



**Rev Mex Med Forense, 2023, 8(1):178-193**  
**DOI: <https://doi.org/10.25009/revmedforense.v8i1.2990>**  
**ISSN: 2448-8011**

## **Mecanismos moleculares de infección del virus de la rabia a las neuronas**

**Artículo de Revisión**

Molecular mechanisms of rabies virus infection to neurons

**Vichi-Ramírez, Micheel Merani<sup>1</sup>; Soriano-Correa, Catalina<sup>2</sup>; Merino-Amador,  
Paloma<sup>3</sup>; Barrientos-Salcedo, Carolina<sup>4</sup>**

Recibido: 7 oct 2022; aceptado: 9 dic 2022; Publicado: 15 enero 2023

1. Doctorado en Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Dr. Castelazo Ayala S/N, Industrial Animas, C.P. 91190, Xalapa-Enríquez, Veracruz, México.
2. Unidad de Química Computacional, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), C.P. 09230, Iztapalapa, Ciudad de México, México.
3. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid
4. Laboratorio de Química Médica y Quimiogenómica, Facultad de Bioanálisis-Veracruz, Universidad Veracruzana, Iturbide Esq. Carmen Serdán S/N, C.P. 91700, Veracruz, México. [cabarrientos@uv.mx](mailto:cabarrientos@uv.mx)

Corresponding author: Carolina Barrientos Salcedo, [cabarrientos@uv.mx](mailto:cabarrientos@uv.mx)

**Revista Mexicana de Medicina Forense y Ciencias de la Salud.**  
**Editorial Universidad Veracruzana**  
**Periodo enero-junio 2023**

## RESUMEN

*El Lyssavirus rabies virus, comúnmente llamado virus de la rabia, es altamente neurotrópico y letal en mamíferos. Causa la enfermedad de la Rabia, la cual es importante en la salud pública. Sin embargo, existen escasos artículos que describen las bases neurales del comportamiento agresivo en los infectados con el virus de la rabia, que incluyen alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica, colinérgica, GABAérgica y canales iónicos de calcio dependientes de voltaje. En esta revisión se reúne información especializada sobre los mecanismos de infección al sistema nervioso y su relación con la conducta agresiva inducida por el virus de la rabia.*

*Palabras clave: Virus rabia, Conducta agresiva, vía serotoninérgica, sistema límbico.*

## SUMMARY

*Lyssavirus rabies virus, commonly called rabies virus, is highly neurotropic and lethal in mammals. It causes Rabies disease, which has an important impact on public health. Nevertheless, there are few articles that describe the neural bases of aggressive behavior in patients infected with the rabies virus, which include alterations in serotonergic, cholinergic, GABAergic neurotransmission and voltage-dependent ion channels calcium. This review brings together specialized information on the infection mechanisms in the nervous system and its relationship with aggressive behavior induced by the rabies virus.*

*Keywords: Rabies virus, Aggressive behavior, Serotonergic pathway, limbic system.*

## INTRODUCCIÓN

El virus de la rabia (RABV) está envuelto por una membrana lipídica, que derivada de una célula huésped, en forma cilíndrica de aproximadamente 200 nm de longitud y 80 nm de diámetro (Fisher et al., 2018). Este virus es causante de una encefalitis que resulta mortal una vez que la infección se establece y llega al cerebro (Fooks et al., 2017).

Pertenece al género *Lyssavirus* (de la mitología griega “*Lyssa*”, diosa de la furia, ira o rabia y de la familia *Rhabdoviridae* del orden *Mononegavirales* (MNV) de RNA monocatenario no segmentado de polaridad negativa (RNA-) (Al-kassab-Córdova et al., 2019; Walker et al., 2018). Dentro del género se pueden diferenciar siete genotipos: donde el virus causante de la rabia (RABV) constituye el genotipo I, el virus Lagos de murciélago el II, el virus Mokola (MOKV) el III, el virus del Duvenhage (DUVV) el IV, el lissavirus del murciélago europeo tipo 1 (EBLV-1) y tipo 2 (EBLV-2) los genotipos V y VI respectivamente, y finalmente el lissavirus del murciélago australiano (ABLV) el genotipo VII (Ludlow et al., 2016).

Es notable que, entre los lissavirus, el RABV posee el genoma más corto, su tamaño va de 11,923 a 11,932 pares de bases (pb), el cual codifica para cinco proteínas estructurales: fosfoproteína (P), nucleoproteína (N), polimerasa (L), del término en inglés “large” en referencia al gran tamaño del gen, proteína de matriz (M) y glicoproteína (G), en un orden conservado 3'-N-P-M-G-L-5' (Figura 1) (Riedel et al., 2020). En el interior del virus se encuentran las proteínas PNL, donde la nucleoproteína se une al RNA formando una estructura llamada complejo de ribonucleoproteína (RNP) cuya función es proteger al RNA ante la degradación. La RNP se condensa junto a las proteínas P y L conformando la nucleocápside (NC) que se caracteriza por poseer una forma helicoidal. Esta organización no solo garantiza la integridad genómica, sino que facilita la replicación del virus y asegura su propagación (Riedel et al., 2019).

La nucleocápside se encuentra cubierta por la proteína M, la cual corresponde a la parte interna de la envoltura viral, adhiriéndose a esta y a la proteína G a través de la región del carboxilo terminal. Así, en la parte exterior se encuentra la glicoproteína siendo la porción externa de la envoltura viral que funge como protección y superficie de contacto con la célula huésped (Figura 1). En este sentido, su genoma (RNA) representa el 2–3%, las proteínas en 67–74%, lípidos 20–26% y carbohidratos 3% como componentes integrales (Wunner y Conzelmann, 2020).

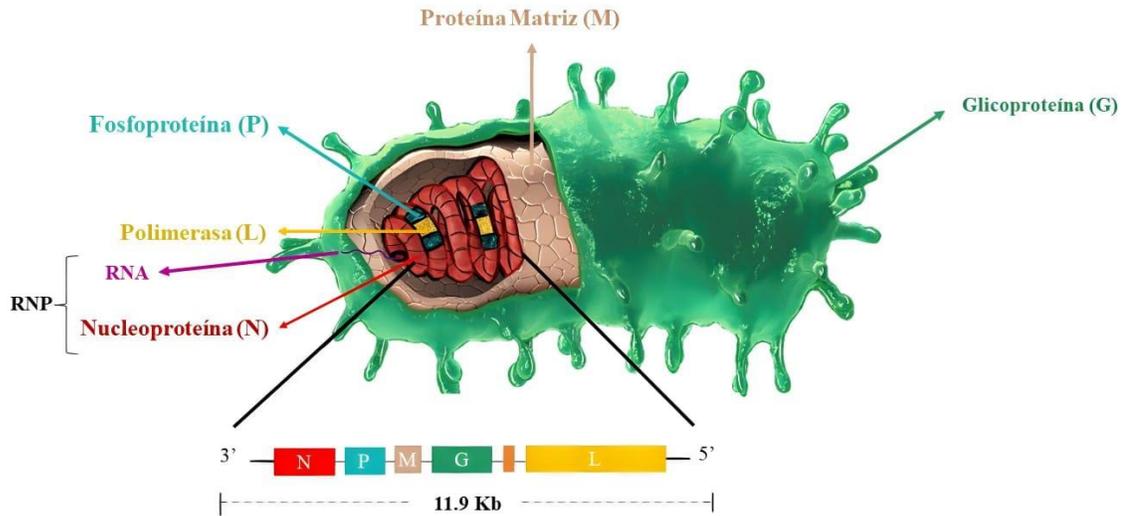


Figura 1

## ANTECEDENTES

### La rabia como enfermedad zoonica

La rabia es considerada endémica en todo el mundo, excepto en la Antártida, Australia, Japón y Nueva Zelanda (Oliveira et al., 2020), convirtiéndose en un problema de salud pública a pesar de ser objeto de diversas intervenciones a gran escala y campañas de vacunación. Provoca más de 59,000 muertes de personas cada año (Farahtaj et al., 2019) donde aproximadamente el 40% corresponde a niños, por lo cual, la Organización Mundial de la Salud la incluye en su agenda de acciones 2021-2030 (Holanda Duarte et al., 2021). Además, existen dos grandes dificultades: por un lado, se tiene una seria dificultad en el diagnóstico, debido a que actualmente no se detecta la infección antes del inicio de la enfermedad y, por otro lado, el tratamiento resulta ineficaz cuando la enfermedad ya está presente (WHO 2021).

La rabia puede manifestarse en dos formas clínicas: rabia encefalítica o “furiosa” (80% de los casos) y rabia paralítica o “tonta” (aproximadamente 20% de los casos) (Lippi y Cervellin, 2021). La primera se caracteriza por períodos de agitación, confusión alternada con lucidez, disfunción autonómica (lagrimeo, dilatación pupilar, hipersalivación y sudoración excesiva) e hidrofobia (miedo a la deglución), la cual es síntoma patognomónico, que involucra espasmo muscular inspiratorio, laringoespasma doloroso y miedo. Aproximadamente un tercio de los pacientes muere a los pocos días de desarrollar espasmos hidrofóbicos, por último, se presenta deterioro de conciencia, coma e incluso la muerte por insuficiencias respiratoria o circulatoria.

Por otro lado, la rabia paralítica se caracteriza por exhibir parestesia y debilidad, inicialmente en la extremidad afectada y se propaga a todas las extremidades, músculos faríngeos y respiratorios para finalmente inducir al coma (Ludlow et al., 2016; Davis et al., 2015).

### **Mecanismos de infección del Sistema nervioso central**

El RABV es inoculado en la periferia a partir de la mordedura de un animal infectado (Figura 2), internalizándose por endocitosis mediada por clatrina y dependiente de actina en las células musculares del huésped gracias a la glicoproteína. Seguido de ello, la acidificación del endosoma provoca un cambio conformacional en la glicoproteína que conduce a la fusión entre las membranas víricas y endosómicas, provocando la liberación de la nucleocápside en el citosol (Piccinotti et al., 2013). El siguiente paso que realiza el RABV es la transcripción de su genoma viral, para ello emplea polimerasa L unida a su cofactor, la proteína P.

Cabe resaltar que en este caso la polimerasa viral funcional no reconoce al RNA libre, sino que emplea como molde al complejo de ribonucleoproteínas (RNP) (Albertini et al., 2011). En este sentido, el complejo P-L polimerasa entra en la nucleocápside en el extremo 3' y comienza la transcripción del mRNA para N, P, M, G y L existiendo un gradiente de transcripción ya que después de cada finalización de la transcripción, algunas polimerasas no la reinician (Ogino y Green, 2019).

Posteriormente, se da paso a la replicación, donde la polimerasa ahora produce un antígenoma, es decir, RNA de sentido positivo, a partir del cual se codificarán proteínas virales empleando la maquinaria de la célula huésped.

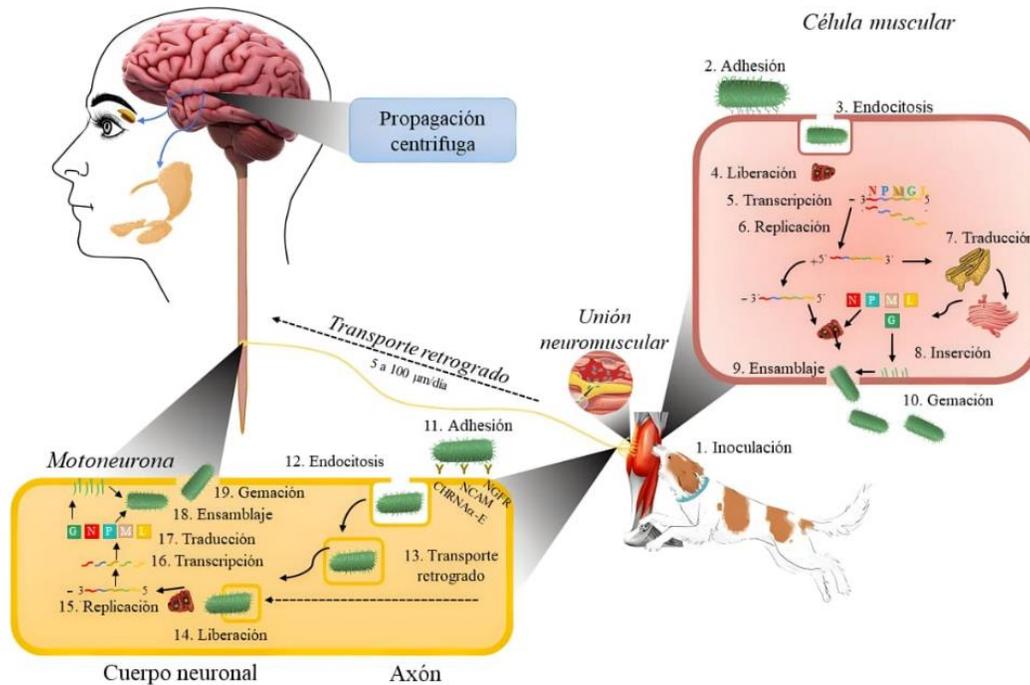


Figura 2

De este modo, el último paso para salir de la célula muscular es la inserción de la proteína G en la membrana de la célula huésped y el ensamblaje de la proteína M ya unida a la nucleocápside (NC) en la porción citoplásmica de la proteína G, provocando la liberación del virus desde la membrana de la célula, proceso que se denomina gemación viral (Okumura y Harty, 2011). De esta forma, las partículas virales comienzan a diseminarse a lo largo de los nervios periféricos y la médula espinal a través de las uniones neuromusculares entre el músculo infectado y las motoneuronas hacia el cerebro, debido a que las motoneuronas mantienen contacto sináptico con los centros motores del cerebro (Figura 2) (Jackson, 2020).

En relación con lo anterior, el RABV logra ingresar a los axones de las motoneuronas gracias a que la glicoproteína se une a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (CHRNA- $\alpha$ - $\beta$  ó nAChR), a la proteína de adhesión neuronal (NCAM) y al receptor p75 de neurotrofina (p75NTR) (Lentz et al., 1982; Cremer et al., 1994; Thoulouze et al., 1998; Tuffereau et al., 1998). Las partículas virales se internalizan por endocitosis dependiente de clatrina, una vez en los endosomas se transportan en dirección retrógrada hacia los somas hasta que la acidificación de los endosomas provocan nuevamente la liberación de su nucleocápside; seguido de la replicación y expresión del mRNA y proteína.

Debido a la interconectividad que presentan las neuronas, los viriones se propagan a través de sinapsis neuroquímicas y contactos célula a célula. De hecho, se estima que la velocidad con la cual se propaga por el transporte axonal retrógrado es de aproximadamente 5 a 100  $\mu\text{m}/\text{día}$  (PAHO, 2018).

Otra característica de la cual se aprovecha el RABV es que, las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP) infectadas a menudo están en contacto sináptico directo con las neuronas del sistema nervioso central (SNC), proporcionando una ruta directa de propagación desde la periferia (Miller et al., 2016). Así, después de la entrada del virus de la rabia en el SNC, inicia la infección de la materia gris donde el RABV muestra preferencia estricta por las neuronas, y se propaga específicamente de forma transsináptica, lo cual trae como consecuencia la amplia distribución del virus en el SNC que conlleva a los cambios celulares que impactan en el comportamiento del individuo infectado. En la última etapa de la infección el RABV cambia su dirección de transporte y migra fuera del SNC de forma anterógrada, dicho proceso es denominado propagación centrifuga, hacia la piel, los folículos pilosos, el corazón, las glándulas suprarrenales, la lengua y especialmente a las glándulas salivales, donde los viriones salen del hospedero en la saliva, lo cual junto a la conducta agresiva resulta esencial para reiniciar el ciclo (Singh et al., 2017; Davis et al., 2015).

### **Lesión neuronal en la rabia**

Es importante dejar en claro que los mecanismos moleculares de la neurodegeneración por rabia no son del todo claros, sin embargo, algunos trabajos experimentales nos dan luz sobre lo que posiblemente ocurre a nivel neuronal. En este sentido, Jackson y colaboradores en 2010 (Jackson et al., 2010) demostraron en cultivo de neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal (DRG) que la infección por RABV induce estrés oxidativo, lo anterior se asocia con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y peroxidación lipídica.

El mismo grupo de investigación en el 2016, llevaron esta línea de investigación a un modelo animal de ratón, donde demostraron que la infección daña selectivamente algunos axones neuronales y que el estrés oxidativo genera prominencias axonales, degeneración y crecimiento axonal deteriorado (Jackson, 2016). Lo anterior se debe a la interacción de la proteína P con el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo cual tiene como consecuencia una reducción de ATP, aumento de ROS y estrés oxidativo (Li et al., 2017).

En consecuencia, se produce una la encefalitis progresiva, acompañada de necrosis neuronal, neuronofagia, y satelitosis perivasculares (Farahtaj et al., 2019), que terminan por traducirse en afección inicial del tronco encefálico y posteriormente el cerebro, impactando particularmente al sistema límbico, en especial a los ganglios basales, el tálamo, hipotálamo, hipocampo y amígdala, comenzando así los síntomas neurológicos y cambios conductuales (Shuangshoti et al., 2016; Iwata et al., 2000).

### **Bases neurales del comportamiento agresivo de la rabia**

El comportamiento agresivo de los individuos infectados con el virus de la rabia ha generado temor en las sociedades humanas desde su reconocimiento por primera vez en Egipto alrededor de 2300 a. C (Singh et al., 2017). A pesar de su antigüedad aún no se han llegado a reconocer por completo los mecanismos neurales que originan este cambio en la conducta de los afectados. No obstante, actualmente existen varias posibles explicaciones; por ejemplo, algunas estructuras anatómicas implicadas en aspectos como la emoción y la motivación se encuentra alteradas, como es el caso de la amígdala y el hipotálamo, lo cual explicaría los estados de alerta y el origen del comportamiento agresivo (Rajagopalan et al., 2017; Ortega-Escobar y Alcázar-Córcoles, 2016).

Aunado a lo anterior, se ha observado que la rabia furiosa se asocia a una baja actividad serotoninérgica (Jackson, 2017), aumento en los niveles de testosterona y disminución de cortisol (Kalin, 1999). En la investigación realizada por Smart y Charlton (Smart y Charlton, 1992), considerada como la mejor hasta la fecha, los autores infectaron a zorrillos con el virus de la rabia callejera (salvaje) y con el virus Challenge (CVS), haciendo una comparación del comportamiento. Obtuvieron que los zorrillos inoculados con el virus de la rabia callejera exhibían rabia furiosa con ataques mordaces. Por el contrario, los infectados con CVS mostraron parálisis de extremidades y rabia lenta o “tonta”. Asimismo, identificaron que el núcleo hipoglosa, núcleo del rafe, hipotálamo y los núcleos rojos contenían fuertes acumulaciones del virus de la rabia callejera pero pocas cantidades del CVS, en contraste, se encontraron grandes acumulaciones de virus CVS en las células de Purkinje del cerebelo, los núcleos habenuares, las células piramidales a lo largo de la corteza cerebral y el bulbo olfativo, no obstante, en el resto de las áreas evaluadas contenían cantidades mínimas de las partículas virales (antígenos) (Smart y Charlton, 1992).

Otro aspecto para considerar es que muchas de las neuronas en los núcleos del rafe del mesencéfalo son serotoninérgicas, como se muestra en la Figura 3, esto sugiere que la acumulación de partículas virales produce un deterioro o alteración en la neurotransmisión de serotonina del tronco encefálico. Es importante mencionar, que la serotonina es un neuromodulador involucrado en varios procesos conductuales y neuropsicológicos como el estado de ánimo, percepción, recompensa, memoria, atención, ira y agresión (Berger et al., 2009). Además, el hallazgo de neurodegeneración y acumulación de partículas virales en otras estructuras involucradas en la vía serotoninérgica sugiere a dicha vía, como la principal en el cambio de la conducta agresiva.

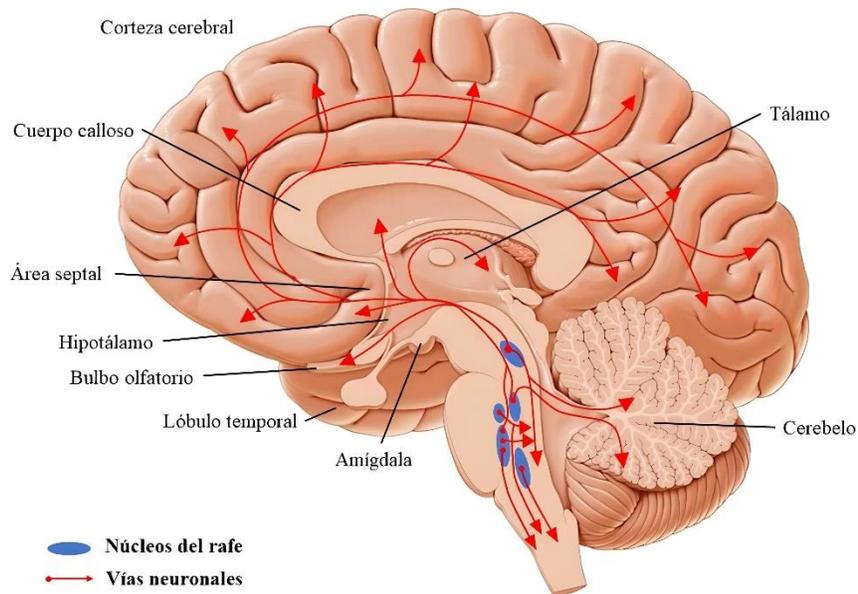


Figura 3

También se han estudiado los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), se reconoce que los subtipos  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  son frecuentes en la unión neuromuscular mientras que  $\alpha 2$ -10 y  $\beta 2$ -4 son los subtipos más comunes en el SNC (Jonsson Fagerlund et al., 2016). La glucoproteína del virus de la rabia posee una región de 29 aminoácidos capaz de acoplarse al sitio de unión ortostática en los nAChRs de las células musculares y neuronales, en el caso de las neuronas del SNC se une específicamente a la subunidad alfa de nAChR (Phoolcharoen et al., 2017).

En relación con lo anterior, Hueffer y colaboradores en el 2017 (Hueffer et al., 2017) evaluaron su actividad *in vitro* e *in vivo* y encontraron que esta región de la glicoproteína inhibe al subtipo  $\alpha 4\beta 2$  de los nAChRs presentes en el SNC, además, genera un aumento de los niveles de actividad locomotora cuando se inyectó en el sistema nervioso central de ratones (Hueffer et al., 2017). Estos resultados sugieren que la interrupción de la inhibición de los nAChR en el SNC puede estar asociados al cambio del comportamiento del huésped, ya que la localización del antígeno viral se ha descrito en neuronas colinérgicas de la corteza cerebral y estructuras límbicas (Shuangshoti et al., 2016; Iwata et al., 2000; Smart y Charlton, 1992).

También se han descrito alteraciones en la liberación y absorción del ácido  $\gamma$ -amino-n-butírico (GABA), ejemplo de ello, es la investigación de Ladogana y colaboradores (Ladogana et al., 1994) en la que se evaluó la concentración de GABA en cultivos neuronales corticales primarios de ratas infectadas con CVS, encontrándose una reducción del 45% de la absorción a los tres días posteriores de la infección que coincide con el pico máximo de crecimiento viral. Asimismo, informaron una disminución en el número de sitios de transporte de GABA (Ladogana et al., 1994). Ambos panoramas se traducen como una disminución en la actividad de los receptores GABA lo cual provocaría un fuerte desbalance en la actividad moduladora de los sistemas glutamatérgico/gabaérgico, dando como resultado hiperactividad de regiones límbicas subcorticales que subyacen al cambio del comportamiento agresivo (Siever, 2008).

Finalmente, no solo las alteraciones en la neurotransmisión explican el deterioro funcional de las neuronas y su relación con la conducta agresiva, sino que también están involucrados los canales iónicos de las neuronas. Como muestra de ello, los trabajos realizados por Iwata y colaboradores (Iwata et al., 2000) informaron que el canal de iones de calcio dependiente del voltaje con noradrenalina (receptores adrenérgicos  $\alpha 2$ ) disminuyó significativamente en la infección por el virus de la rabia (cepa RC-HL) en las células NG108-15 (Iwata et al., 2000).

Esto resulta en una falta de regulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha 2$  lo cual puede generar hiperexcitabilidad, otra característica del comportamiento agresivo.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con la presente revisión, la base neuroanatómica del comportamiento agresivo inducido por el virus de la rabia es la disfunción de estructuras que integran el sistema límbico, que incluye la neurodegeneración, alteraciones en los neurotransmisores y cambios a nivel de canales iónicos, los cuales influyen de forma importante en la regulación de las vías relacionadas con la conducta agresiva, como lo es, la vía serotoninérgica. Pero más allá de entender el comportamiento agresivo como un simple efecto secundario de la infección o un componente más de la enfermedad, es necesario concebirlo como un mecanismo de manipulación que establece el virus de la rabia, debido a la infectividad selectiva que posee el RABV hacia el tronco encefálico de forma estratégica le permite alcanzar los principales núcleos de los nervios que inervan las glándulas salivales, córnea y glándulas lagrimales.

De esta manera, el virus logra salir del SNC propagándose de forma centrífuga.<sup>44</sup> A su vez, la participación del sistema serotoninérgico en los núcleos del rafe modula el comportamiento agresivo ofensivo (ataque), cuyo rasgo característico son las mordeduras, con función cognitiva y motora adecuada para ejecutar de manera exitosa la transmisión horizontal del virus de un animal a otro huésped susceptible. Tal parece que, la agresión inducida por el RABV actúa como un caballo de Troya permitiéndole su supervivencia desde hace 2300 años a. C.

## CONCLUSIÓN

La infección por el virus de la rabia a menudo causa cambios en el comportamiento agresivo de los animales que la padecen, lo cual favorece a la transmisión del virus. Es de suma importancia en el ámbito de la salud pública, el manejo conductual de los individuos infectados, debido a que se carece de tratamientos satisfactorios. En este sentido, no resulta erróneo afirmar que la pobre comprensión de la patogénesis contribuye a opciones de tratamiento desafortunadas para pacientes infectados con esta enfermedad, relativamente desatendida. Ya que existen más 50,000 muertes de personas anualmente<sup>12</sup>. Por lo anterior, es apremiante la necesidad de generar modelos experimentales de rabia que sean acordes o semejantes a la enfermedad natural, que incluyan cambios de comportamiento agresivos en el huésped para la generación de protocolos de manejo y cuidado de los pacientes infectados con el virus de la rabia, dada la conducta de agresividad que llegan a expresar.

El estudio de la rabia como entidad patológica desde las neurociencias, sigue representando un reto para los investigadores, ya que no se han descrito completamente las modificaciones celulares y moleculares en los sitios neurológicos afectados. Además, el manejo y tratamiento no está bien definido ni comprobado en la mayoría de las infecciones neurotrópicas virales, por lo que se requiere mayor investigación y desarrollo para generar biofármacos o fármacos sintéticos para dicha enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Albertini A.A.V., Ruigrok R.W.H., Blondel D. (2011). Rabies virus transcription and replication. *Advances in Virus Research*, 79, 1–22. doi:10.1016/B978-0-12-387040-7.00001-9
2. Al-kassab-Córdova A., Cornejo-Venegas G., Ortiz-Alfaro C. (2019). La rabia: Aspectos epidemiológicos, mecanismos moleculares de la infección y prevención. *Revista Experiencia En Medicina Del Hospital Regional Lambayeque*, 5(3), 150–157. doi:10.37065/rem.v5i3.309
3. Berger M., Gray J.A., Roth B.L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60, 355–366. doi:10.1146/annurev.med.60.042307.110802
4. Cremer H., Lange R., Christoph A., Plomann M., Vopper G., Roes J., Scheff S. (1994). Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature*, 367(6462), 455–459. doi:10.1038/367455a0
5. Davis B.M., Rall G.F., Schnell M.J. (2015). Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask). *Annual Review of Virology*, 2(1), 451–471. doi:10.1146/annurev-virology-100114-055157
6. Farahtaj F., Alizadeh L., Gholami A., Tahamtan A., Shirian S., Fazeli M., Ghaemi, A. (2019). Natural infection with rabies virus: A histopathological and immunohistochemical study of human brains. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 10(1), 6–11. doi:10.24171/j.phrp.2019.10.1.03
7. Fisher C.R., Streicker D.G., Schnell M.J. (2018). The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nature Reviews. Microbiology*, 16(4), 241–255. doi:10.1038/nrmicro.2018.11

8. Fooks A.R., Cliquet F., Finke S., Freuling C., Hemachudha T., Mani R.S., Banyard A.C. (2017). Rabies. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17091. doi:10.1038/nrdp.2017.91
9. Holanda Duarte N.F., Alencar C.H., Pires Neto R. da J., Moreno J. de O., Araújo Melo I.M.L., Duarte B.H., Heukelbach J. (2021). Integration of human rabies surveillance and preventive measures in the State of Ceará, Northeast Brazil. *One Health & Implementation Research*. doi:10.20517/ohir.2021.02
10. Foster J.E., Mendoza J.A., Seetahal J. (2018) *Viruses as Pathogens: Animal Viruses, With Emphasis on Human Viruses*. En: P. Tennant, G. Fermin, J.E. Foster (Eds.), *Viruses: Molecular Biology, Host Interactions and Applications to Biotechnology* (pp. 157–87). San Diego, CA, USA: Elsevier.
11. Hueffer K., Khatri S., Rideout S., Harris M.B., Papke R.L., Stokes C., Schulte M.K. (2017). Rabies virus modifies host behaviour through a snake-toxin like region of its glycoprotein that inhibits neurotransmitter receptors in the CNS. *Scientific Reports*, 7(1), 12818. doi:10.1038/s41598-017-12726-4
12. Iwata M., Unno T., Minamoto N., Ohashi H., Komori S. (2000). Rabies virus infection prevents the modulation by  $\alpha$ 2-adrenoceptors, but not muscarinic receptors, of Ca<sup>2+</sup> channels in NG108-15 cells. *European Journal of Pharmacology*, 404(1–2), 79–88. doi:10.1016/s0014-2999(00)00621-x
13. Jackson AC. (2020). Pathogenesis. En AC Jackson (Ed). *Rabies: scientific basis of the disease and its management* pp. 303–45. San Diego, CA, USA: Elsevier.
14. Jackson AC. (2017). Rabies virus. En C. Coen, R. Dunbar, J. Morris, G. Goodwin, E. Mann, M. Hussein, J. Stein, E.T. Rolls, J. Taylor, V. Walsh, J. Stein (Eds.), *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* (pp. 1027–30). Oxford, UK: Elsevier.
15. Jackson A.C. (2016). Diabolical effects of rabies encephalitis. *Journal of Neurovirology*, 22(1), 8–13. doi:10.1007/s13365-015-0351-1
16. Jackson A.C., Kammouni W., Zhrebetskaya E., Fernyhough P. (2010). Role of oxidative stress in rabies virus infection of adult mouse dorsal root ganglion neurons. *Journal of Virology*, 84(9), 4697–4705. doi:10.1128/JVI.02654-09
17. Jonsson Fagerlund, M., Krupp, J., & Dabrowski, M. A. (2016). Propofol and AZD3043 inhibit adult muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 9(1), 8. doi:10.3390/ph9010008

18. Kalin N.H. (1999). Primate models to understand human aggression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60 Suppl 15, 29–32.
19. Ladogana A., Bouzamondo E., Pocchiari M., Tsiang H. (1994). Modification of tritiated gamma-amino-n-butyric acid transport in rabies virus-infected primary cortical cultures. *The Journal of General Virology*, 75 (Pt 3) (3), 623–627. doi:10.1099/0022-1317-75-3-623
20. Lentz T.L., Burrage T.G., Smith A.L., Crick J., Tignor G.H. (1982). Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? *Science*, 215(4529), 182–184. doi:10.1126/science.7053569
21. Li L., Jin H., Wang H., Cao Z., Feng N., Wang J., Xia X. (2017). Autophagy is highly targeted among host comparative proteomes during infection with different virulent RABV strains. *Oncotarget*, 8(13), 21336–21350. doi:10.18632/oncotarget.15184
22. Lippi G., Cervellin G. (2021). Updates on Rabies virus disease: is evolution toward “Zombie virus” a tangible threat? *Acta Bio-Medica : Atenei Parmensis*, 92(1), e2021045. doi:10.23750/abm.v92i1.9153
23. Ludlow M., Kortekaas J., Herden C., Hoffmann B., Tappe D., Trebst C., Osterhaus A.D.M.E. (2016). Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathologica*, 131(2), 159–184. doi:10.1007/s00401-015-1511-3
24. Miller K.D., Schnell M.J., Rall G.F. (2016). Keeping it in check: chronic viral infection and antiviral immunity in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(12), 766–776. doi:10.1038/nrn.2016.140
25. Ogino T., Green T.J. (2019). Transcriptional control and mRNA capping by the GDP polyribonucleotidyltransferase domain of the rabies virus large protein. *Viruses*, 11(6), 504. doi:10.3390/v11060504
26. Okumura A., Harty R.N. (2011). Rabies virus assembly and budding. *Advances in Virus Research*, 79, 23–32. doi:10.1016/B978-0-12-387040-7.00002-0
27. Oliveira R.N., Freire C.C., Iamarino A., Zanotto P.M., Pessoa R., Sanabani S.S., Brandão P.E. (2020). Rabies virus diversification in aerial and terrestrial mammals. *Genetics and Molecular Biology*, 43(3), e20190370. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2019-0370

28. Ortega-Escobar J., Alcázar-Córcoles M.Á. (2016). Neurobiología de la agresión y la violencia. *Anuario de psicología jurídica*, 26(1), 60–69. doi:10.1016/j.apj.2016.03.001
29. Pan American Health Organization (PAHO). (2018). WHO expert consultation on rabies: third report. Recuperado de <https://www.paho.org/en/documents/who-expert-consultation-rabies-third-report>
30. Phoolcharoen W., Prehaud C., van Dolleweerd C.J., Both L., da Costa A., Lafon M., Ma J.K.-C. (2017). Enhanced transport of plant-produced rabies single-chain antibody-RVG peptide fusion protein across an in-cellulose blood-brain barrier device. *Plant Biotechnology Journal*, 15(10), 1331–1339. doi:10.1111/pbi.12719
31. Piccinotti S., Kirchhausen T., Whelan S.P.J. (2013). Uptake of rabies virus into epithelial cells by clathrin-mediated endocytosis depends upon actin. *Journal of Virology*, 87(21), 11637–11647. doi:10.1128/JVI.01648-13
32. World Health Organization (WHO). (2021). Rabies. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
33. Rajagopalan A., Jinu K.V., Sailesh K.S., Mishra S., Reddy U.K., Mukkadan J.K. (2017). Understanding the links between vestibular and limbic systems regulating emotions. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 8(1), 11–15. doi:10.4103/0976-9668.198350
34. Riedel C., Hennrich A.A., Conzelmann K.-K. (2020). Components and architecture of the Rhabdovirus ribonucleoprotein complex. *Viruses*, 12(9), 959. doi:10.3390/v12090959
35. Riedel C., Vasishtan D., Pražák V., Ghanem A., Conzelmann K.-K., Rümenapf T. (2019). Cryo EM structure of the rabies virus ribonucleoprotein complex. *Scientific Reports*, 9(1), 9639. doi:10.1038/s41598-019-46126-7
36. Shuangshoti S., Thorner P.S., Teerapakpinyo C., Thepa N., Phukpattaranont P., Intarut N., Hemachudha T. (2016). Intracellular spread of rabies virus is reduced in the paralytic form of canine rabies compared to the furious form. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(6), e0004748. doi:10.1371/journal.pntd.0004748
37. Siever L.J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429–442. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07111774

38. Singh R., Singh K.P., Cherian S., Saminathan M., Kapoor S., Manjunatha Reddy G.B., Dhama K. (2017). Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *The Veterinary Quarterly*, 37(1), 212–251. doi:10.1080/01652176.2017.1343516
39. Smart N.L., Charlton K.M. (1992). The distribution of Challenge virus standard rabies virus versus skunk street rabies virus in the brains of experimentally infected rabid skunks. *Acta Neuropathologica*, 84(5), 501–508. doi:10.1007/bf00304469
40. Thoulouze M.I., Lafage M., Schachner M., Hartmann U., Cremer H., Lafon M. (1998). The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *Journal of Virology*, 72(9), 7181–7190. doi:10.1128/JVI.72.9.7181-7190.1998
41. Tuffereau C., Bénéjean J., Blondel D., Kieffer B., Flamand A. (1998). Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. *The EMBO Journal*, 17(24), 7250–7259. doi:10.1093/emboj/17.24.7250
42. Walker P.J., Blasdel K.R., Calisher C.H., Dietzgen R.G., Kondo H., Kurath G. (2018). ICTV virus taxonomy profile: Rhabdoviridae. *The Journal of General Virology*, 99(4), 447–448. doi:10.1099/jgv.0.001020
43. Wunner WH, Conzelmann K-K. (2020). Rabies: scientific basis of the disease and its management. En AC Jackson (Ed). *Rabies virus* (pp. 17–60). San Diego, CA, USA: Elsevier.



**Revista Mexicana de Medicina Forense  
y Ciencias de la Salud**