, 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. La vigilancia de la enfermedad es un factor crucial en la evaluación de riesgo del virus y del control del brote. Para esta revisión se realizó la búsqueda de los principales artículos relacionados a la patogenia del virus, publicados hasta la fecha. El artículo destaca la necesidad de nuevos estudios sobre transmisibilidad y patogenicidad de las cepas asociadas al brote de 2022.

Palabras clave: viruela del mono; patogénesis; genoma; transmisión; inmunidad (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Monkeypox is a zoonotic disease first identified in 1958. The virus is a member of the genus *Orthopoxvirus*, family *Poxviridae*. It infects a wide variety of mammals, but its natural reservoir is unknown. The virus in the 2022 outbreak belongs to clades IIa and IIb. The emergence of the current outbreak is likely to be due to importations from the 2017-2018 Nigerian outbreak. Person to person spread 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 in adjacent tissues. The virus then 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, *Orthopoxvirus* have evolved several mechanisms for evasion of the immune response. Disease surveillance is a crucial factor in virus risk assessment and outbreak control. For this review we searched for the main articles related to the pathogenesis of the virus published to date. The article highlights the need for further studies on transmissibility and pathogenicity of the strains associated with the 2022 outbreak.

Keywords: monkeypox; pathogenesis; genome; transmission; immunity (Source: MeSH NLM).

Correspondencia a:

Javier Santiago Alvarez Guachichulca
javiersantiagoalvarezg@gmail.com

Introducción

La viruela del mono es una enfermedad zoonótica emergente reconocida como la infección por *Orthopoxvirus* más importante en humanos posterior a la erradicación de la viruela¹. El virus de la viruela símica (VVS) se identificó por primera vez en colonias de monos en Copenhague, Dinamarca, en 1958². 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 natural⁴. En mayo de 2022, varios países donde el VVS no es endémico notificaron nuevos casos incluyendo 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 internacional⁵. En el informe del 21 de septiembre de 2022 de la OMS se notificaron 8.757 nuevos casos (un aumento de 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 alto⁶.

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.

Estrategia de búsqueda. 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 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 búsqueda 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 este manuscrito.

Clasificación y genoma

De acuerdo con la nomenclatura propuesta por Happi y cols., 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”⁷. 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 de 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 con vinculación genética a un gran brote que ocurrió en Nigeria⁸. Dados estos hallazgos, es probable que la aparición del brote de 2022 se deba 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 2017-2018⁹.

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 lectura 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. De forma exclusiva 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 de 84,6% de las secuencias de nucleótidos del genoma entre el VVS y el virus de la viruela humana¹¹. Cabe destacar 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 mutacional⁹.

Transmisión y replicación

Transmisión

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 contaminados¹³. 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, considerando como grupos de alto riesgo a hombres que mantienen prácticas sexuales con hombres¹⁴.

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 reproductivo¹⁵. 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 citoplasma¹⁸. 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 hospedero¹⁹. 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 permanece 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 extracelular²¹.

Patogénesis

El resultado clínico de la infección por VVS depende de la vía de entrada utilizada por el virus para desencadenar la infección primaria (p.ej.: respiratoria, orofaríngea, cutánea)²². Una vez dentro del organismo, el virus infecta las mucosas y células epiteliales. A continuación, 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 primaria²³.

Posteriormente, las células presentadoras de antígenos

infectadas se desplazan y tiene lugar la infección de los ganglios linfáticos de drenaje más cercanos (p.ej.: 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 produciendo 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 e hígado²⁴. Además, a diferencia de otros *Orthopoxvirus* el VVS puede infectar órganos como los testículos, ovarios y recto, mismos que actúan como sitios de reservorio²⁵. Se ha identificado 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 sexual²⁶. Esta etapa se denomina viremia secundaria o fase prodrómica que incluye síntomas como fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea, fatiga y confusión^{27,28}.

Después, la infección puede comprometer pulmones, riñones, intestino, piel y ojos^{24,27}. En la piel se pueden encontrar pústulas, costras y úlceras en las mucosas²⁹. La zona perianal, genital, oral, tronco y extremidades son las localizaciones más frecuentes de estas lesiones¹⁴. En esta fase, el individuo es considerado muy infectante, lo que puede durar de 14 a 30 días y culmina con la formación y caída de las costras³⁰⁻³².

Respuesta inmunitaria

Respuesta innata

Las células que forman parte de la primera línea de defensa del organismo desempeñan un papel clave en la respuesta a la infección por VVS³³. 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 especializados³⁴. 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 aumentando 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 (FNT)³⁵. A continuación, 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 (p.ej.: bazo, hígado y riñón)^{24,36}. La infec-

ción de estas poblaciones celulares es importante para la síntesis de IFN-1, interleucina (IL) 1^{37,38} y la activación de las células T³⁹. En consecuencia, la respuesta inmune adaptativa sistémica se ve comprometida⁴⁰. 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”.

Por otro lado, 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 unión⁴². 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 complemento⁴³. 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. Incluso 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 desempeñan un papel 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 evitando 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 (p.ej.: IL-1 β , IL-6, IL-8), FNT e interferones⁴⁵. 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 células⁴⁶. Los linfocitos TCD8 y TCD4 actúan como células efectoras de memoria⁴⁵. 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. A continuación, 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 interferones⁴⁷. 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 E3⁴⁸, lo que sugiere que el VVS ha evolucionado de tal forma que ha codificado proteínas aún no descubiertas. Por otro lado, el IFN3 controla la expresión de las moléculas antivirales importantes (p.ej.: 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*), mismos que compiten con la I κ B α quinasa, impidiendo así la activación de NF- κ B⁵¹.
- Segundo, los *Orthopoxvirus* interfieren y regulan la vía apoptótica intrínseca mediante la codificación de proteínas similares a las del linfoma de células B2⁵². 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-2⁵¹. También, los *Orthopoxvirus* sintetizan y secretan genes homólogos del FNT (p.ej.: CrmB, CrmC, CrmD, CrmE y vCD30) que compiten por la unión del FNT⁵⁵. El VVS solo codifica CrmB, que se une al FNT y al FNT 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 T⁴⁵. El gen *N3R* del VVS codifica una proteína similar al complejo de histocompatibilidad tipo I (MHC-I), misma 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 T⁶⁰. 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 (p.ej.: 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}.

Conclusiones

Tras 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 destacar que el modo de transmisión de la viruela símica ha experimentado un cambio significativo con el tiempo. Si bien 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* [Internet]. 2018 [citado 27 de septiembre de 2022];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00241>.
2. Chakraborty C, Bhattacharya M, Sharma A R, Dhama K. Evolution, epidemiology, geographical distribution, and mutational landscape of newly emerging monkeypox virus. *GeroScience* [Internet]. 12 de septiembre de 2022 [citado 26 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11357-022-00659-4.pdf>.
3. Patrono L V, Pléh K, Samuni L, Ulrich M, Röhreimer C, Sachse A, et al. Monkeypox virus emergence in wild chimpanzees reveals distinct clinical outcomes and viral diversity. *Nat Microbiol*. julio de 2020; 5(7): 955-65. doi: 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 (December 1); 33(4): 1027-43. doi: 10.1016/j.idc.2019.03.001.
5. Viruela Símica - OPS/OMS [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. [citado 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/viruela-simica>.
6. Multi-country outbreak of monkeypox, External situation report #6 - 21 September 2022 [Internet]. World Health Organization. [citado 27 de septiembre de 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, Njoum R, Nakoune E, Happi A, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus - Monkeypox [Internet]. *Virological*. 2022 [citado 27 de septiembre de 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 (August 1); 19(8): 872-9. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4.
9. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos J D, 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: 10.1038/s41591-022-01907-y.
10. Shchelkunov S N, Totmenin A V, Babkin I V, Safronov P F, Ryazankina O I, Petrov N A, et al. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett*. 2001 (November 30); 509(1): 66-70. doi: 10.1016/S0014-5793(01)03144-1.
11. Rajsri K S, Rao M. A Review of monkeypox: the new global health emergency. *Venereology*. 2022 (September); 1(2): 199-211. doi: 10.3390/venereology1020014.
12. Monkeypox virus isolate VVS-UK_P2, complete genome [Internet]. 2020 [citado 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MT903344.1>.
13. Multi-country monkeypox outbreak: situation update [Internet]. World Health Organization. [citado 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>.
14. León-Figueroa D A, Bonilla-Aldana D K, Pachar M, Román L, Saldaña-Cumpa H M, 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 (September 1); 49: 102362. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102362.
15. Zaucha G M, Jahrling P B, Geisbert T W, Swearingen J R, Hensley L. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab Invest* 2001 (December); 81(12): 1581-600. doi: 10.1038/labinvest.3780373.
16. Marennikova S S, Šeluhina E M, Mal'ceva N N, Čimišljan K L, Macevič G R. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-

- like disease (monkeypox) in man. *Bull World Health Organ.* 1972; 46(5): 599-611.
17. McFadden G. Poxvirus tropism. *Nat Rev Microbiol.* 2005 (March); 3(3): 201-13. doi: 10.1038/nrmicro1099.
 18. Moss B. Membrane fusion during poxvirus entry. *Semin Cell Dev Biol.* 2016 (December 1); 60: 89-96. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.07.015.
 19. Challberg M D, Englund P T. Purification and properties of the deoxyribonucleic acid polymerase induced by vaccinia virus. *J Biol Chem.* 1979 (August 25); 254(16): 7812-9. doi: 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 (May); 25(5): 980-3. doi: 10.3201/eid2505.190076.
 21. Smith G L, Vanderplassen A, Law M. The formation and function of extracellular enveloped vaccinia virus. *J Gen Virol.* 2002; 83(12): 2915-31. doi: 10.1099/0022-1317-83-12-2915.
 22. Reynolds M G, Yorita K L, Kuehnert M J, Davidson W B, Huhn G D, Holman RC, et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. *J Infect Dis.* 2006; 194(6): 773-80. doi: 10.1086/505880.
 23. Bunge E M, 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: 10.1371/journal.pntd.0010141.
 24. Mazurkov O Y, Kabanov A S, Shishkina L N, Sergeev A A, Skarnovich M O, Bormotov N I, et al. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. *J Gen Virol.* 2016; 97(5): 1229-39. doi: 10.1099/jgv.0.000422.
 25. Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubí-Ferrer D, Marcos M Á, 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: 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: 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-April-June 2022. *N Engl J Med.* 2022; 387: 679-91. doi: 10.1056/NEJMoa2207323.
 28. Badenoch J B, Conti I, Rengasamy E R, Watson C J, Butler M, Rooney A G, et al. Neurological and psychiatric presentations associated with human monkeypox virus infection: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2022; 101644. doi: 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: 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: 10.3390/v9120380.
 31. Cabanillas B, Valdelvira R, Akdis C A. Monkeypox outbreak in Europe, UK, North America, and Australia: A changing trend of a zoonotic disease. *Allergy.* 2022; 77(8): 2284-6. doi: 10.1111/all.15393.
 32. Ortiz-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: 10.1177/204993612211177.
 33. Paust S, Senman B, von Andrian U H. Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunol Rev.* 2010; 235(1): 286-96. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00906.x.
 34. Iannaccone M, Moseman E A, Tonti E, Bosurgi L, Junt T, Henrickson S E, et al. Subcapsular sinus macrophages prevent CNS invasion upon peripheral infection with a neurotropic virus. *Nature.* 2010; 465(7301): 1079-83. doi: 10.1038/nature09118.
 35. Song H, Josleyn N, Janosko K, Skinner J, Reeves R K, 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: 10.1371/journal.pone.0077804.
 36. Lee F, Chen J L, Lin C M, Wang F I. Presence of bluetongue virus in the marginal zone of the spleen in acute infected sheep. *Vet Microbiol.* 2011; 152(1-2): 96-100. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.04.025.
 37. Ciavarrá R P, Taylor L, Greene A R, 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: 10.1016/j.virol.2005.07.031.
 38. Di Paolo N C, Miao E A, Iwakura Y, Kaja M K, Aderem A, Flavell R A, 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: 10.1016/j.immuni.2009.04.015.
 39. Ciavarrá R P, Buhner K, Rooijen N V, 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; 158(4): 1749-55.
 40. Honke N, Shaabani N, Cadeddu G, Sorg U R, Zhang D E, 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: 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: 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: 10.1371/journal.pone.0035086.
 43. Chen N, Li G, Liszewski M K, Atkinson J P, Jahrling P B, Feng Z, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology.* 2005; 340(1): 46-63. doi: 10.1016/j.virol.2005.05.030.
 44. Likos A M, Sammons S A, Olson V A, Frace A M, Li Y, Olsen-Rasmussen M, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol.* 2005; 86(10): 2661-72. doi: 10.1099/vir.0.81215-0.
 45. Hammarlund E, Dasgupta A, Pinilla C, Norori P, Früh K, Slifka M K. Monkeypox virus evades antiviral CD4+ and CD8+ T cell responses by suppressing cognate T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(38): 14567-72. doi: 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: 10.2139/ssrn.4213365.
 47. Mogensen T H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(2): 240-73. doi: 10.1128/CMR.00046-08.
 48. Arndt W D, Cotsmire S, Trainor K, Harrington H, Hauns K, Kibler K V, et al. Evasion of the innate immune type I interferon system by monkeypox virus. *J Virol.* 2015; 89(20): 10489-99. doi: 10.1128/JVI.00304-15.
 49. Fernández de Marco M del M, Alejo A, Hudson P, Damon I K, Alcamí A. The highly

- virulent variola and monkeypox viruses express secreted inhibitors of type I interferon. *FASEB J*. 2010; 24(5): 1479-88. doi: 10.1096/fj.09-144733.
50. Johnston S C, Lin K L, Connor J H, Ruthel G, Goff A, Hensley L E. In vitro inhibition of monkeypox virus production and spread by interferon- β . *Virol J*. 2012; 9: 5. doi: 10.1186/1743-422X-9-5.
51. Shchelkunov S N. *Orthopoxvirus* genes that mediate disease virulence and host tropism. *Adv Virol*. 2012; 2012: 524743. doi: 10.1155/2012/524743.
52. Suraweera C D, Hinds M G, Kvensakul M. Poxviral strategies to overcome host cell apoptosis. *Pathogens*. 2020; 10(1): 6. doi: 10.3390/pathogens10010006.
53. Komiyama T, Ray C A, Pickup D J, Howard A D, Thornberry N A, Peterson E P, 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.
54. Veyer D L, Maluquer de Motes C, Sumner R P, Ludwig L, Johnson B F, Smith G L. 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 (December); 95(Pt 12): 2757-68. doi: 10.1099/vir.0.068833-0.
55. Alvarez-de Miranda F J, Alonso-Sánchez I, Alcamí A, Hernaez B. TNF decoy receptors encoded by poxviruses. *Pathogens*. 2021; 10(8): 1065. doi: 10.3390/pathogens10081065.
56. 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: 10.1006/viro.1994.1539.
57. Earl P L, Americo J L, 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: 10.1128/JVI.00162-12.
58. Jones J M, Estep R D, Orzechowska B, Messaoudi I, Wong S W. Monkeypox viral chemokine inhibitor (MPV vCCI), a potent inhibitor of rhesus macrophage inflammatory protein-1. *Cytokine*. 2008; 43(2): 220-8. doi: 10.1016/j.cyto.2008.05.016.
59. Dasgupta A, Hammarlund E, Slifka M K, 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: 10.4049/jimmunol.178.3.1654.
60. Campbell J A, Trossman D S, Yokoyama W M, Carayannopoulos L N. Zoonotic *orthopoxviruses* encode a high-affinity antagonist of NKG2D. *J Exp Med*. 2007; 204(6): 1311-7. doi: 10.1084/jem.20062026.
61. Born T L, Morrison L A, Esteban D J, VandenBos T, Thebeau L G, 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: 10.4049/jimmunol.164.6.3246.
62. Rehm K E, Connor R F, Jones G J B, Yimbu K, Roper R L. Vaccinia virus A35R inhibits MHC class II antigen presentation. *Virology*. 2010; 397(1): 176-86. doi: 10.1016/j.virol.2009.11.008.