



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“MECANISMOS DE RESPUESTA
INMUNOLÓGICA FRENTE AL VIRUS
DE LA RABIA Y PERSPECTIVAS DE
INMUNOPREVENCIÓN EN
RESERVORIOS SILVESTRES”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

CESAR AUGUSTO VARGAS TACURI

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Luis Miguel Jara Salazar

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. Ivan Karlos Best Cuba

PRESIDENTE

MG. Jose Luis Rojas Vilca

VOCAL

MG. Marco Antonio Isaias Cabello Napuri

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi padre Gusman, quien me invitó a navegar en el mar de la investigación.

A mi madre Isabel, quien me formó como persona y me brindó todo su apoyo.

A mi hermano Ludwig, por su apoyo y refuerzo constante a mi persona.

A Lucas, Luna, Aron y Lucky, que dejaron su ímpetu espiritual en mi vida.

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia que siempre me brindaron apoyo y consejo.

A mi asesor Mg. Luis Jara, por todas las recomendaciones y apoyo durante la
realización de esta tesis.

A la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por formarme como magister con
ética y conocimiento para la sociedad.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación autofinanciado



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“MECANISMOS DE RESPUESTA
INMUNOLÓGICA FRENTE AL VIRUS
DE LA RABIA Y PERSPECTIVAS DE
INMUNOPREVENCIÓN EN
RESERVORIOS SILVESTRES”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

CESAR AUGUSTO VARGAS TACURI

Informe estándar

Informe en inglés no disponible Más información

8% Similitud estándar

Filtros

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas

- Internet
patents.google.com <1%
17 bloques de texto 153 palabra que coinciden
- Internet
hdl.handle.net <1%
14 bloques de texto 109 palabra que coinciden
- Internet
tesis.ipn.mx <1%
11 bloques de texto 98 palabra que coinciden
- Internet
worldwidescience.org <1%
8 bloques de texto 75 palabra que coinciden

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. DESARROLLO DEL ESTUDIO	4
IV. RESULTADOS.....	15
V. DISCUSIÓN	17
VI. CONCLUSIONES	34
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
VIII. ANEXOS	47

RESUMEN

El objetivo de esta revisión fue sintetizar de forma sistemática los artículos relacionados a la respuesta inmune frente al virus de la rabia, los mecanismos de evasión utilizados por el mismo, y revisar las perspectivas de vacunación antirrábica en fauna silvestre. La revisión se llevó a cabo usando las bases de datos PUBMED, SCIENCE DIRECT y EUROPE PMC. Cincuenta y tres estudios publicados entre 2004 – 2024 reportan mecanismos de respuesta inmune frente al virus de la rabia en modelos animales. La respuesta inmune innata está representada principalmente por la función de TLR4 y TLR7, así como la sobrerregulación de IFIT3, IFIT2, IIGP1, TNF – α , RIG – I y NLRP3. La respuesta inmune adaptativa está representada únicamente por infiltración de células B, células dendríticas y linfocitos T de memoria residentes. Los mecanismos de evasión inmunológica más resaltantes se tiene el antagonismo de IFN – γ por el bloqueo de las vías NF – κ B y JAK – STAT por la interacción de las proteínas virales. Por otro lado, ocho artículos publicados los últimos 20 años reportan datos de la aplicación de vacunas orales en fauna silvestre en diversos países, así como los resultados obtenidos. El caso de Serbia y su vacuna oral en zorros demostró alta eficiencia en el control y prevención de la rabia. Actualmente se tiene como objetivo inmunizar las poblaciones de murciélagos con vacunas oro nasales, tópicas y auto diseminadas con el avance de la ingeniería genética y la inmunoproteómica. Se requieren más estudios de inmunoprevención en fauna silvestre bajo un enfoque “one health”.

PALABRAS CLAVE

VIRUS DE LA RABIA, INMUNOPREVENCIÓN, FAUNA SILVESTRE, RESPUESTA INMUNE.

ABSTRACT

The aim of this review was to systematically synthesize the articles related to the immune response against the rabies virus, the evasion mechanisms used by it, and to review the perspectives of anti-rabies vaccination in wildlife. The review was carried out using the PUBMED, SCIENCE DIRECT and EUROPE PMC databases. Fifty-three studies published between 2004 and 2024 report immune response mechanisms against the rabies virus in animal models. The innate immune response is represented mainly by the function of TLR4 and TLR7, as well as the upregulation of IFIT3, IFIT2, IIGP1, TNF – α , RIG – I and NLRP3. The adaptive immune response is represented only by infiltration of B cells, dendritic cells and resident memory T lymphocytes. The most notable immune evasion mechanisms are the antagonism of IFN- γ by blocking the NF- κ B and JAK-STAT pathways through the interaction of viral proteins. On the other hand, eight articles published in the last 20 years report data on the application of oral vaccines in wildlife in various countries as well as the results obtained. The case of Serbia and its oral vaccine in foxes demonstrated high efficiency in the control and prevention of rabies. Currently, the objective is to immunize bat populations with oronasal, topical and self-disseminated vaccines with the advances of genetic engineering and immunoproteomics. More studies of immunoprevention in wildlife are required under a “one health” approach.

KEYWORDS

RABIES VIRUS, IMMUNOPREVENTION, WILDLIFE, IMMUNE RESPONSE.

I. INTRODUCCIÓN

La rabia es una de las enfermedades infecciosas zoonóticas más antiguas reportadas por el hombre, caracterizada por generar una encefalitis progresiva con una alta tasa de mortalidad (1). Es causada por un virus RNA perteneciente al género *Lyssavirus* (2), donde los ciclos de transmisión se dan en numerosas especies carnívoras, siendo el perro doméstico (*Canis lupus familiaris*) el más notable en términos de escala global (1). En países en desarrollo, el perro es la principal fuente de la zoonosis, y contrariamente en países desarrollados los carnívoros silvestres originan la mayoría de brotes (3). Se considera una enfermedad desatendida a pesar de su alto impacto en la salud pública, ya que aproximadamente ocasiona una mortalidad de 55 000 a 60 000 personas al año alrededor del mundo (4).

La respuesta inmunológica del hospedero busca evitar el establecimiento de la infección, donde el virus utiliza diversos mecanismos de evasión inmunológica, permitiendo así su entrada a las células del sistema nervioso (1). El sistema nervioso se considera un área inmunoprivilegiada del hospedero, lo que brinda una ventaja al virus en términos de replicación, neuroinvasividad y letalidad (5). Los mecanismos de respuesta inmune innata han sido ampliamente estudiados y reportados principalmente en modelos murinos, cultivo celular y pocas veces en humanos o animales silvestres. La respuesta inmune adaptativa es considerada poco influyente en una infección viral natural, debido al tiempo que toma la formación de anticuerpos y a la poca capacidad de éstos de ingresar dentro de la célula para poder eliminar al virus (6).

La respuesta inmunológica innata y adaptativa frente a la infección natural no ha sido descrita ampliamente en reservorios silvestres. Debido a la dificultad del estudio *in vivo*, muchos de los mecanismos inmunológicos son extrapolados del modelo murino y algunos pocos han podido comprobarse *in vivo* o en infecciones experimentales, especialmente en murciélagos debido a su importancia como hospedador.

De forma general, se hipotetiza que la evolución de los murciélagos le permitió desarrollar una tolerancia inmunológica, lo que le posibilita interactuar e incluso almacenar diversos virus sin resultar enfermos (7). Se ha descubierto que estos animales tienen mecanismos del sistema inmune innato continuamente activado pero con niveles bajos de expresión de proteínas inflamatorias, lo que le permite mantener la tolerancia a la presencia viral, a diferencia de otras especies donde el sistema inmune orquesta una respuesta inflamatoria marcada (8).

Existen diversas evidencias científicas sobre el uso de vacunas orales en fauna silvestre en Europa y Norte América e incluso su aplicación en perros de libre ambular (sin propietario) en algunas ciudades que luchan con el problema de rabia urbana (9). Por estas razones es que se realizó un scoping review para sintetizar y ordenar sistemáticamente la información existente en esta área de la inmunología, además de analizar las brechas del conocimiento o vacíos teóricos. De tal modo se formuló la pregunta de investigación: ¿Qué es lo que se sabe sobre la respuesta inmune frente al virus de la rabia, que mecanismos de evasión o tolerancia utiliza el virus y cuál es el estado de las vacunas en los reservorios silvestres?

II. OBJETIVOS

Objetivo General.

- Sintetizar la información existente de los mecanismos de respuesta inmunológica frente al virus de la rabia y el estado actual de la inmunoprevención en reservorios silvestres.

Objetivos específicos.

- Describir los mecanismos de respuesta inmune innata y adaptativa frente al virus de la rabia en modelos murinos y reservorios silvestres.
- Describir los mecanismos de evasión inmunológica utilizados por el virus de la rabia en modelos murinos.
- Describir el estado del arte de las vacunas orales contra el virus de rabia en reservorios silvestres.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

1. Métodos

1.1 Protocolo

Se siguió la guía metodológica de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – analysis for Scoping Review” (PRISMA - ScR), tomado de su última actualización publicada el año 2020, realizado por el grupo de “St. Michael Inspired Care Inspiring Science funded by Canadian Institutes of Health Research CIHR” de la mano con Joanna Briggs Institute (JBI) (10). El protocolo de revisión no fue registrado en una base de datos internacional.

1.2 Estrategias de búsqueda

Las bases de datos consultadas en búsqueda de literatura fueron PubMed, ScienceDirect y Europe PMC, hasta la fecha de 10 de octubre de 2024.

Los términos de búsqueda utilizados para el primer objetivo del proyecto fueron los siguientes: »rabies virus« OR »rabies« OR »Lyssavirus« AND »immunity« OR »immune response« OR »innate immune response« OR »adaptative immune response« AND »wildlife« OR »animals« OR »mouse« OR »bats«. Los términos de búsqueda utilizados para el segundo objetivo del proyecto fueron los siguientes: »rabies virus« OR »Lyssavirus« AND »immune escape« OR »immune evasion«. Los términos de búsqueda utilizados para el tercer objetivo

fueron los siguientes: »rabies« OR »Lyssavirus« AND »vaccine« OR »oral vaccine« OR »topic vaccine« AND »wildlife« AND »field«.

Los criterios de inclusión para los dos primeros objetivos fueron los siguientes:

- Artículos originales.
- Acceso a texto completo.
- Publicados en el periodo 2004 – 2024.
- Escritos y publicados en inglés.
- Estudios que utilicen métodos cuantitativos, cualitativos y mixtos.
- Estudios *in vitro* e *in vivo* o en su defecto, solamente *in vivo*.
- Estudios realizados en modelos murinos o fauna silvestre.

Los criterios de exclusión para los dos primeros objetivos fueron los siguientes:

- Estudios únicamente *in vitro*.
- Estudios que no tengan acceso al reporte completo.
- Artículos de revisión, reportes de caso.
- Estudios realizados en humanos.
- Estudios realizados en animales domésticos.
- Escritos y publicados en un idioma diferente al inglés.

Los criterios de inclusión para el tercer objetivo fueron los siguientes:

- Artículos originales.
- Acceso a texto completo.
- Publicados en el periodo 2004 – 2024.

- Escritos y publicados en inglés.
- Que utilicen métodos cuantitativos, cualitativos y mixtos.
- Estudios realizados en campo - “Field”.
- Estudios realizados en animales silvestres.

Los criterios de exclusión para el tercer objetivo fueron los siguientes:

- Estudios realizados en animales de laboratorio.
- Estudios que no tengan acceso al reporte completo.
- Artículos de revisión, reporte de casos.
- Estudios realizados en animales domésticos.

1.3 Selección de fuentes de evidencia.

Respecto a la base de datos PUBMED, se utilizó la siguiente configuración de búsqueda:

- YEAR: 2004 - 2024
- TEXT AVAILABILITY: Free full text y full text.
- ARTICLE TYPE: Sin especificación.
- ARTICLE LANGUAGE: English.
- SPECIES: Other animals

Se obtuvo un total de $n = 239$ artículos a partir de la configuración de búsqueda y utilizando los términos de búsqueda anteriormente mencionados. Se seleccionaron 69 artículos en base al título. Luego de eliminar los artículos repetidos ($n = 24$), 45 artículos pasaron a la etapa de screening (revisión del abstract). Se eliminaron los artículos correspondientes a review ($n = 12$), quedando así 33 artículos para revisión de texto completo. Luego se eliminaron los artículos enfocados

en vacunas modificadas, bioquímica, mutación de genes y patología sin interacción inmunológica (n = 16). Finalmente fueron 17 los artículos incluidos en la revisión. El diagrama de flujo del proceso metodológico para la obtención de literatura respecto a mecanismos inmunológicos se encuentra detallado en la Figura 1.

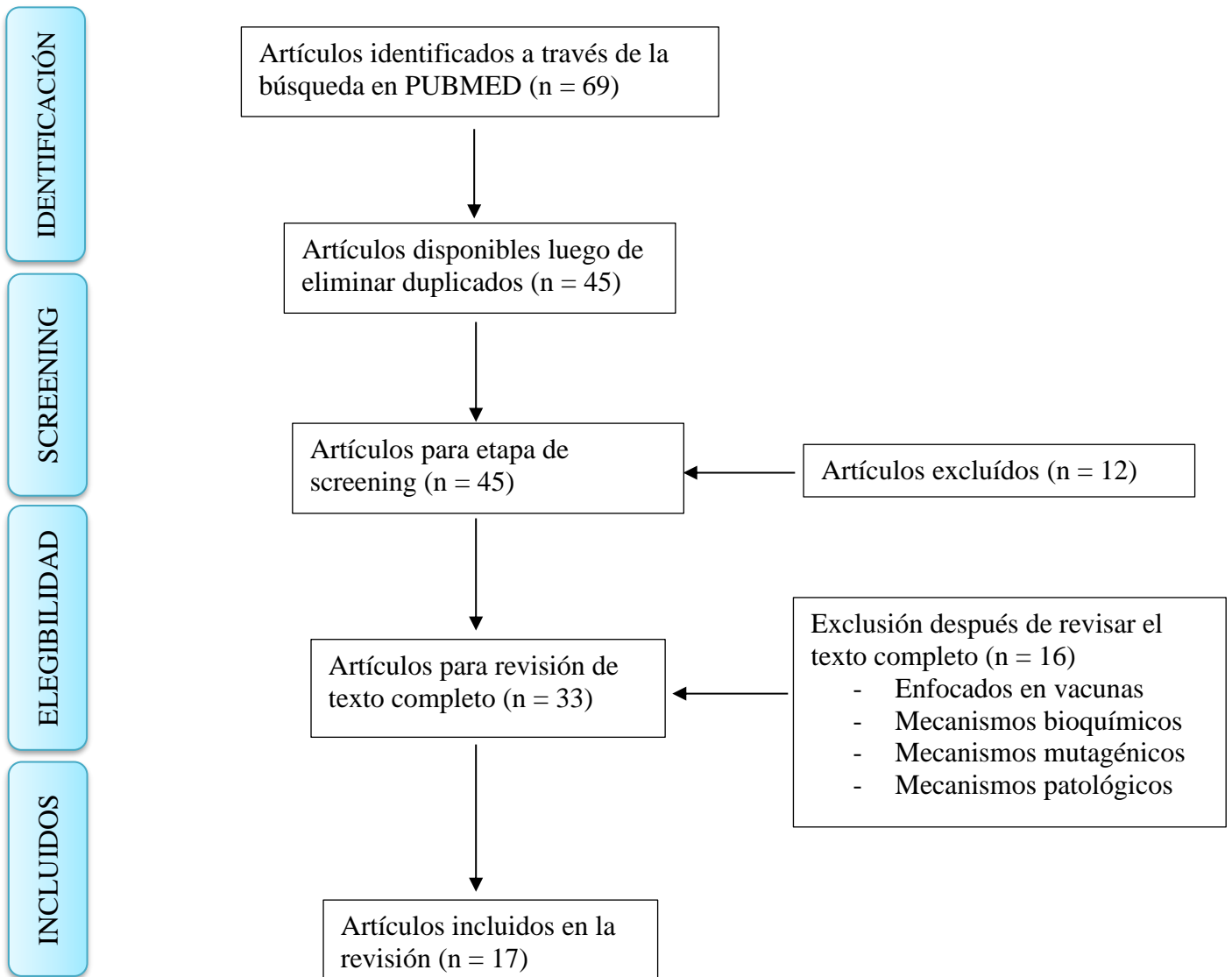


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso metodológico para obtención de literatura en base de datos PUBMED respecto a mecanismos de respuesta y evasión inmunológica

Respecto a la base de datos SCIENCE DIRECT, se utilizó la siguiente configuración de búsqueda:

- YEAR: 2004 – 2024
- ARTICLE TYPE: Research articles
- ACCES TYPE: Open Access & Open archive

Se obtuvo un total de $n = 738$ artículos a partir de la configuración de búsqueda y utilizando los términos de búsqueda anteriormente mencionados. Se seleccionaron 33 artículos en base al título. Luego de eliminar los artículos repetidos ($n = 3$), 30 artículos pasaron a la etapa de screening (revisión del abstract). Se eliminaron los artículos correspondientes a review ($n = 14$), quedando así 16 artículos para revisión de texto completo. Luego se eliminaron los artículos enfocados en vacunas modificadas, modificación de proteínas y mutación de genes sin interacción inmunológica ($n = 14$). Finalmente fueron 2 los artículos incluidos en la revisión. El diagrama de flujo del proceso metodológico para la obtención de literatura respecto a mecanismos y evasión inmunológica se encuentra detallado en la Figura 2.

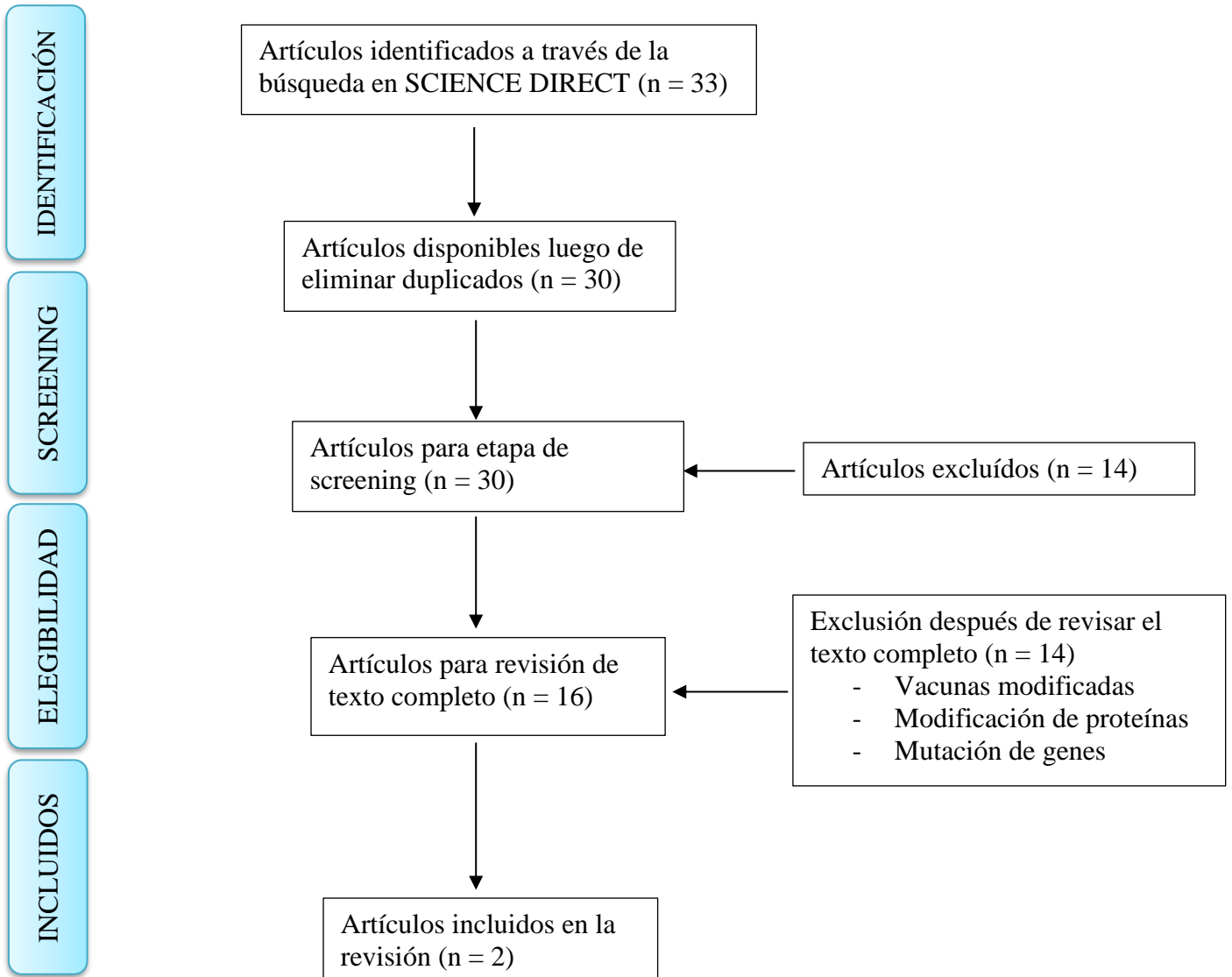


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso metodológico para obtención de literatura en base de datos SCIENCE DIRECT respecto a mecanismos de respuesta y evasión inmunológica

Respecto a la base de datos EUROPE PMC, se utilizó la siguiente configuración de búsqueda:

- YEAR: 2004 – 2024.
- TYPE: Research articles.
- FREE FULL TEXT ACCESS: Full text in Europe PMC.

Se obtuvo un total de $n = 1949$ artículos a partir de la configuración de búsqueda y utilizando los términos de búsqueda anteriormente mencionados. Se seleccionaron 97 artículos en base al título. Luego de eliminar los artículos repetidos ($n = 14$), 83 artículos pasaron a la etapa de screening (revisión del abstract). Se eliminaron los artículos correspondientes a review ($n = 13$), quedando así 70 artículos para revisión de texto completo. Luego se eliminaron los artículos enfocados en estudios únicamente *in vitro*, vacunas modificadas y mecanismos de patogénesis sin interacción inmunológica ($n = 36$). Finalmente fueron 34 los artículos incluidos en la revisión. El diagrama de flujo del proceso metodológico para la obtención de literatura respecto a mecanismos y evasión inmunológica se encuentra detallado en la Figura 3.

Se obtuvieron un total de 199 artículos a partir de las tres bases de datos y luego de pasar por el proceso de identificación, screening, elegibilidad, se incluyeron un total de 53 artículos para los dos primeros objetivos de la revisión. A partir de estos artículos se generaron tablas y gráficos considerando: primer autor, año y lugar donde se realizó, EHPP rank, técnicas/metodologías de laboratorio utilizadas, tipo de estudio, mecanismo inmunológico reportado, resultados concisos del estudio.

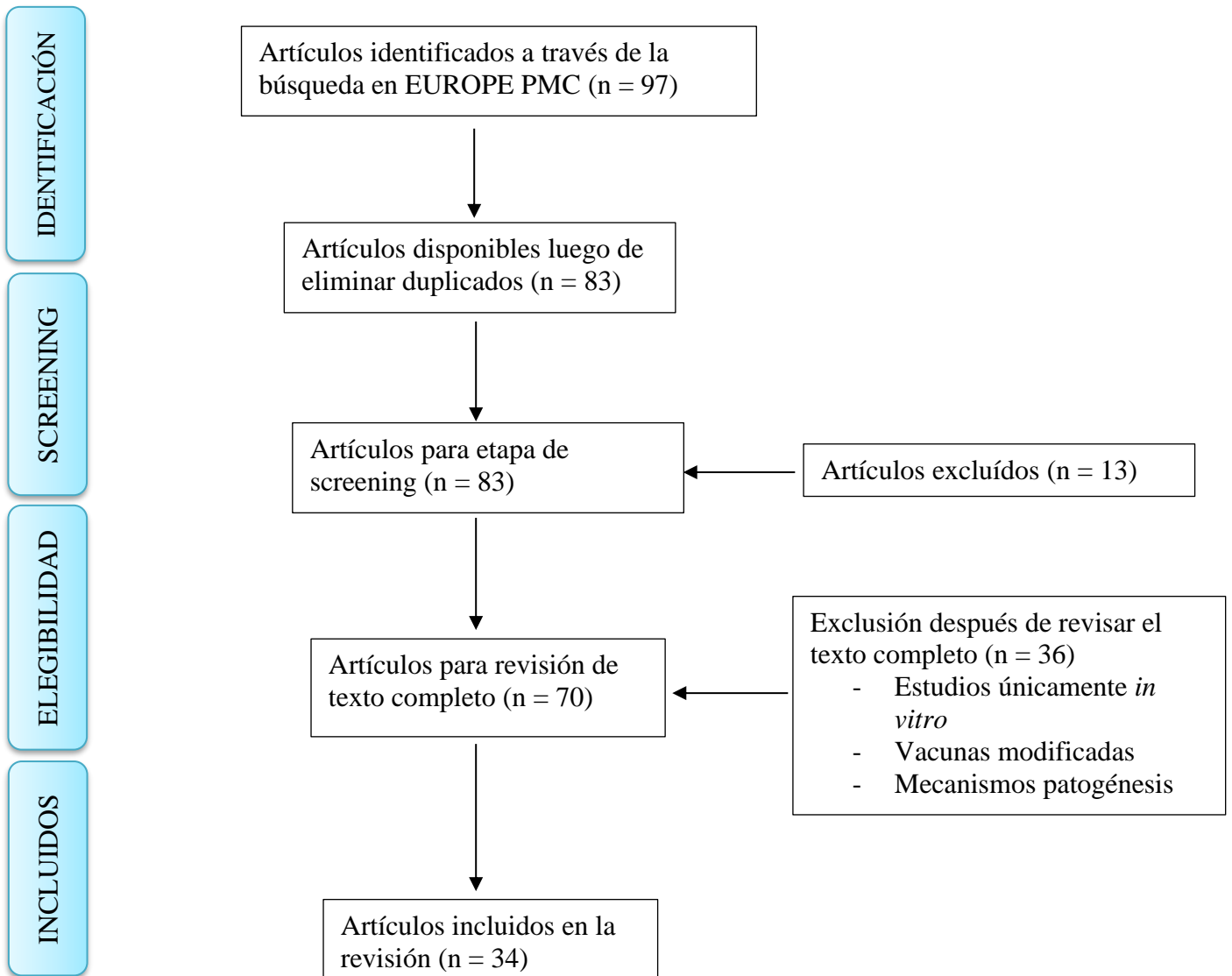


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso metodológico para obtención de literatura en base de datos EUROPE PMC respecto a mecanismos de respuesta y evasión inmunológica

La búsqueda de información para realizar el tercer objetivo consistió en la consulta en las bases de datos PUBMED, SCIENCE DIRECT y EUROPE PMC. Se utilizó la siguiente configuración de búsqueda:

- YEAR: 2004 - 2024
- TEXT AVAILABILITY: Free full text y full text.
- ARTICLE TYPE: Sin especificación.
- ARTICLE LANGUAGE: English.
- SPECIES: Other animals

Se obtuvo un total de $n = 584$ artículos a partir de la configuración de búsqueda y utilizando los términos de búsqueda anteriormente mencionados. Se seleccionaron 44 artículos en base al título. Luego de eliminar los artículos repetidos ($n = 10$), 34 artículos pasaron a la etapa de screening (revisión del abstract). Se eliminaron los artículos correspondientes a review ($n = 14$), quedando así 20 artículos para revisión de texto completo. Luego se eliminaron los artículos que no tengan estudios realizados en campo y que utilizaron vacunas aún no aprobadas por FDA ($n = 12$). Finalmente fueron 8 los artículos incluidos en la revisión. El diagrama de flujo del proceso metodológico para la obtención de literatura respecto a mecanismos inmunológicos se encuentra detallado en la Figura 4. A partir de estos artículos se generaron tablas considerando: primer autor y año de publicación, EPHPP rank, marca de vacuna utilizada, tiempo en años/población y zona de estudio, metodología usada, resultados concisos del estudio.

Los artículos se registraron en una base de datos en Excel y se eliminaron los duplicados de forma manual. Todos los procesos de revisión los realizó únicamente un revisor (autor del trabajo).

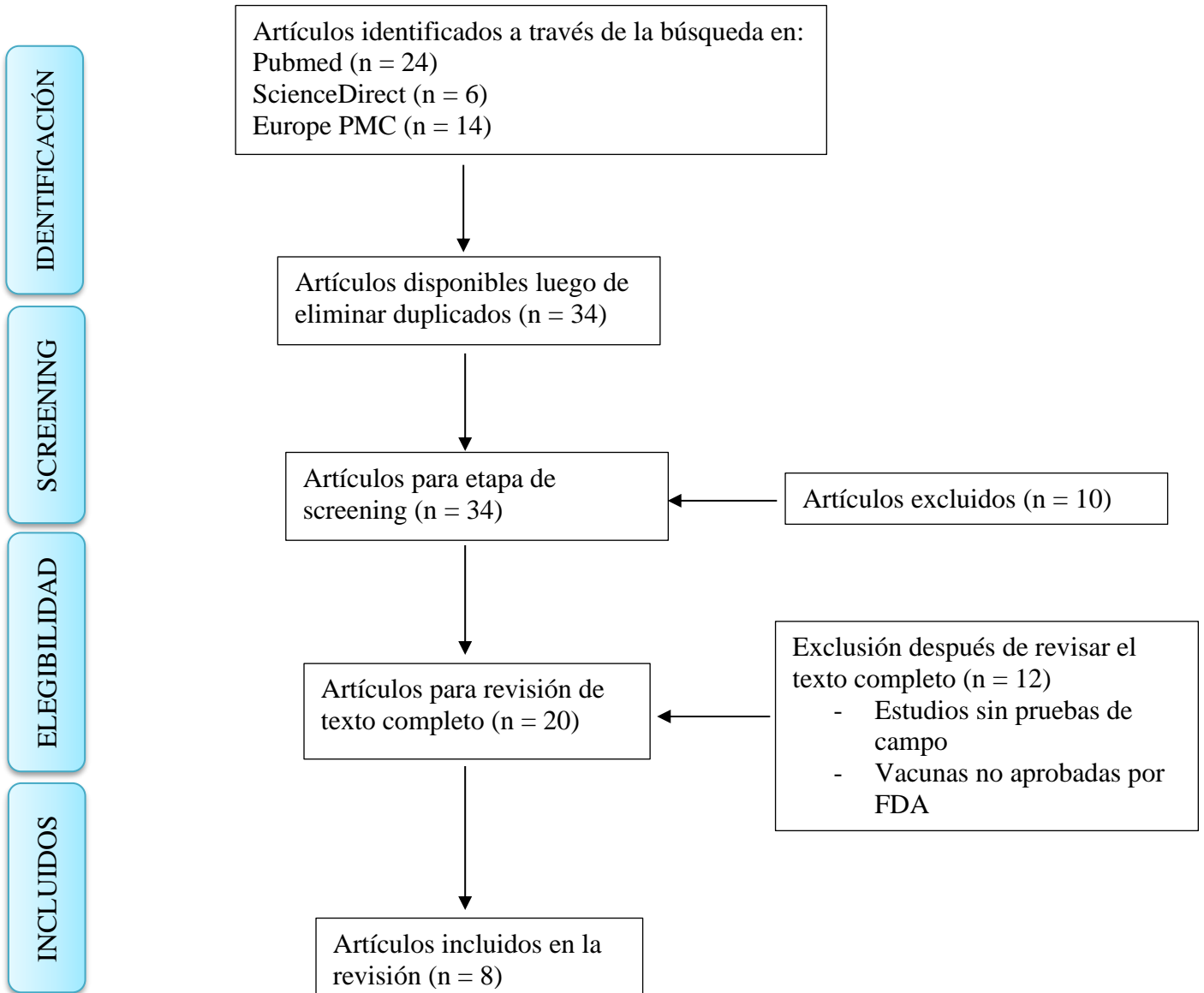


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso metodológico para obtención de literatura respecto a inmunoprevención en fauna silvestre.

1.4 Evaluación de control de calidad

Se utilizó la herramienta “Effective Public Health Practice Project” (EPHPP) para evaluar la calidad de los estudios seleccionados (11). Esta herramienta califica los siguientes seis criterios:

- Sesgo de selección.
- Diseño de estudio.
- Variables confusoras.
- Estudios ciegos.
- Método de colección de datos.
- Retiros de los sujetos de estudio.

La calificación de cada criterio se evalúa de forma individual como strong (++), moderate (+) o weak (-). El score total se obtiene al evaluar los 6 criterios en conjunto, siendo la categorización final de la siguiente manera:

- Strong, si el estudio no tiene ninguna calificación weak en alguno de los seis criterios evaluados.
- Moderate, si el estudio tiene solo una calificación weak en alguno de los seis criterios evaluados.
- Weak, si el estudio tiene dos o más calificaciones weak dentro de los seis criterios evaluados.

El modelo de matriz utilizada se encuentra en la Tabla 3, en la sección de Anexos.

IV. RESULTADOS

Se incluyeron 53 artículos relacionados a la respuesta inmunológica del hospedero y mecanismos de evasión inmunológica del virus de la rabia. Dentro de los artículos revisados, el 64% (34/53) se obtuvieron a partir de la base de datos EUROPE PMC, 32% (17/53) se obtuvieron a partir de PUBMED y 3.7% (2/53) se obtuvieron a partir de SCIENCE DIRECT.

Respecto al tipo de ensayo, el 17% (9/53) fueron *in vivo* y el 83% (44/53) fueron tanto *in vivo* como *in vitro*. Respecto al tipo de inmunidad, el 90.6% (48/53) de artículos revisados reportan una respuesta inmune innata y el 9.4% (5/53) reportan una respuesta inmune adaptativa. Finalmente, el 39.6% (21/53) reporta un mecanismo de evasión inmunológica realizada por el virus y el 60.38% (32/53) reporta un mecanismo de respuesta inmunológica del hospedador, de tipo antiviral e inflamatorio.

Dentro de las metodologías utilizadas para dilucidar los mecanismos inmunológicos de respuesta a la infección, se podrían mencionar las mayoritariamente utilizadas en los diversos artículos revisados: cepas virales altamente patogénicas y cepas atenuadas, cultivos celulares de diferentes tejidos (murino y humano) y aislamiento de células mononucleares, técnicas moleculares y de genética como RT – qPCR, transfección, recombinación y silenciamiento de genes, técnicas inmunológicas como western blot, citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica y finalmente técnicas de microscopia confocal y fluorescencia.

Todos los mecanismos de respuesta inmunológica reportados en la revisión de la literatura se encuentran resumidos en la Tabla 1, en la sección de Anexos. Todos los mecanismos de evasión inmunológica reportados en la revisión de la literatura se encuentran resumidos en la Tabla 2.

Respecto al tercer objetivo se incluyeron seis artículos relacionados al uso de inmunoprevención por vía oral en reservorios silvestres probados en campo, sin embargo, también se incluyeron dos artículos de vacunas en murciélagos por vía tópica e intramuscular debido a considerarse un aspecto novedoso para la revisión (12,13), estos artículos están resumidos en la Tabla 3, en la sección de Anexos.

V. DISCUSIÓN

Cuando el virus entra en contacto con un organismo que no ha sido previamente inmunizado, ejerce su acción patogénica valiéndose de herramientas moleculares que permiten modular la respuesta inmune del hospedero y que algunas veces utilizará para poder provocar el mayor daño celular posible. Sin embargo, también existe una respuesta inmunológica por parte del hospedero, que busca eliminar el virus a partir de la respuesta inmune innata principalmente.

Respecto a la respuesta inmunológica del hospedero, existen diversos mecanismos de respuesta inmune innata reportados en los últimos 20 años.

El incremento de producción de TNF – α , permite que se produzca una respuesta inflamatoria más potente y activando la microglía en el sistema nervioso central, así como lo demuestra el estudio de 2005 del autor Milosz Fabe, et al. (14), donde reportan que el TNF - α puede llegar a evitar la letalidad de la infección y disminuir ampliamente la replicación viral en el modelo murino.

El trabajo del 2006 realizado por Nicholas Johnson, et al. (15), demuestra que la infección por cepas patogénicas producen un incremento sutil en la transcripción de IFN – α en células cerebrales infectadas, con un incremento amplio (> 5000 veces) la transcripción del gen Mx1 en modelos murinos. El gen Mx1 es parte de la familia GTPasas inducidas por interferones, su función es enteramente antiviral ya que se ubican en las membranas celulares internas de las células y se unen a proteínas virales impidiendo su ensamblaje y

consecuente replicación (16). Sin embargo, el trabajo del grupo de Nicholas Johnson no pudo determinar si este aumento es debido a la producción local de IFN o a su producción periférica y posterior ingreso a través de la barrera hematoencefálica.

El sistema nervioso central, forma parte de los diversos tejidos que se consideran inmunoprivilegiados, ya que no permiten la infiltración de células inmunes en condiciones fisiológicas y poseen de diversos mecanismos moleculares para esto (17), siendo la modulación de expresión de proteínas de la barrera hematoencefálica uno de estos.

El rol de la barrera hematoencefálica (BBB) es clave para la respuesta inmune del hospedero en la infección por el virus de la rabia, el trabajo del 2007 del autor Anirban Roy, et al. (18) fue uno de los primeros en dilucidar la importancia de este componente en la letalidad de la rabia. Ellos reportaron el 2007 cómo es que el aumento de la permeabilidad de la BBB, permitía una mejor respuesta inmunológica frente a la infección, promoviendo la eliminación del virus y mejorando la supervivencia en el modelo murino; concluyendo así que esta permeabilidad y consecuente infiltración inmunológica en el sistema nervioso, es esencial para una respuesta efectiva y es parte de la patogenia que causa la letalidad de la enfermedad. (18)

Es sabido que la microglía cumple un rol fundamental en el proceso de neuroinflamación originada por virus, ya que tiene un impacto en la replicación, diseminación y en la eliminación de los mismos. Sin embargo, su estudio no ha sido ampliamente estudiado en diversas infecciones virales, incluyendo al virus de la rabia (19). De la misma forma, las células dendríticas periféricas son esenciales para la inmunidad antiviral innata y adaptativa, siendo un nexo entre estos dos tipos de inmunidad (20). Ya algunos estudios anteriores reportaban potenciales cambios en la expresión de genes asociados al sistema inmune, principalmente la ruta de señalización JAK – STAT en cerebros infectados por el virus de la rabia de manera experimental (21).

La infección por el virus de la rabia en las neuronas puede llegar a provocar un cambio transcripcional que afecta a largo plazo la funcionalidad neuronal (22), estando esto ligado a los cambios transcripcionales generados en el sistema inmunológico. En torno a esto, el trabajo del 2012 del autor Gomme, EA. et al. (23), reporta, que las neuronas sobrevivientes a la infección por el virus de la rabia y a la posterior limpieza inmunológica, no llegan a restaurar su funcionalidad, expresando daño permanente en la dinámica de microtúbulos y en el crecimiento de neurita. También se puede mencionar el estudio realizado el año 2019 por Katelyn, Miler. et al. (24), donde se reporta que las células neuronales que llegan a sobrevivir a la infección por el virus, están constantemente en contacto con linfocitos T de memoria residentes, y que ante cualquier evento que genere depleción de estos linfocitos, el virus puede reactivarse y generar enfermedad.

También se han realizado estudios sobre la variación en el consumo de energía a nivel celular en células neuronales infectadas con el virus de la rabia, utilizando análisis metabolómico se detectó un alto nivel de oxalacetato en tejido cerebral de ratones infectados, siendo mayor la concentración en infecciones con virus atenuados que con cepas wild type, sugiriendo así que la concentración de oxalacetato es una estrategia del hospedero para disminuir la neuro inflamación y preservar la integridad celular. (25)

Es poco lo que conocemos actualmente de la respuesta inmune adaptativa en un proceso de infección viral de forma natural. Algunos estudios se han realizado para poder entender los mecanismos inmunológicos adaptativos frente a la infección por el virus de la rabia. En el estudio del 2010 del autor Ling, Zhao, et al. (26), se reporta la necesidad de la respuesta inmune innata para poder establecer la respuesta adaptativa, donde la sobre expresión de la proteína MIP – 1 α (CCL3) permite reclutar células dendríticas y células B maduras a partir de los linfonodos cercanos para que pueda realizarse la presentación de antígeno y posterior generación de anticuerpos neutralizantes.

El trabajo del 2014 del autor Yifei, W. et al. (27), menciona la importancia de la presencia de IFN – I durante el inicio de la infección ya que esto permite que se inicie la respuesta inmune innata que logra activar las células B y que se infiltren células T CD8+. Una vez que la infección logro sobrepasar la respuesta inmune innata, es necesario la migración de las células B hacia el sistema nervioso central y la producción local de anticuerpos (28). Finalmente el trabajo

del 2021 de Chen, C. et al. (29), sobre el rol de los receptores TLR4, resalta la importancia de este componente innato para poder establecer una respuesta adaptativa. El TLR4 permite un funcionamiento más eficiente de las células T helper 1 y 2, además de permitir la migración de células B germinales y poder así establecer una respuesta con anticuerpos neutralizantes. En los casos donde la respuesta inmune adaptativa se establece, quedan los linfocitos T de memoria residentes para evitar que el virus se reactive a largo plazo. (24)

Respecto a los mecanismos de evasión inmunológica del virus, se reporta la interacción de la proteína M del virus de la rabia y la proteína RelAp43 (familia NF - κ B) del hospedero, disminuye la expresión de HIAP1, IRF1, e IFN - β en cultivos celulares. (30)

El trabajo de 2004 del autor Baloul. L, et al. (31), evidenció como la presencia de FasL en las neuronas del hospedero es sobre expresada una vez que entra en contacto con una cepa altamente patogénica de rabia, a diferencia de las cepas atenuadas que no alteran esta expresión en el tejido nervioso. El receptor Fas (CD95) se considera un receptor de la muerte de células T, es decir, que promueve la apoptosis de estas una vez que entra en contacto con su ligando FasL (17). La sobre expresión de FasL disminuye la población de células T a partir del día 6 post infección en modelos murinos, disminuyendo drásticamente hacia el día 9, afectando a las células T residentes y las que podrían migrar desde la periferia en el proceso de infección, permitiendo así una mayor neuroinvasividad al burlar una parte importante de la inmunidad celular,

demostrando así que la sobre expresión de FasL es mecanismo de inmunoevasión del virus. (31)

Otro mecanismo de evasión inmunológica utilizado por el virus, es la sobre expresión del receptor B7 – H1 (CD274), también llamado PD – L1, el cual se encuentra sobre expresado en el tejido nervioso infectado y se liga al receptor PD – 1 de linfocitos activados, inhibiendo así su expansión e incluso provocando apoptosis en los mismos en el modelo murino (32). Según el trabajo del 2008 del autor Monique Lafon, et al. (32), este mecanismo de inmunoevasión esta mediado por un primer contacto con el TLR3 y su posterior producción de IFN – β , este último es el que produce la sobre expresión de CD274 y así afectando directamente la respuesta inmunológica celular de los linfocitos. El uso del receptor TLR3 por parte del virus para formar sus propias proteínas y convertirse en los conocidos corpúsculos de Negri, son un ejemplo más de la hoy llamada “inteligencia biológica” ejercida por este tipo agentes patógenos (33). También se tiene reportado la capacidad de infección ante retrógrada, debido a su capacidad de infectar células de Schwann y moverse por el sistema nervioso sin ser atacado por las células gliales, utilizando este método como un mecanismo de evasión inmunológica (34).

Las proteínas P y M del virus actúan de manera conjunta para antagonizar la ruta de señalización JAK – STAT y ReAlp43, respectivamente. Al antagonizar estas rutas de señalización, no permiten que se dé la señalización de NF – κ B y retienen el IFN dentro del citoplasma de la célula (35). La proteína P también

antagoniza la ruta STAT3 y la producción de IFN a partir del bloqueo de TRAF3 e IRF3 (36,37).

Dentro de los mecanismos de evasión inmunológica investigados únicamente utilizando métodos *in vitro* se tiene el trabajo del 2023 del autor Feige, et al. (38), donde reporta la invasión de las células neuronales y astrocitos por el virus de la rabia a través del bloqueo de la respuesta antiviral del hospedero, utilizando la proteína M y P del virus para inhabilitar la vía NF – κ B y JAK – STAT. Este mismo mecanismo inmunológico es reportado en el estudio del 2024 del autor Yujie, B. et al. (39), donde demuestra como el virus atenuado activa la vía NF – κ B e incrementa la expresión de las quimioquinas CCL2, CCL5, CXCL10, TNF – α , IL – 6, sin embargo, el virus wild type patogénico, no activa esta vía impidiendo la respuesta inflamatoria temprana.

En otro estudio se reporta la interacción de las proteínas P y pY – STAT1, proteínas del virus y de la célula. Esta interacción desactiva el estado antiviral de las células que han sido previamente activadas por interferones, siendo este un mecanismo de evasión importante para poder infectar otras células. (40)

El trabajo del 2012 del autor Lahaye, X. et al. (41), reporta como el virus de la rabia produce la sobreexpresión de la chaperona Hsp70, la cual está presente en las células infectadas y los viriones, permitiéndole cumplir el ciclo viral (transcripción, translación y producción), considerando también esta una forma de evasión inmunológica. La unión de la proteína P del virus de la rabia con la

proteína de tipo quinasa TBK1 del hospedador resulta en una inhibición de la respuesta inmune innata, especialmente la expresión de interferón. (42)

Respecto a cambios a nivel bioquímico, se reporta que una variación en los aminoácidos (M95) del virus de la rabia pueden producir un profundo cambio en la inducción de interferón al disminuir la formación de gránulos de estrés (activadores de la inmunidad innata antiviral) y así logrando la evasión de la respuesta inmune (43). Del mismo modo, el estudio del 2021 del autor Zhan, J. et al. (44), menciona como la proteína P y N del virus de la rabia se unen a los factores de transcripción STAT para evadir así el sistema inmune, siendo la unión de la proteína P muy estable, no permitiendo interacciones con otros aminoácidos en el sitio de unión.

El trabajo del año 2020 del autor Liu, J, et al. (45), reporta como mecanismo de evasión, la interacción de la proteína P5 del virus de la rabia y la proteína BECN1, evitando así la función correcta de los lisosomas lo que se traduce en una autofagia incompleta.

La sobre expresión de carnitina y otras acilcarnitinas se han estudiado en ratones que se les aplico la profilaxis post exposición (PEP), sugiriendo a estos metabolitos como neuroprotectivos, además de existir un incremento en el nivel de corticoesteroides en suero, lo que sugeriría este un posible mecanismo por parte del virus para disminuir la acción inmune (46). La presencia de óxido nítrico en tejido cerebral infectado también ha sido considerada como un

mecanismo del virus para disminuir la respuesta inmune, sin embargo, no ha sido corroborado por otros trabajos aún. (47)

Respecto a la actualidad en terapias contra la infección, se han realizado algunos esfuerzos enfocados en la respuesta inmune para inactivar al virus de la rabia. Las nanopartículas foto termales han demostrado reducir la concentración del virus en el sitio de inoculación y evitar la infección cerebral consecuente en el modelo murino (48). También se tiene reportes sobre el uso de interferón exógeno (rhIFN – α 2A) en ratones, donde se vio un incremento de TNF – α e IL-6 como respuesta, además de una supervivencia prolongada (49). Otro ensayo terapéutico *in vitro* interesante lo reporta el grupo liderado por Yuan Xie, con su estudio realizado el 2023, sobre el uso del nucleósido análogo al galidesivir (BCX4430), que llega a inhibir la replicación del virus de la rabia a través de la inhibición de la autofagia dependiendo de mTOR, sin embargo, se reportan niveles altos de citotoxicidad que deben ser considerados para futuros estudios. (50)

Es importante mencionar que los hallazgos reportados en cultivo celular (*in vitro*) y en modelos animales (*in vivo*), no podrían representar íntegramente a lo que sucede en el ser humano, es decir, se debe tener especial cuidado al integrar estos conceptos a la medicina traslacional, ya que el trabajo del 2021 del autor Lena, F. et al. (51), concluye que el perfil transcriptómico durante la infección por el virus de la rabia en cerebros de ratón, perro y humano son diferentes, lo que invita a analizar la posibilidad de realizar estudios especie específica.

Respecto a las estrategias de inmunoprevención en reservorios silvestres, se tiene el trabajo del 2010 del autor Sobey, K. et al. (52), donde reporta la evaluación de campo de una vacuna intramuscular inactivada (IMRAB3) en el control de la rabia de mapaches (*Procyon lotor*), reportando hasta un 94% de seropositividad en los muestreos de control realizados entre la tercera y cuarta semana postvacunación. El gran problema de esta forma de abordaje inmunopreventivo, fue la necesidad de tener que capturar animales para poder aplicar la vacuna. Resulta importante mencionar el trabajo de Sobey en Canadá, ya que reúne el esfuerzo de diversos actores gubernamentales, privados y científicos abordando la problemática presente en la fauna silvestre. El abordaje con la vacuna oral ONRAB (rabies glycoprotein recombinant human adenovirus type 5) brindo buenos resultados en el mapache (*P. lotor*) y en el zorrillo rayado (*Mephitis mephitis*).

El estudio del 2012 del autor Julien, M. et al. (53), menciona algunas variables relacionadas a la inmunogenicidad de la vacuna en sus aplicaciones en campo. Destaca la importancia de poder considerar la población de mapaches y zorrillos en torno a su edad, sumado a la estimación de la densidad en tiempo real para poder lograr una mayor cobertura de animales vacunados. Este trabajo aborda variables que se consideran desde el punto de vista ecológico y de estudio de poblaciones para poder tomar decisiones.

Utilizando la misma vacuna el año 2013, el grupo de Sobey, K. (54), colectó hisopados orales y rectales de 84 zorros rojos (*Vulpes vulpes*), 169 zorrillos rayados (*M. mephitis*) y 116 mapaches (*P. lotor*), detectando por qPCR una concentración menor de 10^3 EU/ml, lo que garantiza que no se está diseminando el virus en concentraciones altas que puedan generar un desbalance ecológico. Con nuevas opciones de vacunación oral antirrábica, se publicaron algunos trabajos comparando la eficacia de las mismas.

El trabajo del 2012 de la autora Christine, F. et al. (55), compara la eficacia en seropositividad por especie de la vacuna antirrábica oral ONRAB y RABORAL V – RG, realizando el estudio en campo pudieron determinar que no existía diferencia entre seropositivos de zorrillo rayado (*M. mephitis*), sin embargo, con el uso de ONRAB se detectó mayor porcentaje de seropositivos de mapaches (*P. lotor*). Este tipo de trabajos nos permiten ver que no solo se debe considerar el aspecto ecológico y poblacional, sino también la especie para poder determinar la eficacia de una vacuna oral utilizada en fauna silvestre.

El trabajo realizado en zorros en Serbia, publicado el 2015, es un importante antecedente sobre el éxito de las vacunas orales, donde se pudo ver la tendencia positiva de zorros (*V. vulpes*) y chacales (*Canis aureus*) seropositivos a lo largo de los años (2010 - 2014), pasando de 10.48% a 90.33% respectivamente, disminuyendo drásticamente los casos de rabia silvestre en estos carnívoros.

(56)

Respecto a los antecedentes en monitoreo de la eficacia de las vacunas orales utilizadas en fauna silvestre, el trabajo del 2024 del autor Emmanuelle, R. et al. (57), indica una alta variación en la seroprevalencia de anticuerpos antirrábicos de los animales capturados, siendo esta variación ocasionada por diferentes test utilizados para el análisis. Sumado a esto se reporta una problemática ligada al cambio climático, ya que a mayor temperatura llegada en medio ambiente, se tiene menos consumo de la vacuna oral (relación inversa).

Los diseños de vacunas actuales están basados en vectores de otros virus que han sido ampliamente estudiados en medicina veterinaria, el virus de la enfermedad de Newcastle es un ejemplo de un vector utilizado en vacunas orales para la rabia y que se tiene registro de la respuesta inmune que produce con anticuerpos específicos neutralizantes contra el virus de la rabia entre las 3 a 6 semanas post consumo. (58)

Aún existe diferencia en la tasa de éxito inmunogénico en las vacunas orientadas a murciélagos por vía oral, intramuscular y tópica. El estudio del 2020 de la autora Amy, G. et al. (59), reporta protección humoral en murciélagos gigantes café (*Eptesicus fuscus*) al ser vacunados únicamente por vía intramuscular y no por vía oral, lo que dificulta su aplicación en campo.

Existen diversas revisiones que apuntan a un amplio éxito en la vacunación oral para controlar los casos esporádicos de rabia silvestre, incluso reportando vacunas en específico como el caso de RABORAL V - RG® (60), así como las

experiencias del continente americano (61), También se tiene el artículo de revisión global del uso de los últimos 20 años del uso de la vacuna oral SAG2® en fauna silvestre (62). Estas revisiones concluyen en la necesidad del uso de vacunas orales multiespecies y ponen énfasis en la vigilancia de la seroprevalencia para garantizar que la inmunización se esté dando de manera correcta.

Las perspectivas que se tiene en cuanto a vacunación antirrábica en el murciélago, apuntan al uso de vacunas transmisibles auto diseminadoras utilizando algunos virus vectores no patogénicos que sean endémicos en determinada especie. El trabajo del año 2022 de Griffiths, M. (63), reporta al *Desmosus rotundus* betaherpesvirus (DrBHV) como un potente vector candidato, debido a su alta prevalencia entre las poblaciones del murciélago *Desmosus rotundus* en el Perú. Utilizando herramientas genómicas y modelación matemática, Griffiths demuestra como diferentes cepas del virus pueden infectar a un mismo individuo y ser toleradas por el sistema inmune, y como éste se podría diseminar de forma eficiente entre la población de murciélagos si en caso se utilizaría como un vector para una vacuna antirrábica.

Como se mencionó en el párrafo anterior, las perspectivas de inmunoprevención en fauna silvestre en la actualidad están orientadas al desarrollo de vacunas “self - disseminating”. Estos esfuerzos nacen a partir de las lecciones aprendidas de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, demostrando la necesidad de la investigación y vigilancia en los patógenos que puedan transmitirse al humano

a partir de fauna silvestre. Este tipo de vacunas requiere de herramientas genómicas para identificar virus “silvestres” no patogénicos y que estén presentes en las poblaciones de los animales de forma natural, y utilizar éstos como vectores para diseñar y construir vacunas. Requiere de herramientas en ingeniería genética e inmunología para identificar regiones inmunogénicas del patógeno de interés y poder introducirlas correctamente en el vector. Además, requiere un intenso estudio a nivel poblacional (ecología, matemática, biología) para poder evaluar la viabilidad y la diseminación de esta nueva vacuna vectorizada, considerando los rangos de seguridad en las especies animales involucradas (64). Así como en su momento, el uso de vacunas orales permitió controlar la rabia silvestre en diversos países del mundo, las vacunas auto diseminadoras permitirían controlar patógenos en los hospederos definitivos (murciélagos) que sean potencialmente peligrosos para la población (SARS, MERS, Ebola, Nipah). (64)

Finalmente es importante destacar la necesidad de estudios inmunológicos en fauna silvestre, valiéndonos de las herramientas moleculares que se tiene hoy en día. Cabe destacar algunos esfuerzos ya realizados con el proteoma de los murciélagos, a partir de este tipo de estudios se podría conocer un poco más sobre la inmunología de fauna silvestre y la vigilancia más adecuada de enfermedades (65). Igualmente en los estudios de endemicidad del virus de la rabia a ciertas especies de murciélagos y la actividad de neutralización de virus que tienen forman parte integral del estudio inmunológico (66,67). Actualmente se viene colocando especial énfasis en las vacunas antirrábicas orales y tópicas

en murciélagos (68,69), que probablemente sea el próximo gran paso a dar en la inmunoprevención de fauna silvestre, ya que es el hospedador principal de este virus. Un estudio modelo es el realizado el año 2024 por Perin, P. et al. (70), donde se evaluó la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia en jabalíes silvestres (*Sus scrofa*) en Brasil, detectando positividad, sugiriendo así la circulación de la rabia en este tipo de hospederos definitivos.

El enfoque “one health” es clave para abordar los problemas de salud en la población humana, animal y en el medio ambiente. Esto significa un esfuerzo colaborativo entre diversas disciplinas pertenecientes a las ciencias naturales y sociales. La fauna silvestre resulta un pilar importante para mantener la salud en los ecosistemas, y por este motivo es que se le debe considerar dentro de los planes de salud pública. Diversos países del mundo se encuentran volcando sus esfuerzos de medicina preventiva en la investigación y vigilancia de enfermedades en la fauna silvestre, los cuales deben ser tomados seriamente como un ejemplo a seguir. (71)

El presente estudio permite sintetizar las investigaciones sobre la interacción entre el virus de la rabia y el sistema inmune, muchos de estos en modelos murinos y algunos pocos en fauna silvestre. Además de reportar los antecedentes con el uso de vacunas orales en fauna silvestre en otros países. Esto pone al descubierto la necesidad de incrementar la investigación y el estudio en estos animales, puesto que nuestro país tiene múltiple diversidad de animales silvestres en diferentes ecosistemas y que interactúan de formas

particulares con diversas poblaciones en cada región. La rabia aún es un problema latente en el Perú, afectando a zonas urbanizadas como rurales en costa, sierra y selva. El abordaje a la problemática requiere de equipos multidisciplinarios bajo el enfoque “one health”, considerando las nuevas directrices de abordaje en salud pública, teniendo en cuenta a la salud animal y ambiental, por tal motivo, es necesario que se considere a la fauna silvestre en los futuros planes de prevención y control de rabia, haciendo énfasis en los hospedadores definitivos del virus, para generar evidencia científica de su impacto en la endemicidad de la rabia en nuestro país.

Respecto a las limitaciones del presente trabajo, algunas fuentes de información científica están incluidas dentro de bases de datos con acceso restringido (precisan de pago previo) como lo es CABI DIGITAL LIBRARY, la que cuenta con diferentes artículos científicos correspondientes a la respuesta inmunológica del hospedero frente al virus de la rabia. Es necesario mencionar la ausencia de información respecto a la inmunotolerancia que tienen algunos reservorios silvestres y como es que la misma se modula en diferentes circunstancias de la vida de los animales, lo que explicaría la aparición de brotes esporádicos (incluyendo brotes asociados a mortalidad de reservorios silvestres). Es entendible la ausencia de este tipo de información debido a la dificultad de poder estudiar la enfermedad en su ambiente natural respetando los principios bioéticos al momento de realizar alguna intervención en fauna silvestre. Sin embargo, es necesario poder considerar que existen mecanismos inmunológicos de protección y de tolerancia aún desconocidos en la naturaleza,

los que quizá podrían explicar la relación tan antigua entre la enfermedad y los reservorios silvestres e inclusive la humanidad. En el presente estudio la información fue extraída y sintetizada solo por un revisor, siendo importante mencionar la necesidad de múltiples revisores (mínimamente dos para Scoping Review) para contrastar la información relevante extraída de las fuentes de información y poder llegar a un mejor consenso en el proceso de identificación, screening y selección final de artículos, disminuyendo así drásticamente el sesgo de selección. Consideramos en que esta información es de vital importancia para tener una actualización de la información publicada sobre la respuesta inmunológica e inmunoprevención y la ausencia de estudios en fauna silvestre, identificando esta brecha del conocimiento, se recomienda profundizar la investigación en este campo para poder diseñar nuevas estrategias de inmunoprevención, buscando disminuir la presencia de la enfermedad en la fauna silvestre, animales urbanos, y en los países en vías de desarrollo bajo un criterio de una sola salud.

VI. CONCLUSIONES

- Del total de artículos revisados, el 90.6% reportan mecanismos de respuesta inmune innata y el 9.4% mecanismos de respuesta inmune adaptativa. Entre los mecanismos más representativos se tuvo la interacción de las proteínas virales con TLR4 y TLR7, sobreexpresión de IFIT3, IFIT2, IIGP1 y TNF – α , RIG – I, NLRP3. La respuesta inmune adaptativa está llevada únicamente por infiltración de células B, migración de células dendríticas, producción de anticuerpos neutralizantes y linfocitos T de memoria residentes.
- Del total de artículos revisados, el 39.6% reportan un mecanismo de evasión inmunológica. Entre los mecanismos más representativos se tiene la interacción de las proteínas virales G, M, N y especialmente la proteína P con Fas/FasL, B7 – H1, RelAp43, que antagonizan la respuesta inflamatoria con disminución de IFN – γ a través de diferentes vías, incluyendo el NF – κ B y JAK - STAT, también disminuyen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para evitar la infiltración de células inflamatorias.
- Dentro de las perspectivas de las vacunas orales antirrábicas aplicadas en fauna silvestre, se tienen varias opciones aprobadas por la FDA y que vienen siendo utilizadas hace más de 10 años. Su uso en zorros en Serbia demostró alta eficiencia disminuyendo drásticamente los casos de rabia, con más del 90% de la población de zorros vacunados. Los estudios recientes se centran en inmunizar poblaciones de murciélagos a través de vacunas oro nasales, tópicas y a futuro las auto diseminadas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fooks AR, Jackson AC, editores. Rabies: scientific basis of the disease and its management. Fourth edition. London, United Kingdom ; San Diego, CA: Elsevier; 2020. 711 p.
2. Sykes JE, Greene CE, editores. Greene's infectious diseases of the dog and cat. Fifth edition. London ; New York: Elsevier; 2023. 1799 p.
3. Gopegui RR de. Infectious Diseases in Dogs. Grupo Asís Biomedica S.L.; 2021. 296 p.
4. Acharya KP, Acharya N, Phuyal S, Upadhyaya M, Lasee S. One-health approach: A best possible way to control rabies. *One Health*. 1 de diciembre de 2020;10:100161.
5. Scott TP, Nel LH. Subversion of the Immune Response by Rabies Virus. *Viruses*. 19 de agosto de 2016;8(8):231.
6. Ito N, Moseley GW, Sugiyama M. The importance of immune evasion in the pathogenesis of rabies virus: Veterinary Science Award Winner's (No.116) Commemorative Review. *J Vet Med Sci*. 2 de abril de 2016;78(7):1089.
7. Hayman DTS. Bat tolerance to viral infections. *Nat Microbiol*. mayo de 2019;4(5):728-9.
8. Apoorva null, Singh SK. A tale of endurance: bats, viruses and immune dynamics. *Future Microbiol*. 12 de junio de 2024;19(9):841-56.
9. Aboulfidaa N, Cliquet F, Robardet E, Darkaoui S, Wasniewski M, Kaiser C, et al. Evaluation of Bait Acceptance and Immune Response in Local Dogs during an Oral Rabies Vaccination Field Study in Morocco. *Trop Med Infect Dis*. 1 de junio de 2024;9(7):142.
10. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Synth*. octubre de 2020;18(10):2119-26.
11. Berghs M, Atkin K, Graham H, Hatton C, Thomas C. Effective public health practice project quality assessment tool. En: *Implications for public health research of models and theories of disability: a scoping study and evidence synthesis* [Internet]. NIHR Journals Library; 2016 [citado 12 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378949/>

12. Stading B, Ellison JA, Carson WC, Satheshkumar PS, Roche TE, Osorio JE. Protection of bats (*Eptesicus fuscus*) against rabies following topical or oronasal exposure to a recombinant raccoon poxvirus vaccine. *PLoS Negl Trop Dis*. 4 de octubre de 2017;11(10):e0005958.
13. Wallace RM, Lai Y, Doty JB, Chen CC, Vora NM, Blanton JD, et al. Initial pen and field assessment of baits to use in oral rabies vaccination of Formosan ferret-badgers in response to the re-emergence of rabies in Taiwan. *PLoS ONE*. 2 de enero de 2018;13(1):e0189998.
14. Faber M, Bette M, Preuss MAR, Pulmanusahakul R, Rehnelt J, Schnell MJ, et al. Overexpression of Tumor Necrosis Factor Alpha by a Recombinant Rabies Virus Attenuates Replication in Neurons and Prevents Lethal Infection in Mice. *J Virol*. diciembre de 2005;79(24):15405-16.
15. Johnson N, McKimmie CS, Mansfield KL, Wakeley PR, Brookes SM, Fazakerley JK, et al. Lyssavirus infection activates interferon gene expression in the brain. *J Gen Virol*. septiembre de 2006;87(Pt 9):2663-7.
16. Tizard IR. *Veterinary immunology*. Tenth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2018. 539 p.
17. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A. *Cellular and molecular immunology*. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 565 p.
18. Roy A, Hooper DC. Lethal Silver-Haired Bat Rabies Virus Infection Can Be Prevented by Opening the Blood-Brain Barrier. *J Virol*. agosto de 2007;81(15):7993-8.
19. Ismail FS, Faustmann TJ, Faustmann PM, Corvace F. Microglia as potential key regulators in viral-induced neuroinflammation. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 11 de julio de 2024 [citado 10 de noviembre de 2024];18. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2024.1426079/full>
20. Steel CD, Hahto SM, Ciavarra RP. Peripheral dendritic cells are essential for both the innate and adaptive antiviral immune responses in the central nervous system. *Virology*. 25 de abril de 2009;387(1):117-26.
21. Zhao P, Zhao L, Zhang T, Qi Y, Wang T, Liu K, et al. Innate immune response gene expression profiles in central nervous system of mice infected with

- rabies virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* diciembre de 2011;34(6):503-12.
22. Kim S, Larrous F, Varet H, Legendre R, Feige L, Dumas G, et al. Early Transcriptional Changes in Rabies Virus-Infected Neurons and Their Impact on Neuronal Functions. *Front Microbiol* [Internet]. 13 de diciembre de 2021 [citado 10 de noviembre de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.730892/full>
23. Gomme EA, Wirblich C, Addya S, Rall GF, Schnell MJ. Immune Clearance of Attenuated Rabies Virus Results in Neuronal Survival with Altered Gene Expression. *PLOS Pathog.* 11 de octubre de 2012;8(10):e1002971.
24. Miller KD, Matullo CM, Milora KA, Williams RM, O'Regan KJ, Rall GF. Immune-Mediated Control of a Dormant Neurotropic RNA Virus Infection. *J Virol.* 28 de agosto de 2019;93(18):e00241.
25. Pei J, Yuan Y, Tian D, Huang F, Zhang C, Wang C, et al. Comprehensive Analysis of Protein Acetylation and Glucose Metabolism in Mouse Brains Infected with Rabies Virus. *J Virol.* 23 de febrero de 2022;96(4):e0194221.
26. Zhao L, Toriumi H, Wang H, Kuang Y, Guo X, Morimoto K, et al. Expression of MIP-1 α (CCL3) by a Recombinant Rabies Virus Enhances Its Immunogenicity by Inducing Innate Immunity and Recruiting Dendritic Cells and B Cells. *J Virol.* 30 de junio de 2010;84(18):9642.
27. Wang Y, Tian Q, Xu X, Yang X, Luo J, Mo W, et al. Recombinant rabies virus expressing IFN α 1 enhanced immune responses resulting in its attenuation and stronger immunogenicity. *Virology.* noviembre de 2014;468-470:621-30.
28. Hooper DC, Phares TW, Fabis MJ, Roy A. The production of antibody by invading B cells is required for the clearance of rabies virus from the central nervous system. *PLoS Negl Trop Dis.* 1 de octubre de 2009;3(10):e535.
29. Chen C, Zhang C, Li H, Wang Z, Yuan Y, Zhou M, et al. Toll-Like Receptor 4 Regulates Rabies Virus-Induced Humoral Immunity through Recruitment of Conventional Type 2 Dendritic Cells to Lymph Organs. Williams BRG, editor. *J Virol.* 23 de noviembre de 2021;95(24):e00829-21.

30. Luco S, Delmas O, Vidalain PO, Tangy F, Weil R, Bourhy H. RelAp43, a Member of the NF- κ B Family Involved in Innate Immune Response against Lyssavirus Infection. *PLOS Pathog.* 13 de diciembre de 2012;8(12):e1003060.
31. Baloul L, Camelo S, Lafon M. Up-regulation of Fas ligand (FasL) in the central nervous system: a mechanism of immune evasion by rabies virus. *J Neurovirol.* diciembre de 2004;10(6):372-82.
32. Lafon M, M egret F, Meuth SG, Simon O, Velandia Romero ML, Lafage M, et al. Detrimental contribution of the immuno-inhibitor B7-H1 to rabies virus encephalitis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 de junio de 2008;180(11):7506-15.
33. M enager P, Roux P, M egret F, Bourgeois JP, Le Sourd AM, Danckaert A, et al. Toll-Like Receptor 3 (TLR3) Plays a Major Role in the Formation of Rabies Virus Negri Bodies. Baric RS, editor. *PLoS Pathog.* 27 de febrero de 2009;5(2):e1000315.
34. Potratz M, Zaeck LM, Weigel C, Klein A, Freuling CM, M uller T, et al. Neuroglia infection by rabies virus after anterograde virus spread in peripheral neurons. *Acta Neuropathol Commun.* 23 de noviembre de 2020;8:199.
35. Sonthonnax F, Besson B, Bonnaud E, Jouvion G, Merino D, Larrous F, et al. Lyssavirus matrix protein cooperates with phosphoprotein to modulate the Jak-Stat pathway. *Sci Rep.* 21 de agosto de 2019;9:12171.
36. Lieu KG, Brice A, Wiltzer L, Hirst B, Jans DA, Blondel D, et al. The Rabies Virus Interferon Antagonist P Protein Interacts with Activated STAT3 and Inhibits Gp130 Receptor Signaling. *J Virol.* 15 de julio de 2013;87(14):8261-5.
37. Wang Z, Yuan Y, Zhang Y, Zhang C, Sui B, Zhao J, et al. Substitution of S179P in the Lyssavirus Phosphoprotein Impairs Its Interferon Antagonistic Function. *J Virol.* 3 de noviembre de 2022;96(22):e01125.
38. Feige L, Kozaki T, Dias de Melo G, Guillemot V, Larrous F, Ginhoux F, et al. Susceptibilities of CNS Cells towards Rabies Virus Infection Is Linked to Cellular Innate Immune Responses. *Viruses.* enero de 2023;15(1):88.
39. Bai Y, Jin H, Liu Y, Huang P, Li Y, Wang H, et al. The NF- κ B pathway negatively regulates the replication of rabies virus by triggering inflammatory responses. *Anim Zoonoses [Internet].* 29 de junio de 2024 [citado 11 de noviembre

- de 2024]; Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950248924000051>
40. Manokaran G, Audsley MD, Funakoda H, David CT, Garnham KA, Rawlinson SM, et al. Deactivation of the antiviral state by rabies virus through targeting and accumulation of persistently phosphorylated STAT1. *PLOS Pathog.* 16 de mayo de 2022;18(5):e1010533.
 41. Lahaye X, Vidy A, Fouquet B, Blondel D. Hsp70 Protein Positively Regulates Rabies Virus Infection. *J Virol.* mayo de 2012;86(9):4743-51.
 42. Scrima N, Le Bars R, Nevers Q, Glon D, Chevreux G, Civas A, et al. Rabies virus P protein binds to TBK1 and interferes with the formation of innate immunity-related liquid condensates. *Cell Rep.* 31 de enero de 2023;42(1):111949.
 43. Kojima I, Onomoto K, Zuo W, Ozawa M, Okuya K, Naitou K, et al. The Amino Acid at Position 95 in the Matrix Protein of Rabies Virus Is Involved in Antiviral Stress Granule Formation in Infected Cells. *J Virol.* 7 de septiembre de 2022;96(18):e00810-22.
 44. Zhan J, Harrison AR, Portelli S, Nguyen TB, Kojima I, Zheng S, et al. Definition of the immune evasion-replication interface of rabies virus P protein. *PLOS Pathog.* 8 de julio de 2021;17(7):e1009729.
 45. Liu J, Liao M, Yan Y, Yang H, Wang H, Zhou J. Rabies virus phosphoprotein P5 binding to BECN1 regulates self-replication by BECN1-mediated autophagy signaling pathway. *Cell Commun Signal.* 18 de septiembre de 2020;18(1):153.
 46. Schutsky K, Portocarrero C, Hooper DC, Dietzschold B, Faber M. Limited Brain Metabolism Changes Differentiate between the Progression and Clearance of Rabies Virus. *PLoS ONE.* 24 de abril de 2014;9(4):e87180.
 47. Madhu BP, Singh KP, Saminathan M, Singh R, Shivasharanappa N, Sharma AK, et al. Role of nitric oxide in the regulation of immune responses during rabies virus infection in mice. *VirusDisease.* diciembre de 2016;27(4):387-99.
 48. Bai Y, Huang P, Feng N, Li Y, Huang J, Jin H, et al. Treat the «Untreatable» by a Photothermal Agent: Triggering Heat and Immunological Responses for Rabies Virus Inactivation. *Adv Sci Weinh Baden-Wurttemberg Ger.* 1 de enero de 2023;10(2):e2205461.

49. Mehta S, Roy S, Mukherjee S, Yadav N, Patel N, Chowdhary A. Exogenous interferon prolongs survival of rabies infected mice. *VirusDisease*. 1 de septiembre de 2015;26(3):163-9.
50. Xie Y, Chi YL, Liu SQ, Zhu WY. BCX4430 inhibits the replication of rabies virus by suppressing mTOR-dependent autophagy *in vitro*. *Virology*. 1 de agosto de 2023;585:21-31.
51. Feige L, Sáenz-de-Santa-María I, Regnault B, Lavenir R, Lepelletier A, Halacu A, et al. Transcriptome Profile During Rabies Virus Infection: Identification of Human CXCL16 as a Potential New Viral Target. *Front Cell Infect Microbiol*. 5 de noviembre de 2021;11:761074.
52. Sobey KG, Rosatte R, Bachmann P, Buchanan T, Bruce L, Donovan D, et al. Field evaluation of an inactivated vaccine to control raccoon rabies in Ontario, Canada. *J Wildl Dis*. julio de 2010;46(3):818-31.
53. Mainguy J, Rees EE, Canac-Marquis P, Bélanger D, Fehlner-Gardiner C, Séguin G, et al. Oral rabies vaccination of raccoons and striped skunks with ONRAB® baits: multiple factors influence field immunogenicity. *J Wildl Dis*. octubre de 2012;48(4):979-90.
54. Sobey KG, Walpole AA, Rosatte R, Fehlner-Gardiner C, Donovan D, Bachmann P, et al. An assessment of ONRAB oral rabies vaccine persistence in free-ranging mammal populations in Ontario, Canada. *Vaccine*. 19 de abril de 2013;31(17):2207-13.
55. Fehlner-Gardiner C, Rudd R, Donovan D, Slate D, Kempf L, Badcock J. Comparing ONRAB® AND RABORAL V-RG® oral rabies vaccine field performance in raccoons and striped skunks, New Brunswick, Canada, and Maine, USA. *J Wildl Dis*. enero de 2012;48(1):157-67.
56. Lupulovic D, Maksimovic Zoric J, Vaskovic N, Bugarski D, Plavsic B, Ivanovic N, et al. First Report on the Efficiency of Oral Vaccination of Foxes against Rabies in Serbia. *Zoonoses Public Health*. diciembre de 2015;62(8):625-36.
57. Robardet E, Zdravkova A, Ilieva D, Hakmann E, Georgopoulou I, Tasioudi K, et al. Retrospective analysis of sero-prevalence and bait uptake estimations in foxes after oral rabies vaccination programmes at European level: Lessons learned and paths forward. *Vet Microbiol*. 1 de enero de 2024;288:109917.

58. Murr M, Freuling C, Pérez-Bravo D, Grund C, Mettenleiter TC, Römer-Oberdörfer A, et al. Immune response after oral immunization of goats and foxes with an NDV vectored rabies vaccine candidate. *PLoS Negl Trop Dis.* febrero de 2024;18(2):e0011639.
59. Gilbert AT, Wu X, Jackson FR, Franka R, McCracken GF, Rupprecht CE. Safety, immunogenicity and efficacy of intramuscular and oral delivery of ERA-g333 recombinant rabies virus vaccine to big brown bats (*Eptesicus fuscus*). *J Wildl Dis.* 2 de enero de 2020;56(3):620.
60. Maki J, Guiot AL, Aubert M, Brochier B, Cliquet F, Hanlon CA, et al. Oral vaccination of wildlife using a vaccinia-rabies-glycoprotein recombinant virus vaccine (RABORAL V-RG®): a global review. *Vet Res.* 22 de septiembre de 2017;48(1):57.
61. Slate D, Algeo TP, Nelson KM, Chipman RB, Donovan D, Blanton JD, et al. Oral Rabies Vaccination in North America: Opportunities, Complexities, and Challenges. *PLoS Negl Trop Dis.* 22 de diciembre de 2009;3(12):e549.
62. Mähl P, Cliquet F, Guiot AL, Niin E, Fournials E, Saint-Jean N, et al. Twenty year experience of the oral rabies vaccine SAG2 in wildlife: a global review. *Vet Res.* 10 de agosto de 2014;45(1):77.
63. Griffiths ME. Towards a self-disseminating vaccine to control vampire bat rabies in its reservoir [Internet] [PhD]. University of Glasgow; 2022 [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://theses.gla.ac.uk/83338/>
64. Nuismer SL, Bull JJ. Self-disseminating vaccines to suppress zoonoses. *Nat Ecol Evol.* septiembre de 2020;4(9):1168-73.
65. Surveying the Vampire Bat (*Desmodus rotundus*) Serum Proteome: A Resource for Identifying Immunological Proteins and Detecting Pathogens. *J Proteome Res.* 7 de mayo de 2021;20(5):2547-59.
66. Wright E, Hayman DT, Vaughan A, Temperton NJ, Wood JL, Cunningham AA, et al. Virus neutralising activity of African fruit bat (*Eidolon helvum*) sera against emerging lyssaviruses. *Virology.* 15 de octubre de 2010;408(2):183.
67. Colombi D, Serra-Cobo J, Métras R, Apolloni A, Poletto C, López-Roig M, et al. Mechanisms for lyssavirus persistence in non-synanthropic bats in Europe: insights from a modeling study. *Sci Rep.* 24 de enero de 2019;9(1):537.

68. Stading BR, Osorio JE, Velasco-Villa A, Smotherman M, Kingstad-Bakke B, Roche TE. Infectivity of attenuated poxvirus vaccine vectors and immunogenicity of a raccoonpox vectored rabies vaccine in the Brazilian Free-tailed bat (*Tadarida brasiliensis*). *Vaccine*. 17 de octubre de 2016;34(44):5352-8.
69. Cárdenas-Canales EM, Velasco-Villa A, Ellison JA, Satheskumar PS, Osorio JE, Roche TE. A recombinant rabies vaccine that prevents viral shedding in rabid common vampire bats (*Desmodus rotundus*). *PLoS Negl Trop Dis*. 1 de agosto de 2022;16(8):e0010699.
70. Perin PP, Turmina T, Arias-Pacheco CA, Gomes JS, Andrade L de O, Zolla N de O, et al. Rabies Virus-Neutralizing Antibodies in Free-Ranging Invasive Wild Boars (*Sus scrofa*) from Brazil. *Pathogens*. abril de 2024;13(4):303.
71. Woods R, Reiss A, Cox-Witton K, Grillo T, Peters A. The Importance of Wildlife Disease Monitoring as Part of Global Surveillance for Zoonotic Diseases: The Role of Australia. *Trop Med Infect Dis*. marzo de 2019;4(1):29.
72. Faber M, Bette M, Preuss MAR, Pulmanusahakul R, Rehnelt J, Schnell MJ, et al. Overexpression of Tumor Necrosis Factor Alpha by a Recombinant Rabies Virus Attenuates Replication in Neurons and Prevents Lethal Infection in Mice. *J Virol*. diciembre de 2005;79(24):15405.
73. Kuang Y, Lackay SN, Zhao L, Fu ZF. Role of chemokines in the enhancement of BBB permeability and inflammatory infiltration after rabies virus infection. *Virus Res*. septiembre de 2009;144(1-2):18-26.
74. Zhao L, Toriumi H, Kuang Y, Chen H, Fu ZF. The Roles of Chemokines in Rabies Virus Infection: Overexpression May Not Always Be Beneficial. *J Virol*. 15 de noviembre de 2009;83(22):11808-18.
75. Faul EJ, Wanjalla CN, Suthar MS, Gale M, Wirblich C, Schnell MJ. Rabies Virus Infection Induces Type I Interferon Production in an IPS-1 Dependent Manner While Dendritic Cell Activation Relies on IFNAR Signaling. Garcia-Sastre A, editor. *PLoS Pathog*. 22 de julio de 2010;6(7):e1001016.
76. Chopy D, Pothlichet J, Lafage M, Mégret F, Fiette L, Si-Tahar M, et al. Ambivalent Role of the Innate Immune Response in Rabies Virus Pathogenesis ∇ . *J Virol*. julio de 2011;85(13):6657-68.

77. Lawrence TM, Hudacek AW, De Zoete MR, Flavell RA, Schnell MJ. Rabies Virus Is Recognized by the NLRP3 Inflammasome and Activates Interleukin-1 β Release in Murine Dendritic Cells. *J Virol*. 15 de mayo de 2013;87(10):5848-57.
78. Davis AD, Jarvis JA, Pouliott C, Rudd RJ. Rabies Virus Infection in *Eptesicus fuscus* Bats Born in Captivity (Naïve Bats). *PLoS ONE*. 31 de mayo de 2013;8(5):e64808.
79. Barkhouse DA, Garcia SA, Bongiorno EK, Lebrun A, Faber M, Hooper DC. Expression of Interferon Gamma by a Recombinant Rabies Virus Strongly Attenuates the Pathogenicity of the Virus via Induction of Type I Interferon. Lyles DS, editor. *J Virol*. enero de 2015;89(1):312-22.
80. Pfefferkorn C, Kallfass C, Lienenklaus S, Spanier J, Kalinke U, Rieder M, et al. Abortively Infected Astrocytes Appear To Represent the Main Source of Interferon Beta in the Virus-Infected Brain. Williams B, editor. *J Virol*. 15 de febrero de 2016;90(4):2031-8.
81. Davis BM, Fensterl V, Lawrence TM, Hudacek AW, Sen GC, Schnell MJ. Ifit2 Is a Restriction Factor in Rabies Virus Pathogenicity. García-Sastre A, editor. *J Virol*. septiembre de 2017;91(17):e00889-17.
82. Koraka P, Martina BEE, Smreczak M, Orłowska A, Marzec A, Trebas P, et al. Inhibition of caspase-1 prolongs survival of mice infected with rabies virus. *Vaccine*. agosto de 2019;37(33):4681-5.
83. Luo Z, Li Y, Zhou M, Lv L, Wu Q, Chen C, et al. Toll-Like Receptor 7 Enhances Rabies Virus-Induced Humoral Immunity by Facilitating the Formation of Germinal Centers. *Front Immunol*. 8 de marzo de 2019;10:429.
84. Li C, Wang Y, Liu H, Zhang X, Baolige D, Zhao S, et al. Change in the Single Amino Acid Site 83 in Rabies Virus Glycoprotein Enhances the BBB Permeability and Reduces Viral Pathogenicity. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 9 de febrero de 2021 [citado 12 de noviembre de 2024];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2020.632957/full>

85. Yuan Y, Fang A, Wang Z, Tian B, Zhang Y, Sui B, et al. Trim25 restricts rabies virus replication by destabilizing phosphoprotein. *Cell Insight*. octubre de 2022;1(5):100057.
86. Liu J, Li W, Yu D, Jin R, Hou H, Ling X, et al. Transcriptomic Analysis of mRNA Expression Profiles in the Microglia of Mouse Brains Infected with Rabies Viruses of Varying Virulence. *Viruses*. junio de 2023;15(6):1223.
87. Xie Y, Chi Y, Tao X, Yu P, Liu Q, Zhang M, et al. Rabies Virus Regulates Inflammatory Response in BV-2 Cells through Activation of Myd88 and NF- κ B Signaling Pathways via TLR7. *Int J Mol Sci*. enero de 2024;25(17):9144.
88. Yu D, Jin R, Liu J, Zhang C, Duan C, Luo X, et al. Rabies Virus Infection Causes Pyroptosis of Neuronal Cells. *Int J Mol Sci*. enero de 2024;25(11):5616.
89. Luo Z, Lv L, Li Y, Sui B, Wu Q, Zhang Y, et al. Dual Role of Toll-Like Receptor 7 in the Pathogenesis of Rabies Virus in a Mouse Model. *J Virol*. 16 de abril de 2020;94(9):e00111-20.
90. Tian B, Yuan Y, Yang Y, Luo Z, Sui B, Zhou M, et al. Interferon-Inducible GTPase 1 Impedes the Dimerization of Rabies Virus Phosphoprotein and Restricts Viral Replication. *J Virol*. 14 de octubre de 2020;94(21):e01203-20.
91. Li Y, Zhao L, Luo Z, Zhang Y, Lv L, Zhao J, et al. Interferon- λ Attenuates Rabies Virus Infection by Inducing Interferon-Stimulated Genes and Alleviating Neurological Inflammation. *Viruses*. 6 de abril de 2020;12(4):405.
92. Chai B, Tian D, Zhou M, Tian B, Yuan Y, Sui B, et al. Murine Ifit3 restricts the replication of Rabies virus both in vitro and in vivo. *J Gen Virol*. julio de 2021;102(7).
93. Kip E, Nazé F, Suin V, Vanden Berghe T, Francart A, Lamoral S, et al. Impact of caspase-1/11, -3, -7, or IL-1 β /IL-18 deficiency on rabies virus-induced macrophage cell death and onset of disease. *Cell Death Discov*. 6 de marzo de 2017;3:17012.
94. Wang ZW, Sarmiento L, Wang Y, Li X qing, Dhingra V, Tseggai T, et al. Attenuated Rabies Virus Activates, while Pathogenic Rabies Virus Evades, the Host Innate Immune Responses in the Central Nervous System. *J Virol*. octubre de 2005;79(19):12554-65.

95. Ito N, Moseley GW, Blondel D, Shimizu K, Rowe CL, Ito Y, et al. Role of Interferon Antagonist Activity of Rabies Virus Phosphoprotein in Viral Pathogenicity. *J Virol.* julio de 2010;84(13):6699-710.
96. Senba K, Matsumoto T, Yamada K, Shiota S, Iha H, Date Y, et al. Passive carriage of rabies virus by dendritic cells. *SpringerPlus.* diciembre de 2013;2(1):419.
97. Masatani T, Ito N, Ito Y, Nakagawa K, Abe M, Yamaoka S, et al. Importance of rabies virus nucleoprotein in viral evasion of interferon response in the brain. *Microbiol Immunol.* 2013;57(7):511-7.
98. Yang Y, Huang Y, Gnanadurai CW, Cao S, Liu X, Cui M, et al. The Inability of Wild-Type Rabies Virus To Activate Dendritic Cells Is Dependent on the Glycoprotein and Correlates with Its Low Level of the *De Novo* -Synthesized Leader RNA. Lyles DS, editor. *J Virol.* 15 de febrero de 2015;89(4):2157-69.
99. Chai Q, He WQ, Zhou M, Lu H, Fu ZF. Enhancement of Blood-Brain Barrier Permeability and Reduction of Tight Junction Protein Expression Are Modulated by Chemokines/Cytokines Induced by Rabies Virus Infection. *J Virol.* mayo de 2014;88(9):4698-710.
100. Ben Khalifa Y, Luco S, Besson B, Sonthonnax F, Archambaud M, Grimes JM, et al. The matrix protein of rabies virus binds to RelAp43 to modulate NF- κ B-dependent gene expression related to innate immunity. *Sci Rep.* 21 de diciembre de 2016;6:39420.
101. Okada K, Ito N, Yamaoka S, Masatani T, Ebihara H, Goto H, et al. Roles of the Rabies Virus Phosphoprotein Isoforms in Pathogenesis. Lyles DS, editor. *J Virol.* 15 de septiembre de 2016;90(18):8226-37.
102. Besson B, Sonthonnax F, Duchateau M, Ben Khalifa Y, Larrous F, Eun H, et al. Regulation of NF- κ B by the p105-ABIN2-TPL2 complex and RelAp43 during rabies virus infection. Schnell MJ, editor. *PLOS Pathog.* 30 de octubre de 2017;13(10):e1006697.
103. Liu J, Wang H, Gu J, Deng T, Yuan Z, Hu B, et al. BECN1-dependent CASP2 incomplete autophagy induction by binding to rabies virus phosphoprotein. *Autophagy.* 3 de abril de 2017;13(4):739-53.

104. Kip E, Staal J, Tima HG, Verstrepen L, Romano M, Lemeire K, et al. Inhibition of MALT1 Decreases Neuroinflammation and Pathogenicity of Virulent Rabies Virus in Mice. *J Virol*. 29 de octubre de 2018;92(22):10.1128/jvi.00720-18.
105. Li C, Zhang H, Ji L, Wang X, Wen Y, Li G, et al. Deficient Incorporation of Rabies Virus Glycoprotein into Virions Enhances Virus-Induced Immune Evasion and Viral Pathogenicity. *Viruses*. 4 de marzo de 2019;11(3):218.
106. Luo J, Zhang B, Wu Y, Guo X. Amino Acid Mutation in Position 349 of Glycoprotein Affect the Pathogenicity of Rabies Virus. *Front Microbiol*. 3 de abril de 2020;11:481.
107. Fang A, Yuan Y, Huang F, Wang C, Tian D, Zhou R, et al. Lab-Attenuated Rabies Virus Facilitates Opening of the Blood-Brain Barrier by Inducing Matrix Metalloproteinase 8. Williams BRG, editor. *J Virol*. 14 de septiembre de 2022;96(17):e01050-22.
108. Zhang G, Wang H, Mahmood F, Fu ZF. Rabies virus glycoprotein is an important determinant for the induction of innate immune responses and the pathogenic mechanisms. *Vet Microbiol*. 23 de marzo de 2013;162(2-4):601-13.
109. Abdulazeez M, Kia GSN, Abarshi MM, Muhammad A, Ojedapo CE, Atawodi JC, et al. Induction of Rabies Virus Infection in Mice Brain may Up and Down Regulate Type II Interferon gamma via epigenetic modifications. *Metab Brain Dis*. 2020;35(5):819-27.

VIII. ANEXOS

Tabla 1. Lista de estudios seleccionados según estrategia de búsqueda, indica la metodología que se utilizó, resultados y el mecanismo de respuesta inmunológica reportado

PRIMER AUTOR Y AÑO	EPHPP RANK	METODOLOGÍA USADA	TIPO DE ESTUDIO	MECANISMO INMUNOLÓGICO	RESULTADOS
Milosz, F. et al. 2005. USA (72)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de rabia recombinante/TNF – α. • Cultivo celular Neuroblastoma NA de ratones A/J • Ratones Swiss Webster y ratones TNF – α. KO. • ELISA • Ensayo potencial de membrana mitocondrial • RT – PCR • Inmunohistoquímica 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, acción de TNF – α disminuye la carga viral y evita la mortalidad	<p>Virus recombinantes SPBN - TNF – α.(+), recombinante de membrana SPBN TNF – α MEM y sin recombinación SPBN TNF – α. (-) demostraron 0%, 20% y 80% de mortalidad en ratones TNF – α. KO.</p> <p>Ratones infectados con SPBN - TNF – α.(+), SPBN TNF – α. MEM tuvieron infiltración de células T CD3+, activación de microglía y fenotipo inflamatorio en el tejido cerebral con una carga viral menor, a diferencia de los que</p>

Nicholas Johnson et al, 2006, Reino Unido (15).	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones CD1. • RNA extracción • RT – qPCR. 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, aumento de respuesta inflamatoria en contacto con el virus y consecuente disminución de la replicación viral.	<p>fueron infectados con SPBN TNF – α. (-).</p> <p>Inoculación de 30 uL 4*4 log10 (MLD50) en 30 uL intracranealmente y periféricamente (pata), causa un incremento en la transcripción de genes de IFN – α, β en dos y ocho veces respectivamente en el día 4. Al día 6 disminución de IFN e incremento en 150 a 240 veces para IL – 6 y Mx1 respectivamente.</p>
Anirban Roy et al, 2007, Pensilvania EE.UU (18).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Virus SHBRV – 17, rabia patogénica de cerebro humano. • Ratones 129/SvEv y PLSJLF1/J (PLSJL). • ELISA • RT – qPCR • Microscopia fluorescente (marcador Na – fluoresceína) 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, aumento de permeabilidad de barrera hematoencefálica permite mayor infiltración de células inmunes al sistema nervioso central, mejorando la eliminación del virus y disminuyendo la mortalidad.	<p>Inyección de 10⁴ FFU de SHBRV intradermal en la oreja causa 100% mortalidad en ratones 129/SvEV y 50% en PLSJL.</p> <p>Ratones PLSJL infectados muestran niveles de mRNA iguales de CD4, CD8,</p>

-
- Inmunización con proteína básica mielinica (MBP).
 - DHEA, dehidroepiandrosterona.

células B y anticuerpos IgG independientemente si mueren o viven al día 8 post infección.

Ratones inmunizados con MBP (causante de encefalomielitis alérgica experimental) desarrollan mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica comparados a los ratones no inmunizados, disminuyendo la cantidad de mRNA viral en cerebro.

Ratones con tratamiento de DHEA incrementa la tasa de mortalidad de 40 – 90%, ya que DHEA reduce significativamente la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Kuan, Y. et al, 2009. USA (73).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa virales: SHBRV, DRV, B2C, SN – 10. • Ratones ICR (Harlan) y Balb/c • RT – qPCR • Integridad de barrera hematoencefálica con fluoruro de sodio • Inmunohistoquímica • ELISA 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, sobreexpresión de IP – 10 incrementa la permeabilidad de barrera hematoencefálica y ayuda a la infiltración de células inflamatorias al SNC	Cepa viral atenuada y cepa viral wild tipe patogénica provocan diferente inducción de quimioquinas.
Zhao, L. et al, 2009. USA (74)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Células de neuroblastoma • Cepas virales recombinantes • Ingeniería genética • ELISA • RT – qPCR • Inmunohistoquímica • Integridad de barrera hematoencefálica con fluoruro de sodio 	Experimental <i>in vivo/in vitro</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, sobreexpresión de MIP-1 α disminuye patogenicidad del virus. Sobreexpresión de RANTES y IP – 10 incrementa patogenicidad por respuesta inflamatoria excesiva (permeabilidad de barrera hematoencefálica)	La expresión de quimioquinas y citoquinas varía de acuerdo a la cepa viral recombinante. Las cepas virales recombinantes expresan MIP - 1 α y RANTES, IP – 10, con lo que se logra evaluar la función de estas proteínas.
Craig Hooper et al, 2009, USA. (28)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS – F3, CVS – N2c e inactivada por UV CVS – F3. • Ratones wild type 129/SvEv y C56BL6 • Ratones C57BL6 JHD (-/-) y RAG – 2 (-/-). 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA ADAPTATIVA, la migración de células B al sistema nervioso central y producción local de anticuerpos permite la eliminación del virus	Ratones JHD (-/-) muestra mayor supervivencia y menor replicación viral a los 20 días postinoculación que los ratones RAG – 2 (-/-), expresando.

		<ul style="list-style-type: none"> • Fluorometría con marcador fluorescente (Na - Fluoresceína). • Inmunohistoquímica. • RT – qPCR • Aislamiento de PBMC y procesamiento Percoll. 			<p>Anticuerpos monoclonales anti glicoproteína específica 1112 se logran detectar en células de Purkinje en cerebelo el día 7 y 9 (permeabilidad de barrera hematoencefálica en pico), sin impacto en la salud y supervivencia de los ratones JHD (-/-) y wild type.</p> <p>La cantidad de células B CD19+ recuperadas en células mononucleares del cerebelo son menor que las recuperadas de sangre periférica, sin embargo, tienen mayor producción de anticuerpos específicos para rabia.</p>
Faul, Ej. et al, 2010. USA (75)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivos celulares de fibroblastos BHK – 21. • Ratones B6/129S1-Tlr3tm1Flv/J TLR3 (-/-) • ELISA 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, IPS – 1 juega un papel crítico en la infección por el virus de la rabia. Promoviendo la producción de IFN tipo I	Inducción de IFN tipo I y activación de células dendríticas requieren la ruta IPS – 1.

		<ul style="list-style-type: none"> • RT – qPCR • Citometría de flujo 			<p>IPS – 1 es la molécula adaptadora para Mda – 5 y RIG – 1.</p> <p>Ratones IPS – 1 (-/-) sufren el doble de letalidad al infectarse con el virus de la rabia a diferencia de los ratones wild type.</p>
<p>Ling, Zhao. Et al, 2010. China (26)</p>	Weak	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral rHEP flury. • Ingeniería genética • Ratones no especificados. • Citometría de flujo. • RT – qPCR 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	<p>HOSPEDERO/RESPUESTA ADAPTATIVA, la expresión elevada de MIP – 1α, incrementa la migración de células dendríticas y la posterior respuesta adaptativa.</p>	<p>Después de la inoculación con la cepa de rabia se expresaron niveles altos de MIP – 1 alfa.</p> <p>Niveles altos de MIP - 1α, recluta células dendríticas y células B maduras en linfonodos y suero.</p> <p>Se producen niveles considerables de anticuerpos neutralizantes</p>

<p>Damien Chopy et al, 2011, Francia (76).</p>	<p>Strong</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS - NIV altamente patogénica. • Cultivo celular de fibroblastos NIH 3T3 de ratón y de neuroblastoma humano ATCC H5B1, células de riñón embrional Hek293A, neuronas postmitóticas NT2N. • Ratones con sobre expresión de LGP2 (LGP2 TG). Hembras C57BL/6. • RT – qPCR. • Western blot. • Inmunohistoquímica • Bioarrays inflamatorios. • Citometría de flujo. 	<p>Experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</p>	<p>HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, la expresión de LGP2 por parte del hospedero permite una eliminación del virus al mejorar la respuesta inmune innata y disminuir la expresión de B7 – H1.</p>	<p>Cultivos celulares transfectados con sobre expresión de LGP2 tienen menor transcripción de IFN – β al ser infectado con cepa viral.</p> <p>La expresión de LGP2 medida por RT – qPCR y western blot es limitada en cultivo celular de cerebro y neuronas de ratón con y sin infección con cepa viral, probablemente debido a degradación proteosomal.</p> <p>Ratones con sobre expresión de LGP2 solo expresan IL – 9 y CXCL13 al entrar en contacto con el virus, a diferencia de 40 quimioquinas y proteínas de inflamación</p>
---	---------------	--	---	--	---

que expresan los ratones wild type.

La proporción de CD4/CD8 y proporción de células B en sangre periférica es similar en ratones con sobre expresión de LGP2 y wild type durante el curso de la infección con la cepa viral

Ratones con sobre expresión de LGP2 tienen una menor cantidad de células T CD4+ en tejido cerebral, que los ratones wild type después de la infección por la cepa viral.

La sobre expresión de LGP2 reduce la inducción de B7-H1 en ratones comparados con

					wild type, indicando un rol protectorio.
Lawrence, TM. et al, 2013. USA (77).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral SPBN • Ratones BALB/c, C57BL/6, IPS -1, IFNAR (-/-), IL 1R (-/-), NLRP3 (-/-), ASC, Caspase-1/11. • ELISA • Cell sorting (FACS) 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, la infección por el virus de la rabia produce la secreción activa de IL – 1 β a través de la activación de NLRP3, ASC, caspasa 1 dependiendo de inflammasoma.	<p>La infección por la cepa viral patogénica produce incremento en la secreción de IL - 1β.</p> <p>El virus se une a NLRP3, ASC, caspasa 1 dependiente de inflammasoma, produciendo así la secreción de IL – 1β.</p>
April Davis et al, 2013, USA (78).	Weak	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral de murciélago <i>E. fuscus</i> EfV1 y EfV2 y de <i>Lasionycteris noctivagans</i> LnV1. • Murciélagos <i>E. fuscus</i> nacidos en cautividad. • Neutralización de suero de cultivo celular modificado TCSN. • RT – qPCR 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, resistencia innata a cepas virales que están más relacionadas a la especie.	<p>No se detectó ningún anticuerpo neutralizante viral durante los 238 días de estudio.</p> <p>La inoculación con EfV1 genero 40% de mortalidad, comparada con 80% de EfV2 y 20% de LnV1.</p> <p>La inoculación con la cepa EfV2 no genero protección contra EfV1 y LnV1.</p>

					El aislamiento viral de mucosa oral se logró a los 23 días post infección de la primera inoculación, sin embargo, la segunda inoculación con EfV2 fue negativa para la presencia de RNA viral.
Barkhouse, DA. et al, 2014. USA (79).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones C57BL/6J IFN – γ (-/-), C57BL/6, WT129, IFNAR (-/-) • Cultivo celular BSR. • Cepa viral recombinante a partir de SADB19 • Ingeniería genética • ELISA • qPCR 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, la presencia temprana de IFN – γ , provoca un incremento en la expresión de otros IFN – I, lo que tiene un gran efecto antiviral.	<p>Virus recombinantes que expresan IFN – γ, tienen menos efectos patogénicos y replicación viral.</p> <p>La presencia de IFN – γ induce expresiones tempranas de IFN – I en los modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>.</p> <p>Ratones sin receptor de interferón IFNAR (-/-) no puede controlar la infección y muere rápidamente.</p>

<p>Wang, Yifei. et al, 2014. China (27)</p>	<p>Strong</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular con células BSR, BHK – 21. • Cepa viral CVS – 24 • Ratones BALB/c y KM • ELISA • Inmunofluorescencia • qPCR • Citometría de flujo • Ingeniería genética. 	<p>Experimental <i>in vitro/in vivo</i></p>	<p>HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, la presencia de IFN tipo I durante el inicio de infección es clave para mantener una respuesta inmune robusta y evitar el establecimiento de la infección.</p>	<p>La infección por el virus recombinante portador del gen de IFN – $\alpha 1$, confiere una respuesta inmune más potente con una respuesta de IFN – I marcada.</p>
<p>Pfefferkon, C. et al, 2015. Alemania (80)</p>	<p>Moderate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones C57BL/6, Mavs (-), Trif (-), Myd88 (-). • Ensayos con luciferasa. • Inmunofluorescencia. 	<p>Experimental <i>in vivo</i></p>	<p>HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, la producción de IFN – β por los astrocitos durante la infección podría estar dada por una infección abortiva, que con ayuda de TLR y RIG – I, pueden montar una protección frente a la infección.</p>	<p>Astrocitos son los principales productores de IFN – β durante la infección por el virus de la rabia.</p> <p>TLR y RIG - I contribuye a la producción de IFN – β en el cerebro.</p> <p>Los astrocitos podrían llegar a sufrir una infección abortiva, lo que desencadenaría una secreción de IFN – β, que proteja de la infección.</p>

Davis, BM. et al. 2017. USA (81)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa de virus recombinante BNSP – Cre. • Ratones C57Bl6/J, IFIT1 (-/-), IFIT2 (-/-), IFNAR (-/-). • RT – qPCR • Histopatología • Western Blot 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDERO/RESPUESTA INNATA, la expresión de IFIT2 es un factor de restricción para la replicación del virus de la rabia	<p>IFIT2 restringe la replicación del virus de la rabia en cultivo celular.</p> <p>Ratones con knockout en el gen IFIT2 presentan una enfermedad exacerbada y altamente letal.</p>
Penélope, K. et al. 2019. Países Bajos (82)	Weak	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones BALB/c, C57BL/6. • Cepa viral patogénica SHBRV-18. • RT – qPCR 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, durante el proceso de infección, la acumulación de daño celular y piroptosis es parcialmente llevada por CASP – 1	<p>Durante la fase de infección se encuentra sobre expresado mRNA de Caspase – 1, IL - 1β, IL – 18.</p> <p>La inhibición de caspasa - 1 con mAb lleva a un mayor tiempo de supervivencia en los ratones.</p>
Luo, Z. et al. 2019. China (83)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral recombinante LBNSE • Cepa viral wild type HuNPN01 • Ratones C57BL/6, TLR7 (-/-), TLR3 (-/-). 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, el receptor TLR7 pertenece a la inmunidad innata, pero se encuentra íntimamente ligado a la inducción de	TLR7 facilita la producción de anticuerpos, demostrado con ratones TLR (-/-) y wild type.

		<ul style="list-style-type: none"> • Citometría de flujo • ELISA • Inmunofluorescencia • Neutralización fluorescente de anticuerpos virales. • RT – qPCR • Ensayo ELISpot 		<p>inmunidad humoral en respuesta al virus de la rabia.</p>	<p>Deficiencia de TLR7 limita el reclutamiento de células B en los centros germinales después de la inmunización con el virus de la rabia.</p> <p>Deficiencia de TLR7, disminuye la presencia de células plasmáticas, afecta la producción de anticuerpos a largo plazo y genera que los linfocitos Th2 tengan una respuesta inmune alterada.</p>
<p>Katelyn D, Miller. et al. 2019. USA (24)</p>	Weak	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones NSE – CD46+, RAG KO. • Citometría de flujo • RT – qPCR • Western Blot • Inmunofluorescencia 	<p>Experimental <i>in vitro/in vivo</i></p>	<p>HOSPEDADOR RESPUESTA ADAPTATIVA, las células T de memoria residentes en sistema nervioso montan una respuesta adaptativa, sin embargo, su depleción puede reactivar la enfermedad en virus RNA que ingresen a sistema nervioso.</p>	<p>Células T de memoria residentes son las células efectoras más abundantes durante la infección persistente en cerebro.</p> <p>La depleción parcial de la respuesta inmune adaptativa produce una reactivación viral y la</p>

					depleción completa lleva a enfermedad.
Chen, C. et al. 2021. China (29)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepas patógenas: LBNSE con dos mutaciones en proteína G. Cepas atenuadas CVS – 24 y CVS – 11 • Cultivo celular con células BSR. • Ratones C57BL/10 wild type y knockout TLR4 (-/-). C57BL/6 • Isotipado de inmunoglobulinas • Citometría de flujo • Inmunofluorescencia • ELISpot 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA - ADAPTATIVA, TLR4 resulta indispensable para establecer la respuesta inmune adaptativa en la infección por el virus de la rabia. Su principal acción se da en el proceso de reclutamiento de células dendríticas y la posterior inducción de inmunidad humoral contra el virus de la rabia.	<p>Ratones knockout TLR4 (-/-) tienen un nivel bajo de anticuerpos neutralizantes luego de la inmunización, esto no sucede con ratones knockout TLR2 (-/-).</p> <p>Ligando específico de TLR4 induce la sobrerregulación de células dendríticas tipo 2 en el bazo.</p> <p>TLR4 promueve generación de células foliculares T helper (Tfh) en órganos linfoides luego de la inmunización</p>
Li, C. et al. 2021. China. (84)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones C57BL/6 • Cultivo celular con células de neuroblastoma NA 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, la mutación de la proteína G (a menos patogénica) induce una alta expresión de MMP	La inactivación de la proteína G del virus de la rabia tras varios pasajes y la orientación

		<ul style="list-style-type: none"> • RT – qPCR • Ensayo de anticuerpos neutralizantes de virus • Fluoruro de sodio para evaluar barrera hematoencefálica • Western blot • Ensayos de apoptosis 		– 2 y MMP – 9 en células dendríticas e incrementa la barrera hematoencefálica.	<p>hacia una mutación específica (Lys 83 hacia Ser367) disminuye la patogenicidad del virus.</p> <p>El virus con la proteína G mutada incrementa la respuesta inmune innata.</p>
Yuan, Y. et al. 2022. China (85)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular en HEK – 293T, N2a, BV2, BSR, Vero. • Cepa viral atenuada CVS – B2c; SHBRV cepa 18. • qPCR • Western Blot • Microscopía confocal • Coinmunoprecipitación • Inmunohistoquímica 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, la E3 ubiquitina ligasa (Trim25) sobre expresada atenúa la patogenicidad viral, interactuando con la proteína P y alterando su estabilidad, restringiendo la replicación del virus.	<p>Trim25 se sobre expresa en cultivos celulares y en ratones infectados con el virus de la rabia atenuado.</p> <p>Trim25 interactúa con la proteína P del virus de la rabia, degradando la proteína hasta su completa autofagia.</p>
Liu, J. et al. 2023. China (86)	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral: rRC – HL, GX074 RABV. • Ratones Kunming • Citometría de flujo • RT – qPCR 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, el análisis transcriptómico de microglía de ratones infectados indica involucramiento de RIG – I, NOD, NF – κ B, MAPK, JAK – STAT a los 4 y 7 días post infección.	Expresiones diferentes de mRNA en microglía de ratones con cerebro infectado por el virus de la rabia. Con posterior confirmación por RT – qPCR.

					El análisis de predicción funcional y rutas vía GO y KEGG enrichment revelan diferencias en el transcriptoma relacionados al sistema inmune.
Xie, Y. et al. 2024. China. (87).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones ICR • Cultivo celular de BV – 2. • Cepas virales: SC16; HN10; CVS – 11. • RT – qPCR • Inmunohistoquímica • ELISA • Western Blot 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, el virus de la rabia interactúa con TLR7 de las células, incrementando la producción de CCL2, CXCL10 e IL – 6	<p>Diferentes cepas del virus de la rabia incrementan la producción de CCL2, CXCL10 e IL – 6.</p> <p>El bloqueo de TLR7 disminuye la producción de CCL2, CXCL 10 e IL – 6.</p> <p>El TLR7 incrementa la producción de estos mensajeros bioquímicos a través de la activación de la ruta Myd88</p>
Yu, D. et al. 2024. China (88)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepas virales: rRC – HL, GX074 y CVS – 24 • Ratones Kunming • Microscopia electrónica de transmisión 	Experimental <i>in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, el análisis transcriptómico de neuronas infectadas revela un incremento	Análisis de perfil de expresión transcriptómico de genes en neuronas de

		<ul style="list-style-type: none"> • RT – qPCR • Wester Blot • ELISA 		significativo en la expresión de GSDMD, el cual induce piroptosis	<p>ratones infectados con diferentes cepas virales.</p> <p>Análisis de proteínas y de interacciones basados en el perfil transcriptómico.</p>
<p>Zhaochen Luo et al, 2020, Wuhan – China (89).</p>	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral VCS – B2c. • Ratones C57BL/6 wild type y TLR (-/-). • Colecta de células de médula ósea y cultivo. • Citometría de flujo. • ELISA de supernadante. • RT – qPCR. • Wester blot. • Análisis de secuencia de RNA. • Fluoruro de sodio. • Inmunohistoquímica. • Obtención de leucocitos de sistema nervioso central (Percoll) 	Experimental <i>in vivo</i> .	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, el TLR7 es clave para eliminar el virus en fases tempranas de la infección y promueve la inflamación a nivel de sistema nervioso central ante la infección por el virus de la rabia.	<p>Expresión de CD86 fue significativamente bajo en células dendríticas plasmocitoides de ratones TLR7 (-/-), así como los niveles de IFN – α, IL – 12p40, comparado a ratones wild type.</p> <p>Los niveles de IRF7 y STAT1 fosforilados fueron menores en ratones TLR7 (-/-), así como genes los genes estimulados por interferón, IFN – β, Mx1, OAS1a, IFIT3, IFI44, IFI203 e ISG15, con una carga viral alta en todo el cerebro,</p>

comparado a los ratones wild type.

Los ratones deficientes de TLR mostraron retraso en la muerte y signos clínicos más sutiles a la infección por CVS – B2c a comparación de ratones wild type.

Ratones deficientes de TLR7 tienen expresiones muy bajas de moléculas inflamatorias TNF – α , IL - 1 β , CCL3 y CXCL9 comparado a ratones wild type, además de niveles bajos de fosforilación de p65, ERK1/2, p38 y JNK.

Administración de fluoresceína de sodio *in vitro* e *in vivo* resulto en bajos niveles de NaF en todo el cerebro de

					<p>ratones TLR7 (-/-) comparado a ratones wild type.</p> <p>Se demostró excesiva inflamación en ratones TLR7 (-/-), con muy baja infiltración de macrófagos, neutrófilos, células B y células dendríticas plasmocitoides comparado a ratones wild type.</p> <p>Ratones TLR7 (-/-) tuvieron mayor carga viral en músculos a los 4 días post infección que los ratones wild type.</p>
Bin Tian et al, 2020, Wuhan – China (90).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS – B2C • Cepa wild type DRV. • Cultivo celular de riñón embrional humano HEK 293T, neuroblastoma N2a, de ratón BV2 y BSR. 	Experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA IIGP1 sobre estimulado por el contacto con el virus, interactúa con la proteína P del virus, interfiriendo su replicación y su dimerización	Se detectó sobrerregulación de IIGP1 a través de qPCR y western blot en cerebro de ratones inoculados con CVS – B2c, confirmándose este hallazgo al inocular los

-
- Ratones C57BL/6 knockout IIGP1 (-/-).
 - Espectrometría de masas.
 - RT – qPCR.
 - Inmunoprecipitación.
 - Microscopia confocal.
 - Análisis de citometría de flujo.
 - Fluorescence resonance energy transfer FRET.

cultivos celulares N2a y BV2.

La sobreexpresión de IIGP1 en cultivo HEK – 293 redujo los títulos del virus en el supernadante del cultivo, siendo dosis dependiente, comprobándose el resultado en cultivo N2a y BV2.

La carga viral en el cerebro de ratones deficientes de IIGP1 fue superior a la carga viral de ratones wild type.

La proteína N y P de la cepa viral precipita con IIGP1, pero no la proteína G, en el ensayo de inmunoprecipitación, siendo la proteína P la específica.

				IIGP1 interfiere con la dimerización de la proteína P de la cepa viral, específicamente interactuando con el aminoácido Y128.	
Yingying Li, 2020, Wuhan – China (91)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral recombinante B2c. • Cultivo celular BSR, células endoteliales capilares de cerebro de ratón b.End3, neuroblastoma de ratón NA, células de riñón de mono verde africano Vero ATCC-CCL-81. • Ratones hembra BALB/c de 5 a 6 semanas de edad. • Clonación y transfección. • Aislamiento celular de astrocitos y microglía. • Fluorescencia directa mediada por anticuerpos. • ELISA. • RT – qPCR. • Western Blot. 	Experimental, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<p>HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, la presencia de IFN - λ2 y IFN – λ3, promueve la sobre expresión de ISGs disminuyendo la replicación del virus, controla la inflamación local a través de regulación de citoquinas inflamatorias y disminuye la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.</p>	<p>El tratamiento con IFN - λ2 o IFN – λ3 reduce los títulos virales en cultivo NA y Vero a las 24 y 48 horas.</p> <p>La inoculación de cepas virales transfectadas con genes de IFN - λ2 y IFN – λ3 tuvieron mejor score clínico y menor pérdida de peso que los ratones inoculados con cepa viral control.</p> <p>Tras la inoculación de las cepas transfectadas con genes IFN - λ2 y IFN – λ3, las células del cultivo celular NA expresan más IFN – α4, IFN – α5, IFN – β,</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Array kit de cuantificación de citoquinas. • Ensayo de permeabilidad transendotelial. • Inmunohistoquímica. • Fluorescencia con NaF 			<p>STAT1, IFIT2 e IIGP1 que las inoculadas con cepa viral control, además de fosforilación de JAK – STAT.</p> <p>La producción de citoquinas pro inflamatorias TNF – α, IL – 6, IL – 17A, IL - 1β, VEGF y CXCL1 es significativamente baja en cultivos celulares inoculadas con cepas transfectadas con genes IFN - λ2 y IFN – λ3 que con la cepa control.</p> <p>La infiltración de células CD45+ fue menor en el cerebro de ratones inoculados con cepas transfectadas con genes IFN - λ2 y IFN – λ3 que con la cepa control.</p>
Benjie Chai et al, 2021,	Strong	• Cepa viral CVS – B2c.	Experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, la expresión de Ifit 3 disminuye considerablemente la	La tasa de supervivencia para ratones inoculados por vía intramuscular

**Wuhan –
China (92)**

- Cultivos celulares N2a, BSR, BV2 y HEK – 293T.
- Ratones C57BL/6 de 6 a 8 semanas de vida, ratones con knockout gen Ifit3 (-/-).
- Clonación y transfección.
- RT – qPCR.
- Inmunofluorescencia indirecta.
- Western blot.

replicación viral, aumenta la tasa de supervivencia y su co expresión con Ifit 2 resulta en una respuesta inmune más eficiente.

con cepa transfectada con genes Ifit1, Ifit2 e Ifit3 fue de 50%, 40% y 90% respectivamente, encontrando cantidades muy bajas de carga viral en el cerebro del grupo inoculado con 90% de supervivencia.

La inoculación de por vía intramuscular de la cepa control en ratones Ifit3 (-/-) resulto en menor tasa de supervivencia que la inoculación con la cepa transfectada con genes Ifit3 en la misma población de ratones.

La coexpresión de Ifit2 e Ifit3 restringe notablemente la replicación viral *in vitro*, contrastando a la combinación de Ifit1 e Ifit2

<p>E. Kip et al, 2018, Bélgica (93).</p>	<p>Moderate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS – 11 altamente virulenta y cepa viral atenuada ERA. • Ratones C57BL/6J caspasa - 7 (-/-), caspasa - 1/11(-/-), caspasas -3 (-/-) y IL1β/IL18 (-/-). • Cultivo celular Mf4/4, BHK – 21. • Microscopia fluorescente. • Ensayo de activación de caspasas. • Western blot – inmunoprecipitación. • RT – qPCR. 	<p>Experimental <i>in vitro e in vivo</i></p>	<p>HOSPEDADOR/RESPUESTA INNATA, la activación de caspasa 3 agrava el curso de la infección.</p>	<p>La infección con la cepa ERA y CVS – 11 generan muerte celular y activación de caspasa en macrófagos de cultivo Mf4/4, siendo más representativa en la infección por CVS – 11. La activación de caspasa – 3, -7 y -9 son detectadas a las 24 horas y caspasa – 8, -1 a las 48 horas en la infección del cultivo Mf4/4 por cepa ERA.</p> <p>Ratones deficientes de caspasa 3 (-/-), el inicio de los signos post inoculación con cepa virulenta se retrasó dos días en comparación a los ratones wild type. La apoptosis a través de caspasa 3 promueve el inicio de la enfermedad, pero no tiene efecto en la etapa final.</p>
---	-----------------	---	---	---	---

Tabla 2: Lista de estudios seleccionados según estrategia de búsqueda, indica la metodología que se utilizó, resultados y el mecanismo de evasión inmunológica reportado

PRIMER AUTOR Y AÑO	EPHPP RANK	METODOLOGÍA USADA	TIPO DE ESTUDIO	MECANISMO INMUNOLÓGICO	RESULTADOS
Baloul et al, 2004, París (31).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones BALB/c, C57BL/6 y C57BL/6-gld • RNA extracción y RT - qPCR • Purificación de células mononucleares (percoll gradient) • Inmunohistoquímica • ELISA. 	Experimental <i>in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, sobre expresión de FasL en tejido cerebral infectado con cepas patogénica incrementan la apoptosis de células T.	<p>Células CD4+ y CD8+ se infiltran el día 3 en médula y cerebro, cayendo drásticamente el día 6 hacia adelante en cepa altamente patogénica y en cepa atenuada incrementan en número desde el día 6.</p> <p>Expresión de FasL mRNA en medula espinal se produce al día 5 y 10 postinfección para la cepa altamente patogénica y atenuada respectivamente.</p> <p>Células CD3+ bajo apoptosis fue tres veces más alta en ratones B6 (normal) que en ratones gld (FasL disfuncional).</p> <p>Citoquinas TNF – α, MCP – 1, IL - 6, IL – 1β fueron idénticas en ratones B6 y gld al día 5 postinfección.</p>
Wang, ZW. et al, 2005, USA (94).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de rabia B2C/SHBRV • Cultivo celular neuronal primario preparado 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, disminución de producción de IFN α e IFN β .	La cepa viral B2C atenuada activa expresión de genes de respuesta inmune innata pero la cepa SHBRV patógena no.

- Ratones hembra ICR (Harlan)
- ELISA
- Hibridación microarray
- RT – PCR
- Inmunohistoquímica
- Western Blot
- Inmunofluorescencia
- Microscopia confocal

Monique Lafon et al, 2008, Francia (32)

Strong

- Cepa viral CVS (ATCC vr959) altamente patogénica.
- Cepa viral herpes simple HVS – 1
- Células neuronales NT2 – N y cultivo mixto neuronas y astrocitos NT2 – N/A. Células de hipocampo de embriones murinos C57BL/6.
- Ratones B7-H1 KO
- Ratones TLR3 KO
- RT – qPCR
- Inmunohistoquímica e inmunocitoquímica

Experimental *in vitro/in vivo*

VIRUS/EVASIÓN, incremento de B7 – H1 provoca agotamiento y anergia de células T activadas.

Incremento de la expresión de mRNA de B7 – H1 y B7 – DC en NT2 – N y NT2 – N/A después de infección con cepa CVS y no con el HSV -1.

Expresión de B7 – H1 y B7 – DC incrementa en presencia de IFN – β e IFN – γ , en cultivos SIN infección.

Incremento expresión de B7 – H1 esta mediado por incremento de IFN – β y no de IFN – γ al comparar la infección en TLR3 (-) y wild type.

		<ul style="list-style-type: none"> • Citometría de flujo. • Obtención de células mononucleares (gradiente de percoll) 			<p>La mortalidad de ratones wild type y ratones B7 – H1 (-) fue de 100% y 50% respectivamente luego de la inoculación de ED50 de CVS.</p> <p>En ausencia de B7 – H1 se preservan altas cantidades de células T CD3/CD8 migratorias en ratones B7 – H1 (-) en comparaciones de ratones wild type donde entran en proceso apoptótico y caen drásticamente al día 10 post infección.</p>
<p>Ménager, P. et al, 2009. Francia (33)</p>	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Células de cultivo celular Ntera – 2clD/1, SK – N – SH y Hek293A. • Ratones TLR3 (-/-) y C57Bl6. • RT – qPCR • Citometría de flujo • Inmunoblot • Microscopia de electrones • Hibridación in situ • Ingeniería genética 	Experimental <i>in vivo/in vitro</i>	<p>VIRUS/EVASIÓN, el virus de la rabia utiliza el receptor TLR3 de las neuronas para poder replicarse y formar los llamados corpúsculos de Negri.</p>	<p>TLR3 tiene una ubicación canónica endosomal en las células neuronales.</p> <p>Complejo TLR3/nucleocápside forman los corpúsculos de Negri</p> <p>Ratones TLR3 (-/-) son menos susceptibles a la rabia.</p>

Ito, N. et al, 2010. Japón (95)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular neuroblastoma SK – N – SH de humano y de ratón. • Ratones ddY • Western Blot • Ingeniería genética • RT – qPCR • Inmunotinción • Coinmunoprecipitación 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, inhibición de STAT 1 y con lo que disminuye directamente la expresión de IFN.	<p>La proteína P de la cepa Nishigara del virus de la rabia bloquea IFN – α.</p> <p>La cepa patogénica inhibe IFN a través de la traslocación del receptor STAT 1.</p>
Senba, K. et al, 2013. Japón (96)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Líneas celulares DC, JAWS II, Neuroblastoma. • Cepa viral patogénica CVS – 11 y cepa viral atenuada ERA. • Citometría de flujo • Microscopía confocal • ELISA • RT – qPCR 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, el virus infecta células dendríticas con lo que consigue ocultarse y avanzar en su camino al SNC.	<p>Los niveles de MHC clase I y II, e IFN I se elevan en cultivos infectados con cepa atenuada.</p> <p>Infección cell to cell por el virus de la rabia transmitido de cultivo JAWS II hacia células neuronales.</p>
Lieu, KG. et al, 2013. Australia (36)	Weak	<ul style="list-style-type: none"> • Líneas celulares • Cepa viral patogénica • Microscopía confocal • RT – qPCR • Western Blot 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, la proteína P del virus de la rabia antagoniza a STAT3 de forma específica, permitiéndole así condiciones óptimas para la replicación viral	<p>La evasión inmune está dada por el bloqueo de los activadores de transcripción STAT 1 y STAT 2.</p> <p>El virus de la rabia bloquea STAT 3 con lo que inhibe la liberación de citoquinas.</p>

Tatsunori, Masatani. et al, 2013. China (97).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular de células de neuroblastoma de ratón. • Cepa viral Ni – Ce, CE(NiN), CE(NiN273/394). • Ratones ddY • RT – qPCR. • Inmunohistoquímica 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, la proteína N del virus de la rabia antagoniza la producción de IFN.	<p>La infección con cepas virales patogénicas produce una mayor invasión en tejido cerebral de ratones y menor cantidad de quimioquinas.</p> <p>Las infecciones con cepas virales atenuadas producen más IFN que las cepas virales patogénicas.</p> <p>La proteína N considerada un determinante patogénico, es la principal proteína que antagoniza la producción de IFN.</p>
Yang, Y. et al, 2014. USA (98)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones BALB/c IPS 1 (-/-), B6129SF2/J IPS 1 (+/+). • Cultivo celular neuroblastoma. • RT – qPCR • Citometría de flujo • ELISA 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, la glicoproteína del virus no permite la activación de las células dendríticas, evitando así el reconocimiento para el montaje de una respuesta inmune adaptativa.	<p>Cepas virales patogénicas wild type de rabia no inducen activación de células dendríticas <i>in vitro</i>.</p> <p>Cepas virales patogénicas wild type no pueden entrar ni unirse a las células dendríticas.</p> <p>Cepas virales atenuadas no patogénicas activan las células dendríticas produciendo anticuerpos neutralizantes.</p>

					La activación es dependiente de la glicoproteína del virus a través de la ruta IPS - 1
Qingqing Chai et al, 2014, Wuhan – China (99)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS – B2c atenuado. • Cepa viral wild type DRV. • Cepa recombinante HEP – CXCL10. • Cultivo celular microvascular de cerebro murino bEnd.3, cultivo microvascular de cerebro humano hBMEC, cultivo de neuroblastoma murino mNA. • Ratones hembras ICR de 4 – 6 semanas de edad. • Fluorescencia con marcador fluoresceína de sodio. • Western Blot. • Inmunohistoquímica. • RNA extracción • RT – qPCR. • Microscopía confocal. 	Experimental, <i>in vitro/in vivo</i> .	VIRUS/EVASIÓN, cepas wild type inducen una mayor respuesta th2 con aumento de TNF – α y menor IFN . γ .	<p>La cepa viral atenuada CVS – B2c aumenta de 2 a 4 veces la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que la cepa wild type en el día 9 postinfección en el modelo murino.</p> <p>Existe mayor infiltración de células T CD3+ en tejido cerebral de ratones infectados con cepa atenuada que con cepa wild type.</p> <p>La infección por la cepa atenuadas CVS – B2c provoca mayor ruptura del complejo Tight Junction (occludina, claudina, zo – 1) a nivel cerebral el día 9 post infección, comparado a la infección por cepa wild type.</p> <p>La infección por cepa atenuada y wild type no provoca infección en cultivos microvascular de cerebro humano, y la pérdida de expresión de proteínas TJ no está</p>

-
- Panel de perlas magnéticas de citoquinas y quimioquinas.
 - Bioinformática.

relacionado a la infección por rabia.

Ratones infectados con cepa atenuada muestran un perfil quimiocinas/citoquinas más elevado que con los infectados con cepa wild type, siendo la señalización Th1 mayor y la señalización Th2 sin cambios.

El análisis de redes moleculares en ratones infectados con cepa atenuada tiene al IFN - γ como centro y está unido directamente a CXCL10, CXCL9, CCL5, IL - 17, IL - 12, IL - 6 y VEGF; diferente a los ratones infectados con cepa wild type que tienen al TNF - α en el centro, conectado a CCL11 y CXCL10.

El tratamiento con anticuerpo anti IFN - γ en ratones infectados con cepa atenuada aminoro la disrupción de la integridad de la barrera hematoencefálica y la subregulación de proteínas TJ.

					Además de expresarse niveles altos de claudina 5 y ocludina en cultivos celulares de cerebro de ratón combinados con anticuerpo anti IFN – γ .
Youcef Khalifa et al, 2016, Francia (100).	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral Tha 8743. • Cultivo celular carcinoma epitelial humano Hela, y riñon humano Hek – 293T. • Ratones BALB/c de 6 semanas de edad. • Genética reversa. • Construcción de plásmidos y mutagénesis direccionada. • Co inmunoprecipitación. • Western blot. • RNA extracción y RT – qPCR. 	Experimental, <i>in vitro</i> /in vivo	VIRUS/EVASIÓN, cepa viral Tha interactúa con RelAp43 del hospedero, impidiendo su señalización e impidiendo la respuesta inflamatoria del hospedero.	<p>A través del análisis con Clustal X se identificó que la interacción entre la cepa viral Tha y RelAP43 se da en la región 67 – 110. Virus Tha.</p> <p>La depleción de RelAp43 resulto en una transcripción elevada de IFN – β al infectarse con la cepa Tha, induciendo disminución en la expresión de genes de transcripción de TNF, CXCL2 e IL8, sucediendo todo lo contrario cuando interactúa Tha y RelAp43.</p> <p>La transcripción de TNF se ve aumentada en el cerebro de ratones infectados con cepa Tha, ya que esta secuestra la señalización RelAp43 como se probó in vitro.</p>

Madhu, BP. et al, 2016. India (47)	Weak	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS • Ratones Swiss Albino • Aislamiento de PBMC • Cell Sort • RT – qPCR • Inmunohistoquímica • Tinción TUNEL para apoptosis 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, la producción de óxido nítrico durante el proceso de infección de rabia está asociado a una deficiente repuesta del sistema inmune.	<p>Los ratones infectados con el virus de la rabia tienen niveles elevados de nitrato en suero.</p> <p>El ensayo TUNEL muestran señales positivas de apoptosis.</p> <p>La población de linfocitos CD4+, CD8+, NK en sangre y bazo se elevaron durante los primeros días de infección, pero a partir del día 4 empezaron a reducir.</p>
Okakada, K. et al. 2016. Japón (101)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular con neuroblastoma SYM – I y NA cells, BHK, BHK/T7-9 • Cepa viral recombinante CE(NiP) y su variante con expresión de luciferasa. • Western Blot • Ingeniería genética • qPCR 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, la proteína P del virus antagoniza la producción de IFN.	<p>Se construyeron diversos virus recombinantes con expresión de proteínas P modificadas en base a la codificación del gene P del virus de la rabia.</p> <p>P1 antagoniza de manera directa el IFN en células musculares.</p> <p>P2 y P3 inhiben las respuestas producidas por IFN.</p>
Besson, B. et al. 2017.	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular con Hela ATCC CCL2, HEK- 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, la proteína matrix (M) del virus de la rabia, genera	El virus altamente patogénico Mtha favorece la formación de dímeros de ReAlp43.

Francia (102)		<p>293T/17, ATCC CRL - 11268.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espectrometría de masas • Ingeniería genética. • Western blot • Ensayo de complementación de fragmentos de proteínas. 		<p>una interrupción en la señalización de ReAlp43, lo que no permite iniciar la respuesta inmune innata.</p>	<p>La interacción entre ReAlp43, p105, ABIN2, TPL2 forman complejos compuestos.</p> <p>El virus modula la inflamación a través de la manipulación de estos complejos.</p>
Liu, J. et al. 2017. China (103)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular con células de neuroblastoma N2a cells y 293T cells humanas. • Microscopia confocal • Ingeniería genética • Western Blot • Coinmunoprecipitación • Ratones Kunming 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	<p>VIRUS/EVASIÓN, la proteína P del virus de la rabia se une a la proteína BECN1/beclin 1, esto induce a una autofagia incompleta</p>	<p>Cepas patógenas del virus producen una acumulación del auto fagosoma intracelular, producido por una autofagia incompleta.</p> <p>El virus reduce a la proteína CASP2/caspasa 2 y activa el (AMPK)-AKT-MTOR y AMPK-MAPK.</p> <p>Estas vías generan que la proteína BECN1/beclin 1 se una a la proteína P del virus.</p>
E. Kip et al, 2018, Belgica (104)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS – 11 altamente patógena VR959. • Ratones Malt1(-/-), Malt1(+/+), Malt1 (+/-). 	Experimental, <i>in vivo</i>	<p>VIRUS/EVASIÓN, la interacción del virus con Malt1 del hospedero promueve la inflamación</p>	<p>La mortalidad de ratones Malt1(-/-) se retrasó en 2 – 10 días en comparación a los ratones Malt1(+/+) y (+/-).</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT). • Inmunohistoquímica • RNA extracción y RT – qPCR. 		<p>exacerbada, daño celular y mortalidad.</p>	<p>Ratones Malt1(-/-) tuvieron expresiones bajas de IFN - γ, IL - 1β, IL - 6, NLRP3, caspasa - 1, A1, CD8 y iNOS en tejido cerebral a los 8 días postinfección con cepa CVS - 11, en comparación a ratones Malt1 (+/+) y (+/-).</p> <p>Ratones Malt1 (-/-) exhibieron menor activación microglial y astrogliar, además de reducida infiltración de células T NK en comparaciones a ratones Malt1 (+/+) y (+/-), sin embargo, no se encontró células B en ningún tipo de ratón.</p>
<p>Chunfu, Li. et al. 2019. China (105)</p>	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones C57BL/6 • Cultivo celular con células de neuroblastoma NA. BSR cells. • Ingeniería genética. • Western Blot • Ensayo de anticuerpos neutralizantes de virus • Microscopia electrónica • Marcado inmunogold 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	<p>VIRUS/EVASIÓN, la proteína G del virus de la rabia bloquea la activación de las células dendríticas y evita el montaje de la respuesta adaptativa</p>	<p>La expresión de proteína G en viriones recién formados es menor en las cepas patogénicas que en las cepas atenuadas.</p> <p>La reducción de proteína G en los viriones disminuye la internalización y la activación de las células dendríticas.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • RT – qPCR • ELISA 			Patogenicidad del virus de la rabia es inversamente correlacionado con el nivel de incorporación de proteína G en sus viriones.
Florian, S. et al. 2019. Francia (35)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular con Hela, ATCC CCL2 y BSR. • Cepas virales recombinantes: 8743THA, TH2P, ThP265, ThP287, Th4M, Th2P-4M. • Ratones BALB/c • Inmunohistoquímica • RT – qPCR • Western Blot • ELISA • Inmunofluorescencia 	Experimental <i>in vivo/in vitro</i>	VIRUS/EVASIÓN, proteínas M y P actúan en conjunto para bloquear respuesta inmune innata de la célula. Proteína P, modula la respuesta de la vía JAK – STAT, proteína M, modula respuesta NF – κ B.	<p>Con el uso de cepas virales transfectadas se pudo determinar que la proteína M en presencia de IFN tipo I, interactúa con la proteína pSTAT1.</p> <p>La interacción de la proteína M con pSTAT1, incrementa la capacidad de la proteína P de interactuar con la pSTAT1 y la retiene en citoplasma</p>
Jun. Luo, et al. 2020. China (106)	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular con células neuroblastoma humano, BHK-21. • Cepas virales: GD – SH – 01 • Ratones Kunming KM • Ingeniería genética • Citometría de flujo • RT – qPCR 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	VIRUS/EVASIÓN, proteína G del virus de la rabia en su sitio de aminoácido 349 (G349) disminuye la inmunogenicidad e induce menos cantidad de IFN – α . Cuando esta muta de glicina a glutamina, la evasión se	<p>La producción de IFN – α se ve incrementada en la infección con virus de la rabia mutado en G349, lo que sugiere que la glicina 349 de la proteína G es un factor de evasión del sistema inmune.</p> <p>La mutación en G349 disminuye la patogenicidad del virus de la rabia y permite la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Fluoruro de sodio como evaluar de barrera hematoencefálica 		<p>pierde y la respuesta se invierte.</p>	
<p>Madlin, P. et al. 2020. Alemania (34)</p>	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral de rabia canina rRABV. • Ratones BALB/c • RT – qPCR • Microscopía confocal • Inmunotinción basado en iDISCO y limpieza de tejido basado en uDISCO 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	<p>VIRUS/EVASIÓN, la invasión del virus en las células de Schwann, le permite retrasar la respuesta inmune mediada por células gliales.</p>	<p>Infección de las células de Schwann después de la inoculación intracerebral, realizan un movimiento a otros tejidos en sentido anterógrado hacia vías independientes de la medula espinal, con fuerte infección en neuronas de la región facial.</p>
<p>Fang, A. et al. 2022. China (107)</p>	Strong	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular con células N2a, BV2, C8, BSR, bEND.3, • Cepas virales: CVS – B2c, wt RABV DRV. • Ingeniería genética • qPCR • Western Blot • Microscopía confocal • Inmunofluorescencia • Ensayos de permeabilidad transendotelial 	Experimental <i>in vitro/in vivo</i>	<p>VIRUS/EVASIÓN, la infección con la cepa viral wild type, la expresión de MM8P esta disminuida, así como las vías de señalización NF – κB y MAPK</p>	<p>Expresión de MM8P esta incrementada en cepas atenuadas y no en cepas wild type.</p> <p>La expresión MM8P está regulada por las vías NF – κB y MAPK.</p> <p>MM8P degrada las proteínas tight junction y permite la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, además de sobre regular la producción de citoquinas e infiltrado inflamatorio.</p>

<p>Zongmei, W. et al. 2022. China (37)</p>	<p>Strong</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular en HEK - 293T, N2a, BV2, BSR. • Cepa viral atenuada CVS – B2c; DRV - México • Ratones C57BL/6 • Ensayo de reporte doble con luciferasa • Western blot • RT – qPCR • Microscopía confocal • Coinmunoprecipitación 	<p>Experimental <i>in vitro/in vivo</i></p>	<p>VIRUS/EVASIÓN, la proteína P del virus de la rabia en el sitio S179, antagoniza TRAF3 y IRF3 a la vez, inhibiendo la producción de IFN.</p>	<p>La cepa wild type DRV México inhibe la activación de IRF3, siendo la S179 esencial para esta inhibición, ya que, con su mutación, el bloque no ocurre.</p> <p>S179 es conservado en la mayoría de proteínas P de los Lyssavirus, y comparten su acción inhibitoria sobre IRF3.</p>
<p>Guoqing Zhang et al, 2013, Georgia - USA (108).</p>	<p>Strong</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral de murciélago pelo plateado SHBRV, cepa viral de perro DRV, cepa adaptada CSV – B2c. • Ratones de 1 día de nacido. • RNA extracción, RT – qPCR. • Recombinación y clonación de cepas virales. • Western blot. • Inmunohistoquímica. • Fluorescencia con NaF. • Citometría de flujo 	<p>Experimental <i>in vitro e in vivo</i></p>	<p>VIRUS/EVASIÓN, la expresión de proteína G por parte del virus guía el mecanismo de patogénesis, generando menor respuesta inflamatoria durante su proceso patogénico.</p>	<p>Tras infectar a los ratones con la cepa wild type RABV y B2c, hubo mayor infiltración de células CD3+ en tejido cerebral en ratones inoculados con B2c al día 6 y 9 postinfección.</p> <p>El aumento de la permeabilidad barrera hematoencefálica se dio a nivel de cerebro y cerebro de ratones inoculados con cepa B2c, pero no en RABV.</p>

Maryam Abdulazeez et al, 2020, Nigeria (109).	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa viral CVS y cepa Nigeriana SV470. • Ratones sin código reportado. • Inmunofluorescencia directa. • RNA extracción y RT – qPCR. 	Experimental <i>in vivo</i> .	VIRUS/EVASIÓN, provocando modificaciones epigenéticas regula IFN – γ .	La actividad enzimática de DNA metiltransferasa e histona acetiltransferasa se ve incrementada en los ratones que fueron inoculados con cepa CVS y cepa Nigeriana, comparada al grupo control. A su vez a medida que se incrementa la actividad enzimática disminuye la expresión de IFN – γ .
--	----------	--	-------------------------------	---	---

Tabla 3. Lista de estudios seleccionados en base a la estrategia de búsqueda realizada, indican la marca de vacuna y detalles metodológicos de los estudios de vacunación a fauna silvestre realizada en campo.

PRIMER AUTOR/ AÑO PUBLICACIÓN	EPHPP RANKING	MARCA DE VACUNA	AÑO/POBLACIÓN Y ZONA DE ESTUDIO	METODOLOGÍA USADA	RESULTADOS
K.G Sobey et al, 2010, Ontario, Canadá (52).	Weak	IMRAB@3	2002 – 2003, 11 mapaches (<i>Procyon lotor</i>), St. Lawrence y Niagara – Ontario.	Trap vaccine relase (TVR) con sardinas en aceite de soya. Anestesia intramuscular ketamina + xilacina. Inyección IM de 1 ml de vacuna.	En Niagara, 64% (7/11) fue seropositivo en la primera semana y 10% (1/10) de St. Lawrence. Semana dos fue de 86% (6/7) y 60% (6/10) respectivamente, durante la semana tres fue de 95% (20/21) y 92% (11/12) que se mantuvo por la semana cuatro sin diferencia. La duración de la inmunidad fue en promedio 477 días (371 – 516) para adultos y 409 días (363 – 414) para juveniles.

PRIMER AUTOR/AÑO PUBLICACIÓN	EPHPP RANKING	MARCA DE VACUNA	AÑO/POBLACIÓN Y ZONA DE ESTUDIO	METODOLOGÍA USADA	RESULTADOS
Julien Mainguy et al, 2012, Québec – Canadá (53).	Weak	ONRAB ®	2007 – 2009, Se calculó un índice de abundancia de 6 – 18 individuos/km ² y 1 – 2 individuos/km ² para mapaches (<i>Procyon lotor</i>) y zorrillos (<i>Mephitis mephitis</i>) respectivamente, Sur de Québec – Canadá.	Vacunación oral con cebos con una distribución aérea con una densidad de 150 cebos/km ² . Monitoreo a las 6 semanas en zonas de muestreo, tagueo, colecta sanguínea y registro.	Se distribuyeron 1 765 755 cebos ONRAB ® de forma aérea al sur de Québec con 1644 mapaches y 258 zorrillos monitoreos y testeados. Prevalencia de anticuerpos en zorrillos baja en múltiples controles < 20%, y > 50% en el caso de mapaches.
K. G. Sobey et al, 2013, Ontario – Canadá (54).	Weak	ONRAB ®	Población objetivo: zorros rojos (<i>Vulpes vulpes</i>), zorrillos (<i>M. mephitis</i>) y mapaches (<i>P. lotor</i>)	Vacunación oral por vía aérea, 1890 cebos/km ² y 7080 cebos/km ² para bosques y campos respectivamente. Control utilizando ketamina y	Muestreo de 84 zorros rojos (<i>V. vulpes</i>), 169 zorrillos (<i>M. mephitis</i>) y 116 mapaches (<i>P. lotor</i>), con una aceptación (según biomarcador) de 58.8% (n = 21),

PRIMER AUTOR/ AÑO PUBLICACIÓN	EPHPP RANKING	MARCA DE VACUNA	AÑO/POBLACIÓN Y ZONA DE ESTUDIO	METODOLOGÍA USADA	RESULTADOS
				medetomidina. Hisopado de cavidad oral y rectal y almacenado a 4°C hasta extracción de DNA. Análisis de biomarcador tetraciclina en pre molar.	50% (n = 73) y 81.6% (n = 76) respectivamente. Con muestras de otras 10 especies de mamíferos se analizó 135 hisopados orales y 138 rectales, encontrando valores de ONRAB por qPCR mayores a 0 pero menores de 10 ³ EU/ml en 25.9% y 17.4% respectivamente.
Christine Fehlner – Gardiner et al, 2012, Ontario – Canadá (55)	Weak	ONRAB ® (vacuna recombinante glicoproteína adenovirus – rabia) en matrix ultralite. RABORAL V – RG ® (vacuna recombinante	25 – 26 de agosto 2011 Newbrunswick – Canadá y estado de Maine – EE.UU.	90 070 ONRAB cebos y 48 600 RABORAL – VRG en Canadá y EE.UU respectivamente. Captura y monitoreo 6 semanas post distribución. Inmovilización con ketamina,	Se capturaron 76 mapaches y 38 zorrillos en Newbrunswick y 125 mapaches y 36 zorrillos en Maine. No hubo diferencia significativa en la serpositividad de zorrillos en los diferentes distritos (3 – 18%). Para

PRIMER AUTOR/ AÑO PUBLICACIÓN	EPHPP RANKING	MARCA DE VACUNA	AÑO/POBLACIÓN Y ZONA DE ESTUDIO	METODOLOGÍA USADA	RESULTADOS
		glicoproteína rabia) en sachet cubierto de harina de pescado.		medetomidina, meloxicam como analgesia. Muestreo con tagueo, colecta sanguínea, remoción del primer molar. Control con ELISA	mapaches hubo una seropositividad de 67 – 78% en Newbrunswick y 24.8 – 32.8% en el estado de Maine, demostrando diferencia en la eficacia de las vacunas.
D. Lupulovic et al, 2015, Serbia (56)	Weak	Lysvulpen, cepa atenuada de SAD Bern (Bioveta, República Checa) Fuchsoral, cepa SAD B19 (IDT, Biologica - Alemania)	Se calculo una densidad de 4 zorros/100 km ² y las campañas fueron desde el 2010 – 2014	1610000 cebos con una distribución de 20 – 23 cebos/km ² . Control de animales muertos por inmunofluorescencia. Control serológico por ELISA y	Después de la campaña del 2010, el número de casos positivos fue de 43, 19, 6 y 1 para los años de 2011, 2012, 2013 y 2014 respectivamente. La seropositividad y la detección de tetraciclina es más frecuente en

PRIMER AUTOR/ AÑO PUBLICACIÓN	EPHPP RANKING	MARCA DE VACUNA	AÑO/POBLACIÓN Y ZONA DE ESTUDIO	METODOLOGÍA USADA	RESULTADOS
				detección de tetraciclina por fluorescencia.	animales adultos (78.99% , n = 782) que en cachorros (21.01%, n = 208).
Ryan M. Wallace et al, 2018, Atlanta – EE.UU (13).	Moderate	Ultra lite (UL) - Artemis Bloque polímero de harina de pescado (PB) – Merial. Sachet cerrado (CS) – Merial. Rabigen (RG) – Virbac. Rabidog (RD) – Virbac. IDT Plum (PL) – IDT biológica.	Luanshan, Shoufeng, Shiding y Chenggon – Taiwan, Agosto – Setiembre 2013.	Se colocaron 8 cámaras trampa en Luanshan y Shoufeng, 26 cámaras en Shiding, todas durante cuatro noches.	Las cámaras lograron captar que los tejones (<i>Melogale sp.</i>) mostraron poco interés en las presentaciones UL, PB, CS, RG, RD, siendo 6.1 – 8.8 más rápido el contacto con PL que otros constructos.

PRIMER AUTOR/ AÑO PUBLICACIÓN	EPHPP RANKING	MARCA DE VACUNA	AÑO/POBLACIÓN Y ZONA DE ESTUDIO	METODOLOGÍA USADA	RESULTADOS
Ben R. Stading et al, 2016, Wisconsin – USA (68).	Moderate	Ankara modificada (MVA) y raccoon poxvirus (RCN)	Murciélago cola libre brasileño (<i>Tadarida brasiliensis</i>).	Vacuna recombinante con transfecto de genes marcadores luciferasa (RCN – luc y MVA – luc). Inoculación oronasal e intramuscular. Monitoreo bioluminiscente con imagen biofotónica.	La inoculación intramuscular tuvo una expresión limitada a la zona de inyección, sin embargo, la inoculación oral tuvo replicación en otras locaciones como mucosa gástrica y tejido linfático asociado a mucosas. No se detectó virus en hisopados orales en murciélagos vacunados con MVA, pero sí en RCN (3.88 x 10 ⁴ PFU/ml). Título de anticuerpos neutralizantes significativos se detectaron en el suero de los murciélagos testeados.

PRIMER AUTOR/ AÑO PUBLICACIÓN	EPHPP RANKING	MARCA DE VACUNA	AÑO/POBLACIÓN Y ZONA DE ESTUDIO	METODOLOGÍA USADA	RESULTADOS
Elsa Cárdena Canales et al, 2022, Wisconsin – EE.UU (69)	Moderate	Vacuna glicoproteína recombinante RCN – MoG	93 murciélagos vampiros (<i>Desmodus rotundus</i>) capturados de silvestria.	La detección de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia se detectó en cultivos celulares con el test rapid fluorescent focus inhibition RFFIT. La ruta de vacunación fue por instilación oral o tópica de manera indirecta.	Se detectó anticuerpos neutralizantes en 28% (8/29) murciélagos postvacunación. La vacunación con RCN – MoG aparentemente bloquea la diseminación viral, ya que no se detectó carga viral en saliva de 9/10 murciélagos vacunados que murieron tras el desafío con la enfermedad.

Tabla 4. Modelo de matriz de datos utilizada para control de calidad EPHPP RANK

ID	PRIMER AUTOR Y AÑO	SELECTION BIAS	STUDY DESIGN	CONFOUNDERS	BLINDING	DATA COLLECTION METHOD	WITHDRAWAL AND DROPOUT	EPHPP RANK
1	Baloul et al, 2004, París (15).	++	++	++	+	++	x	Strong
2	Milosz, F. et al. 2005. USA (72)	++	++	++	+	++	x	Strong
3	Wang, ZW. et al, 2005, USA (73).	+	++	++	+	++	x	Strong
4	Nicholas Johnson et al, 2006, Reino Unido (18).	-	+	+	+	+	x	Moderate
5	Anirban Roy et al, 2007, Pensilvania EE.UU (20).	++	++	++	+	++	x	Strong
6	Monique Lafon et al, 2008, Francia (21)	++	++	++	+	++	x	Strong
7	Kuan, Y. et al, 2009. USA (74).	+	++	+	+	+	x	Strong
8	Zhao, L. et al, 2009. USA (75)	+	++	++	+	++	x	Strong
9	Ménager, P. et al, 2009. Francia (22)	++	++	++	+	++	x	Strong
10	Craig Hooper et al, 2009, USA. (46)	++	++	+	+	+	x	Strong