

Higiene y Sanidad Ambiental, **19** (2): 1741-1747 (2019)

Estudio de la amenaza para la salud pública del uso de armas biológicas

STUDY OF THE THREATS OF THE USE OF BIOLOGICAL WEAPONS FOR PUBLIC HEALTH

Clara GRAU BAÑOLAS, Ana C. GONZÁLEZ ROMÁN, Elena ESPIGARES RODRÍGUEZ, Elena MORENO ROLDÁN

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja, 18071 Granada, España.

Correspondencia: Elena Moreno Roldán. Correo-e: elmorol@ugr.es

RESUMEN

El uso de las armas biológicas se conoce desde años remotos aunque en la actualidad el desarrollo biotecnológico permite imaginar escenarios escalofriantes ante la potencial creación de organismos que combinen alta transmisibilidad, elevada mortalidad y ausencia de tratamientos eficientes. Se ha convertido en uno de los principales temas de interés por su gran impacto en la salud pública. En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica sobre estudios que relacionan el uso de armas biológicas y la repercusión que tienen estas en la salud pública, además de estudiar los tratamientos y la evolución de los agentes biológicos empleados como posibles armas de guerra y estudiar la posible respuesta de las autoridades ante una posible situación. Hemos seleccionado 26 artículos que cumplieran los criterios de inclusión utilizados. Estos trabajos de investigación analizan en detalle los diferentes agentes usados como armas biológicas o en bioterrorismo en la actualidad entre los que nos centramos en el ántrax, la viruela y la ricina.

Palabras clave: Armas biológicas, bioterrorismo, ántrax, viruela y ricina.

ABSTRACT

The use of biological weapons is known for many years, although nowadays, the biotechnological development allow us to imagine terrifying situations due to the creation of organisms that combine high transmissibility, high mortality and absence of efficient treatments. Due to its great impact on public health, it has become one of the main topics of interest in this area. In this work, a bibliographical review was made about studies that relate the use of biological weapons and the repercussion that these have on public health. In addition, we have studied the treatments and the evolution of the biological agents used as possible weapons of war and the possible response of the authorities to this situation. We have done a search on Pubmed database, 26 results met the inclusion criteria used and they were selected. These research papers analyze in detail the different agents used as current biological weapons or in bioterrorism, focusing on their impact in anthrax, smallpox and ricin.

Keywords: biological weapons, bioterrorism, anthrax, smallpox and ricin.

INTRODUCCIÓN

La proliferación de armas biológicas es una amenaza creciente para la paz y la seguridad tanto nacional como internacional son consideradas como armas de destrucción masiva. Las características

naturales de los agentes biológicos por sí mismos permiten su utilización con fines hostiles o en conflictos armados. Realmente un arma biológica es un microorganismo o toxina derivada de él, que causa enfermedad en hombres, plantas o animales y produce un deterioro del material.¹

ANTECEDENTES Y EVOLUCIÓN HASTA LA SITUACIÓN ACTUAL

Las armas biológicas han sido utilizadas desde tiempos muy remotos. Puesto que no se disponía del conocimiento científico que explicara profundamente su acción, se comprobaba por medio de la experiencia su potencial destructor. Así, se utilizaron contra enemigos no sólo de manera directa sino también de manera indirecta como en cultivos o animales.²

El primer hecho que tenemos de la utilización de las armas biológicas es en el siglo IV a.C. cuando los escitas lanzaban flechas envenenadas con heces en las batallas. El periodo de la Primera Guerra Mundial fue el escenario de experimentación de este tipo de armas. Se desarrollaron diversos agentes biológicos en Alemania como *Bacillus anthracis*, *Yersina pestis* y *Vibrio cholerae*. En los años transcurridos durante la Segunda Guerra Mundial se utilizaron agentes biológicos (*Yersina pestis*). En Oregón, en el año

1984, los miembros seguidores de la secta del *guru Rajneesh*, produjeron 751 casos de Salmonelosis sin víctimas mortales. En Tokio, en el año 1955, se dispersó polvo de *Bacillus anthracis* y toxina ricina en el Estado de Minnesota. En 1996 en Ohio se esparció *Yersina pestis* utilizando el correo. Aunque la verdadera percepción del gran peligro por el uso de agentes biológicos por grupos terroristas no se hizo real hasta el 11 de septiembre de 2001. Esto tuvo un gran impacto mundial en cuanto a armas biológicas, consistió en el envío de cartas con carbunco tras el atentado en esta fecha por 19 miembros de la red yihadista Al Qaeda.³

VÍAS DE EXPOSICIÓN

En cuanto a las vías de entrada de un organismo en un ser humano o animal pueden ser divididas en tres grandes grupos: por inhalación, a través del aparato digestivo y por inoculación o absorción a través de la piel.

Tabla 1. Agentes biológicos y sus afecciones.

	AGENTE	AFECCIÓN
CATEGORÍA A	Smallpox	Viruela
	Toxina <i>Clostridium botulinum</i>	Botulismo
	<i>Yersina pestis</i>	Peste
	<i>Francisella tularensis</i>	Tuleramia
	Familia de Filovirus	Ébola y Marburg
	<i>Bacillus anthracis</i>	Ántrax
	Familia de Arenavirus	Fiebre de Lassa y Fiebre Hemorrágica Argentina
CATEGORÍA B	<i>Coxeilla burnetti</i>	Fiebre Q
	<i>Brucella mellitensis</i>	Brucelosis o fiebre de malta
	<i>Burkholderia mallei</i>	Muermo
	Ricina	Intoxicación por ricino
	Enterotoxina B de <i>Staphylococcus aureus</i>	Afección intestinal
	Familia de Alfa virus	Encefalitis venezolana y encefalitis equina
	Toxina épsilon del <i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena gaseosa
	<i>Salmonella typhi</i>	Salmonelosis
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Disentería
	<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Criptosporidiasis
CATEGORÍA C	Virus Tickborne	Fiebre hemorrágica y encefalitis
	Agentes causantes de la fiebre amarilla	Fiebre amarilla
	Virus Nipah	Enfermedad del virus Nipah
	Virus Hanta	Hantavirus
	Agente causante de la tuberculosis multiresistente	Tuberculosis multiresistente

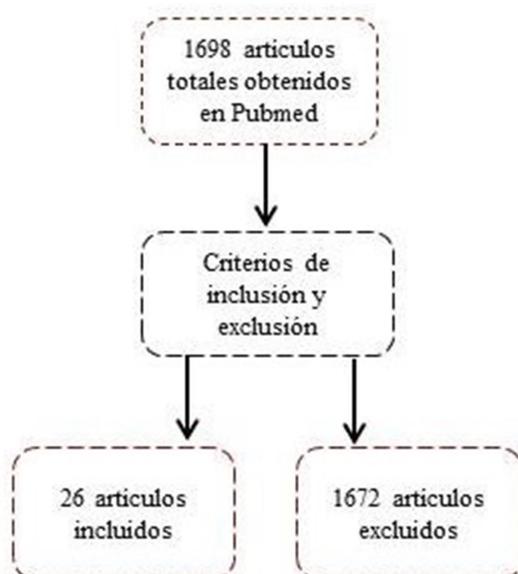
Tabla 2. Estrategia de búsqueda.

<i>Estrategia de búsqueda</i>	<i>Resultados obtenidos</i>	<i>Artículos incluidos</i>	<i>Artículos excluidos</i>
“Biological weapons” “Bioterrorism” “Biological warfare agents”	436	5	431
“Biological weapons and public health”	72	5	67
“Anthrax”	636	7	629
“Smallpox”	360	4	356
“Ricin”	194	5	189

Tabla 3. Criterios de inclusión/exclusión.

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Artículos que relacionan los agentes biológicos y las armas biológicas	Artículos que no relacionan los agentes biológicos y las armas biológicas
Artículos que relacionan los agentes biológicos y el bioterrorismo	Artículos que no relacionan los agentes biológicos y el bioterrorismo
Artículos que relacionan el ántrax y las armas biológicas	Artículos que no relacionan el ántrax y las armas biológicas
Artículos que relacionan viruela y las armas biológicas	Artículos que no relacionan la viruela y las armas biológicas
Artículos que relacionan la ricina y las armas biológicas	Artículos que no relacionan la ricina y las armas biológicas
Artículos desde el 1 de enero de 2014 hasta el 4 de mayo de 2019	Artículos publicados hace más de 6 años
Artículos con texto completo gratuito disponible	Artículos sin texto completo gratuito disponible

Figura 1. Diagrama de flujo: proceso de selección de artículos.



La dispersión de un agente biológico es el proceso por el que los agentes biológicos son diseminados con el fin de producir una infección o intoxicación. Por lo tanto, las vías de dispersión de estos agentes pueden realizarse principalmente a través de aerosoles, vectores, alimentos y agua, y por último a través del hombre.

CLASIFICACIÓN

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) clasifica a los agentes biológicos en tres categorías (A, B y C) en función de la vía de diseminación, vía de entrada al organismo e impacto en la salud pública, tasa de mortalidad y morbilidad.

En la Tabla 1 mostramos los agentes biológicos y la afección que causan, en relación a las distintas categorías.³

El objetivo principal de este trabajo es revisar los estudios sobre la amenaza del uso de armas biológicas y su repercusión en salud pública y analizar las diferentes bacterias, virus y toxinas susceptibles de ser usadas como armas biológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo transcurrido entre Febrero de 2019 y Mayo de 2019 se realizaron las búsquedas en la base de datos Pubmed en la cual se utilizaron los siguientes descriptores: biological weapons, bioterrorism, biological warfare agents, biological weapons and public health, anthrax, variola, smallpox y ricin. Los resultados obtenidos en las diferentes búsquedas quedan reflejados en la Tabla 2.

Además de los artículos incluidos se han revisado muchos de los cuales hemos excluido. Los criterios de inclusión quedan reflejados en la Tabla 3. El proceso de selección de los artículos queda reflejado en la Figura 1.

RESULTADOS

Los estudios encontrados tras una amplia búsqueda estarán organizados de lo más general centrándonos por último en enfermedades específicas causadas por agentes biológicos que pueden ser posibles armas biológicas.

Los estudios seleccionados, para los descriptores usados (del 1 al 5), serán explicados brevemente con el siguiente formato:

- Título del artículo
- Autor/autores
- Año de publicación
- Conclusión

1. *Biological weapons / bioterrorism / types of biological weapons/ biological warfare agents*

Prevention of the development or use of Biological Weapons. *Gronvall GK.* (2017). La prevención del desarrollo y uso de armas biológicas debe seguir siendo una de las principales prioridades de la nación⁴.

Toxins as biological weapons for terror-characteristics, challenges and medical countermeasures: a mini-review. *Berger T. et al.* (2016). Los CDC consideran que BoNT, SEB, ETX y ricina son posibles agentes bioterroristas debido a su corto periodo de incubación y alta toxicidad.⁵

Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Jansen HJ. et al.* (2014). Las medidas destinadas a mejorar la salud pública se tienen que basar tanto en el diagnóstico, en la vigilancia, en la terapia antimicrobiana y en la educación entre otras. Así se mejorará la capacidad de la sociedad para combatir los brotes de enfermedades infecciosas y mitigar los efectos de los ataques bioterroristas.⁶

Biological warfare in the 17th century. *Carus WS.* (2016). El marco “5Rs” (rescate, reingreso, recuperación, restauración y rehabilitación) describe las oportunidades para aplicar la ciencia en eventos de emergencia. Ya que la exposición científica proporciona orientación y herramientas para caracterizar, evaluar y reducir los riesgos de eventos catastróficos⁷.

Bioterrorism: law enforcement, public health and role of oral and maxillofacial surgeon in emergency preparedness. *Sharma D. et al.* (2016). La planificación, prevención y respuesta eficaz contra el bioterrorismo requiere cooperación y colaboración entre la aplicación de la ley y la salud pública.⁸

2. *Biological weapons and public health*

The thioredoxin reductase-thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles. *Pirazzini M. et al.* (2015). La neurotoxina botulínica (BoNT) tiene muchas isoformas que son estructuralmente similares e intoxican las terminaciones nerviosas periféricas. Consisten en dos cadenas unidas por un enlace disulfuro único que debe reducirse para permitir su toxicidad. La inhibición a través de químicos específicos de la tiorredoxina 1 y su reductasa, reduce significativamente la actividad de BoNT.⁹

State-of-the-art in biosafety and biosecurity in European countries. *Bielecka A. et al.* (2014). Se

define el concepto de bioseguridad como no solo a la protección de los seres humanos y el entorno que los rodea contra agentes peligrosos, sino también al desarme global de armas de destrucción masiva. Como resultado, los problemas de bioseguridad deben considerarse interdisciplinarios basados en acuerdos multilaterales contra la proliferación de armas biológicas, la salud pública y la protección del medio ambiente.¹⁰

Bioterrorism: a laboratory who does it? *Craft D. et al.* (2014). Se revisa el papel del laboratorio de microbiología clínico y de salud pública en respuesta a un evento con agentes seleccionados o un acto de bioterrorismo.¹¹

How likely is it that biological agents will be used deliberately to cause widespread harm? Policymakers and scientists need to take seriously the possibility that potential pandemic pathogens will be misused. *Inglesby T. et al.* (2016). En los últimos años ha habido un debate sobre los riesgos y beneficios de ciertos experimentos con patógenos. En uno de estos experimentos se diseñaron nuevos virus con un conjunto de propiedades que les conferirían un potencial pandémico, como alta transmisibilidad, alta patogenicidad y resistencia a las contramedidas comúnmente disponibles. Este experimento llevó a la creación de nuevos patógenos denominados patógeno con potencial pandémico (PPP).¹²

Negative impact of laws regarding biosecurity and bioterrorism on real diseases. *Wurtz N. et al.* (2014). Se han implementado medidas para regular la bioseguridad en los laboratorios que manejan patógenos peligrosos. Este trabajo está altamente regulado debido al potencial de estos agentes para representar una amenaza para la salud y la seguridad pública.¹³

3. *Ántrax*

Enhancing surveillance and diagnostics in anthrax-endemic countries. *Vieira AR. et al.* (2017). El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades utilizó un entorno de trabajo basado en dos fases. Con el objetivo de implantar esta técnica de trabajo en los países endémicos de ántrax.¹⁴

Antitoxin treatment of inhalation anthrax: a systematic review. *Eileen Huang. et al.* (2015). El inicio temprano de la terapia antimicrobiana ha demostrado mejora en la supervivencia. La terapia antitoxina adyuvante también puede tener un papel en la mejora de la supervivencia.¹⁵

Alternative pre-approved and novel therapies for the treatment of anthrax. *Head B. et al.* (2016). Los antibióticos alternativos preaprobados demostraron una alta efectividad contra *B.anthraxis* tanto *in vivo* como *in vitro*. Lo ideal será un tratamiento combinado que se centre tanto en el crecimiento bacteriano como en la producción de toxinas.¹⁶

Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. *Liu S. et al.* (2014). *B. anthracis* causa el ántrax a través de la combinación de infecciones

bacterianas y toxemia. En etapas iniciales de la infección, las exotoxinas de *B. anthracis* desempeñan funciones esenciales, en etapas tardías la toxina letal (LT) y la toxina edema (ET) pueden causar directamente la muerte del huésped.¹⁷

Microevolution of anthrax from young ancestor. Suggests a soil-borne life cycle of *Bacillus anthracis*. Braun Peter. et al. (2015). Existe un ciclo de vida de *B. anthracis* transmitido por el suelo en los lugares de enterramiento de ántrax. Esto conduce a una microevolución la cual aumenta la diversidad genética desde capas más profundas a capas más superficiales.¹⁸

Passive immunotherapy protects against enteric invasion and lethal sepsis in a murine model of gastrointestinal anthrax. Huang B. et al. (2015). Se ha demostrado que la inmunoterapia pasiva con mAb PA anti-ántrax, administrado al mismo tiempo que la exposición gastrointestinal a *B. anthracis*, previene la muerte en más del 90% de los casos.¹⁹

Pediatric anthrax clinical management. Bradley J. et al. (2014). Proporciona orientación clínica para la profilaxis y tratamiento del ántrax en neonatos, lactantes, niños y adultos jóvenes de hasta 21 años.²⁰

4. Variola/Smallpox

Are we prepared in case of a posible smallpox-like disease emergence? Olson V. et al. (2017). Se describe la historia, estado actual y las herramientas de diagnóstico, vacuna y terapias antivirales para el tratamiento de la viruela. Objetivo de preparar a la comunidad global en caso de que surja un virus similar a la viruela.²¹

Variola virus-specific diagnostic assay: characterization, sensitivity, and specificity. Kondas A. et al. (2015). En este estudio se detalla el diseño y la validación de dos ensayos de PCR en tiempo real específicos para el virus de la viruela ya que una respuesta de la salud pública se basa en la confirmación rápida y confiable de la enfermedad mediante ensayos de diagnóstico.²²

The prevention and eradication of smallpox: a commentary on Sloane (1755) "an account of inoculation". Weiss RA. et al. (2015). Revisión en la que se explica la forma en la que se consiguió la inocuidad para la viruela.²³

Modulating vaccinia virus immunomodulators to improve immunological memory. Albarnaz J. et al. (2018). Se han llevado investigaciones sobre el desarrollo de medicamentos antivirales y mejores vacunas contra los ortopoxvirus tras los crecientes brotes de ortopoxvirus zoonóticos y la preocupación por la reaparición de la viruela. Con el objetivo de desarrollar vacunas más seguras e inmunogénicas que induzcan memoria inmunológica de larga duración.²⁴

5. Ricin

Influence of environmental conditions on the attenuation of ricin toxin on surfaces. Wood JP. et al. (2018). Se determina si la bioactividad de la ricina

podría atenuarse en un tiempo razonable a través de simples modificaciones del ambiente interior.²⁵

Isolation of anti-ricin protective antibodies exhibiting high affinity from immunized non-human primates. Noy-Porat T. et al. (2016). Se encontraron 6 anticuerpos con una alta afinidad para la toxina, los cuales tenían capacidad para neutralizarla. Estos anticuerpos podrían usarse para el desarrollo de una preparación terapéutica altamente efectiva para el tratamiento posterior a la exposición de la intoxicación por ricina.²⁶

Clinical and pathogenical findings associated with aerosol exposure of macaques to ricin toxin. Pincus SH. et al. (2015). Los animales expuestos a ricina en aerosoles letales desarrollaron fiebre, taquicardia y disnea. Mientras que en los animales expuestos a aerosoles subletales de ricina incluyeron en sus síntomas fibrosis pulmonar crónica. En ambos casos, la administración temprana de terapia de apoyo o las vacunas antes de la exposición tienen la capacidad de alterar favorablemente estos resultados.²⁷

Treatments for Pulmonary ricin intoxication: current aspects and future prospects. Gal Y. et al. (2017). Las opciones de tratamiento actuales para la intoxicación por ricina pulmonar son la utilización de anti-ricina, contramedidas modificadoras de la enfermedad, moléculas pequeñas anti-ricina y sus diversas combinaciones.²⁸

Ricin detection: tracking active toxin. Bozza WH. et al. (2014). Son muy importantes los ensayos de detección que pueden distinguir entre la ricina biológicamente activa e inactiva ya que son esenciales para evaluar la letalidad de una amenaza de bioterrorismo.²⁹

DISCUSIÓN

Con esta revisión de diferentes estudios, conseguimos comprender el uso de los agentes biológicos en el bioterrorismo como armas biológicas. Así como su repercusión en la salud pública y la posible respuesta de las autoridades ante esta situación.

En cuanto al bioterrorismo, los agentes bioterroristas más utilizados debido a su corto periodo de incubación y alta toxicidad son la toxina de *Clostridium botulinum*, enterotoxina B de *Staphylococcus aureus*, épsilon toxina de *Clostridium perfringens* y la ricina.⁵

Se crean medidas las cuales van dirigidas a mejorar las capacidades diagnósticas y terapéuticas junto con la capacitación y la educación, mejorando así la capacidad de la sociedad para combatir los brotes de enfermedades infecciosas, a la vez de mitigar los efectos de los ataques bioterroristas.⁶

En los artículos que relacionan las armas biológicas con la salud pública nos encontramos con el término bioseguridad que se define como la protección de los seres humanos y el entorno que los rodea, además del desarme global de armas de

destrucción masiva.¹⁰ Por lo que se han implementado medidas para regular esta bioseguridad, sobre todo en los laboratorios de microbiología clínica y de salud pública los cuales manejan patógenos peligrosos en respuesta a un acto de bioterrorismo el cual sería una amenaza para la salud y la seguridad pública.¹³

Para el ántrax, hemos visto que existe tratamiento antibiótico e inmunoterapia pasiva con mAb PA anti-ántrax, lo ideal es una terapia combinada^{16,19}; en el caso de la viruela, aunque se considera erradicada desde 1980 hay una preocupación por la reaparición de esta enfermedad por lo que se están desarrollando vacunas más seguras e inmungénicas que induzcan memoria inmunológica de larga duración y también se están llevando a cabo diferentes ensayos de laboratorio²⁴; en cuanto a la ricina, se realiza la administración temprana de terapia de apoyo o las vacunas antes de la exposición y también existen 6 anticuerpos con alta afinidad para la toxina los cuales tienen la capacidad de neutralizarla^{26,27}.

Podemos concluir exponiendo que el uso de armas biológicas es una amenaza creciente para la seguridad nacional e internacional por lo que es necesario contar con los mecanismos que permitan minimizar el impacto de una posible agresión biológica y para ello la clave es contar con los medios y con la preparación que permitan dar una respuesta efectiva en el menor tiempo posible. La repercusión para la salud pública del uso de armas biológicas se intenta mitigar creando laboratorios específicos para poder dar respuesta ante un acto de bioterrorismo²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bueno I. Armas biológicas: situación y desarrollo. Instituto Español de Estudios Estratégicos. Documento de Opinión 83/2012.
2. Ibáñez I. Bioterrorismo: la amenaza latente. Instituto Universitario de Estudios Europeos, universidad San Pablo. 2006.
3. Ministerio de defensa. Detección e identificación de agentes de guerra biológica. Estado del arte y tendencia futura. [Internet]. Diciembre, 2010. <https://publicaciones.defensa.gob.es/media/downloadable/files/links/P/D/PDF544.pdf>
4. Gronval GK. Prevention of the development or use of biological weapons. *Health Security*. 2017; 15(1):36-37.
5. Berger T, Eisenkraft A, Bar-Haim E, Kassirer M. et al. Toxins as biological weapons for terror-characteristics, challenges and medical countermeasures: a mini-review. *Disaster Mil Med*. 2016; 2:7.
6. Jansen HJ, Breeveld FJ, Stijnis C, Grobusch MP. Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(6):488-496.
7. Carus WS. Biological warfare in the 17th century. National Defense University, Washington. 2016; 22(9):1663-1664.
8. Sharma D, Mishra A, Newaskar V, Khasgiwala A. bioterrorism: law enforcement, public health and role of oral and maxillofacial surgeon in emergency preparedness. *J.Maxillofac. Oral Surg*. 2016; 15(2):137-143.
9. Pirazzini M, Tehran D, Zanetti G, Lista F, Binz T, Shone CC, Rossetto O, Montecucco C. The thioredoxin reductase – Thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles. *Toxicon*. 2015; 107(A):32-36.
10. Bielecka A, Mohammadi A. State-of-the-art in biosafety and biosecurity in European countries. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2014; 62:169-178.
11. Craft D, Lee P, Rowlinson MC. Bioterrorism: a Laboratory who does it? *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52(7):2290-2298.
12. Inglesby T, Relman D. How likely is it that biological agents will be used deliberately to cause widespread harm? *EMBO reports*. 2016; 17(2):127-130.
13. Wurtz N, Grobusch MP, Raoult D. Negative impact of laws regarding biosecurity and bioterrorism on real diseases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(6):507-515.
14. Vieira AR, Salzer JS, Traxler RM, Hendricks KA. et al. Enhancing surveillance and diagnostics in anthrax-endemic countries. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23:(Suppl 1): S147–S153.
15. Huang E, Satsh K, William A, Katherine A. et al. Antitoxin treatment of inhalation anthrax: a systematic review. *Health secur*. 2015; 13(6):365-377.
16. Head B, Rubinstein E, Meyers A. Alternative pre-approved and novel therapies for the treatment of anthrax. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16:621.
17. Liu S, Moayeri M y Leppla S. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. *Trends Microbiol* 2014; 22(6):317-325.
18. Braun P, Grass G, Aceti A, Serrecchia L, Affuso A, Marino L, Grimaldi S, Pagano S, Hanczaruk M, Georgi E, Northoff B, Schöler A, Schlöter M, Antwerpen M, Fasanella A. Microevolution of anthrax from a young ancestor (M.A.Y.A) suggests a soil-borne life cycle of *Bacillus anthracis*. *PLoS ONE*. 2015; 10(8):e0135346.
19. Huang B, Xie T, Rotstein D, Fang H, Frucht DM. Passive immunotherapy protects against enteric invasion and lethal sepsis in a murine model of gastrointestinal anthrax. *Toxins (Basel)*, 2015; 7(10):3960-3976.
20. Bradley J, Peacock G, Krug E, Bower W, Cohn AC, Meaney-Delman D, Pavia A. Pediatric anthrax clinical management. *Pediatrics*, 2014; 133(5):e1411-e1436.

21. Olson V and Shchlkunov S. Are we prepared in case of possible smallpox-like disease emergence? *Viruses* 2017; 9:242.
22. Kondas A, Olson V, Li Y, Abel J, Laker M, Rose L, Wilkins K, Turner J, Kline R, Damon IK. Variola virus-specific diagnostic assays: characterization, sensitivity, and specificity. *J Clin Microbiol*, 2015; 53:1406-1410.
23. Weiss RA, Esparza J. The prevention and eradication of smallpox: a commentary on Sloane (1755) "An account of inoculation". *Phil. Trans R. Soc. B.* 2015; 370: 20140378.
24. Albarnaz J, Torres A and Smith G. Modulating vaccinia virus immunomodulators to improve immunological memory. *Viruses.* 2018; 10(3): 101.
25. Wood JP, Richter W, Smiley MA, Rogers JV. Influence of environmental conditions on the attenuation of ricin toxin on surfaces. *PLoS ONE.* 2018; 13(8):1-10.
26. Noy Porat T, Rosenfeld R, Ariel N, Epstein E, Alcalay R, Zvi A, Kronman C, Ordentlich A, Mazor O. Isolation of anti-ricin protective antibodies exhibiting high affinity from immunized non-human primates. *Toxins*, 2016;8(3):64.
27. Pincus SH, Bhaskaran M, Brey RN, Didier PJ, Doyle-Meyers LA, Roy CJ. Clinical and pathological findings associated with aerosol exposure of macaques to ricin toxin. *Toxins*, 2015; 7(6):2121-2133.
28. Gal Yoav, Mazor O, Falach R, Sapoznikov A, Kronman C, Sabo T. Treatments for pulmonary ricin intoxication: current aspects and future prospects. *Toxins*, 2017; 9(10):311.
29. Roffey R, Lantorp K, Tegnell A, Elgh F. Biological weapons and bioterrorism preparedness: importance of public-health awareness and international cooperation. *PlumX Metrics.* 2002;8(8):522-528.