



# La viruela del mono humana: ¿Su genética evolutiva nos llevará a una nueva pandemia?

Daniel Echeverri-De la Hoz<sup>1</sup> ; Marco González Tous<sup>1</sup> ; Salim Mattar V<sup>1</sup> .

<sup>1</sup>Universidad de Córdoba. Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico (IIBT). Montería, Colombia.

\*Correspondencia: [decheverridelahoz@correo.unicordoba.edu.co](mailto:decheverridelahoz@correo.unicordoba.edu.co)

La viruela del mono humana es una enfermedad causada por un Orthopoxvirus con signos y síntomas similares a los de la viruela humana. La enfermedad es endémica en la República Democrática del Congo y fue diagnosticada en 1970; desde entonces se han notificado brotes principalmente en zonas rurales de la cuenca del Congo y África occidental (1). No obstante, en los últimos años se ha extendido a otras regiones de África y han surgido nuevos casos en otros continentes que alertaron los sistemas de salud sobre una posible emergencia sanitaria (2).

El contexto epidemiológico actual plantea cierto grado de incertidumbre a los investigadores con relación a la dinámica de transmisión viral y a la magnitud de este brote. El reservorio natural del virus de la viruela del mono humano (MPX) es desconocido; aunque roedores y primates no humanos puedan portar el virus y podrían conducir a eventos zoonóticos ocasionales (3). MPX puede transmitirse de humano a humano por contacto estrecho con lesiones, fluidos corporales, microgotas de secreción nasal y materiales contaminados.

El número de casos MPX se ha incrementado por los menos 10 veces con respecto al primer brote y ha afectado principalmente a adultos jóvenes (2). La afectación de este grupo etario podría estar relacionada con el cese de la vacunación contra la viruela humana, la cual proporciona inmunidad cruzada en alrededor del 85% contra el MPX (2). Es decir, la interrupción de la vacunación general a partir de la década de 1980 ha dado lugar a una creciente susceptibilidad a la infección por MPX en los humanos; situación que ha facilitado la generación de los nuevos brotes. La reactivación de la vacunación contra el virus de la viruela humana generaría una inmunidad de rebaño, y por tanto, se prevería una disminución de la propagación del MPX (4).

Además de la inmunidad, otra preocupación y posible razón del resurgimiento en los casos del MPX, es la deforestación, la cual produce mayores interacciones de la población humana con animales silvestres (5). No obstante, la evolución genética del MPX se convirtió actualmente en el principal tema de discusión. Los estudios comparativos del genoma han demostrado que la evolución de los Orthopoxvirus estuvo impulsada por la presión selectiva de una especie hospedera (6). Adicionalmente, se ha postulado que la pérdida progresiva de genes, principalmente en los

## Como citar (Vancouver).

Echeverri-De-la-Hoz D, González-Tous M, Mattar S. La viruela del mono humana: ¿Su genética evolutiva nos llevará a una nueva pandemia?. Rev MVZ Córdoba. 2022; 27(2):e3117. <https://doi.org/10.21897/rmvz.3117>



©El (los) autor (es) 2022. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.

extremos terminales del genoma, ha sido el principal factor en la evolución (3,6). Esto ha originado los linajes A.2 y B.1, los cuales circulan y han iniciado los diferentes brotes en Asia y Europa (3,6).

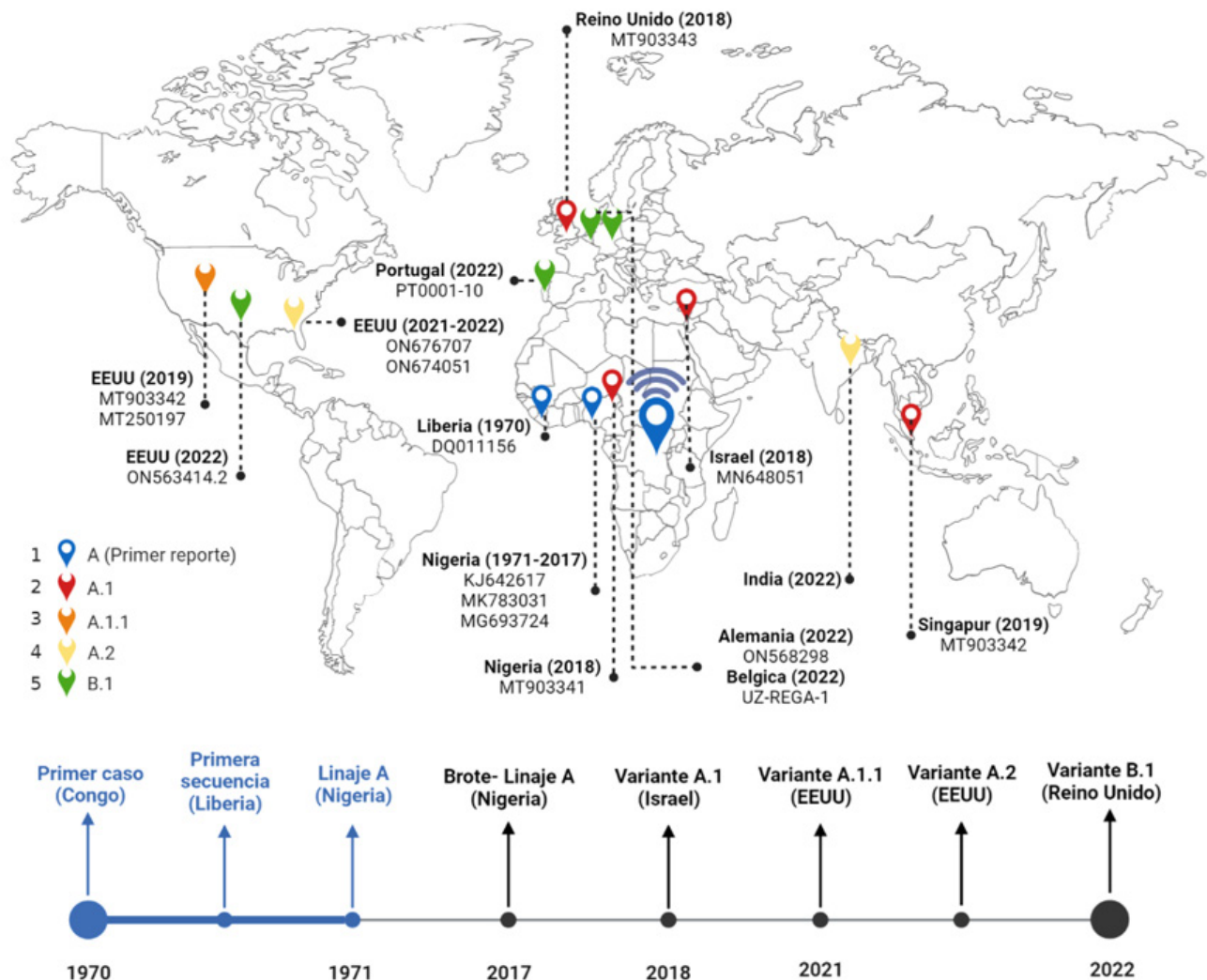
En 2014 un análisis de la diversidad genómica del virus en 60 muestras humanas obtenidas de casos primarios y secundarios de infección en el distrito de Sankuru, República Democrática del Congo (6), evidenció cuatro linajes dentro del clado centroafricano. El análisis reveló una pérdida de 17% de los genes en las muestras que parecían correlacionarse con la transmisión de persona a persona. Esto sustenta una posible combinación de desestabilización y polimorfismo genético que influyeron en las cepas de MPXV que circularon en el distrito de Sankuru. Además, los modelos predictivos de evolución genómica del Orthopoxvirus fueron consistentes con los patrones de desestabilización y pérdida de genes (6,7).

Con base en estos hallazgos y a la epidemiología histórica de MPX, es probable que la aparición del brote de 2022 por B.1 haya resultado de la circulación y evolución continua del virus que causó el brote de Nigeria en 2017-2018. De acuerdo con las primeras secuencias del genoma de MPX provenientes del brote de 2022 (3,8) se evidenció que filogenéticamente estos virus habían descendido del clado 3 (9). Los virus del clado 3 son similares a los analizados en 2017-2019 a partir de casos diagnosticados en Singapur, Israel, Nigeria y el Reino Unido (10). Sin embargo, esto no sucede con la variante A.2, linaje diferente a B.1 que desciende del clado 3 y posiblemente ha estado circulando en Asia antes de ser detectada por primera vez en 2021 (3). De acuerdo con lo anterior, los análisis recientes sugieren que el linaje A.2, causante del actual brote en la India, puede estar sufriendo una presión selectiva diferente a B.1 (11). Este efecto podría estar ocurriendo en otras variantes aun no identificadas.

Al comparar los genomas de los brotes ocurridos en Portugal, Bélgica, Estados Unidos y Alemania con los provenientes del brote de 2017-2018, se detectaron 47 mutaciones en el ADN del MPX (10). Conforme con las primeras investigaciones, la tasa de evolución del virus de la viruela es de aproximadamente  $9 \times 10^{-6}$  sustituciones por sitio anualmente (12). Esto se traduce aproximadamente en solamente 1-2 mutaciones por año. Por lo tanto, se estimaría entre 2 a 5 alteraciones genéticas para los 4 años de evolución desde el último brote. Las rápidas mutaciones hacen suponer que las 47 sustituciones generadas entre 3-4 años sea un número mayor al esperado (3,10). De acuerdo con las secuencias obtenidas en los diferentes brotes por el MPX, las alteraciones genéticas en el genoma del virus se han presentado desde el primer caso en humanos (Figura 1). Estas mutaciones podrían confirmar la adaptación y la transmisión sostenida que se observa actualmente por parte de este virus (10).

Muchas de las mutaciones presentadas en el material genético de MPX causante del brote 2022, fueron cambios de nucleótidos o sustituciones (GA-a-AA). Con base en estos hallazgos y a las secuencias del brote 2017-2019, se evidenciaron tres cambios de aminoácidos (D209N, P722S y M1741I) en la glicoproteína de superficie del MPXV llamada B21 (3,8). Estos cambios de nucleótidos son característicos de las enzimas provenientes de la familia de las des-aminasas APOBEC3 (*apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide-like 3*), las cuales son consideradas parte del sistema de defensa innato del hospedador y con la capacidad de editar ADN vírico (3). La situación anterior generó en algunos autores dos importantes preguntas: *Primera*: ¿Los cambios de APOBEC3 ocurrieron en un huésped reservorio animal no humano antes de la aparición en los humanos? *Segunda*: ¿Esta rama de divergencia representa una historia de varios años de transmisión humana sostenida? (10).

Entre las 15 secuencias de brotes analizadas por Isidro et al (3), detectaron la aparición de 15 sustituciones. En particular, todas ellas siguieron el mismo patrón mutacional, incluidos GA>AA y TC > TT, lo que sugiere además una acción continua de APOBEC3 durante la evolución de MPX. Igualmente fue identificado un subgrupo de dos secuencias que comparten una delección. Sin embargo, los eventos de pérdida de genes no son inesperados en los Orthopoxvirus. Estos se observaron en la circulación endémica de MPX en África Central en 2014 bajo la hipótesis de estar correlacionadas con el aumento en la transmisión de persona a persona (6).



**Figura 1** Distribución geográfica y cronológica de las variantes reportadas de MPXV.PXV

El linaje se designa de acuerdo con la nomenclatura propuesta por Happi et al (9). Para la elaboración del mapa se consideraron las primeras y principales secuencias obtenidas. La línea de tiempo describe los primeros reportes de cada variante.

Es posible que la evidencia obtenida sobre la epidemiología cambiante de la viruela del mono humano podría estar relacionada con la evolución genética del MPX. Los análisis genómicos y filogenómicos confirman la tendencia evolutiva de la cepa del brote MPXV 2022, y quizás arrojen los posibles mecanismos de la adaptación humana. Sin embargo, es prematuro plantear afirmaciones sobre las posibles causas de las mutaciones y la influencia de los posibles reservorios animales.

Además, el supuesto efecto APOBEC3 en la evolución del MPX, aumenta la incertidumbre con respecto a los orígenes e introducciones del brote de 2022 (europeo y asiático) y la complejidad del contexto epidemiológico. Lo anterior conlleva a la necesidad de futuros estudios centrados en el papel de APOBEC3 en la diversificación de MPX. Son necesarios estudios funcionales que evalúen si este controlador mutacional desencadena la evolución adaptativa del MPX hacia características fenotípicas alteradas, como una mayor transmisibilidad (3), característica que presenta el MPX en el brote actual.

Los análisis filogenéticos han permitido determinar que el MPX del actual brote, pertenece al clado 3, que es el más frecuente y la letalidad es < 1%. En contraste, los virus del clado 1 son considerados más virulentos con una letalidad >10% (3,9). En términos epidemiológicos, esto podría resultar en una mayor morbilidad, pero una baja virulencia.

Finalmente, es probable que el brote en curso de la viruela del mono humana, en países no endémicos, sea una consecuencia de la incapacidad de reducir la propagación de la enfermedad en las regiones endémicas de África, a pesar de décadas de brotes constantes y circulación activa. Un enfoque de una salud impulsado en el ámbito mundial para la prevención y el tratamiento de la enfermedad se consideran las estrategias esenciales para controlar los brotes actuales y posibles pandemias futuras, aún con una tendencia cambiante de la genética evolutiva del virus de la viruela del mono humana (13).

## REFERENCIAS

1. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Ogoina D, Aworabhi N, Eteng W, Badaru S, et al. Reemergence of Human Monkeypox in Nigeria, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(6):1149. <https://doi.org/10.3201%2Feid2406.180017>
2. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2022; 16(2):e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
3. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos JD, Nunes A, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med.* 2022; 28:1569–1572. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01907-y>
4. Tambo E, Al-Nazawi AM. Combating the global spread of poverty-related Monkeypox outbreaks and beyond. *Infect Dis Poverty.* 2022; 11(1):80. <https://doi.org/10.1186%2Fs40249-022-01004-9>
5. Nguyen PY, Ajisehiri WS, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Reemergence of Human Monkeypox and Declining Population Immunity in the Context of Urbanization, Nigeria, 2017–2020. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(4):1007. <https://doi.org/10.3201%2Feid2704.203569>
6. Kugelman JR, Johnston SC, Mulembakani PM, Kisalu N, Lee MS, Koroleva G, et al. Genomic Variability of Monkeypox Virus among Humans, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(2):232–239. <https://doi.org/10.3201%2Feid2002.130118>
7. Hendrickson RC, Wang C, Hatcher EL, Lefkowitz EJ. Orthopoxvirus genome evolution: the role of gene loss. *Viruses.* 2010; 2(9):1933–1067. <https://doi.org/10.3390/v2091933>
8. Selhorst P, Rezende AM, de Block T, Coppens S, Smet H, Mariën J, et al. Belgian case of Monkeypox virus linked to outbreak in Portugal [Internet]. *Virological.* 2022. <https://virological.org/t/belgian-case-of-monkeypox-virus-linked-to-outbreak-in-portugal/801>
9. Happi C, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus [Internet]. *Virological.* 2022. <https://virological.org/t/urgent-need-for-a-non-discriminatory-and-non-stigmatizing-nomenclature-for-monkeypox-virus/853>
10. O'Toole Á, Rambaut A. Initial observations about putative APOBEC3 deaminase editing driving short-term evolution of MPXV since 2017 [Internet]. *Virological.* 2022. <https://virological.org/t/initial-observations-about-putative-apobec3-deaminase-editing-driving-short-term-evolution-of-mpxv-since-2017/830>
11. Abraham M, Guterres A, Cristina Da Costa Neves P, Dinis AP, Bom A, Rockefeller P, et al. The emergence of new lineages of the Monkeypox virus could affect the 2022 outbreak. *bioRxiv.* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.07.07.498743>
12. Firth C, Kitchen A, Shapiro B, Suchard MA, Holmes EC, Rambaut A. Using time-structured data to estimate evolutionary rates of double-stranded DNA viruses. *Mol Biol Evol.* 2010; 27(9):2038–2051. <https://doi.org/10.1093/molbev/msq088>
13. Alakunle EF, Okeke MI. Monkeypox virus: a neglected zoonotic pathogen spread globally. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20:507–508. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00776-z>