



Revisión

Virus Zika: desde su origen a la infección del cordón umbilical humano. Una revisión narrativa*Zika virus: from its origin to human umbilical cord infection. A narrative review*Andrea Jimenez-Tapia¹ y María del Carmen Lagunas-Cruz²¹ Estudiante de la Carrera de Biología, FES Zaragoza, UNAM.² Profesora de asignatura de la Carrera de Biología, FES Zaragoza, UNAM.

El editor de la *Revista Casos y Revisiones de Salud* decidió **CANCELAR** la publicación del artículo "Virus Zika: desde su origen a la infección del cordón umbilical humano. Una revisión narrativa", debido a que se recibió una queja de plagio, lo cual fue comprobado.

RESUMEN

Introducción. El virus de Zika es un flavivirus transmitido por mosquitos, se identificó por primera vez en macacos y posteriormente en 1952 se aisló del ser humano. Un factor celular que los virus emplean durante su ciclo de infección son los exosomas, estructuras pertenecientes a un grupo de vesículas extracelulares formadas intracelularmente por un proceso de invaginación de los endosomas, producidos por una gran variedad de células incluyendo las células endoteliales de cordón umbilical. **Objetivo.** Presentar un panorama general sobre el virus Zika, así como resumir la información existente sobre el papel del virus en la infección del cordón umbilical humano. **Desarrollo.** Se realizó una revisión de la literatura desde el primer reporte del virus Zika, los lugares en que se reportó su presencia, su estructura, modo de infección, así como informes en que se muestra cómo el virus Zika puede infectar diversos tipos celulares placentarios y fetales, incluyendo otras células. **Conclusión.** Existen pocos reportes sobre la relación entre la secreción de exosomas y los mecanismos fisiológicos durante enfermedades como las infecciones virales. Es indispensable comprender la transmisión e implicaciones de los exosomas durante el ciclo de replicación viral de Zika y su infección en el cordón umbilical humano ya que es considerada una emergencia de salud pública de importancia internacional.

Palabras clave: Emergencia de salud, embrionario, placenta, enfermedad de transmisión, mosquitos.

ABSTRACT

Introduction. Zika virus is a flavivirus transmitted by mosquitoes. It was first identified in macaques and later in 1952 was isolated from humans. One cellular factor that viruses use during their infection cycle are exosomes; structures belonging to a group of extracellular vesicles formed intracellularly as a result of invagination of endosomes, produced by a wide variety of cells including umbilical cord endothelial cells. **Aim.** Presenting an overview about Zika virus as well as summarizing the existing information about the virus role in human umbilical cord infection. **Narrative.** A review of the literature was carried out since the first report about Zika virus, the places where its presence has been detected, its structure, mode of infection, as well as reports showing how Zika virus can infect various types of placental and fetal cells, including other cells. **Conclusions.** There are few reports on the relationship between exosome secretion and physiological mechanisms during diseases such as viral infections. Understanding the transmission and implications of exosomes during the Zika viral replication cycle and its infection on human umbilical cord is essential since it is considered a public health emergency of international concern.

Keywords: Health emergency, embryonic, placenta, transmission disease, mosquitoes.

Correspondencia: María del Carmen Lagunas-Cruz
E. mail: lagunascruzmaryc@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 6 de agosto de 2020
Artículo aceptado: 30 de septiembre de 2020



INTRODUCCIÓN

El virus de Zika (ZIKV) es un arbovirus tipo ARN transmitido por mosquitos, se identificó por primera vez en macacos y posteriormente se aisló del ser humano. Entre las vías de transmisión, además de la sanguínea y la sexual, se encuentra la materno-fetal, misma que ha recibido especial importancia debido a la asociación entre la infección por dicho virus y la presencia de malformaciones fetales.¹

En cuanto al mecanismo de transmisión propuesto, los virus emplean un tipo particular de vesículas extracelulares (VE) conocidas como exosomas, las cuales son producidas por una gran variedad de células incluyendo las células endoteliales de cordón umbilical. Estas vesículas desempeñan un importante papel durante la comunicación celular e incluso son capaces de modificar la respuesta celular, hecho que se considera determinante para la propagación viral.^{1,2} Sin embargo, aún no queda claro el mecanismo de infección por ZIKV en las células de cordón umbilical. Dado lo anterior, el objetivo de esta revisión es presentar un panorama general sobre el ZIKV, así como lo inherente al papel del virus en la infección de las células de cordón umbilical humano.

CORDÓN UMBILICAL Y TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS DE ZIKA

El cordón umbilical es una estructura de forma espiral, con un tamaño variable alrededor de 50 cm de longitud, con 2 cm de diámetro aproximado y un peso alrededor de 100 gramos. Este tejido se forma en la quinta semana del desarrollo embrionario, es el resultado de la fusión del conducto onfalomesentérico y alantoides. El cordón une al embrión o feto a la placenta y está compuesto por dos arterias umbilicales y una vena umbilical en disposición helicoidal o espiralada todo en una matriz mucosa de tejido conectivo rico en proteoglicanos (gelatina de Wharton) cubierta por el epitelio amniótico. En

la vena umbilical se encuentran las células endoteliales de vena umbilical conocidas como HUVEC.^{3,4}

Las células endoteliales de vena umbilical tienen una posición estratégica en los vasos sanguíneos (Figura 1), otorgándole un papel importante en la regulación del tono vascular, la síntesis y secreción de una gran cantidad de factores celulares, así como en el fino monitoreo del transporte de moléculas de plasma entre la circulación materno-fetal, ya que representa la principal barrera biológica contra patógenos.^{3,4} No obstante, estudios

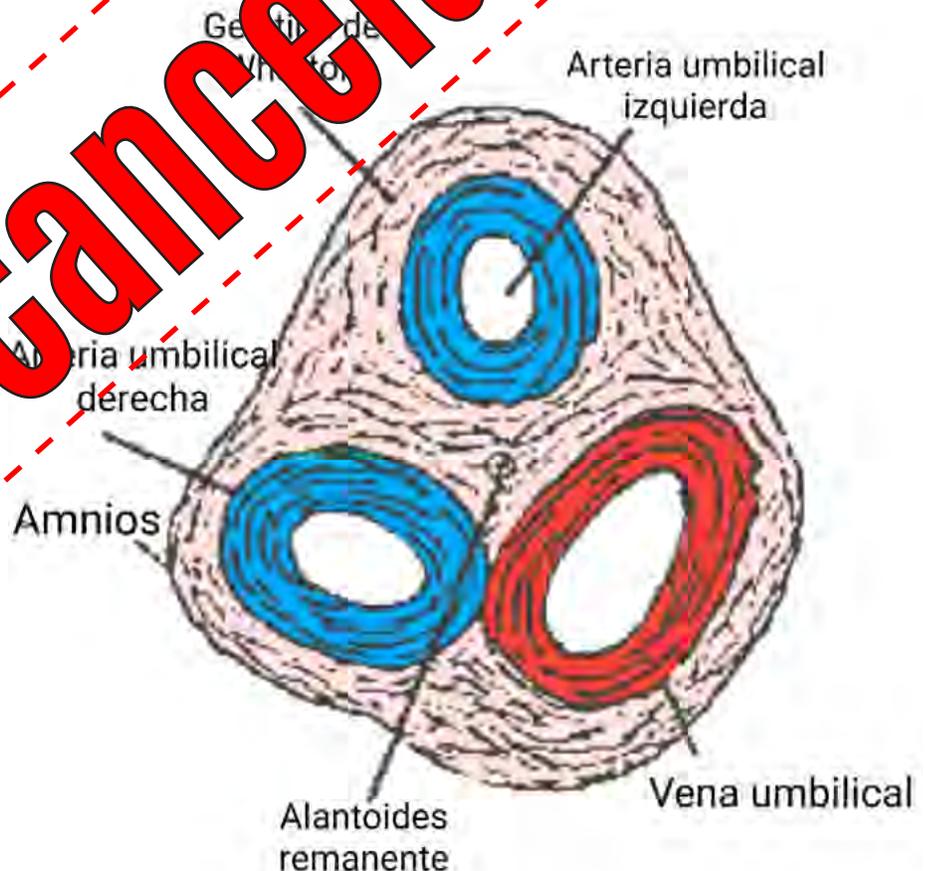


Figura 1. Estructura interna del cordón umbilical. Disposición de las arterias que componen el cordón umbilical en azul muestran las arterias umbilicales, mientras que en rojo se muestra la vena umbilical donde se encuentran las células endoteliales de la vena umbilical (HUVEC). (Modificado de Hayes, 2009). 2

recientes indican que la placenta y otros tejidos extraembrionarios (cordón umbilical y membranas fetales), son infectadas por el ZIKV. Se ha descrito que el virus es transportado al torrente sanguíneo por macrófagos infectados o células dendríticas después de picaduras locales de mosquito, incluso existe evidencia de lesiones cerebrales fetales en modelos animales de ratones, macacos y humanos.⁵⁻⁸

En febrero de 2017, la Secretaría de Salud informó sobre el primer caso de microcefalia asociado a ZIKV en una recién nacida en México,⁹ volviéndose un problema de salud perinatal de carácter prioritario. Para que el patógeno pueda acceder al feto requiere traspasar la barrera materno-fetal, en este sentido, existen suficientes evidencias que han identificado la permisividad de diversas estirpes celulares de los tejidos extraembrionarios (cordón umbilical, placenta y membranas fetales) lo cual, pone de manifiesto que en estas zonas se comienzan las rondas de replicación viral para la posterior diseminación a la circulación fetal.¹⁰ En los últimos años se ha estudiado el papel de las vesículas extracelulares, principalmente los exosomas, durante la infección por ZIKV.

VESÍCULAS EXTRACELULARES: EXOSOMAS

Las VE son un conjunto heterogéneo de estructuras membranosas liberadas por diferentes tipos de células, por ejemplo las células madre mesenquimales del sangre de cordón umbilical. La VE se clasifica según el tamaño y el comportamiento celular de donde se originan.¹¹ Las principales VE son los exosomas (nanovesículas de 30-150 nm),¹² las micropúsculas o ectosomas de 50-100 nm y cuerpos apoptóticos (vesículas de 50-5000 nm).¹³ La secreción de exosomas ocurre en muchas células incluyendo células dendríticas, epiteliales, reticulocitos y células tumorales.¹⁴⁻¹⁷

Las VE se consideran mediadores cruciales de la comunicación intercelular y juegan un destacado papel en la fisiopatología de los trastornos asociados a la inflamación.¹⁸ Son un grupo heterogéneo de partículas delimitadas por una capa lipídica y no se pueden replicar; de acuerdo a su tamaño y lugar de origen se les clasifica como cuerpos apoptóticos, ectosomas y exosomas,¹⁹ estos últimos se pueden identificar por la presencia de diferentes marcadores de membrana, como la fosfatidilserina, o por su contenido, ya que transportan biomoléculas activas (proteínas y diferentes tipos de ARN) capaces de modificar la respuesta de las células con las que interactúan,²⁰ incluso se consideran un mecanismo nuevo y alternativo que es suficiente

para la propagación viral.

Un factor celular que los virus emplean durante su ciclo de infección son los exosomas; estructuras pertenecientes a un grupo de VE formadas intracelularmente por un proceso de invaginación de los endosomas. Los exosomas son producidos por una gran variedad de células incluyendo las células endoteliales de cordón umbilical. El contenido de los exosomas está constituido por diversas moléculas entre las que destacan proteínas, ARNm, miARN y ADN. Se ha identificado que los exosomas participan en la comunicación celular durante la infección a causa diversos patógenos.²¹

Así mismo, se ha observado que los exosomas producidos a partir de células infectadas han dado origen a poblaciones de exosomas altamente específicos con distintos receptores moleculares que determinan su papel en la comunicación celular.²² Por otro lado, los resultados de estas investigaciones proporcionan evidencia de que los exosomas tienen un papel en la transmisión intercelular de mediadores para la respuesta antiviral.²³ Sin embargo, se sabe poco sobre el papel de los exosomas en virus transmitidos por mosquito.

GENERALIDADES SOBRE EL VIRUS ZIKA

El ZIKV es un arbovirus del género flavivirus (familia Flaviviridae), muy cercano filogenéticamente a otros virus como los del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Nilo Occidental. Es un virus ARN transmitido por mosquitos, principalmente del género *Aedes*. El virus permaneció en la oscuridad por casi 70 años hasta que se introdujo en Brasil en el 2015, para después esparcirse rápidamente por el continente americano. Los individuos infectados desarrollaron complicaciones neurológicas (meningoencefalitis), enfermedades autoinmunes (leucopenia) y en mujeres embarazadas la transmisión vertical de madre a hijo tuvo como consecuencias la microcefalia, malformaciones congénitas y riesgo de aborto.² La OMS declaró el 1 de febrero de 2016 que las microcefalias y otros trastornos neurológicos, como el síndrome de Guillain-Barré, que son asociables al ZIKV constituyen una emergencia de salud pública de importancia internacional.²⁴ Según la OMS no existe un tratamiento específico o vacuna para protegerse de estos efectos.^{25,26}

Al respecto, se ha notificado previamente la presencia de exosomas derivados de células de mamíferos durante la infección por ZIKV y su papel en la transmisión intercelular de mediadores para la respuesta antiviral.²⁷



ASPECTOS HISTÓRICOS

La primera evidencia de la presencia del ZIKV se remonta en el año 1947 en una muestra de suero de mono Rhesus, en 1948 se aisló por primera vez en el mosquito del género *Aedes* en el bosque de Zika en Uganda, de ahí su nombre. Eventualmente se identificó la infección por Zika en humanos en el continente Africano (1948 Uganda, 1971 Nigeria, 1975 Gabón). El virus se presentó en Oceanía en la Polinesia Francesa en 2013, hasta llegar al Continente Americano en Brasil 2015, consecuentemente se presentaron casos en Estados Unidos y México en el 2016.^{28,29} La ruta de propagación que ha seguido el virus por el mundo, como se observa en la figura 2, se debe en gran medida a la amplia distribución de los mosquitos del género *Aedes*; estos mosquitos han sido identificados como el principal vector de la mayoría de arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) en la región del Pacífico.³⁰

Actualmente el ZIKV ha tomado gran relevancia a nivel global debido al impacto en el sector salud en poblaciones de países de tercer mundo. Se transmite principalmente por un vector, el mosquito *Aedes aegypti*, aunque

recientemente se ha reportado que se transmite vía sexual y vertical.³¹ Con respecto a esta última, los primeros reportes fueron en el 2014 en la Polinesia Francesa donde, mujeres en gestación fueron positivas a la infección sin ningún defecto neurológico en los recién nacidos.^{32,33} No obstante, en el 2016 se reportó un brote por la infección por ZIKV en el continente americano, en Brasil, donde se confirmó transmisión vertical observándose complicaciones en el desarrollo embrionario que desencadenaron en los recién nacidos problemas neurológicos como la microcefalia.³¹

ESTRUCTURA DEL ZIKV

A nivel estructural tiene una forma icosaédrica con un tamaño de 50 nm. El genoma del virus consta de una cadena de ARN de polaridad positiva de aproximadamente 10.7 kb. El genoma viral posee un marco de lectura que codifica una única poliproteína de 3.4 kb. Este marco de lectura está constituido de proteínas estructurales como son la capsida (C), la proteína pre-membrana (prM), la glicoproteína de envoltura (E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5), tal como se muestra en la figura 3.³⁴

Posibles vías de propagación del virus zika



Figura 2. Propagación del virus Zika a nivel global. En el mapa se muestra la ruta de propagación del virus Zika desde su primer reporte en 1947 hasta el año 2015 donde tuvo su mayor número casos y estos fueron asociados a la microcefalia. (Modificado de Chang, 2016).²⁷



Figura 3. Esquema del genoma del virus Zika. A) Representación del genoma de la poliproteína del virus Zika (10974 bases). B) Se traduce en las proteínas estructurales (C, prM, E) y proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). (Modificado de Giri, 2016).³⁴

Ciclo de infección viral

Se ha sugerido que la infección en las células de la piel podría ser el primer punto de acceso del ZIKV al organismo, debido a que una vez que el mosquito inocula las partículas virales en la célula, como los fibroblastos o células

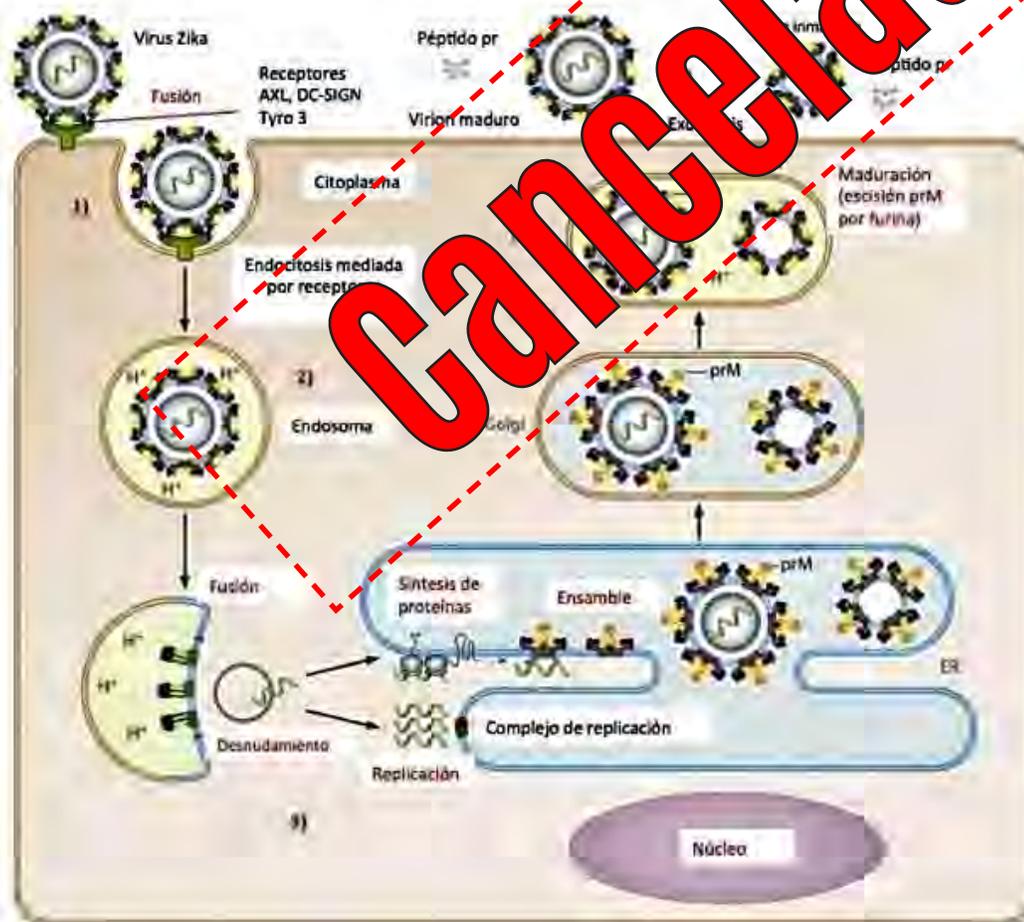


Figura 4. Ciclo de replicación del virus Zika. 1) Entrada viral a la célula mediada por los receptores DC-SIGN, AXL, Tyro 3. 2) Fusión de la membrana con la partícula viral y la liberación del material genómico viral. 3) Replicación viral en el RE. 4) Maduración de la partícula viral y 5) Propagación de las partículas virales. (Modificado de Mlakar, 2016).⁴²

de la piel son susceptibles a la infección.³⁵ El virus puede infectar una amplia gama de células. Se ha observado que puede replicarse en líneas celulares, capacidad que podría estar relacionada con su ciclo de transmisión, la cual incluye la replicación en mosquitos y células de mamíferos.^{36,37}

Una vez que el virus reconoce a la célula blanco, los primeros eventos del ciclo de infección viral son la entrada de la partícula viral, la cual interactúa, por medio de sus proteínas virales, con los receptores celulares que permiten el acceso del virus al citoplasma de la célula. Una vez que las partículas virales entran en la célula, el genoma viral se libera dentro del citoplasma para iniciar la traducción y replicación. El mecanismo de penetración del genoma de los flavivirus en el citoplasma se inicia por la



interacción de la proteína de envoltura, el receptor AXL que después de la unión se internaliza a través de endocitosis mediada por clatrina y se dirige a endosomas tempranos.³⁸ Durante la maduración del endosoma hay una disminución de pH dentro de los endosomas celulares, esto promueve cambios conformacionales de la proteína E y con ello la exposición del péptido de fusión, que ayuda en la fusión de la membrana viral con la del endosoma, promoviendo la liberación del genoma al citoplasma. Después por medio de la exocitosis, los virus de la progenie se liberan para iniciar la siguiente ronda de infección (Figura 4).²⁸

TRANSMISIÓN Y EL PAPEL DE LOS EXOSOMAS

Se desconoce el periodo exacto de incubación del virus, pero es similar al de otros flavivirus transmitidos por mosquitos, estimándose, que es menor a una semana. El 80% de las infecciones por ZIKV pueden tener un curso subclínico, el resto son típicamente leves y autolimitadas con una duración de cinco a siete días. Las características dominantes son, exantema maculopapular pruriginoso, cefalea y fiebre.³⁹ En algunos casos se presenta dolores articulares. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) propuso una definición de caso de infección por ZIKV, la cual presenta síntomas como: fiebre, conjuntivitis, mialgia, edema periorbitario, artralgias y para confirmarlo se realiza un estudio de sangre u orina una RT-PCR y se confirma con anticuerpos IgM por ELISA.⁴⁰

El ZIKV se ha asociado a los neonatos por una muerte fetal, insuficiencia placentaria, restricción de crecimiento fetal y anomalías del sistema nervioso central. Se ha descrito que existe un fuerte vínculo de la microcefalia fetal y pediátrica, desde los primeros casos detectados de transmisión madre e hijo en Brasil.^{41,42} El tropismo de Zika con el sistema nervioso se ha evidenciado con diversas enfermedades neurológicas, la capacidad de infectar y replicar dentro de células progenitoras neuronales corticales humanas y retardar su crecimiento, así como al infectar neuroesferas humanas y organoides cerebrales (cerebros artificiales inmaduros).⁴³⁻⁴⁶

En México la Secretaría de Salud reportó 8113 casos autóctonos confirmados de enfermedad por ZIKV, entre ellos se reportan casos de mujeres embarazadas. En el 2015 se identificó la transmisión vertical de este patógeno asociándose a problemas perinatales como el síndrome congénito a Zika (SCZ), Brasil reporta un total de 6158 casos de microcefalia y otras malformaciones del sistema nervioso central en neonatos.⁴⁷

Otra forma de transmisión es la sexual, al respecto, se reportó que un individuo varón con residencia en Norteamérica, estuvo en zonas endémicas de la infección con ZIKV, experimentó síntomas asociados y días después regresó y mantuvo relaciones sexuales con su pareja, la mujer presentó síntomas característicos de la infección, se les realizaron pruebas y confirmaron la infección de ambos.⁴⁸

Existen algunas investigaciones en las cuales, se ha observado que los exosomas participan en los mecanismos fisiológicos e infecciones virales (Cuadro 1).^{26,49-51} Los exosomas liberados por células infectadas con el virus de herpes simple (VHS) contienen proteínas de tegumento viral que pueden aumentar la infectividad del ADN viral. Mientras que los exosomas que provienen de células infectadas por el virus de la hepatitis (VHC) contienen proteínas virales que facilitan la infección de nuevas células.⁵² Además, los exosomas producidos por el virus de la fiebre de E. Barr (VEB) contienen proteínas inmunomoduladoras como IL-1b, IL-18 y IL-33.⁵⁴ Incluso se ha sugerido que los virus no envueltos utilizan los exosomas como una nueva vía para la propagación celular a célula para evitar el sistema inmunitario.^{55,56}

En general los resultados de las investigaciones incluidas en esta revisión, sugieren que a partir del proceso de infección las células son capaces de liberar VE, las cuales son mediadores de la comunicación intercelular. Las VE liberadas por las células infectadas con ZIKV transportan ARN viral y proteína E, pueden infectar y activar células de mamíferos y mosquitos vírgenes. Promueven un estado pro inflamatorio con mayor permeabilidad endotelial, sugiriendo que contribuyen a la patogénesis de la infección por ZIKV en huéspedes humanos. También se sabe que ZIKV utiliza como mediadores a las neuronas, obteniendo como resultado que el virus modula la actividad de SMPD3 en las neuronas corticales para su infección y transmisión a través de exosomas, ya que puede conducir a una muerte neuronal severa que puede dar lugar a manifestaciones neurológicas como la microcefalia en el desarrollo embrionario, encontrando un perfil neurotrópico relacionado a hallazgos clínicos que conforman el síndrome Zika. Autores plantean la hipótesis de que el virus Zika después de atravesar la barrera placenta-fetal llega al cerebro por diseminación hematogena a través del líquido cefalorraquídeo produciendo microcefalia.^{26,49-51}

Cuadro 1. Estudios sobre el mecanismo de transmisión de Zika a través de exosomas

Autor/año	Objetivo	Hallazgos
Zhou <i>et al.</i> (2018) ⁴⁹	Evaluar a los exosomas como mediadores de la transmisión viral entre neuronas	Se sugiere que el virus modula la actividad de SMPD3 en neuronas corticales para su infección y transmisión a través de exosomas e inducir una muerte neuronal severa, que provocara alteraciones dependiendo de la etapa de desarrollo.
Martínez <i>et al.</i> (2020) ²⁶	Explicar el papel que juegan las vesículas extracelulares en la infección célula-célula del virus Zika.	Se descubrió que la VE de mosquitos liberados por las células infectadas con Zika transportan la N viral, proteína E de ZIKV, que infecta y activan células de mamíferos y mosquitos vírgenes.
Stephens <i>et al.</i> (2020) ⁵⁰	Evaluar la lesión cerebral fetal preclínica y su correlación de la infección por ZIKV a través de exosomas	Medidores detectan en el día 2 correlacionado con la presa viremia, sugiriendo que se puede detectar el riesgo clínico.

CONCLUSIONES

La infección por el virus Zika es un problema grave de salud pública en mujeres embarazadas ya que, altera el desarrollo embrionario y causa desde un aborto hasta daños neurológicos como la microcefalia. La interface materno-fetal es susceptible a la infección por este virus infectando las células endoteliales del cordón umbilical, aunque los mecanismos por los que llega al feto y el cómo afecta el sistema nervioso no son comprendidos totalmente. Existe evidencia de que los exosomas contienen proteínas y ARN virales infecciosas y por ende son capaces de infectar células vírgenes, no obstante, aún es necesario realizar investigaciones cuyo propósito sea dilucidar el mecanismo a través del cual ZIKV se transmite de la madre al feto.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Suárez-Fuentes MA, Burgos-Rolon MC, Rubio-Sotomayor MT, Sarmiento-Gutiérrez M, et al. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Rev Chil Infectol.* 2016;33(6):665-673.
2. Hayes E. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(9):1347-1350.
3. Liu S, DeLalio L, Isakson B, Wang T. AXL-mediated productive infection of human endothelial cells by Zika virus. *Circ Res.* 2016;119(11):1183-1189.
4. López N. *Biología del desarrollo.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p.59-67.
5. Cugola F, Fernandes I, Russo F, Freitas B, Dias J, Guimarães K, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016;534(7606): 267-271.



6. Miner J, Cao B, Govero J, Smith A, Fernández E, Cabrera O, et al. Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise. *Cell*. 2016;165(5): 1081-1091.
7. Waldorf K, Stencel-Baerenwald J, Kapur R, Studholme C, Boldenow E, Vornhagen J, et al. Fetal brain lesions after subcutaneous inoculation of Zika virus in a pregnant nonhuman primate. *Nat Med*. 2016;22(11):1256-1259.
8. Moser L, Boylan B, Moreira F, Myers L, Svenson E, Fedorova N, et al. Growth and adaptation of Zika virus in mammalian and mosquito cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(11): e0006880. doi:10.1371/journal.pntd.0006880
9. Sánchez-González J, Ramos-Remus C, Jácome-Sánchez B, García-Ortiz R, Flores-Ramos J, Santoscov F. Virus Zika en México. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2016;63(1):4-12.
10. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*. 2015;89(17):8880-8896.
11. Delabranche X, Berger A, Boisramé J, et al. Microparticles and infectious diseases. *Med Mal Infect*. 2012;42(8):335-343.
12. Gheinani A, Vogeli M, Baumgartner J, Bussella E, Draeger A, Burkhard F, et al. Improved isolation strategies to increase the yield and purity of human urinary exosomes for biomarker discovery. *Sci Rep*. 2018;8(1):3945. doi:10.1038/s41598-018-22142-x
13. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol*. 2009;19:43-51.
14. Théry C, Amigorena S, Raposo G, Clayton A. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol*. 2006;3 (Unit 3).22. doi: 10.1002/0471143030.cb0322s30.
15. Van Niel G, Raposo G, Candalh C, Boussac M, Hershberg R, Cerf-Bensussan N, et al. Intestinal epithelial cells secrete exosome-like vesicles. *Gastroenterology*. 2001;121(2): 337-349.
16. Pan B, Johnstone R. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*. 1983; 33 (3): 967-978.
17. Azmi A, Bao B, Sarkar F. Exosomes in cancer development, metastasis and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Rev*. 2013; 32(3-4):623-642.
18. Pitt J, Kroemer G, Zitvogel L. Extracellular vesicles: Masters of intercellular communication and potential clinical interventions. *J Clin Investig*. 2016;26:1139-1143.
19. Théry C, Winterhagen E, Alcaraz M, Anderson J, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018;7(1):1535750. doi: 10.1080/2001361070140181535750.
20. Meldolesi J, Mager I, Breakefield X, Wood M. Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):347-357.
21. Reyes J, Osuna J, Gonzales L, Hurtado A, Farian C, Cervantes M, et al. Isolation and characterization of exosomes released from mosquito cells infected with dengue virus. *Virus Research*. 2019;266:1-14.
22. Martins ST, Kuczera D, Lötvall J, Bordignon J, Alves LR. Characterization of Dendritic Cell-Derived Extracellular Vesicles During Dengue Virus Infection. *Front Microbiol*. 2018. *Front Microbiol*. 2018;9:1792. doi: 10.3389/fmicb.2018.01792.
23. Sierra M, Duarte A, Matamoros M. Vulnerabilidad del continente americano a enfermedades emergentes y re-emergentes: el ejemplo del Zika. *Rev Cienc Forenses Honduras*. 2016;1(1):22-46.
24. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad por el virus del Zika. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>
25. León-Mayorga Y, Baldassarri-Ortego LF, Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J. Zika: un problema de salud pública. *Aten Fam*. 2017; 24(3):131-135.

26. Martinez P, Quiroz E, Monroy V, Agredano L, Jimenez L, Ruiz B. Participation of extracellular vesicles from Zika-virus-infected mosquito cells in the modification of naïve cells' behavior by mediating cell-to-cell transmission of viral elements. *Cells*. 2020; 9(123):1-32.
27. Chang C, Ortiz K, Ansari A, Gershwin M. The Zika outbreak of the 21st century. *J Autoimmun*. 2016; 68:1-13.
28. Gupta A, Kaur K, Rajput A, Dhanda S, Sehgal M. ZikaVR: An integrated Zika virus resource for genomics, proteomics, phylogenetic and therapeutic analysis. *Sci Rep*. 2016;6:32713. DOI:10.1038/srep32713.
29. Calvez E, Guillaumot L, Millet L, Marie J, Bossin H, Rama V, et al. Genetic diversity and phylogeny of *Aedes aegypti*, the main arbovirus vector in the Pacific. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):e0004374. DOI:10.1371/journal.pntd.0004374
30. Foy B, Kobylinski K, Foy J, Blitvich B, da Rosa A, Haddow A, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5): 880-882.
31. Marrs C, Olson G, Saade G, Hankins W, Patel J, et al. Zika virus and pregnancy: review of the literature and clinical considerations. *Am J Perinatol*. 2016;33(07): 625-639.
32. Besnard M, Lestere S, Techer C, Charmermeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(13): 20751. Available from: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/15607917.ES2014.19.13.20751#html_full_text
33. Mukhopadhyay S, Kuhn R, Rossmann M. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol*. 2015;3(1):13-22.
34. Giri R, Kumar D, Sharma N, Uversky V. Intrinsically disordered side of the Zika Virus proteome. *Front Cell Microbiol*. 2016;6:144. doi:10.3389/fcimb.2016.00144.
35. Richard A, Shim B, Kwon Y, Zhang R, Otsuka Y, Choe H. AXL-dependent infection of human fetal endothelial cells distinguishes Zika virus from other pathogenic flavoviruses. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(8):2024-2025.
36. Bayer A, Lennemann N, Ouyang Y, Bramley J, Morosky S, Marques E, et al. Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against Zika virus infection. *Cell Host Microbe*. 2016;19(5):705-712.
37. Quicke K, Bowen J, Johnson E, McDonald C, Ma H, O'neal J, et al. Zika virus infects human placental macrophages. *Cell Host Microbe*. 2016;20(1):83-90.
38. Roby J, Seton Y, Hall R, Khromykh A. Post-translational regulation and modifications of flavivirus structural proteins. *J Gen Virol*. 2015;96(7):1551-1569.
39. Anderson K, Johnson S, Endy T. The emergence of Zika virus: A narrative review. *Ann Intern Med*. 2016;165(3):173-183.
40. Freiman L, Lamson D, Powers A, Honein M. Zika virus. *N Engl J Med*. 2016; 374(16):1552-1563.
41. Linz O, Masny K. The antigenic structure of Zika virus and its relation to other Flaviviruses: Implications for infection and immunoprophylaxis. *Microbiol Mol Biol*. 2017;81(1):e00055-16. doi:10.1128/MMBR.00055-16.
42. Mlakar M, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;(374):951-958.
43. Dang J, Tiwari S, Lichinchi G, Qin Y, Patil V, Eroshkin A, et al. Zika virus depletes neural progenitors in human cerebral organoids through activation of the innate immune receptor TLR3. *Cell Stem Cell*. 2016;19(2):258-265.
44. Garcez P, Loiola E, da Costa R, Higa L, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 2016;352(6287): 816-818.
45. Qian X, Nguyen H, Song M, Hadiono C, Ogden S, Hammack C, et al. Brain-region-specific organoids using mini-bioreactors for modeling ZIKV exposure. *Cell*. 2016;165(5):1238-1254.
46. Tang H, Hammack C, Ogden S, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587-590.



47. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):6-7. doi: 10.1002/uog.15831.
48. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):359-361.
49. Zhou W, Woodson M, Sherman M, Neelakanta G, Sultana H. Exosomes mediate Zika virus transmission through SMPD3 neutral Sphingomyelinase in cortical neurons. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):307-326.
50. Stephens A, Haese N, Mani A, Steinbach R, Roberts V, Frias A, et al. Fetal neuronal exosomes for non-invasive assessment of zika-mediated injury in a primate model. *Am J Obst.* 2020;222:S44.
51. Bukong N, Momen F, Kodys K, Bala S, Szabo G. Exosomes from hepatitis C infected patients transmit HCV infection and contain replication competent viral RNA in complex with Ago2-miR122-HSP90. *PLoS Pathog.* 2014;10(10):e1004424. doi:10.1371/journal.ppat.1004424.
52. Dargan D, Subak J. The effect of herpes simplex virus type 1 L-particles on virus entry, replication, and the infectivity of naked herpesvirus DNA. *Virology.* 1997;239(2):378-388.
53. Ramakrishnaiah V, Thumann C, Fofana I, Habersetzer F, Pan Q, de Ruiter P, et al. Exosome-mediated transmission of hepatitis C virus between human hepatoma Huh7.5 cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(32):13109-13113.
54. Canitano A, Ventury G, Borghi M. Exosomes released in vitro from Epstein-Barr virus (EBV)-infected cell contain EBV-encoded early phase mRNAs. *Cancer Lett.* 2013; 337(1-2):193-199.
55. Feng Z, Hanley M, Smith K, Hu F, Madden V, Ping L, et al. Packaging of picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature.* 2013; (744):367-371.
56. Ambretti C, Colombo M, Raposo G, Thery C. Exosome biogenesis: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic.* 2011;12(12):1659-1668.

Cancelado