



Microbios e infección 18 (2016) 441e449



www.elsevier.com/locate/micinf

Revisar

Virus Zika: epidemiología, características clínicas e interacciones huésped-virus

Rodolfo Hamel^a, Florian Liégeois^a, Sineewanlaya Wichit^a, Julien Pompon^d, Fod y Diop^{a, b},
Loïc Talignani^a, Fred eric Thomas^a, Philippe Despres^c, Hans Yssel^e, Dorothee Señorita^{un, *}

^a Laboratorio MIVEGEC, UMR 224 IRD/CNRS/UM1, Montpellier, Francia

^b Programa de Enfermedades Infecciosas Emergentes, Duke-NUS Medical School, 8 College Road, Singapur 169857, Singapur

^c UM 134 PIMIT, Université de La Réunion, Inserm U1187, CNRS 9192, IRD 249, GIP-CYROI, 97491 Saint Clotilde, La Réunion, Francia

^d Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Inserm, U1135, Sorbonne Universités, UPMC, APHP Hôpital Pitié-Salpêtrière, París, Francia

Recibido el 4 de marzo de 2016; aceptado el 15 de marzo de 2016

Disponible en línea el 22 de marzo de 2016

Resumen

Muy recientemente, el virus Zika (ZIKV) ha cobrado importancia médica tras las epidemias a gran escala en el Pacífico Sur y América Latina. Este artículo revisa la información sobre la epidemiología y las características clínicas de la enfermedad del Zika con un énfasis particular en las interacciones entre el huésped y el virus que contribuyen a la patogenicidad del ZIKV en humanos.

© 2016 Instituto Pasteur. Publicado por Elsevier Masson SAS. Reservados todos los derechos.

Palabras clave: Zika; arbovirus; Inmunidad innata; Epidemiología; interacciones huésped-patógeno; Vector

1. Introducción

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus poco conocido que fue identificado inicialmente en Uganda en 1947 en un mono rhesus utilizado como centinela durante la vigilancia de la fiebre amarilla selvática en el Bosque Zika en Uganda [1]. El virus fue reportado por primera vez en humanos en Uganda y en Tanzania en 1952 [2]. Antes de 2007, se informó que el ZIKV solo causaba infecciones humanas esporádicas en África tropical y en algunas áreas del sudeste asiático. Ya que 2007, se han documentado varios brotes en todo el mundo. Islas del Pacífico que muestran la circulación viral fuera de su región geográfica previamente conocida. Transmisión autóctona de ZIKV en América del Sur se informó a principios de 2015 [3,4]. Desde el primer reporte de fiebre Zika en el continente africano hasta mediados de 2000, pocos artículos científicos, principalmente reportando humanos casos y describiendo vectores potenciales de ZIKV, han sido publicados y, debido a la ausencia de episodios epidémicos, como así como las graves consecuencias clínicas de la infección viral, la el interés de la comunidad científica se mantuvo bajo. Sin embargo, en

2007 se produjo el primer gran brote en la isla de Yap, en Micronesia, lo que resultó en un cambio drástico en la perspectiva de la infección por ZIKV y un creciente interés por este recién llegado a el mundo de los arbovirus (fig. 1). Hasta hace poco, la clínica de las manifestaciones de la infección por ZIKV variaron de asintomáticas infecciones hasta una enfermedad febril autolimitada leve, similar a la de un síndrome similar al dengue leve, caracterizado por fiebre, dolor de cabeza, dolores musculares y articulares, así como una erupción maculopapular característica que recuerda al sarampión. Además, la enfermedad ocurrió principalmente dentro de un estrecho cinturón ecuatorial desde África hasta Asia. Sin embargo, una asociación con complicaciones neurológicas como el Síndrome de Guillain-Barré y congénita recientemente se ha sospechado microcefalia [5,6], en particular tras la propagación del virus en las Américas, donde el los vectores están presentes. Dada la rápida propagación mundial de ZIKV y la pandemia actual en Latinoamérica y el Caribe, ahora se considera como una infección emergente enfermedad.

Hasta la fecha, la biología de la infección por ZIKV sigue siendo deficiente entendido, en comparación con otros arbovirus emergentes como la fiebre amarilla, el dengue (DENV), el Nilo Occidental (WNV), Encefalitis japonesa (JEV) y Chikungunya (CHIKV)

* Autor correspondiente.

Dirección de correo electrónico: dorothee.misse@ird.fr (D. Señorita e).

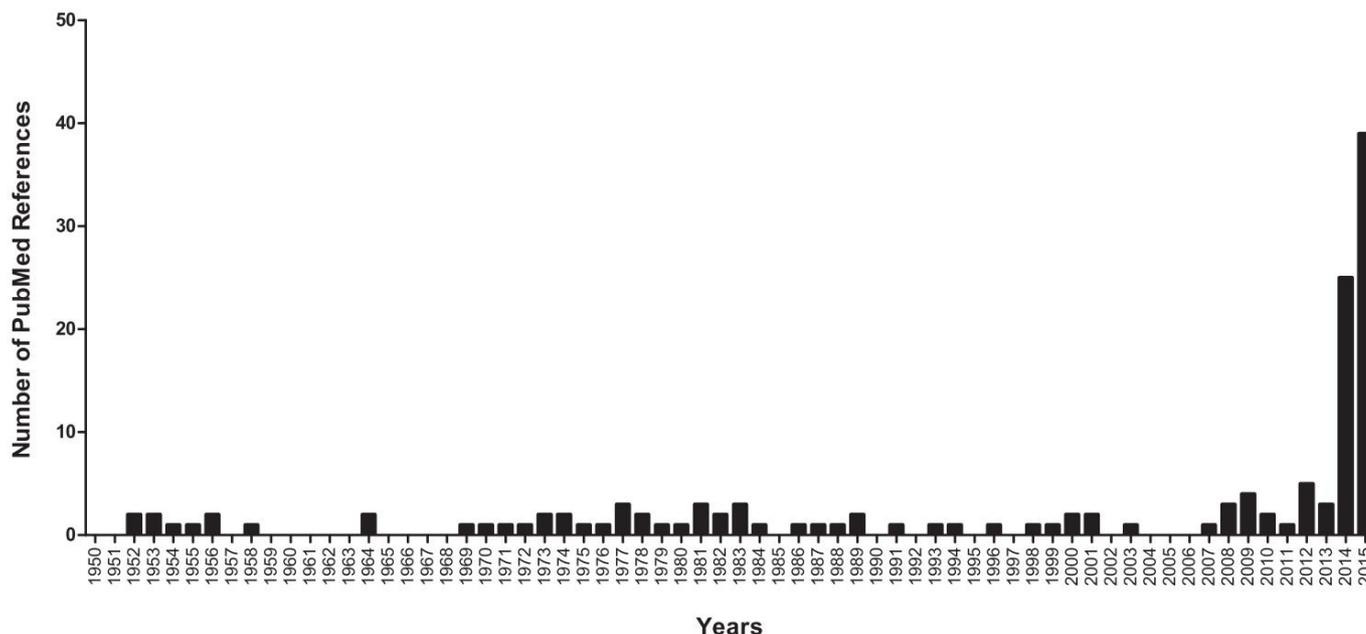


Figura 1. Publicación relacionada con ZIKV en la base de datos PubMed. Artículos publicados entre 1950 y enero de 2016. El registro de publicación se realizó utilizando el término "virus Zika" y se reportan por periodos de 10 años.

virus Aquí, revisamos el progreso reciente en la epidemiología y la biología celular de la infección por ZIKV.

2. Virus Zika

2.1. Linajes Zika

El ZIKV zoonótico es un virus de ARN positivo monocatenario perteneciente al género flavivirus de la familia Flaviviridae. Los flavivirus transmitidos por mosquitos médicamente importantes son DENV, WNV, JEV, virus de la fiebre amarilla, encefalitis transmitida por garrapatas y ahora ZIKV [7]. El análisis filogenético y la comparación genómica de ZIKV han revelado dos linajes principales, asiático y africano [8,9] (Fig. 2 A, B y C). El hallazgo de que el linaje africano se subdivide en dos clados sugiere dos introducciones diferentes [7].

Faye et al. propusieron la propagación geográfica del ZIKV a partir de la cepa MR766 original de Uganda y se refirieron a dos introducciones independientes del ZIKV del este al oeste de África [7]. Además, es posible que la cepa malaya se haya originado a partir de la cepa ZIKV de Uganda a mediados del siglo XX y que el linaje asiático se origine a partir de esta cepa malaya inicial.

La evidencia serológica de la circulación del ZIKV en Borneo, India, Indonesia, Malasia, Tailandia y Vietnam se informó a principios de la década de 1950 [8]. Según Faye et al., si el linaje asiático se originó a partir de una cepa africana, surge la cuestión de la rápida propagación en Asia. Sin embargo, se podrían tener en cuenta otras hipótesis: i/ZIKV se introdujo en Asia a mediados del siglo XX, ii/ambos linajes de ZIKV han tenido una evolución paralela a partir de un antiguo ancestro común.

Las pocas cepas de ZIKV secuenciadas hasta el momento tienen una investigación filogenética limitada. Poco se sabe sobre el

se deben realizar más investigaciones retrospectivas para mejorar el conocimiento sobre la historia genética del ZIKV. Un análisis profundo de las diferencias entre los dos linajes como resultado de posibles mutaciones podría ayudar a comprender las complicaciones neuronales observadas. Además, la cuestión del huésped natural del virus sigue sin resolverse. Algunos estudios destacan la evidencia serológica en monos y otros mamíferos [10].

No obstante, excepto en dos especies de monos cercopithecus, no se ha aislado con éxito el ZIKV de la vida salvaje de África y Asia [8].

3. Epidemiología

3.1. Vector

Tras el primer aislamiento de ZIKV de *Aedes (Ae.) africanus* en 1948, se detectó, principalmente, en mosquitos selváticos del género *Aedes*, incluidos *Aedes furcifer*, *luteocephalus*, *vitattus* y *apicoargenteus* [1,8,11]. En varios países, el ZIKV se ha aislado de los mosquitos antropofílicos *Aedes aegypti* [12], el principal vector del DENV y CHIKV en todo el mundo [13], que se considera el principal vector del ZIKV en el sur y sureste de Asia. [12]. Durante los dos brotes principales en las Islas del Pacífico, *Aedes hensilli* y *Aedes poly nesiensis* también fueron identificados como vectores potenciales del ZIKV [14]. Sin embargo, lo que es más importante, recientemente se descubrió que otro vector importante de DENV y CHIKV, *Aedes albopictus*, estaba infectado por ZIKV [15]. La competencia de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* para transmitir ZIKV se ha demostrado en dos estudios realizados en un intervalo de casi 50 años [16]. Los resultados de ambos estudios apuntan a un breve período de incubación, que oscila entre 7 y 10 días, durante el cual el virus se replica en

el intestino medio de los mosquitos y luego se propaga hacia las glándulas salivales, lo que se asocia con altos niveles de transmisión. Sin embargo, aún no se ha determinado la superioridad de uno u otro vector sobre el otro en su capacidad para transmitir ZIKV de manera óptima.

Aunque el reservorio del virus aún no está claramente identificado, algunos autores han sugerido que el ZIKV podría mantenerse en la naturaleza ya sea por un ciclo selvático, que involucra primates no humanos, o en una amplia gama de especies de mosquitos *Aedes* [17,18]. En cambio, en las zonas urbanas la transmisión estaría asegurada por los mosquitos antropofílicos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* [12,18]. Este último es particularmente preocupante debido a su alimentación diurna y su hábito de morder a múltiples huéspedes durante el ciclo de desarrollo de sus huevos, lo que los hace muy eficientes en la transmisión de enfermedades. Sin embargo, estudios serológicos han demostrado la presencia de anticuerpos antivirales específicos en varios mamíferos, entre los que se encuentran roedores, elefantes y felinos, lo que sugiere que otros reservorios pueden desempeñar un papel en el ciclo de transmisión del virus [8,10]. Cabe señalar que las poblaciones de primates no humanos están ausentes en muchas islas del Pacífico donde se ha detectado el virus y, por lo tanto, la naturaleza del reservorio viral en esta área sigue siendo especulativa. Existe una necesidad urgente de identificar vectores y vectores potenciales de ZIKV en áreas vulnerables para controlar los brotes de enfermedades.

3.2. Distribución geográfica

Tras el primer aislamiento de ZIKV de un ser humano en Uganda en 1952 [19], se detectaron casos esporádicos de infección humana en África [20,21] y más tarde en el sudeste asiático [22]. (Figura 3). Posteriormente, estudios serológicos, virológicos y entomológicos en primates no humanos, dedos humanos y de mosquitos apuntaron a una distribución más extensa en África, en particular en Gabón, Costa de Marfil, Burkina Faso, Sierra Leona, Camerún, Etiopía, Kenia, Tanzania, Somalia y Egipto, así como en países asiáticos, como Malasia, India, Filipinas, Tailandia, Vietnam, Indonesia y Pakistán [10,19]. Aunque el ZIKV se descubrió hace más de 60 años, solo se informaron 14 casos humanos antes de 2007, después de lo cual surgió durante cuatro brotes importantes en la isla de Yap, la Polinesia Francesa, Nueva Caledonia y, muy recientemente, en Brasil (Fig. 3).

El primer brote marcado se informó en la isla de Yap, Estados Federados de Micronesia, en el Océano Pacífico [14], una pequeña isla con aproximadamente 7000 habitantes. Los resultados de un estudio de seroprevalencia estimaron que el 73% de la población se infectó con ZIKV dentro de los 4 meses, con alrededor del 80% de pacientes asintomáticos [23], destacando por primera vez las capacidades infecciosas del virus y marcando el punto de partida de su propagación. en toda la zona del Pacífico.

Durante el invierno de 2013-2014, se desarrolló un brote más amplio en las islas de la Polinesia Francesa que afectó a alrededor del 1 % de la población [9]. El análisis filogenético de genes parciales de membrana/envoltura mostró la estrecha relación de la cepa de la Polinesia Francesa con las que surgieron en Camboya en 2010 y en la isla de Yap en 2007, destacando así la propagación de la

linaje asiático ZIKV [7,8]. En el ciclo de transmisión selvático, los humanos son considerados huéspedes accidentales. Por el contrario, durante los brotes en la isla de Yap y la Polinesia Francesa, donde faltan monos no humanos, los seres humanos fueron considerados como el principal huésped amplificador del ZIKV, como ya se observó para otras arbovirosis como CHIKV y DENV [13,14].

En 2014 y 2015, tras la introducción de un ZIKV perteneciente al linaje asiático en la Polinesia Francesa, se produjo un brote en Nueva Caledonia con unos 1500 casos [24]. Durante el mismo año, se confirmó la presencia de ZIKV en la Isla de Pascua [25], mientras que se documentaron casos de ZIKV importados en áreas no endémicas como Japón [26], Canadá [27], Australia [28] e Italia [29].

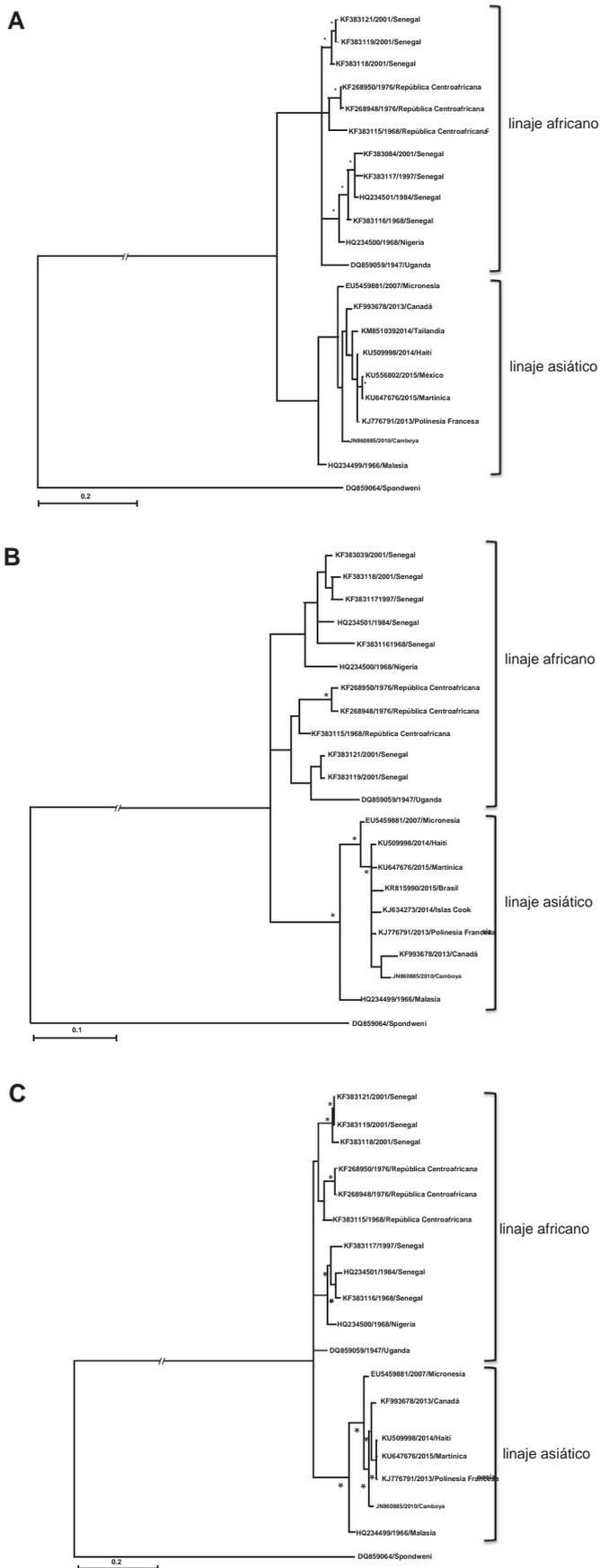
En mayo de 2015, la autoridad sanitaria de Brasil informó de una presencia autóctona de ZIKV en los estados de Bahía y Rio Grande de Norte [3], lo que marca la primera aparición de ZIKV en las Américas. El análisis filogenético de las secuencias del ZIKV mostró que el virus pertenecía al linaje asiático y estaba estrechamente relacionado con la cepa aislada durante el brote en la Polinesia Francesa. A diciembre de 2015, varios países de América Latina, incluidos Paraguay, Venezuela, Colombia, Surinam, Panamá, El Salvador, Guatemala y México, han notificado casos autóctonos de ZIKV.

A principios de enero de 2016, la agencia regional de salud (ARS) detectó más de 150 casos de infección humana por ZIKV en la isla de Martinica. Esta información más reciente demuestra la extraordinaria capacidad del ZIKV para propagarse rápidamente a áreas no endémicas en todo el mundo donde está presente el mosquito vector.

3.3. Transmisión

La transmisión viral ocurre durante la alimentación con sangre de *Ae.* mosquitos. Si bien las picaduras de mosquitos son el principal modo de transmisión, también se han informado algunos casos de infección no transmitida por vectores, denominada transmisión perinatal [30], probablemente después del cruce viral de la placenta o durante el parto de madres virémicas, con madre y bebé presentando los mismos signos clínicos de la enfermedad. Aunque el virus se ha detectado en la leche materna, aún no existe evidencia sobre la posible transmisión por esta vía. Cabe señalar que antes de la propagación del ZIKV en las Américas, la infección de los recién nacidos no presentaba manifestaciones clínicas notables, además de las observadas en los adultos. Aún no se ha demostrado la transmisión por transfusión de sangre, aunque no se puede excluir un riesgo potencial [31]. Durante el brote de la Polinesia Francesa, la prevalencia en las muestras de sangre fue del 1,9 %, mientras que el 74 % resultó asintomático. Sin embargo, no se ha determinado la carga viral en pacientes durante el período de incubación o en personas asintomáticas. El genoma viral se ha detectado en saliva [32] y orina [33]. Este hallazgo es de interés porque la presencia de ARN viral se reveló entre dos y tres semanas después del inicio de los síntomas clínicos, mientras que en ese momento aún no era detectable en muestras de sangre.

Finalmente, se informó una transmisión sexual en los EE . UU . [34] y se demostró la presencia de ZIKV en el semen.



de un paciente infectado en la Polinesia Francesa [35]. Este último ruta de transmisión no ha sido reportada antes y es rara en infección arboviral: estos hallazgos, sin embargo, apoyan la hipótesis de que las relaciones sexuales podrían potencialmente transmitir ZIKV (<http://www.cdc.gov/zika/transmission/sexual-transmission.html>).

4. Características clínicas

4.1. sintomatología

Los pacientes asintomáticos son frecuentes, llegando hasta el 80%, y constituyen una fuente de transmisión de alto riesgo [36]. El período de incubación oscila entre 3 y 12 días, seguido de un síndrome "similar al dengue" leve por un período de 2 a 7 días con un amplia gama de síntomas, incluida la presencia de enormes erupciones maculopapulares, un estado de fiebre leve y dolores de cabeza, artralgia, dolor retroorbitario, conjuntivitis y edema de la extremidades [14,19,22]. La erupción de erupciones maculopapulares. presentado por más del 90% de los pacientes sigue siendo el principal síntoma clínico que caracteriza la infección por ZIKV [37].

Si bien la mayoría de los casos humanos fueron benignos, durante el Epidemia en la Polinesia Francesa se reportaron varias complicaciones neurológicas presentando Síndrome de Guillain-Barré (GBS), una enfermedad autoinmune, debido al daño al sistema nervioso periférico con una pérdida del aislamiento de mielina resultando en mialgia, parálisis facial y disfunción muscular. Durante el brote de la Polinesia Francesa, a un paciente que presentaba GBS se le diagnosticó fiebre Zika. Siguiendo este primer caso, se reportaron alrededor de 72 casos de SGB con 40 pacientes siendo seropositivos para la presencia del virus y se planteó un vínculo con la infección por ZIKV. La incidencia resultó en un aumento inesperado de GBS en 20 veces [5]. Sin embargo, la relación directa entre el virus y el SGB necesita ser confirmado debido a la co-circulación de DENV (serotipo 1 y 3) y ZIKV durante este brote. Recientemente, la peculiaridad del brote de ZIKV en Brasil ha demostrado primera vez un posible vínculo entre la infección por ZIKV en embarazo y microcefalia del feto [6]. Congénito La microcefalia se caracteriza por una circunferencia de la cabeza fetal debajo del promedio para la edad gestacional con los más comunes la discapacidad resultante es el retraso intelectual y físico discapacidad. La incidencia de la microcefalia congénita en Brasil ha aumentado dramáticamente de aproximadamente 150 casos por año entre 2010 y 2015 a casi el doble que durante el primeros 9 meses de 2015. Desde entonces, los casos se han disparado a más de

Figura 2. Análisis filogenético de las cepas ZIKV aisladas. no concatenado secuencias de ácido nucleico de los genes NS5 (A) y E parcial (B) y longitud completa Se alinearon los genomas (C) de las secuencias disponibles en las bases de datos de GeneBank usando MEGA 5 [71], con ajustes manuales menores. Sitios que no pudieron ser alineados inequívocamente fueron excluidos y regiones divergentes fueron excluidas de los análisis posteriores. Los árboles filogenéticos se infirieron utilizando Bayesian método implementado en el software Topali. El Sr. Bayes corrió durante 500 000 generaciones para NS5 y E parcial respectivamente, y con 1.000.000 generaciones para el genomas completos con un 10% de quemado. Virus Spondweni cepa SM-6 V-1 (Número de acceso de GenBank DQ859064) se utilizó como grupo externo para todos filogenias.

2000 en unos pocos meses. La capacidad transplacentaria del ZIKV ha sido demostrada por la presencia de ARN viral en el líquido amniótico de mujeres embarazadas con microcefalia fetal [6]. Además de la microcefalia, la posible relación entre la infección por ZIKV y la hidropesía fetal y la muerte fetal se ha informado recientemente en la misma región [38]. Todos estos datos sugieren una posible transmisión materno-fetal. Aunque ya se ha descrito la transmisión maternofetal en DENV y WNV, no se conoce ningún otro flavivirus que tenga efectos teratogénicos.

Sin embargo, la epidemia de microcefalia en Brasil también podría estar vinculada a cualquier otra causa, como otros agentes infecciosos o ambientales. Un estudio reciente ha revelado algunas manifestaciones oculares en tres bebés con microcefalia, uno de los cuales presentaba atrofia neuroretiniana macular [39]. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir mejor los resultados de la infección por ZIKV durante el embarazo. En este sentido, aunque hay evidencia clara de un aumento en el número de casos de microcefalia en Brasil, se ha sugerido que el número de casos sospechosos podría estar sobreestimado debido a que el diagnóstico se basa en pruebas de detección de baja especificidad y la inclusión de casos en su mayoría normales. Niños con cabezas pequeñas [40] que requieren una aplicación más estricta de técnicas antropométricas estandarizadas y confirmación de casos sospechosos por pruebas de laboratorio o radiológicas. No existen tratamientos específicos ni vacunas disponibles contra el ZIKV y el tratamiento se mantuvo únicamente como soporte sintomático. Los principales medios para combatir la infección se basan en el control de vectores y la prevención de mordeduras.

4.2. Detección de ZIKV y diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de Zika sigue siendo difícil debido a la presentación clínica similar de otras infecciones por arbovirus como el dengue o el chikungunya. Además, DENV y CHIKV co-circulan en las mismas áreas geográficas, lo que muy probablemente resulta en una subestimación de casos humanos durante períodos de co-epidemias [41]. El diagnóstico diferencial es un desafío y, a menudo, a los pacientes se les diagnostica inicialmente una infección por DENV. Antes de la contribución de la biología molecular, los ensayos de diagnóstico para ZIKV se basaban en el aislamiento del virus y métodos serológicos. Aunque estas técnicas siguen siendo relevantes actualmente, el aislamiento del virus requiere mucho tiempo y requiere muestras de pacientes convalecientes o con una infección aguda, mientras que las reacciones cruzadas con flavivirus relacionados siguen siendo un problema importante. La especificidad de los anticuerpos séricos se puede determinar utilizando ensayos de neutralización viral que requieren laboratorios médicos altamente especializados y siguen siendo muy complicados en su interpretación. Además, el período virémico es corto (hasta 5 días después del inicio de la enfermedad) lo que complica la detección de anticuerpos [23]. Actualmente, las técnicas que permiten la detección serológica por inmunofluorescencia o ELISA están todavía en desarrollo y no están disponibles comercialmente. Para mejorar el diagnóstico, se desarrollaron métodos alternativos de biología molecular para una amplia variedad de flavivirus [42], incluido el ZIKV [43]. Estos métodos son rápidos, sensibles y específicos, pero deben utilizarse al inicio de la enfermedad. Ensayos moleculares específicos, dirigidos a la región NS5 o al gen de la envoltura

para las cepas ZIKV asiáticas y africanas [7,23]. Con respecto a los métodos serológicos, no existen pruebas de detección comerciales. Sería de interés desarrollar un método de diagnóstico a partir de muestras de orina porque, durante el brote de la Polinesia Francesa, se detectó ARN del genoma del virus del Zika en este fluido corporal hasta 10 días después del inicio de la enfermedad en varios pacientes [33].

5. La patogenicidad del ZIKV en humanos

5.1. Organización y replicación genómica de ZIKV

Característica del género *Flavivirus*, ZIKV tiene un genoma de ARN de cadena positiva de ~ 11 kb [44] que se compone de un solo marco de lectura abierto, 10,794 pb de longitud, flanqueado por dos regiones no codificantes (Fig. 4). El genoma se traduce en una sola poliproteína grande que posteriormente se escinde en tres proteínas estructurales, envoltura (E), precursor de membrana (prM) y cápside (C), así como siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5), necesarios para la replicación y el ensamblaje viral [42]. La proteína de la envoltura está involucrada en el reconocimiento del receptor en la superficie de la célula huésped y luego en el proceso de fusión entre la envoltura viral y las membranas intracelulares [45]. Las diferentes etapas de la replicación de ZIKV aún no se han definido bien, pero se cree que son esencialmente similares a otros miembros del género *flavivirus*. Por lo general, el virus tiene que completar cuatro etapas principales para finalizar su ciclo replicativo: traducción del ARN genómico en proteínas virales, replicación de moléculas de ARN viral, ensamblaje de partículas virales en el retículo endoplásmico y liberación de viriones [46]. El virión tiene una cápside icosaédrica encerrada por una envoltura lipídica con un diámetro de 40-70 nm [47]. La replicación del ZIKV ocurre en el citoplasma celular y, como todos los demás flavivirus, pueden existir múltiples relaciones con los orgánulos celulares para facilitar la replicación, la evasión y la propagación virales, aunque aún no se han determinado los mecanismos exactos. La identificación de dichos factores del huésped y la caracterización de sus interacciones con el ARN viral y las proteínas son importantes para comprender la replicación del ZIKV. También es necesario realizar un análisis exhaustivo de las 5' y 3' regiones no traducidas del ZIKV, ya que estas estructuras de ARN desempeñan un papel fundamental en la ciclación y replicación del genoma viral.

5.2. Permisividad del virus ZIKA de las células humanas

La transmisión de arbovirus mediada por artrópodos se inicia cuando una hembra que se alimenta de sangre inyecta el virus en la piel humana (revisado en la Ref. [48]). Como muchos otros miembros de la familia de los flavivirus, el ZIKV se transmite tras la picadura de mosquitos *Aedes* [15,16]. Se sabe que diferentes tipos de células, como los queratinocitos epidérmicos [49], las células dendríticas [50] o las neuronas [51], son un objetivo de los flavivirus. Dado el conocimiento sobre la ruta de entrada de los flavivirus, se han investigado las posibles células diana para la infección por ZIKV.

Recientemente, hemos informado que varias células en el compartimento de la piel humana pueden respaldar la replicación del ZIKV [47].

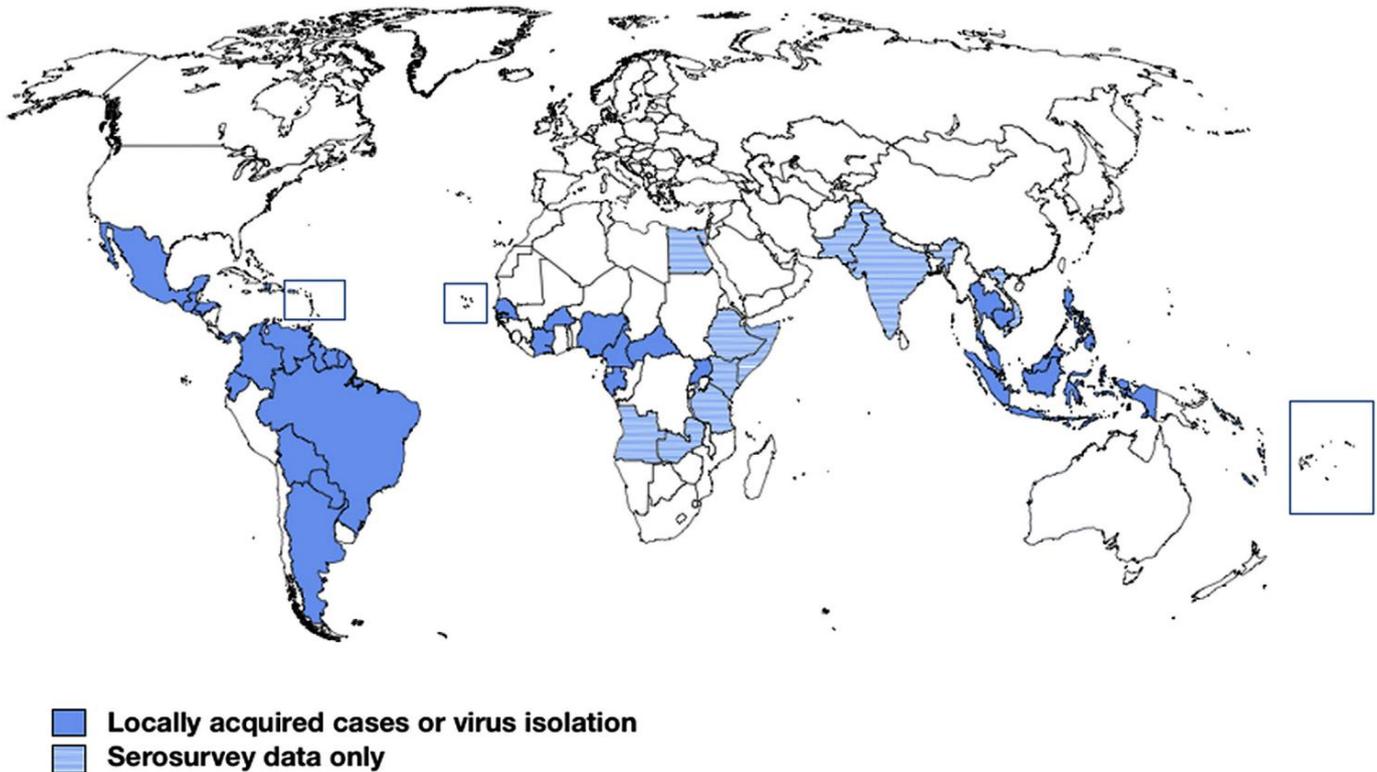


Figura 3. Distribución geográfica del ZIKV. Adaptado de la publicación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>.

Después de la infección con ZIKV, se observó replicación viral en fibroblastos, queratinocitos y células dendríticas inmaduras (iDC), de manera dependiente del tiempo, con un porcentaje sustancial de células infectadas tan pronto como 24 h después de la infección, mientras que todas las células pudieron producir viriones infecciosos. Estos resultados proporcionan una fuerte evidencia del papel crítico del compartimento de la piel en la transmisión de ZIKV y están en línea con los informados previamente con respecto a otros miembros del género flavivirus [52].

La interacción entre la glicoproteína E de la partícula viral y los receptores de la superficie celular permite la entrada de los flavivirus en las células diana. Sin embargo, a pesar de muchas investigaciones, los receptores celulares clave siguen siendo relativamente desconocidos y aún no se ha establecido claramente su importancia en la entrada viral. Ya se ha informado que varios de esos receptores permiten la entrada viral de DENV y otros arbovirus [53]. Se sabe desde hace muchos años que DC-SIGN, que se expresa en gran medida en iDC y macrófagos [54], permite la unión y la infección por el virus del dengue [55,56], lo que facilita la diseminación viral.

La familia TIM está constituida por tres receptores, TIM-1, TIM-3 y TIM-4. TIM-1 es expresado por células Th2 y células epiteliales, mientras que las células Th1 expresan esencialmente TIM-3. La expresión de TIM-4 está restringida a células presentadoras de antígenos [53]. Los receptores TIM tienen diferentes funciones, como la eliminación fagocítica de células apoptóticas dependiente de fosfatidilserina (PtdSer), o la regulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La expresión de TIM-1 y TIM-4 está altamente regulada después de la infección con DENV, WNV o YFV. los

La importancia del receptor TIM-1 en la infección se demostró utilizando tecnologías de silenciamiento o anticuerpos bloqueadores [57].

La familia de receptores TAM está compuesta por receptores TYRO3, AXL y MER que son proteínas tirosina quinasas que contribuyen a la regulación de las respuestas inmunitarias [58]. Mientras que AXL y MER se expresan ampliamente, la expresión de TYRO3 se observa principalmente en el sistema nervioso central. Los receptores TAM se han descrito recientemente para mediar la entrada de DENV, WNV y YFV, tanto en líneas celulares como en células humanas primarias.

Recientemente se demostró que DC-SIGN, TYRO3 y, en especial, AXL, juegan un papel importante en la entrada y replicación del ZIKV en las células de la piel humana [47]. Los anticuerpos específicos o el uso de interferencia de siRNA para silenciar el receptor inhibieron fuertemente la replicación del ZIKV. Es importante señalar que, en contraste con lo que se ha informado para la infección por DENV, los receptores TIM-1 y TIM-4 parecen desempeñar un papel menor en la entrada de ZIKV en las células de la piel humana, aunque un papel cooperativo de TIM y Se han observado miembros de la familia TAM. Aún se está investigando la contribución exacta de cada uno de estos receptores a la entrada del ZIKV.

5.3. Respuesta inmune innata al ZIKV

Después de la infección viral, las células montan una variedad de respuestas antivirales para limitar la propagación del virus, y la defensa principal consiste en respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La respuesta inicial la proporciona la producción de interferones de tipo I (IFN) [59]. Detección temprana de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) expresados

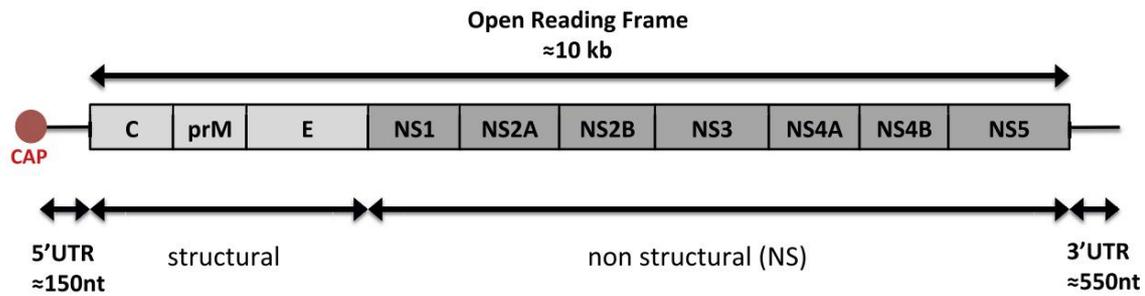


Figura 4. Organización del genoma del ZIKV. La organización genómica está dispuesta como con otros flavivirus, con un marco de lectura abierto que codifica tres proteínas estructurales C, prM y E y cinco proteínas no estructurales NS1 a NS5. Las proteínas estructurales y no estructurales se generan después de la escisión proteolítica de la poliproteína traducida completa de la región ORF.

por el virus es detectado y mediado por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como la familia de receptores tipo Toll (TLR) o el receptor tipo RIG-I. Tras la detección de PAMP, la activación de varias vías de señalización no solo conduce a una secreción directa de IFN, sino también a la expresión de cientos de genes estimulados por interferón (ISG) que se integran para inducir un estado antiviral de las células [60]. Las infecciones por DENV y WNV han sido objeto de una gran cantidad de estudios que muestran un papel fundamental para los sensores RIG-I, MDA5 y TLR3 en la defensa del huésped contra estos virus, lo que lleva a la producción de IFN tipo 1 y la expresión de ISG [61]. De manera similar, la infección de fibroblastos humanos con ZIKV induce la expresión de RIG-I, MDA-5 y TLR3, así como los ISG ISG15, OAS2 y MX1. Además, el aumento de los niveles de expresión de IRF7, un factor de transcripción que se une a los promotores de los genes de IFN tipo I, corrobora la fuerte inducción de IFN- α e IFN- β por parte de los fibroblastos infectados con ZIKV. Además, la expresión de ciertas quimiocinas inflamatorias, como CCL5, también se induce tras la infección por ZIKV. La vía inflamatoria parece activarse también después de la infección por ZIKV, como se muestra por un aumento en la expresión de AIM2 y las transcripciones de interleucina-1 β [47]. A pesar de estos resultados, la participación de la última vía aún debe investigarse con más detalle para comprender mejor la participación de la interleucina-1 β en la inhibición de la replicación del ZIKV.

Los flavivirus pueden secuestrar diferentes procesos celulares para evadir la respuesta celular y facilitar la replicación del virus. Inmediatamente después de la infección, el huésped establece respuestas inmunitarias innatas rápidas, incluidas las respuestas de IFN tipo I, la inducción de la apoptosis y la autofagia, para superar la revisión de la infección viral en la Ref. [62]. WNV es capaz de eludir la detección o inhibir la transcripción del gen IFN [63,64]. Además, varios arbovirus como DENV y CHIKV pueden subvertir el proceso de autofagia [65,66] para promover su propia replicación y diseminación. Se sabe que los flavivirus reorganizan las membranas de las células huésped para crear un entorno adecuado para su replicación, siendo la principal fuente de membranas el retículo endoplásmico [67]. Estos reordenamientos dan como resultado una activación de la respuesta de proteína desplegada (UPR) y sobreexpresan la vía autofágica en células infectadas simultáneamente [68]. Las vesículas de doble membrana, conocidas como autofagosomas, permiten el reclutamiento de

elementos citoplasmáticos, proteínas y orgánulos y permiten su degradación. La autofagia podría actuar tanto positiva como negativamente en la inmunidad del huésped contra los patógenos [69,70]. En el último mecanismo, los virus utilizan la vía de la autofagia para facilitar su propia replicación.

Las primeras evidencias de autofagia en fibroblastos infectados por ZIKV se destacaron por la presencia de vesículas características similares a autofagosomas en fibroblastos infectados [47]. Luego, los autores confirmaron la inducción de la autofagia en los fibroblastos infectados por un aumento en la producción de LC3, una molécula asociada a los microtúbulos citosólicos. Este último se colocó con la proteína de la envoltura viral, lo que sugiere que las vacuolas autofagocíticas son el sitio de replicación viral. El uso de un inhibidor de la formación de autofagosomas durante la infección reduce significativamente el número de copias virales, mientras que un inductor de autofagia aumenta la replicación viral, lo que demuestra que la autofagia podría desempeñar un papel importante en la evasión inmune. Sin embargo, los mecanismos moleculares íntimos aún deben investigarse más a fondo.

6. Conclusión

Los brotes más recientes de ZIKV y en particular su introducción en las Américas han resultado en un cambio en la apreciación de este virus y las repercusiones clínicas de su presencia en el huésped humano. Al igual que otros arbovirus, la rápida propagación del ZIKV se debe a condiciones climáticas y sociodemográficas favorables, incluida la presencia de sus mosquitos vectores en concentraciones urbanas con malas condiciones higiénicas, el aumento de los viajes internacionales y posiblemente una mejor adaptación de los mosquitos a los humanos. Esta situación es extremadamente preocupante y requiere sistemas de vigilancia eficientes, incluidos métodos de diagnóstico sensibles y medidas de control de vectores. La co-circulación de ZIKV con otros arbovirus médicamente importantes, como DENV y CHIKV, constituye un desafío adicional que complica la comprensión de esta enfermedad. La sospecha de asociación entre Zika y complicaciones neurológicas como GBS y malformaciones congénitas debe confirmarse para controlar y reducir los impactos negativos de la infección. También es necesario un conocimiento profundo de las interacciones moleculares que ZIKV establece con la célula huésped durante la infección para determinar los objetivos del tratamiento antiviral.

Conflicto de intereses

Nosotros, los autores, no declaramos ningún conflicto de intereses al escribir esta revisión.

Expresiones de gratitud

Este trabajo fue apoyado por subvenciones de la Agencia de Investigación Francesa "Agence Nationale de la Recherche" (ANR 12-BSV3-0004-01; ANR-14-CE14-0029).

Referencias

- [1] Dick GW, Cocina SF, Haddow AJ. virus zika I. Aislamientos y sero especificidad lógica. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509e20.
- [2] Dick GW. virus zika II. Patogenicidad y propiedades físicas. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:521e34.
- [3] Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Brote de virus Zika, Bahía, Brasil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885e6.
- [4] Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, Dos Santos GI, Dos Santos CN, Luz K. Primer reporte de transmisión autóctona del virus Zika en Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2015;110:569e72.
- [5] Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valor F, et al. Infección por el virus del Zika complicada por el síndrome de Guillain-Barré: reporte de un caso, Polinesia Francesa. *Euro Surveill* Diciembre 2013;2014:19. [pio 20720](#) .
- [6] Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. La infección intrauterina por el virus Zika causa anomalías cerebrales fetales y microcefalia: ¿la punta del iceberg? *Ultrasonido Obstet Gynecol* 2016;47:6e7.
- [7] Faye O, Freire CC, Iamarino A, de Oliveira JV, Diallo M, Zannoto PM, et al. Evolución molecular del virus Zika durante su aparición en el siglo XX. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2636.
- [8] Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Caracterización genética de cepas del virus Zika: expansión geográfica del linaje asiático. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1477.
- [9] Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Virus Zika, Polinesia Francesa, Pacífico Sur. *Emerg Infect Dis* 2013; 2014(20):1084e6.
- [10] Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ghazi R, Amer T. Una encuesta seroepidemiológica para Bunyaviridae y algunos otros arbovirus en Pakistán. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983;77:446e50.
- [11] Hayes EB. Virus Zika fuera de África. *Emerg Infect Dis* 2009;15: 1347e50.
- [12] Li Mi, Wong PS, Ng LC, Tan CH. Susceptibilidad oral de Singapur *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) al virus zZika. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1792.
- [13] Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectores del virus Chikungunya en Senegal: datos actuales y ciclos de transmisión. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:281e6.
- [14] Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS. Brote del virus del Zika en la isla de Yap, Estados Federados de Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536e43.
- [15] Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Virus Zika en Gabón (África Central) - 2007: ¿una nueva amenaza de *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2681.
- [16] Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): un vector potencial del virus Zika en Singapur. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2348.
- [17] Grard G, Moureau G, Charrel RN, Holmes EC, Gould EA, de Lamballerie X. Genómica y evolución de los flavivirus transmitidos por *Aedes*. *J Gen Virol* 2010;91:87e94.
- [18] Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, et al. Transmisión selvática de arbovirus entre los orangutanes de Borneo. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:310e6.
- [19] Simpson DI. Infección por el virus Zika en el hombre. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1964;58:335e8.
- [20] Macnamara FN. Virus Zika: un informe sobre tres casos de infección humana durante una epidemia de ictericia en Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954;48:139e45.
- [21] Monlun E, Zeller H, Le Guenno B, Traor e-Lamizana M, Hervy JP, Adam F, et al. Vigilancia de la circulación de arbovirus de interés médico en la región del este de Senegal. *Bull Soc Pathol Exot* 1993;86: 21e8.
- [22] Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, et al. Infección por el virus Zika, Camboya. *Emerg Infect Dis* 2010; 2012(18):349e51.
- [23] Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Vélez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Propiedades genéticas y serológicas del virus Zika asociado con una epidemia, Estado de Yap, Micronesia. *Emerg Infect Dis* 2007;2008(14): 1232e9.
- [24] Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon JP, et al. Coinfección con virus Zika y dengue en 2 pacientes, Nueva Caledonia. *Emerg Infect Dis* 2014;2015(21):381e2.
- [25] Tognairelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. Informe sobre el brote del virus Zika en la Isla de Pascua, Pacífico Sur, 2014. *Arch Virol* 2016;161:665e8.
- [26] Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Dos casos de fiebre Zika importados de la Polinesia Francesa a Japón, de diciembre de 2013 a enero de 2014. *Euro Surveill* 2014;19. [pio 20683](#).
- [27] Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. Primer caso de infección por el virus del Zika en un viajero canadiense que regresa. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91:1035e8.
- [28] Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, Moore PR, Taylor CT, Hewitson GR, et al. Infección por el virus del Zika importada de las Islas Cook a Australia, 2014. *PLoS Curr* 2014;6.
- [29] Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Gunther S, et al. Infecciones por el virus Zika importadas a Italia: hallazgos clínicos, inmunológicos y virológicos, e implicaciones para la salud pública. *J Clin Virol* 2015;63: 32e5.
- [30] Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidencia de transmisión perinatal del virus del Zika, Polinesia Francesa, diciembre de 2013 y febrero de 2014. *Euro Surveill* 2014;19. [pio 20751](#).
- [31] Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potencial de transmisión del virus del Zika a través de transfusiones de sangre demostrado durante un brote en la Polinesia Francesa, de noviembre de 2013 a febrero de 2014. *Euro Surveill* 2014;19. [pio 20771](#).
- [32] Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detección del virus Zika en saliva. *J Clin Virol* 2015;68:53e5.
- [33] Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detección del virus zika en orina. *Emerg Infect Dis* 2015;21:84e6.
- [34] Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable transmisión no vectorial del virus del Zika, Colorado, EE. UU. *Emerg Infect Dis* 2011;17:880e2.
- [35] Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potencial transmisión sexual del virus zika. *Emerg Infect Dis* 2015;21: 359e61.
- [36] Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rápida propagación del virus Zika emergente en el área del Pacífico. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O595e6.
- [37] Mallet HP, Vial AL, Musso D. Bilan de l' epid emie a virus Zika en Polyn esie française 2013-2014. 2015. [pág. 1e5](#).
- [38] Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosario MS, Costa F, Archanjo G, et al. Infección por el virus del Zika y mortinatos: un caso de hidropesía fetal, hidranencefalia y muerte fetal. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10: e0004517.
- [39] Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, G ois AL, Belfort R. El virus del Zika en Brasil y la atrofia macular en un niño con microcefalia. *Lanceta* 2016; 387:228.
- [40] Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. Estándares internacionales para el peso, la longitud y la circunferencia de la cabeza del recién nacido por edad gestacional y sexo: el estudio transversal del recién nacido del Proyecto INTERGROWTH-21st. *Lancet* 2014;384: 857e68.

- [41] Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituraga S, Benyon E, et al. Brotes simultáneos de infecciones por el virus del dengue, chikungunya y Zika: una ola epidémica sin precedentes de virus transmitidos por mosquitos en el Pacífico 2012-2014. *Euro Surveill* 2014;19. pii 20929.
- [42] Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Filogenia del género *Flavivirus*. *J Virol* 1998;72:73e83.
- [43] Faye O, Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M. Alpha Sall A. RT-PCR de un solo paso para la detección del virus del Zika. *J Clin Virol* 2008;43: 96e101.
- [44] Kuno G, Chang GJ. Secuenciación completa y caracterización genómica de los virus Bagaza, Kedougou y Zika. *Arco Virol* 2007;152:687e96.
- [45] Lindenbach BD, Arroz CM. Biología molecular de los flavivirus. *Adv Virus Res* 2003;59:23e61.
- [46] Bidé K, García-Blanco MA. ARN flavivirales: armas y dianas en la guerra entre el virus y el huésped. *Biochem J* 2014;462:215e30.
- [47] Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biología de la infección por el virus Zika en células de piel humana. *J Virol* 2015; 89:8880e96.
- [48] Briant L, Despres P, Choumet V, Miss e D. Papel de las células inmunitarias de la piel en la susceptibilidad del huésped a los virus transmitidos por mosquitos. *Virología* 2014; 464e465:26e32.
- [49] Surasombattana P, Hamel R, Patramool S, Luplertlop N, Thomas F, Despres P, et al. La replicación del virus del dengue en queratinocitos humanos infectados conduce a la activación de respuestas inmunitarias innatas antivirales. *Infect Genet Evol* 2011;11:1664e73.
- [50] Lozach PY, Burleigh L, Staropoli I, Navarro-Sanchez E, Harriague J, Virelizier JL, et al. La mejora de la infección por el virus del dengue mediada por la molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas 3 que no se agarra (DC-SIGN) es independiente de las señales de internalización de DC-SIGN. *J Biol Chem* 2005; 280: 23698e708.
- [51] Salazar MI, P erez-García M, Terreros-Tinoco M, Castro-Mussot ME, Diegop erez-Ramírez J, Ramírez-Reyes AG, et al. Virus del dengue tipo 2: unión a proteínas y replicación activa en células del sistema nervioso central humano. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:904067.
- [52] Ivory MO, Birchall JC, Piguet V. Infección temprana por el virus del dengue en la piel humana: un ciclo de inflamación e infectividad. *J Invest Dermatol* 2015; 135:1711e2.
- [53] Perera-Lecoin M, Meertens L, Carnec X, Amara A. Receptores de entrada de flavivirus: una actualización. *Virus* 2014;6:69e88.
- [54] Marovich M, Grouard-Vogel G, Louder M, Eller M, Sun W, Wu SJ, et al. Las células dendríticas humanas como dianas de la infección por el virus del dengue. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:219e24.
- [55] Navarro-Sanchez E, Altmeyer R, Amara A, Schwartz O, Fieschi F, Virelizier JL, et al. La no integrina que captura ICAM3 específica de células dendríticas es esencial para la infección productiva de células dendríticas humanas por virus del dengue derivados de células de mosquito. *EMBO Rep* 2003;4:723e8.
- [56] Lozach PY, Burleigh L, Staropoli I, Navarro-Sanchez E, Harriague J, Virelizier JL, et al. Potenciación del dengue mediada por la molécula de adhesión intercelular específica de las células dendríticas que no se agarra a la integrina (DC-SIGN) la infección por el virus es independiente de las señales de internalización de DC-SIGN. *J Biol Chem* 2005; 280: 23698e708.
- [57] Meertens L, Carnec X, Lecoin MP, Ramdasi R, Guivel-Benhassine F, Lew E, et al. Las familias TIM y TAM de receptores de fosfatidilserina median la entrada del virus del dengue. *Microbio huésped celular* 2012;12: 544e57.
- [58] Lai C, Lemke G. Una familia extendida de genes de proteína-tirosina quinasa expresados diferencialmente en el sistema nervioso de los vertebrados. *Neurona* 1991;6: 691e704.
- [59] Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Genes estimulados por interferón : una compleja red de defensas del huésped. *Annu Rev Immunol* 2014;32: 513e45.
- [60] Nazmi A, Dutta K, Hazra B, Basu A. Papel de los receptores de reconocimiento de patrones en las infecciones por flavivirus. *VirusRes* 2014;185:32e40.
- [61] Nasirudeen AM, Wong HH, Thien P, Xu S, Lam KP, Liu DX. RIG-I, MDA5 y TLR3 desempeñan sinérgicamente un papel importante en la restricción de la infección por el virus del dengue. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e926.
- [62] Ye J, Zhu B, Fu ZF, Chen H, Cao S. Estrategias de evasión inmune de flavivirus. *Vacuna* 2013;31:461e71.
- [63] Shipley JG, Vandergaast R, Deng L, Mariuzza RA, Fredericksen BL. Identificación de múltiples patrones moleculares asociados a patógenos específicos de RIG-I dentro del genoma y antigenoma del virus del Nilo Occidental. *Virología* 2012;432:232e8.
- [64] Liu WJ, Chen HB, Wang XJ, Huang H, Khromykh AA. El análisis de mutaciones adaptativas en el ARN del replicón del virus Kunjin revela un papel novedoso para la proteína no estructural NS2A del flavivirus en la inhibición de la transcripción impulsada por el promotor del interferón beta. *J Virol* 2004;78:12225e35.
- [65] Heaton NS, Randall G. Virus del dengue y autofagia. *Virus* 2011;3: 1332e41.
- [66] Krejbich-Trotot P, Gay B, Li-Pat-Yuen G, Hoarau JJ, Jaffar-Bandjee MC, Briant L, et al. Chikungunya desencadena un proceso autofágico que promueve la replicación viral. *Virol J* 2011;8:432.
- [67] Blazquez AB, Escribano-Romero E, Merino-Ramos T, Saiz JC, Martín-Acebes MA. Respuestas al estrés en células infectadas por flavivirus: activación de la respuesta de proteínas desplegadas y autofagia. *Front Microbiol* 2014;5:266.
- [68] Heaton NS, Randall G. La autofagia inducida por el virus del dengue regula los lípidos metabolismo. *Microbio huésped celular* 2010;8:422e32.
- [69] Shelly S, Lukinova N, Bambina S, Berman A, Cherry S. La autofagia es un componente esencial de la inmunidad de *Drosophila* contra el virus de la estomatitis vesicular . *Inmunidad* 2009;30:588e98.
- [70] Lee YR, Lei HY, Liu MT, Wang JR, Chen SH, Jiang-Shieh YF, et al. La maquinaria autofágica activada por el virus del dengue mejora la replicación del virus . *Virología* 2008;374:240e8.
- [71] Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: análisis de genética evolutiva molecular utilizando métodos de máxima verosimilitud, distancia evolutiva y máxima parsimonia. *Mol Biol Evol* 2011;28:2731e9.