



REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



EDITORIAL

Ébola 2014: drama y esperanza

Ebola 2014: drama and hope

José Raúl Oubiña

Instituto de Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM) Universidad de Buenos Aires - CONICET. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Para los griegos de la Antigüedad, los males ocurridos como consecuencia del designio de los dioses constituían una tragedia (τραγῳδία, *oda al chivo* que se ofrendaba a los dioses en una fiesta pública). Cuando dichos males eran el producto de la forma de vida de los protagonistas, se generaba un drama (δράμα, derivada del verbo δράω; -léase drao-, yo hago).

El 23 de marzo de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un comunicado sobre un brote por ebolavirus, que había comenzado el 2 de diciembre de 2013 en Guinea, África occidental. La comunidad internacional comenzó a tomar conciencia de lo que, con el transcurrir de los meses, devino en el más grave y prolongado brote por filovirus registrado hasta la fecha. Desde entonces y hasta el 19 de noviembre de 2014, según los registros de la OMS se habían detectado 15 145 casos sospechosos, probables o confirmados de enfermedad por virus Ébola (EVE), que se asociaron a 5420 decesos, aunque es notorio el subregistro. La tasa de mortalidad se ha estimado en alrededor del 50²-70¹⁴%. Hasta el momento de la elaboración de este editorial (20 de noviembre de 2014), estos casos se han registrado en ocho países: Guinea, Liberia, Sierra Leona, Mali, Nigeria, Senegal, España y EE.UU., aunque Nigeria y Senegal habían logrado contener el brote en octubre próximo pasado. Según el informe del 19 de noviembre de la OMS, de los tres países con transmisión generalizada e intensa -Guinea, Liberia y Sierra Leona-, sólo en este último se sigue incrementando la incidencia de casos notificados.

A su vez, a fines de julio de 2014 se había detectado un brote independiente por virus Ébola en la República Democrática del Congo (entre 1971 y 1977, República de Zaire;

previamente, Congo belga; África central), que hasta el 9 de noviembre había acumulado 66 casos y 49 muertes. Este brote se atribuye a una variante de ebolavirus distinta a la responsable del brote en África occidental, ya que exhibe en la secuencia nucleotídica de su genoma a ARN un 99,2 % de identidad con la variante genética más cercana (responsable de un brote en la misma nación acaecido en 1995), mientras que la identidad con las variantes del brote 2014 en África occidental alcanzó el 96,8 %⁸. Finalmente, en Uganda se documentó hacia fines de setiembre de 2014 un caso fatal debido a la infección por otro filovirus, el virus Marburg, en un profesional de la salud. Transcurrido un período de 42 días (es decir, del doble del máximo período de incubación) sin nuevos casos activos detectados, el gobierno de Uganda declaró el pasado 11 de noviembre que el brote había sido contenido.

En conjunto, estos registros solo son meras “fotografías” de un “vídeo” cuya proyección está aún distante de concluir, y cuyo final es impredecible, aunque se han aventurado algunas preocupantes “imágenes” de potenciales escenarios que podrían descubrirse en los próximos meses.

Dado que en setiembre de 2014, Liberia duplicaba el número de casos de EVE cada 15-20 días y Sierra Leona y Guinea lo hacían cada 30-40 días, el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC; EE.UU.) estimó que para el 20 de enero de 2015 podrían registrarse unos 550 000 casos de EVE en Liberia y Sierra Leona, si persistieren algunos hábitos de esos pueblos africanos (como ciertas prácticas y ritos de alto riesgo, realizados durante los funerales de los fallecidos por EVE) y no se produjeran intervenciones en materia de salud pública tendientes a detener la tasa actual de transmisión. Esa cifra correspondería a 1,4 millones de enfermos, teniendo en cuenta el actual subregistro¹¹.

Correo electrónico: joserauloubina@gmail.com

El número básico de reproducción (R_0), que es el promedio de personas infectadas a partir de cada nuevo caso de infección humana sin intervenciones de control, indica la fuerza de transmisión de un brote de enfermedad. Si $R_0 = 1$, éste está estacionario; si $R_0 > 1$, es probable que toda intervención en salud pública (excepto la administración de una vacuna) sea superada por el número de nuevas infecciones. Inicialmente se había estimado un R_0 de 1,51 para Guinea; de 2,53 para Sierra Leona y de 1,59 para Liberia, con tendencia a la baja solo en los dos primeros¹. Esto implicaba la necesidad de adoptar medidas urgentes en Liberia. En este momento (noviembre de 2014), el R_0 en Sierra Leona es de 1,2-1,5, y algunas áreas registran aún índices muy superiores¹⁴. En conjunto, estos valores revelan la acuciante profundidad del drama actual...

¿Qué antecedentes existen del actual brote por ebolavirus?

Se han documentado 24 brotes previos al que asuela hoy varios países del África occidental¹². Fue con los dos primeros brotes, acaecidos en Nzara (Sudán del Sur) entre junio y noviembre de 1976 y en Yambuku (República Democrática del Congo) en setiembre/octubre de ese mismo año, que el mundo occidental tomó conocimiento de una enfermedad hasta entonces desconocida, causada por dos especies distintas de filovirus⁵. En virtud de la ubicación geográfica de ambos brotes, a los agentes etiológicos se los denominó, respectivamente, Sudán y Ébola (en este último caso, adoptando el nombre de un río cercano a la aldea de Yambuku). Dado que la fiebre y las hemorragias eran notorias, la enfermedad fue incorporada a la lista de las fiebres hemorrágicas de etiología viral. Fueron necesarios los esfuerzos de científicos de la talla del belga Peter Piot (por entonces un joven de 27 años que se desempeñaba en el Instituto “Príncipe Leopoldo” de Medicina Tropical, en Amberes, Bélgica) para investigar *in situ*, en la aldea de Yambuku, la causa de esa extraña enfermedad, que llegó a producir la muerte de 288 enfermos (88 % de mortalidad, 318 casos registrados). En ese trágico brote pereció el 50 % del personal de salud de la aldea, sumado a 39 personas del total de 60 familias de la misión católica residente y un 9 % de la población total lugareña. En estos 38 años se registraron múltiples brotes que se asociaron a tasas variables de mortalidad, dependiendo del filovirus causal: aproximadamente un 25 % cuando el agente fue el virus Bundibugyo; de alrededor del 50 % cuando el responsable fue el virus Sudán; y de hasta un 68-93 % cuando lo fue el virus Ébola.

¿Cómo se adquiere la infección?

Se postula la existencia de dos ciclos: uno enzoótico y otro epizootico, en el que el hombre puede introducirse accidentalmente. El primero acontece entre determinadas especies de murciélagos, aunque el modo de transmisión del virus en estos reservorios se desconoce. Diversas especies designadas genéricamente como “murciélagos de la fruta” participarían de ese ciclo, y es probable que el murciélago frugívoro con cabeza de martillo (*Hypsignathus monstrosus*),

el murciélago frugívoro con charreteras (*Epomops franqueti*) y el pequeño murciélago con collar (*Myonycteris torquata*) participen en la mantención viral en la naturaleza. A su vez, se observa esporádicamente una gran mortalidad entre antílopes africanos y primates debido a la introducción de determinados ebolavirus (como el virus Zaire o el virus Bundibugyo) en dichas especies animales, que pueden preceder a la emergencia de brotes en humanos, tal como se observó en el brote de 2013-2014. Es insuficiente la información referida al salto viral entre las especies antes citadas y el humano, al cual pueden suceder subsiguientes cadenas de transmisión epidémica (interhumana). Se han postulado como posibles fuentes iniciales el contacto estrecho de los cazadores con la carne, la sangre, las secreciones o los fluidos de primates, murciélagos u otros animales infectados, así como con frutos contaminados con el virus, o bien el contacto de las mujeres con dichos productos durante la preparación de alimentos. La transmisión interhumana subsiguiente acontece mediante el contacto directo con los fluidos o las secreciones corporales de las personas enfermas o de los cadáveres, a través de las mucosas o de la piel con abrasiones. Todos los fluidos pueden vehiculizar virus.

La transmisibilidad empieza habitualmente con la fase febril y aumenta a medida que progresa la enfermedad. Es probable que tanto el sudor como el semen puedan transmitir el virus. También el contacto con objetos contaminados -por ejemplo, agujas- puede ser la fuente accidental de la infección. El virus no es transmitido por vía aérea. Aunque en teoría es posible, es muy improbable que nuevas mutaciones naturalmente acumuladas en su genoma al extenderse la temporalidad del brote pudieran cambiar en un futuro inmediato la actual vía de propagación. Sin embargo, se ha propuesto que las mutaciones no sinónimas observadas en secuencias del genoma viral de variantes del brote de 2014 asociadas a la continua progresión de la epidemia podrían encontrar una oportunidad para la adaptación viral, lo que enfatiza la crucial necesidad de contener al virus inmediatamente⁷.

Hasta el momento, se desconoce el modo en que el caso índice del actual brote de África occidental, (el niño Emile, de sólo 2 años) contrajo una enfermedad que consistía en fiebre, vómitos y heces negruzcas en la aldea de Meliandou, (Guéckédou, Guinea), la cual lo llevaría al óbito el 6 de diciembre de 2013, al cabo de 4 días de una evolución fulminante.

¿Por qué continuó la diseminación viral desde Guinea a otros países?

Desde ese primer caso fatal y durante los tres meses subsiguientes, el virus continuó propagándose sin ser detectado, dado que ni los médicos ni las autoridades de salud pública de ese país tenían experiencia en la observación de la EVE, que sólo en una minoría de los casos exhibía cuadros hemorrágicos moderados o graves. Desde Guinea el virus fue luego transportado hacia Sierra Leona y Liberia, favorecido por las características geográficas de las áreas limítrofes (por ejemplo, separadas sólo por el cruce de un río de llanura, como el Moa), por la migración poblacional entre estos países debido a la carencia de empleos estables y remunera-

dos, así como por la extrema pobreza de las aldeas, cuyas obras de infraestructura sanitaria estaban seriamente dañadas tras años de inestabilidad civil y guerras. El virus se propagó a Mali, Nigeria y Senegal, aunque estos dos últimos países lograron contener el brote eficazmente.

El matiz más distintivo de este brote respecto de los 24 anteriores es la elevada transmisibilidad viral en la comunidad y, especialmente, en centros urbanos, incluyendo capitales de países. La estigmatización de los enfermos, la desconfianza en las autoridades gubernamentales y sanitarias, ciertos ritos religiosos de riesgo en los funerales y la falta de aislamiento precoz, entre otras causas, contribuyeron a propagar el drama.

Hasta el 19 de noviembre de 2014, 584 agentes de salud padecieron la EVE y 329 de ellos ofrendaron heroicamente sus vidas. Muchos eran oriundos de la región, y otros provenían de Europa y América. Algunos de éstos fueron trasladados a sus países de origen y subsiguientemente se produjeron casos autóctonos de infección: en dos enfermeras de Texas (EE. UU.), quienes tuvieron bajo su cuidado a un paciente con EVE proveniente de Liberia, y en una enfermera española que había atendido en el “Hospital Carlos III” de Madrid a los médicos misioneros españoles Miguel Pajares y Manuel García Viejo, repatriados, respectivamente, desde Liberia y Sierra Leona y fallecidos en su tierra.

¿Qué son los filovirus?

Son miembros de la familia *Filoviridae*, ubicada en el orden de los mononegavirales, virus con genoma a ARN monocatenario de polaridad negativa. Son de aspecto filamentosos a la observación con el microscopio electrónico; de allí el nombre de la familia, la cual comprende 3 géneros: *Ebolavirus*, *Marburgvirus* y *Cuevavirus*. El primero incluye 5 especies: *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus* y *Reston ebolavirus*. Los virus correspondientes a las primeras 4 especies han sido asociados a la enfermedad humana y el último a la infección de monos y cerdos, sin que se haya demostrado hasta el presente que sea patógeno para el humano (aunque el hombre puede infectarse). En el género *Marburgvirus* se ubica la especie *Marburg marburgvirus*, y en el género *Cuevavirus*, la especie *Lloviucuevavirus*.

Los virus correspondientes a las especies del género *Ebolavirus* (de aproximadamente 1028-1978 nm de longitud y 80 nm de diámetro) poseen un genoma a ARN de 19 kb. En su región central codifica 8 proteínas: 7 estructurales (la nucleoproteína, la proteína VP30 de la cápside, las proteínas VP24 y VP40 de la matriz, la proteína VP35, la glicoproteína de envoltura GP y su forma secretada GP_s) y una proteína noestructural (la proteína L, una ARN polimerasa-ARN dependiente).

Los análisis filogenéticos y de coalescencia bayesiana han estimado que el tiempo del ancestro común más cercano de las especies de la familia *Filoviridae* podría ubicarse hace alrededor de 10 400 años⁶, lo que corresponde aproximadamente a la época en que la tierra emergió de la última era de hielo. Las secuencias nucleotídicas del ARN de los “aislamientos” del Zaire ebolavirus detectados en Nueva Guinea, Liberia y Sierra Leona en 2014 exhiben un 97 % de similitud

con las del agente que emergió por vez primera en 1976; se ha demostrado que el virus emergente en Nueva Guinea constituye una nueva variante del Zaire ebolavirus⁴.

¿Cómo se diagnostica la EVE?

La aparición de fiebre mayor de 38,6°C (según el CDC), vómitos, diarrea e intensa cefalea; de dolor abdominal, del torso y de garganta y de mialgias, asociada a insuficiencia renal y hepática, y *solo en un 30-50 % de los casos*, a hemorragias masivas internas y externas, llevó al personal de salud a la búsqueda de diagnósticos diferenciales que, entre otros, incluyeron el cólera, la fiebre tifoidea, el paludismo, la gripe, y la fiebre hemorrágica de Lassa. El laboratorio clínico muestra frecuentemente leucopenia, plaquetopenia y coagulopatía. El cuadro febril puede extenderse hasta aproximadamente unos 12 días, período en el cual la fase virémica permite la detección del genoma viral en sangre mediante RT-PCR (habitualmente entre los días 3 y 10, aunque puede ser positiva un día antes del comienzo de la fiebre). La detección de antígeno viral puede realizarse mediante un ensayo ELISA de captura también durante dicha fase virémica. La IgM específica es detectable mediante pruebas de ELISA desde el día 2 hasta los 30-168 días luego de comenzados los síntomas, mientras que la IgG específica lo es desde el día 6 al 18 luego de comenzados los síntomas y hasta 3 a 5 años después⁹. Se ha observado que la carga viral sérica del Zaire ebolavirus en quienes habían padecido un curso fatal era significativamente mayor que la de los sobrevivientes a la infección por dicho agente. Es posible el aislamiento viral en células Vero o Vero E6 -sólo en condiciones correspondientes al nivel 4 de bioseguridad-, tanto durante la fase virémica como en materiales de autopsia. También es posible documentar de modo retrospectivo la presencia de antígenos virales mediante estudios inmunohistoquímicos. Se requieren nuevas pruebas analíticas diagnósticas que permitan un manejo clínico más rápido y seguro, idealmente sin recurrir a la sangre virémica, cuya manipulación es sólo posible en laboratorios que puedan cumplimentar el mencionado nivel 4 de bioseguridad.

¿Cómo se produce la enfermedad?

El virus ingresa por contacto directo entre fluidos infectados (saliva, sangre, orina) y la piel con abrasiones o por la mucosa respiratoria o conjuntival. El virus circula por vía linfohemática y replica en órganos linfoides, hígado, glándulas suprarrenales, pulmones y riñones. Se ha postulado la participación de receptores celulares, como el TIM-1 (*T-cell immunoglobulin and mucin 1*), de receptores con actividad de tirosina-quinasa en membrana plasmática, de factores de adhesión como lectinas tipo C, y del transportador de colesterol Niemann-Pick C1 para permitir el ingreso viral a diversos linajes celulares. Inicialmente se compromete el sistema inmune, a partir de la infección de las células dendríticas y macrófagos. Ello altera la funcionalidad del sistema interferón, dispara la cascada de coagulación y promueve la síntesis de proteínas inflamatorias y de óxido nítrico, lo que daña la pared vascular. La eliminación apoptótica de linfo-

citó T y B promueve una profunda inmunosupresión. A su vez, la infección de las células endoteliales facilita la extravasación sanguínea, que conduce a la hipotensión arterial y al choque. La insuficiencia hepática se asocia a la muy defectuosa síntesis de factores de coagulación, y la del tracto gastrointestinal, a la diarrea. La infección de células de la glándula suprarrenal responsables de la síntesis de esteroides promueve alteraciones en la regulación de la tensión arterial e insuficiencia circulatoria². Muy recientemente se estableció en un modelo murino que tanto la eventual presencia del cuadro hemorrágico grave como la resistencia a la enfermedad letal están genéticamente determinadas por la expresión de un alelo de susceptibilidad (*Tek*) del hospedador¹³, lo cual sugiere un rol crítico de la inmunogenética en el amplio espectro de desenlaces posibles de la infección humana con virus Ébola, que puede resultar desde subclínica a fatal.

¿Cómo evade el virus la respuesta inmune?

Lo hace de tres maneras: a) impidiendo la actividad del sistema interferón; b) inhibiendo la respuesta mediada por anticuerpos específicos; y c) inhibiendo la respuesta mediada por los linfocitos T CD8⁺^{2,3}. Con el primer objetivo, la proteína VP35 se une al ARN bicatenario viral formado durante la replicación del genoma, para impedir tanto el reconocimiento por la proteína quinasa dependiente de ARN (PKR) que dispara la apoptosis celular, como por las helicasas RIG-1 y MDA5, que detectan su presencia e inducen la síntesis de interferón tipo I, y por DICER (crucial para la generación de micro ARNs). Dicha VP35 también inhibe la fosforilación del factor regulador del interferón IRF-3 por la kinasa IKK ξ , evento indispensable para la síntesis de interferón α y β . A su vez, la proteína VP24 inhibe la vía de señalización del interferón, al impedir la formación de homodímeros de STAT-1, de heterodímeros STAT-1/STAT-2 requeridos para la expresión de genes inducidos por el interferón y, selectivamente, la actividad de la carioferina $\alpha 5$ para imposibilitar el transporte de STAT-1 fosforilada, a través del poro nuclear. Para evadirse de la actividad de los anticuerpos neutralizantes, el virus libera a modo de señuelo la proteína GPs, que “distraen” anticuerpos que interactúan con dicha proteína secretada, al tiempo que mediante eventos de glicosilación sobre GP se enmascaran epítopos críticos para la neutralización viral. Finalmente, la región mucina-símil que posee la glicoproteína GP es capaz de obrar como un “paraguas” que “oculta” la expresión (normal) de moléculas del CMH-I en la membrana plasmática, impidiendo la adecuada actividad de los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos.

¿Existen tratamientos o vacunas?

Hasta el momento, la administración de anticuerpos monoclonales anti-ebolavirus Zaire, producto conocido como zMapp (cóctel de 3 anticuerpos monoclonales humanizados, c13C6 c2G4 y c4G7 expresados en plantas de tabaco), ha tenido un uso restringido en pacientes, aunque su utilización en primates infectados tuvo un efecto esperanzador.

En modo análogo a la fiebre hemorrágica argentina (FHA), se ha postulado que la administración de plasma humano inmune de convaleciente conteniendo anticuerpos neutralizantes podría ser una estrategia alternativa de alta eficacia. Sobre la base de un ensayo clínico pionero realizado en pacientes de Argentina, en el que enfermos de FHA por virus Junín fueron tratados exitosamente con plasma inmune de convaleciente antes del octavo día de la enfermedad¹⁰, se autorizó el uso humanitario del plasma inmune de convalecientes de la infección con virus Ébola en enfermos con EVE. Se deberá evaluar prospectivamente si quienes reciben esta inmunización pasiva con anticuerpos anti-Ébola padecen un síndrome neurológico tardío al superar la fase aguda de la enfermedad, tal como le ocurre a un pequeño porcentaje de pacientes con FHA que reciben plasma inmune.

Asimismo, se han propuesto ARN interferentes pequeños denominados comercialmente TKM (*Tekmira Pharmaceutical Corp*) para inhibir los ARNm de 3 genes del ebolavirus: L, VP24 y VP35. Si bien la *Food and Drug Administration* de EE.UU. suspendió los ensayos clínicos de fase I, las investigaciones continúan.

En noviembre de 2014 se anunció el lanzamiento de dos ensayos clínicos independientes de fase 1 con cepas de virus recombinantes candidatas a vacunas que utilizan -respectivamente- al virus (atenuado) de la estomatitis vesicular ó al adenovirus tipo 3 y que expresan la GP de Ébola. En ambos casos, el gen homónimo está inserto en un esqueleto génico de virus heterólogos: el de la estomatitis vesicular, carente del gen de su propia glicoproteína de envoltura (*New Link*, Canadá) producida por *NewLink Genetics / Public Health Agency of Canada*, y el del genoma parcialmente deletado de adenovirus 3 (cAd3) producida por NIAID / GSK (U.S. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases / GlaxoSmithKline*). Es probable que la magnitud actual de la epidemia torne imposible su contención hasta tanto no se introduzca la inmunización activa en la población expuesta.

Actualidad y perspectivas

La OMS se ha propuesto como objetivo que al 1.º de diciembre de 2014 se logre dar aislamiento al menos al 70 % de los casos de EVE, y que se pueda proveer de digna y segura sepultura al 70 % de los difuntos; estas cifras se elevan al 100 % para el 1.º de enero de 2015. Para conseguir el primer objetivo se está edificando o bien adecuando un sistema de 200 construcciones / tiendas, para que funcionen como centros de cuidado comunitario (CCC) y centros de tratamiento del Ébola (CTE). Los primeros pueden albergar un número pequeño de pacientes (8-15 camas) en aquellos lugares donde no hay capacidad suficiente en los CTE, o donde las distancias impiden la llegada de los enfermos. Los CCC permitirán la cobertura más flexible de áreas más amplias. Con el objeto de reducir drásticamente el R_0 (a valores <1) se ha propuesto el aislamiento voluntario y precoz de las personas que sospechan que pueden estar enfermas. Dado que la mediana del tiempo que transcurre actualmente entre la aparición de los síntomas y su aislamiento es de 4 días, ello implica una alta probabilidad de transmisión

hogareña y en la comunidad. Si prospera esta iniciativa de aislamiento y cuarentena voluntaria y precoz, es posible que uno o dos días ganados en el aislamiento signifiquen un freno a esta diseminación viral generalizada en las comunidades. Sin embargo, aún puede producirse una epidemia a gran escala o puede repetirse una similar a la actual, a menos que los sistemas de salud pública permanezcan en extrema vigilancia, respondan inmediatamente y puedan ofrecer no sólo el aislamiento y la cuarentena para los pacientes.

Cuando la fiebre amarilla asolaba Buenos Aires, en 1871, el entonces Gral. Médico jubilado Francisco Xavier Muñiz decidió abandonar su plácido descanso en su estancia de La Reja para venir a la ciudad a cumplir su mandato interior: atender al ser que estaba sufriendo. Falleció mitigando el dolor de sus pacientes...

En 2014, hemos sido testigos de actos de altruismo y ofrenda, frecuentemente heroica, de la propia vida del personal de salud, que enaltecen la condición humana. Entre todos ellos, en las figuras de pro-hombres como los Médicos Sheik Humarr Khan de Sierra Leona, Miguel Pajares y Manuel García Viejo (españoles que brindaron su cuidado y su corazón a pacientes en Liberia y Sierra Leona, respectivamente), o como la de tantos otros anónimos, entre los que se cuenta el cuerpo de Médicos Sin Fronteras, se han manifestado verdaderos arquetipos. Este editorial sólo pretende mantener viva la esperanza de que, a pesar de todo, este flagelo podrá ser controlado, superando distancias, guerras, estigmas, mitos y desigualdades. Porque lo mejor del ser humano también puede ser descubierto en este momento crucial... Debemos prepararnos para ello. Que nuestras palabras sean mejores que nuestro silencio. Llegó la hora de la acción. Es nuestro tiempo.

Bibliografía

- Althaus CL. Estimating the reproduction number of Ebola virus (EBOV) during the 2014 outbreak in West Africa. *PLOS Currents Outbreaks*. 2014 Sep 2. Edition 1. DOI: 10.1371/currents.outbreaks.91afb5e0f279e7f29e7056095255b288.
- Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun*. 2014; 55:1-9.
- Audet J, Kobinger GP. Immune evasion in Ebolavirus Infections. *Viral Immunol*. 2014 Nov 14. [Epub ahead of print]. doi:10.1089/vim.2014.0066.
- Baize S1, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, Soropogui B, Sow MS, Keita S, De Clerck H, Tiffany A, Dominguez G, Loua M, Traoré A, Kolié M, Malano ER, Heleze E, Bocquin A, Mély S, Raoul H, Caro V, Cadar D, Gabriel M, Pahlmann M, Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Impouma B, Diallo AK, Formenty P, Van Herp M, Günther S. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2014;371:1418-25.
- Brès P. The epidemic of Ebola haemorrhagic fever in Sudan and Zaire, 1976: introductory note. *Bull World Health Organ*. 1978;56:245.
- Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, McMullan LK, Khristova ML, Burt FJ, Swanepoel R, Rollin PE, Nichol ST. Molecular evolution of viruses of the family *Filoviridae* based on 97 whole-genome sequences. *J Virol*. 2013; 87:2608-16.
- Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RS, Park DJ, Kanneh L, Jalloh S, Momoh M, Fullah M, Dudas G, Wohl S, Moses LM, Yozwiak NL, Winnicki S, Matranga CB, Malboeuf CM, Qu J, Gladden AD, Schaffner SF, Yang X, Jiang PP, Nekoui M, Colubri A, Coomber MR, Fonnie M, Moigboi A, Gbakie M, Kamara FK, Tucker V, Konuwa E, Saffa S, Sellu J, Jalloh AA, Kovoma A, Koninga J, Mustapha I, Kargbo K, Foday M, Yillah M, Kanneh F, Robert W, Massally JL, Chapman SB, Bochicchio J, Murphy C, Nusbaum C, Young S, Birren BW, Grant DS, Scheffelin JS, Lander ES, Hapli C, Gevaio SM, Gnirke A, Rambaut A, Garry RF, Khan SH, Sabeti PC. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. 2014;345:1369-72.
- Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Ilunga BK, M D FK, Kingebeni PM, Mondonge V, Muyembe JJ, Bertherat E, Briand S, Cabore J, Epelboin A, Formenty P, Kobinger G, González-Angulo L, Labouba I, Manuguerra JC, Okwo-Bele JM, Dye C, Phil D, Leroy EM. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med*. 2014 Oct 15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1411099
- Martines RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg Viruses. *J Pathol*. 2014; Oct 9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/path.4456
- Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet*. 1979;2:1216-7.
- Meltzer MI, Atkins CY, Santibanez S, Knust B, Petersen BW, Ervin ED, Nichol ST, Damon IK, Washington ML; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimating the future number of cases in the Ebola epidemic — Liberia and Sierra Leone, 2014-2015. *MMWR Surveill Summ*. 2014; 63 Suppl 3: 1-14.
- Piot P, Muyembe JJ, Edmunds WJ. Ebola in west Africa: from disease outbreak to humanitarian crisis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1034-5.
- Rasmussen AL, Okumura A, Ferris MT, Green R, Feldmann F, Kelly SM, Scott DP, Safronetz D, Haddock E, La Casse R, Thomas MJ, Sova P, Carter VS, Weiss JM, Miller DR, Shaw GD, Korth MJ, Heise MT, Baric RS, Manuel de Villena FP, Feldmann H, Katze MG. Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance. *Science*. 2014;346:987-91.
- Whitty CJM, Farrar J, Ferguson N, Edmunds WJ, Piot P, Leach M, Davies SC. Tough choices to reduce Ebola transmission. *Nature*. 2014; 515:192-4.