

REVIEW: RABIES VIRUS (RABV) DAN PATOGENESISNYA

**Maria Aega Gelolodo^{1)*}, Elisabet Tangkonda²⁾, Diana A. Wuri³⁾,
Maxs U. E. Sanam¹⁾**

^{1*,2)} Bagian Mikrobiologi, Departemen Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner,
Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan,
Universitas Nusa Cendana, NTT

³⁾ Bagian Kesmavet dan Epidemiologi, Departemen Penyakit Hewan dan Kesehatan
Masyarakat Veteriner, Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran dan
Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, NTT

Jl. Adisucipto, Penfui, Kota Kupang 85001

*Email Korespondensi: gelolodo.m@staf.undana.ac.id

ABSTRACT

Rabies, caused by the rabies virus, is a zoonotic infection with a potentially deadly consequence. Both humans and animals are susceptible to this neurotropic virus. The rabies virus is typically present in infected animals' saliva and cerebral tissue, primarily canines, and transmits via bite wounds. Dogs are responsible for most human rabies transmissions, accounting for up to 99% of cases and consequently serving as the predominant contributor to human rabies mortality. This global threat kills approximately 59,000 people a year, with a death rate of nearly 100% in humans and animals. Fever, vomiting, anorexia, and lethargy are some of the non-specific early signs of rabies. Within days, symptoms escalate to deviant behaviour, brain dysfunction, paralysis, convulsions, hypersalivation, respiratory distress, and impaired swallowing. According to its immunological response, it proves that RABV can evade the initial immune defence. Hence, investigating the pathogenesis of RABV infection presents an intriguing study area.

Key Words: Rabies, rabies virus, RABV, canine rabies, dog, pathogenesis, immunopathogenesis

PENDAHULUAN

Rabies pada anjing (*Canine rabies*) adalah penyakit zoonosis penting yang menyebabkan encephalitis akut pada manusia maupun hewan. Penyakit yang disebabkan oleh sebuah virus neurotropik yang berasal dari famili *Rhabdoviridae* ini memiliki tingkat fatalitas hampir 100% begitu gejala klinis saraf muncul (Walker *et al.*, 2021). Penyakit ini telah menginfeksi lebih dari 59.000 manusia secara global dan terus dilaporkan terjadi tiap tahunnya di seluruh dunia dengan kasus terbanyak dilaporkan dari Asia dan Afrika (WOAH, 2023).

Salah satu ciri imunopatologi utama dari infeksi RABV ini adalah pada minimnya bahkan ketiadaan respon inflamasi dari sistem saraf yang dikarakteristik dengan *perivascular cuffing* dari sel mononuklear, gliosis lokal dan neuronofagia (Consales, 2014). Sebagai salah satu virus yang masuk melalui kulit yang terbuka, infeksi RABV berbeda dengan infeksi virus lainnya yang juga

masuk melalui kulit. Berdasarkan respon imun pasca infeksi RABV diketahui bahwa RABV memiliki kemampuan untuk menghindari respon imun awal (*innate immunity*) yang biasanya dicirikan dengan reaksi inflamasi (Lafon, 2008). Hal inilah yang menyebabkan infeksi RABV baru menunjukkan gejala klinis saat virus sudah melewati BBB (*Blood Brain Barrier*) dan infeksi sudah menyebar di sistem saraf pusat yang pada akhirnya berakibat dengan kematian (Lafon, 2011). Oleh karena mekanisme penghindaran imunitas inilah yang menyebabkan imunopatogenesis dari infeksi RABV menjadi suatu topik yang menarik untuk ditelusuri. Pada tulisan ini, penulis akan membahas mengenai infeksi RABV pada rabies anjing (*canine rabies*) mulai dari etiologi, inang dan transmisi, patogenesis, gejala klinis sampai dengan teknik diagnostiknya. Adapun tujuan dari tulisan ini adalah untuk memberikan informasi mengenai rabies yaitu virus penyebabnya dan menitikberatkan pada patogenesis maupun imunopatogenesis dari infeksi virus rabies dari sudut pandang molekuler.

PEMECAHAN MASALAH

Etiologi

Rabies pada anjing (*canine rabies*) disebabkan oleh *rabies virus* (RABV), sebuah virus neurotropik yang berasal dari ordo *Mononegavirales*, famili *Rhabdoviridae*, genus *Lyssavirus* (Walker *et al.*, 2021). Berdasarkan sifat antigenik dan hubungan filogenetiknya, virus dalam genus ini dibagi dalam dua filogrup. Filogrup I termasuk RABV, *Gannoruwa bat lyssavirus* (GBLV), *Australian bat lyssavirus* (ABLV), *Taiwan bat lyssavirus* (TWBLV), *Duvenhage virus* (DUVV), *Irkut virus* (IRKV), *European bat lyssavirus 1* (EBLV-1), *Bokeloh bat lyssavirus* (BBLV), *European bat lyssavirus 2* (EBLV-2), *Khujand virus* (KHUV), dan *Aravan virus* (ARAV);; filogrup II termasuk *Shimoni bat virus* (SHIBV), *Lagos bat virus* (LBV) dan *Mokola virus* (MOKV) (Badrane *et al.*, 2001, Fooks 2004, Gunawardena *et al.*, 2016). Diantara berbagai spesies virus pada genus tersebut *Ikoma lyssavirus* (IKOV), *Lleida bat lyssavirus* (LLBV) dan *West Caucasian bat virus* (WCBV) adalah 3 spesies virus yang paling berbeda dan bukan merupakan anggota dari salah satu dari filogrup yang ada (Weyer *et al.*, 2008, Horton *et al.*, 2014, Marston *et al.*, 2017).

Rabies virus memiliki virion berbentuk menyerupai peluru dengan diameter 45-100 nm dan panjang 100-430 nm. Virus RABV ini memiliki nukleokapsid berbentuk silindris helikal yang diselubungi oleh amplop dan *spikes* glikoprotein

(MacLachlan *et al.*, 2011). Genom dari RABV memiliki panjang panjang 12kb yang terdiri dari untai tunggal RNA dengan polaritas negatif yang tidak bersegmen. Genom virus ini mengkodekan pembentukan 5 protein struktural yaitu; phosphoprotein (P), nukleoprotein (N), RNA polymerase (L), matrik protein (M) dan glikoprotein (G). Protein G adalah pembentuk *spikes* pada amplop yang berperan dalam perlekatan virus dan sel host pada awal infeksi (Dietzschold *et al.*, 2009). Glikoprotein merupakan target utama dari antibodi netralisasi virus. N adalah komponen utama nukleokapsid, P adalah kofaktor dari polimerase virus yang tidak saja penting untuk transkriptase dan replikasi namun juga berperan dalam interaksi antara komponen protein selular selama transport aksoplasmik, M adalah protein pengisi bagian dalam virion yang memfasilitasi budding virus dengan melekat pada nukleokapsid dan domain sitoplasmik dari glikoprotein, L adalah RNA-dependent polymerase yang berfungsi dalam transkripsi dan replikasi RNA. Protein N, P dan L akan bergabung bersama dengan RNA genomik untuk membentuk kompleks *ribonucleoprotein* (RNP) (MacLachlan *et al.*, 2011).

Virus-virus dalam famili Rhabdoviridae pada umumnya relatif stabil di lingkungan terutama pada pH alkalin, namun bersifat thermolabil dan sensitif terhadap radiasi ultraviolet (UV) yang berasal dari matahari. RABV dapat diaktivasi dengan menggunakan desinfekstan yang berbahan dasar detergen dan preparat yang mengandung iodine (MacLachlan *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2017).

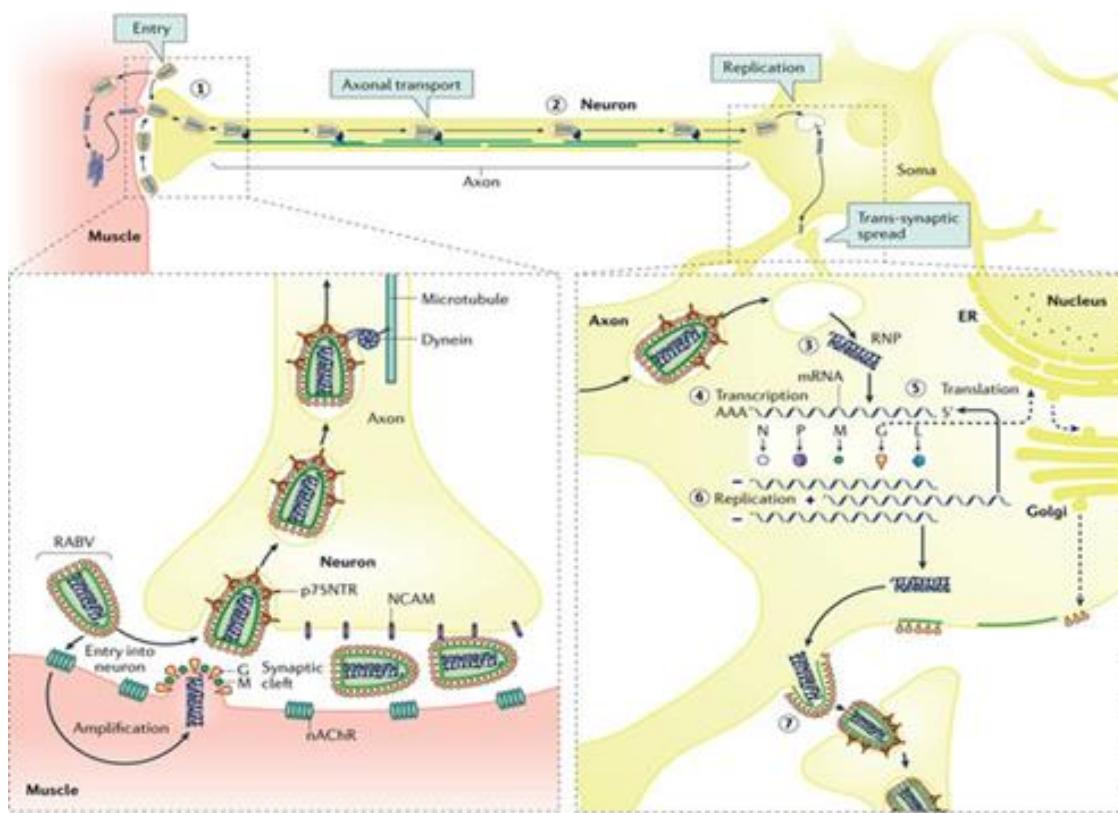
Inang dan transmisi

Inang utama dari RABV adalah mesokarnivora seperti anjing, serigala, rakan, musang dan sigung. RABV merupakan penyebab utama *canine rabies* di seluruh dunia. Jalur transmisi utama dari penularan *canine rabies* ke hewan rentan maupun manusia adalah melalui gigitan hewan penular rabies (HPR). Manusia adalah *dead end host* dalam penularan RABV di alam (Fooks *et al.*, 2014).

Patogenesis umum

Gigitan anjing rabies pada umumnya mampu membawa RABV sampai ke bagian dalam otot dan jaringan konektif (Chopy *et al.*, 2011). Replikasi awal virus akan terjadi pada miosit dari jaringan otot bergaris atau jaringan subepitel dimana virus akan bereplikasi hingga pada konsentrasi dimana virus mampu mencapai saraf perifer (Rieder *et al.*, 2011). Virus menyerang sistem saraf perifer melalui ujung saraf sensoris dan motoris. Virus selanjutnya virus akan berikatan secara

spesifik dengan reseptor *acetylcholine* dari neurotransmitter pada persambungan neuromuskular (Dietzschold *et al.*, 2009). Infeksi saraf dan pergerakan sentripetal pasif dari virus pada akson, pada akhirnya akan menyebabkan infeksi virus pada sistem saraf pusat (Hooper, 2005). *Ascending wave* dari infeksi saraf dan disfungsi sarafpun terjadi. Selanjutnya virus mencapai sistem limbik dari otak dimana virus akan bereplikasi secara ekstensif sehingga menyebabkan munculnya gejala klinis berupa perubahan tingkah laku (Lafon, 2008). Penyebaran virus yang progresif pada sistem saraf pusat inilah yang merubah gambaran klinis dari rabies menjadi bentuk tenang atau paralitik. Depresi, koma dan kematian akibat kegagalan sistem respirasi merupakan tahapan terminal dari perjalanan penyakit rabies (Weiland *et al.*, 1992).



Gambar 1. Patogenesis lengkap dari RABV mulai dari lokasi gigitan pada otot sampai pada replikasi virus di saraf (Schnell *et al.*, 2010).

Pada tahap akhir dari infeksi virus ini pula, virus menyebar secara sentrifugal dari sistem saraf pusat melalui saraf perifer ke berbagai organ termasuk korteks adrenal, pankreas dan terutama pada glandula salivarius (Schnell *et al.*, 2010). Pada sistem saraf, sebagian besar virus akan dibentuk dari *budding* pada membran sitoplasma sedangkan pada glandula salivarius, virion akan membentuk *budding* pada membran plasma dan dikelurkan ke saliva pada konsentrasi virus yang tinggi

(Johnson *et al.*, 2010). Oleh sebab itulah pada saat virus bereplikasi pada sistem saraf pusat, saliva menjadi sangat infeksius dan menyebabkan hewan akan menjadi ganas dan cendrung menggigit secara brutal (Singh *et al.*, 2017).

Imunopatogenesis

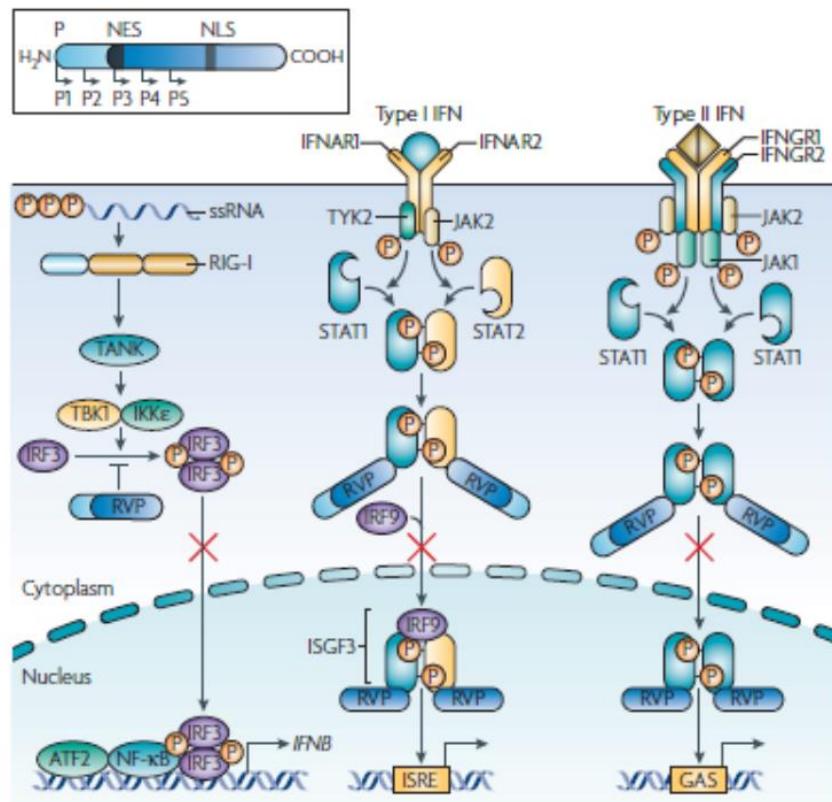
Setelah RABV masuk ke dalam tubuh host melalui otot maka respon imun lokal seperti limfonodus lokal dan respon imun sistemik seperti pada limpa mulai berkembang. Pada limfonodus, darah dan limpa, infeksi RABV akan menginduksi munculnya limfosit yang teraktivasi (CD69+) yang segera mensekresi sitokin dan mengekspresikan *Collapsin Response Mediator Protein 2* (CRMP2), penanda dari polarisasi dan migrasi sel. Injeksi virus pada daerah perifer akan menstimuli produksi respon imun awal (*Innate immune response*) (Monique Lafon, 2011). Namun akibat infeksi yang progresif dari RABV maka mekanisme penghindaran yang dilakukan oleh RABV terhadap respon imun baru terjadi saat virus sudah meninggalkan lokasi gigitan pada daerah perifer dan berada pada sistem saraf (Chopy *et al.*, 2011).

Sehubungan dengan aktivasi *innate immunity*, banyak peneliti telah membuktikan bahwa *innate immunity* merupakan respon pertahanan awal dari inang yang ditandakan dengan adanya sekresi interferon (IFN) khususnya IFN tipe I (IFN α dan IFN β) (Schnell *et al.*, 2011). Selanjutnya Wang (2005) dalam penelitiannya menemukan bahwa pasca injeksi RABV di mencit terjadi sekresi IFN I dan IFN II (Rieder *et al.*, 2011). Selama infeksi rabies terjadi RIG-I (*Retinoic acid-inducible gene I*) atau yang dikenal dengan DDX58 berperan sebagai aktivator potensial dari IFN 1. Produksi RIG-I-mediated IFN I IFN membutuhkan adanya 5' triphosphate-ended RNA tapi tidak membutuhkan replikasi virus. Sampai saat ini peran dari TLR untuk induksi IFN pasca infeksi rabies masih belum jelas (Schnell *et al.*, 2010). Sebuah studi sebelumnya menunjukkan peran TLR3 dalam menyebabkan encephalitis pada infeksi rabies dan perannya dalam membentuk *Negri bodies* (Menager, *et al.*, 2009). Namun sampai saat ini peran TLR3 dalam menginduksi respon proinflamasi begitu juga peran TLR4, TLR4, TLR7 dan TLR9 dalam infeksi rabies masih belum dapat dipastikan (Schnell *et al.*, 2010).

Diantara sekresi IFN I, ekspresi IFN β diketahui dapat menurunkan patogenesis dan replikasi dari virus rabies tapi tidak mampu menurunkan imunogenisitasnya (Mebatsion *et al.*, 1999), oleh karena itulah virus rabies diduga mampu menekan

respon imun inangnya. Secara umum, penghambatan respon IFN I dan IFN II juga dibantu oleh *Rabiae Virus Phosphoprotein* (RVP) yaitu dengan mencegah respon sel inang terhadap *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP) dan sinyal IFN I dan II sehingga tidak terjadi fosforilasi dari IRF 3 (*IFN regulatory factor 3*) oleh TANK-binding kinase 1. Penghambatan ini terjadi saat 5' triphosphate-ended RNA dari virus rabies di deteksi oleh RIG-I, yang meneruskan sinyal melalui kompleks TANK dan TBK1 (TANK-binding kinase 1– IKK ϵ (IkB kinase ϵ) untuk menginduksi fosforisasi dari IFN regulatory factor 3 (IRF3). Adanya RVP membantu sehingga IRF3 tidak terfosforisasi dan selanjutnya tidak mengalami dimerisasi untuk ditransportasikan ke nukleus sehingga dapat menginduksi transkripsi dari *IFNB* dalam konjungsinya dengan *activating transcription factor 2* (ATF2) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Dalam sebuah studi lain ditunjukkan bahwa induksi IFN β setelah adanya sinyal dari TLR3. Namun fungsi TLR ini masih belum pasti dalam infeksi rabies. RVP menghambat induksi IFN β dengan mencegah fosforisasi oleh IRF3, sehingga IRF3 tetap tinggal dalam sitosol. Level ekspresi dari virus phosphoprotein ini sangat krusial dalam mencegah respon IFN 1, hal ini dibuktikan dengan tidak terjadinya penekanan produksi IFN β pada RABV rekombinan yang memiliki level phosphoprotein yang rendah (Schnell *et al.*, 2010).

Selanjutnya RVP juga dapat menghambat jalur transduksi IFN tipe I (IFNa dan IFN β) dan tipe II (IFNy). Inhibisi oleh phosphoprotein terhadap IFN terjadi setelah induksi terhadap reseptor IFN tipe I dan tipe II IFN (IFNR), STAT1 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 1*) di fosforisasi oleh JAK (Janus kinase). RABV akan berikatan dengan STAT1 yang sudah difosforisasi tersebut sehingga mencegah translokasinya ke nukleus dan mencegah transkripsi dari respon antiviral. Pada nukleus, bentuk pendek dari protein RABV akan berikatan dengan kompleks heterodimer STAT1 dan STAT2 dan IRF9 yang membentuk kompleks ISFG3 (*IFN-stimulated growth factor 3*) serta homodimer STAT1. Mekanisme ini akan mencegah aktivasi transkripsi dari ISRE (*IFN-stimulated response element*) dan GAS (γ -activated sequence) serta pada akhirnya mencegah respon imun tipe I dan tipe II dari *IFN-dependent immune response*. Mekanisme penghindaran RABV terhadap respon imun awal (*Innate immunity*) ini merupakan mekanisme penting dalam infeksi RABV yang selanjutnya (Schnell *et al.*, 2010).



Gambar 2. Skema mekanisme penghindaran RABV dari *Innate immunity* melalui penghambatan aktivasi IFN pathway (Schnell *et al.*, 2010).

Selain aktivasi IFN pathway (Niu *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2005), RABV juga diketahui dapat menginduksi ekspresi gen yang mengkodekan molekul inflamatori seperti kemokin, sitokin dan komponen komplemen. Sitokin IL-1 dan IL-6, kemokin famili C-C (khusunya CCL5) dan C-X-C (CXCL10) serta komponen komplemen banyak dijumpai pada sistem saraf. Pada mencit yang disuntikan dengan dosis RABV yang kecil, respon imun awal ini terbukti berhasil menginduksi apoptosis serta meningkatkan permeabilitas *Blood–Brain Barrier* (BBB) sehingga pada akhirnya RABV dapat dibersihkan dari sistem saraf (Rieder *et al.*, 2011). Namun pada injeksi RABV dengan dosis besar, yang pada umumnya terjadi pada kasus gigitan HPR (*street RABV*), respon imun awal (*innate immunity*) terbukti tidak dapat mengatasi dan membersihkan RABV dari sistem saraf. RABV diketahui memiliki mekanisme khusus untuk menghindari dan menghambat respon imun awal (*innate immune respon*) dari tubuh inangnya terutama dari IFN pathway yaitu dengan mencegah pengenalan PAMP oleh TLR-3 (Lafon, 2011).

Gejala klinis

Masa inkubasi dari RABV pada hewan biasanya berkisar antara 14-90 hari sedangkan pada manusia bias berlangsung lebih lama yaitu sekitar 2-7 tahun sebelum munculnya gejala klinis. Secara umum rabies memiliki manifestasi klinis yang hampir sama pada semua spesies rentannya namun pada individu yang terinfeksi rabies sering tampak adanya variasi-variasi klinis (Singh *et al.*, 2017). Gejala klinis rabies dibagi dalam tiga fase atau stadium yaitu:

1) Fase prodromal

Fase ini berlangsung selama 2-3 hari. Hewan mengasingkan diri ditempat gelap dan dingin. Hewan menyalak parau, suhu badan sedikit naik, dilatasi pupil, refleks kornea berkurang dan menjadi agresif. Manifestasi klinis utama yang muncul dalam fase ini adalah perubahan tingkah laku dari hewan yang terinfeksi.

2) Fase eksitasi

Fase ini berlangsung 3-7 hari. Hewan semakin peka, gelisah, lesu, *nervous*, takut pada sinar dan suara. Hewan cenderung bergerak dan mengembara, memakan makanan yang lain dari biasanya, serta menggigit semua yang ditemuinya. Kalau hewan ini dikurung maka akan terus menyalak dengan suara parau akibat paralisa otot laring. Paralisa otot menyebabkan hipersalivasi, napas cepat dan berat, terjadi konvulsi dan inkoordinasi.

3) Fase paralitik

Fase ini berlangsung selama 10-12 hari dimulai dari fase prodromal. Hewan akan mengalami inkoordinasi, kemudian paralisis pada seluruh tubuh, koma dan akhirnya mati.

Berdasarkan bentuk klinisnya maka rabies teridentifikasi memiliki 2 bentuk gejala klinis yaitu (1) Bentuk ganas (*furious*) dan (2) Bentuk tenang atau paralitik (*dumb*). Pada bentuk ganas hewan tampak menujukan gejala klinis berupa perubahan tingkah laku yang menyebabkan hewan tampak sangat aktif dan agresif, gelisah dan akan menjadi sangat berbahaya bila menjadi berani dengan manusia dan menggigit apapun yang menarik perhatiannya (MacLachlan *et al.*, 2011). Hewan yang terinfeksi rabies juga umumnya menunjukan gejala hidrofobia akibat paralis faringeal, hipersalivasi, hypersensitif terhadap cahaya dan suara dan terjadi hyperesthesia. Seiring dengan berkembangnya encephalitis maka gejala terjadinya paralisa pun semakin terlihat. Pada kondisi terminal dari rabies maka konvulsi, seizures, koma, dan kegagalan respirasi pun terjadi yang diakhiri dengan terjadinya

kematian 2-14 hari setelah munculnya gejala klinis. Berbeda dengan bentuk ganas yang memiliki waktu eksitasi yang panjang, bentuk tenang memiliki masa eksitasi yang sangat singkat dimana hewan yang terinfeksi rabies hanya menunjukkan gejala klinis saat sudah mencapai tahap akhir infeksi dengan gejala utama berupa paralisis otot yang dicirikan dengan terjadinya “*dropped jaw*”. Kematian pada bentuk tenang ini biasanya terjadi kurang dari 48 jam sejak gejala klinis terlihat (MacLachlan *et al.*, 2011; WOAH, 2023).

Temuan patohistologi penting yang dapat ditemukan pada hewan terinfeksi RABV adalah adanya badan inklusi eosinofilik intrasitoplasmik (*Negri bodies*) pada neuron terutama pada hippocampus dan sel Purkinje dari cerebellum. Ganglioneuritis terutama pada Gasserian ganglion juga dapat ditemukan ada beberapa kasus infeksi RABV (WOAH, 2023).

Teknik Diagnostik

Meskipun observasi klinis dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam penentuan diagnosa sementara untuk menentukan hewan tersangka rabies namun untuk menentukan diagnosa pasti dari rabies maka diagnosis harus dibuktikan dengan pemeriksaan diagnostik laboratorik. Sampel utama dalam pemeriksaan laboratorik rabies adalah otak terutama bagian thalamus, pons dan medulla. Meskipun demikian sampel dari organ lain seperti glandula salivarius juga dapat digunakan dalam identifikasi virus. Sedangkan untuk uji serologis terutama untuk tujuan sero-surveilens dapat menggunakan serum hewan penular rabies (WOAH, 2023).

Teknik diagnostik yang menjadi *gold standard* dalam identifikasi RABV dan menjadi rekomendasi dari OIE dan WHO adalah *Fluorescent Antibody Test* (FAT) karena sensitivitas dan spesifitas serta aplikasinya yang murah dan cepat. Selain FAT, teknik diagnostik identifikasi virus RABV yang dapat digunakan adalah *Immunoperoxidase*, ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) *capture antigen* dan RIDT (*Rapid Immunodiagnostic Test*) untuk test cepat yang murah dan mudah untuk diaplikasikan pada negara-negara sedang berkembang. Untuk teknik diagnostik molekular dari RABV dapat digunakan teknik deteksi RNA virus dengan menggunakan PCR-ELISA, *reverse transcription* PCR, *real-time* PCR dan *hybridisation in situ* yang sensitif serta dapat dilakukan dengan cepat (MacLachlan *et al.*, 2011; WOAH, 2023).

SIMPULAN

- 1) Rabies pada anjing (*canine rabies*) disebabkan oleh rabies virus (RABV), virus neurotropik yang berasal dari ordo *Mononegavirales*, famili *Rhabdoviridae*, genus *Lyssavirus*.
- 2) Gigitan anjing rabies pada umumnya mampu membawa RABV sampai ke bagian dalam otot dan jaringan konektif dimana replikasi awal virus akan terjadi pada miosit dari jaringan otot bergaris atau jaringan subepitel. Virus selanjutnya berjalan menuju sistem saraf perifer hingga mencapai sistem saraf pusat.
- 3) Kemampuan menghindari respon imun awal (*innate immunity*) merupakan mekanisme imunopatogenesis utama yang digunakan oleh RABV sehingga mampu menginfeksi sistem saraf pusat. Mekanisme utama yang digunakan oleh RABV dalam menghindari respon imun tubuh terutama respon imun awal adalah dengan mencegah aktivasi IFN *pathway* yang pada akhirnya mencegah terjadi reaksi inflamasi dari respon imun tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Albertini, A. A. V., Ruigrok, R. W. H., & Blondel, D. 2011. Chapter 1 - Rabies Virus Transcription and Replication. In A. C. Jackson (Ed.), *Research Advances in Rabies* (Vol. 79, pp. 1-22). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387040-7.00001-9>
- Badrane, H., Bahloul, C., Perrin, P., & Tordo, N. 2001. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *Journal of virology*, 75(7), 3268–3276. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.7.3268-3276.2001>
- Begeman, L., GeurtsvanKessel, C., Finke, S., Freuling, C. M., Koopmans, M., Müller, T., ... Kuiken, T. 2018. Comparative pathogenesis of rabies in bats and carnivores, and implications for spillover to humans. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(4), e147–e159. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30574-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30574-1)
- Chopy, D., Pothlichet, J., Lafage, M., Megret, F., Fiette, L., Si-Tahar, M., & Lafon, M. 2011. Ambivalent Role of the Innate Immune Response in Rabies Virus Pathogenesis. *Journal of Virology*, 85(13), 6657–6668. <https://doi.org/10.1128/JVI.00302-11>
- Consales, C. A. 2014. Rabies review: Immunopathology , clinical aspects and treatment, (June). <https://doi.org/10.1590/S1678-91992007000100002>
- Dietzschold, B., & Schnell, M. 2009. Concepts in the pathogenesis of rabies, 3(5), 481–490. <https://doi.org/10.2217/17460794.3.5.481.Concepts>

- Fooks A. 2004. The challenge of new and emerging lyssaviruses. *Expert review of vaccines*, 3(4), 333–336. <https://doi.org/10.1586/14760584.3.4.333>
- Fooks, A. R., Banyard, A. C., Horton, D. L., Johnson, N., McElhinney, L. M., & Jackson, A. C. 2014. Current status of rabies and prospects for elimination. *The Lancet*, 384(9951), 1389–1399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62707-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62707-5)
- Fooks, A. R., Cliquet, F., Finke, S., Freuling, C., Hemachudha, T., Mani, R. S., ... Banyard, A. C. 2017. Rabies. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.91>
- Gunawardena, P. S., Marston, D. A., Ellis, R. J., Wise, E. L., Karawita, A. C., Breed, A. C., McElhinney, L. M., Johnson, N., Banyard, A. C., & Fooks, A. R. 2016. Lyssavirus in Indian Flying Foxes, Sri Lanka. *Emerging infectious diseases*, 22(8), 1456–1459. <https://doi.org/10.3201/eid2208.151986>
- Hooper, D. C. 2005. The role of immune responses in the pathogenesis of rabies, 88–92. <https://doi.org/10.1080/13550280590900418>
- Horton, D. L., Banyard, A. C., Marston, D. A., Wise, E., Selden, D., Nunez, A., Hicks, D., Lembo, T., Cleaveland, S., Peel, A. J., Kuzmin, I. V., Rupprecht, C. E., & Fooks, A. R. 2014. Antigenic and genetic characterization of a divergent African virus, Ikoma lyssavirus. *The Journal of general virology*, 95(Pt 5), 1025–1032. <https://doi.org/10.1099/vir.0.061952-0>
- Johnson, N., Agency, P. H., Cunningham, A. F., Fooks, A. R., & Affairs, R. 2010. The immune response to rabies virus infection and vaccination, (April 2018). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.039>
- Koyuncu, O., Hogue, I., & Enquist, L. 2013. *Virus Infections in the Nervous System. Cell host & microbe* (Vol. 13). <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010>
- Lafon, M. 2008. Immune evasion, a critical strategy for rabies virus. *Developments in Biologicals*, 131(August), 413–419.
- Lafon, M. 2011. *Evasive Strategies in Rabies Virus Infection. Advances in Virus Research* (1st ed., Vol. 79). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387040-7.00003-2>
- MacLachlan, N. J., & Dubovi, E. J. (Eds.). 2011. Rabdoviridae. In *Fenner's Veterinary Virology (Fourth Edition)* (4th ed., pp. 179–201). Tokyo: Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375158-4.00009-2>
- Marston, D. A., Ellis, R. J., Wise, E. L., Aréchiga-Ceballos, N., Freuling, C. M., Banyard, A. C., McElhinney, L. M., de Lamballerie, X., Müller, T., Fooks, A. R., & Echevarría, J. E. 2017. Complete Genome Sequence of Lleida Bat Lyssavirus. *Genome announcements*, 5(2), e01427-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01427-16>
- Mebatsion, T., Weiland, F. & Conzelmann, K. K. 1999. *Matrix protein of rabies virus is responsible for the assembly and budding of bullet-shaped particles and*

- interacts with the transmembrane spike glycoprotein *G. J. Virol.* **73**, 242–250
- Menager, P. et al.. 2009. *Toll-like receptor 3 (TLR3) plays a major role in the formation of rabies virus Negri bodies. PLoS Pathog.* **5**, e1000315
- Niu, X., Wang, H., & Fu, Z. F. 2011. *Role of Chemokines in Rabies Pathogenesis and Protection. Advances in Virus Research* (1st ed., Vol. 79). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387040-7.00005-6>
- Rieder, M., & Conzelmann, K. K. 2011. *Interferon in Rabies Virus Infection. Advances in Virus Research* (1st ed., Vol. 79). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387040-7.00006-8>
- Schnell, M. J., McGettigan, J. P., Wirblich, C., & Papaneri, A. 2010. The cell biology of rabies virus: Using stealth to reach the brain. *Nature Reviews Microbiology*, **8**(1), 51–61. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2260>
- Singh, R., Singh, K. P., Cherian, S., Saminathan, M., Kapoor, S., Reddy, G. B. M., ... Dhamma, K. 2017. Rabies – epidemiology , pathogenesis , public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review, (June). <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1343516>
- Walker P.J., Freitas-Astúa J., Bejerman N., Blasdell K.R., Breyta R., Dietzgen R.G., Fooks A.R., Kondo H., Kurath G., Kuzmin I.V., Ramos-González P.L., Shi M., Stone D.M., Tesh R.B., Tordo N., Vasilakis N., Whitfield A.E. & ICTV Report, Consortium .2023. *ICTV Virus Taxonomy Profile: Rhabdoviridae 2022. J. Gen. Virol.*, **103**. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001689>.
- Wallace, RM, Blanton,J. 2020. Chapter 4 - Epidemiology. In 'Rabies (Fourth Edition).' (Eds AR Fooks, AC Jackson.) pp. 103-142. (Academic Press: Boston)
- Wang, Z. W., Sarmento, L., Wang, Y., Li, X., Dhingra, V., Tseggai, T., ... Fu, Z. F. 2005. Attenuated Rabies Virus Activates , while Pathogenic Rabies Virus Evades , the Host Innate Immune Responses in the Central Nervous System Attenuated Rabies Virus Activates , while Pathogenic Rabies Virus Evades , the Host Innate Immune Responses in the Ce. *Society*, **79**(19), 12554–12565. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.19.12554>
- WOAH. 2023. *Classical Rabies Virus. WOAH Terrestrial Manual*. Retrieved from http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.08.03_CSF.pdf
- Weiland, F., Cox, J. H., Meyer, S., Dahme, E., & Reddehase, M. J. 1992. Rabies Virus Neuritic Paralysis : Immunopathogenesis of Nonfatal Paralytic Rabies, **66**(8), 5096–5099.
- Weyer, J., Kuzmin, I. V., Rupprecht, C. E., & Nel, L. H. 2008. Cross-protective and cross-reactive immune responses to recombinant vaccinia viruses expressing full-length lyssavirus glycoprotein genes. *Epidemiology and infection*, **136**(5), 670–678. <https://doi.org/10.1017/S0950268807008965>
- Wu, G, Selden, D, Fooks, AR, Banyard, A .2017. Inactivation of rabies virus. *Journal of Virological Methods* **243**, 109-112.