

Anatomía del virus de la influenza A/H1N1-2009

Carlos F. Arias y Susana López

El catarro común es usualmente causado por la infección con diferentes tipos de virus, como rinovirus, adenovirus, coronavirus, y virus de parainfluenza, entre otros. Éstos generalmente infectan las vías respiratorias superiores sin afectar los pulmones. Los síntomas más comunes son congestión nasal, dolor de garganta, a veces dolor de cabeza, y aunque no muy frecuentemente, puede haber un poco de fiebre. Las complicaciones más frecuentes son sinusitis y dolor de oído.

En cambio, la influenza es una enfermedad aguda de vías respiratorias causada por los virus de influenza, los cuales, además de provocar cuadros clínicos típicos de gripe o catarro común, pueden, en algunas ocasiones, infectar las vías respiratorias inferiores, es decir llegar a los pulmones, causando una enfermedad respiratoria severa. La complicación más seria es la neumonía, la cual se puede complicar por una infección bacteriana secundaria. A diferencia del catarro común, en la infección por influenza se presenta fiebre alta (de más de 39 grados Celsius) que dura de tres a cuatro días, fuerte dolor de cabeza y dolores musculares intensos. No hay mucha congestión nasal, pero sí dolor de garganta y tos que puede ser bastante severa, síntomas que se ven acompañados de un estado de fatiga o postración general.



Clasificación

Los virus de influenza se clasifican en tres tipos: A, B, y C. Los de tipo A infectan a una amplia variedad de aves y mamíferos y se dividen en subtipos (a los que nos referiremos más adelante). Durante el siglo pasado, estos virus causaron tres *pandemias*, como se les conoce a las epidemias que se

extienden a más de un continente.

Los virus de influenza B sólo infectan a humanos y, dado que sólo existe un subtipo de ellos, tienen un bajo potencial pandémico, aunque sí pueden provocar enfermedades respiratorias serias. Por su parte, los virus de influenza C infectan a humanos y cerdos, causan enfermedades respiratorias moderadas y han sido poco estudiados.

Cada año se enferman a nivel mundial alrededor de 500 millones de personas por virus de influenza A; de ellas, entre 3 y 5 millones se convierten en casos graves que provocan alrededor de 250 a 500 mil defunciones. Estos casos de influenza, que regularmente ocurren durante los meses fríos de cada año, se conocen como “influenza estacional”.

Desde 1977 circulan cada año en la población humana, además de virus de influenza B, dos subtipos de virus de influenza A, conocidos como H1N1 y H3N2, en referencia a las proteínas presentes en su superficie, como explicaremos adelante. La frecuencia con que se

La influenza es una enfermedad aguda de vías respiratorias causada por los virus de influenza que provocan cuadros clínicos típicos de gripe o catarro común e infectan las vías respiratorias inferiores, causando una enfermedad respiratoria severa



presentan estos tres grupos de virus varía de manera temporal y geográfica.

Debido a su potencial epidémico y pandémico, la atención de las organizaciones internacionales y nacionales para la protección de la salud está puesta en los virus de influenza tipo A. Estos virus tienen dos clases de proteínas en su superficie, que se conocen como H (por *hemagglutinina*) y N (por *neuraminidasa*; Figura 1), que son las principales determinantes de la patogenicidad –capacidad de causar enfermedad– del virus.

En la naturaleza existen 16 subtipos diferentes de la proteína H (H1 a H16) y nueve de la N (N1 a N9). Las aves silvestres acuáticas, como patos y gaviotas, entre otras, son el reservorio natural más importante de estos virus. En este tipo de aves circulan todos los subtipos de proteínas H y N, y se piensa que son la fuente de los virus que son transmitidos a los demás animales, incluyendo las aves de corral.

Muchos de los subtipos de virus de influenza A infectan a las aves de manera asintomática (sin causar la enfermedad) o bien causan síntomas moderados; sin

embargo, hay infecciones con algunos virus (por ejemplo, los subtipos H5 y H7 de alta patogenicidad, ver adelante) que pueden causar enfermedad severa y muerte entre algunas especies de aves silvestres y domésticas, como pollos y pavos. Al igual que en las aves, algunas cepas de influenza infectan a los cerdos de manera asintomática, mientras que otras pueden causar en estos animales síntomas similares a los que se presentan en humanos, como tos, fiebre y secreción nasal.

A diferencia de las aves, los cerdos se infectan, también estacionalmente, sólo con algunos subtipos de influenza.

Variación antigénica

Los virus de influenza sufren constantes variaciones en el tipo de proteínas H y N que presentan, lo cual les resulta útil para escapar a la respuesta inmunitaria de sus huéspedes. (Este fenómeno se conoce como *variación antigénica*; un antígeno es un compuesto capaz de causar una respuesta inmunitaria.)

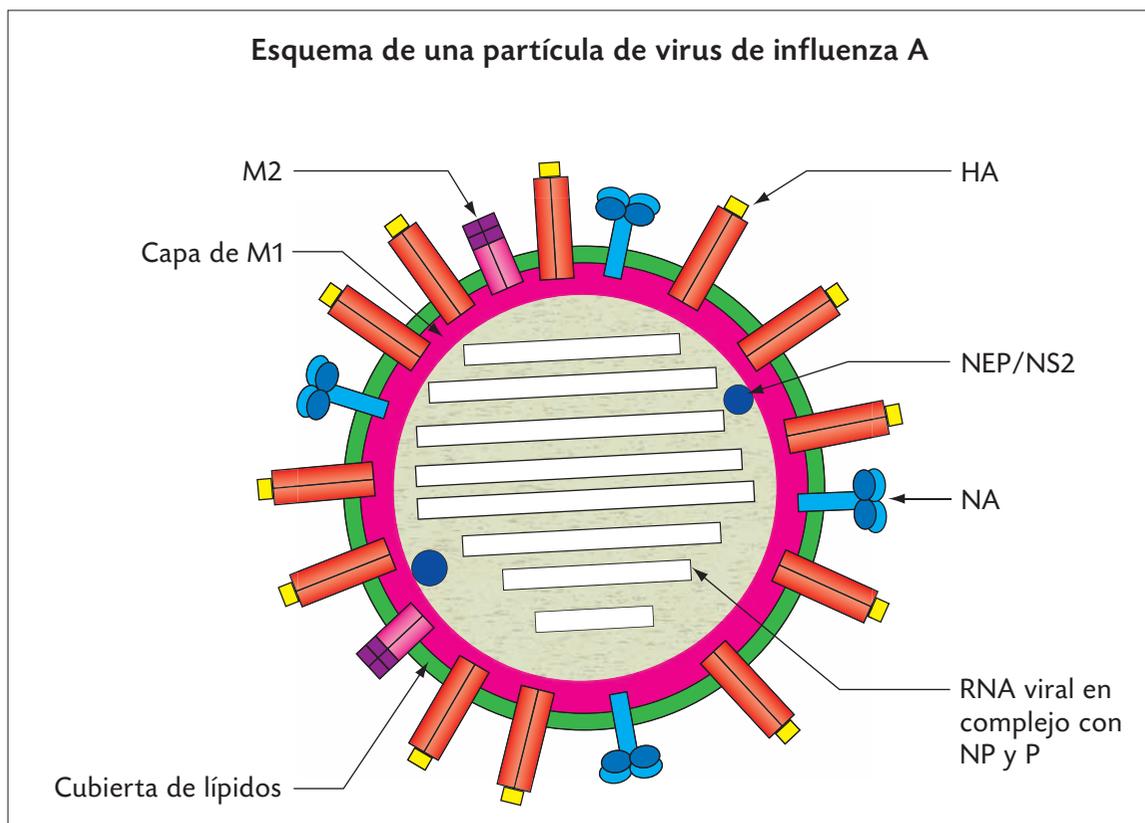


Figura 1. Esquema de una partícula de virus de influenza A.

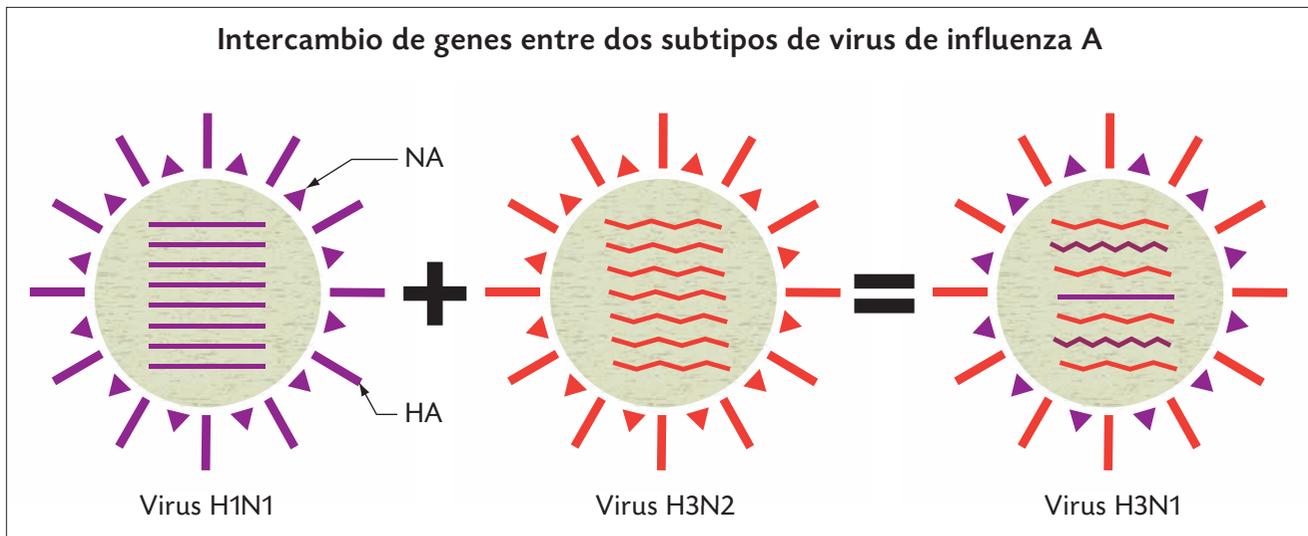


Figura 2. Intercambio de genes entre dos subtipos de virus de influenza A.

A diferencia de otros virus respiratorios, los virus de influenza tienen dos mecanismos diferentes de variación antigénica, lo que les permite infectar a sus huéspedes en más de una ocasión y causarles la enfermedad. Este tipo de variaciones se conocen como *deriva* y *cambio antigénicos*.

La *deriva antigénica* resulta de los cambios en las proteínas causados por mutaciones puntuales (cambios en nucleótidos, o “letras”, individuales) en los genes. Este tipo de mutaciones se generan constantemente y se acumulan en los genes de las proteínas H y N, lo que hace necesario que se cambie la composición de la vacuna estacional que se fabrica cada año.

Por otro lado, el *cambio antigénico* se ve favorecido por la naturaleza segmentada del genoma de estos virus (ver adelante). Esta característica del genoma viral facilita que cuando dos subtipos diferentes de virus infectan a un mismo animal, los genes de ambos virus puedan mezclarse y producirse así nuevos virus con combinaciones de proteínas H y N diferentes a las de los virus originales (ver ejemplo en la Figura 2).

Se piensa que este tipo de intercambio de genes entre virus de diferentes especies animales ocurre principalmente en los cerdos, ya que a diferencia de las aves y los humanos, que generalmente sólo son infectados por virus de influenza A de origen aviar y humano, respectivamente (que son muy específicos), los cerdos sí se pueden infectar con virus de origen aviar, humano

y, por supuesto, porcino (ver más adelante). Así, cuando un cerdo se infecta al mismo tiempo con dos virus de diferentes especies, por ejemplo de patos y humanos, se convierte literalmente en un recipiente de mezclado de genes, en el cual pueden generarse virus nuevos.

Por ejemplo, si un cerdo se infecta con un virus de ave H5N1 y otro de humano H3N2, se pueden generar virus con subtipos H3N1 y H5N2. Si estos virus fueran capaces de infectar a humanos y de transmitirse eficientemente de persona a persona, tendrían un alto potencial de causar una pandemia, ya que la población mundial no tendría inmunidad contra estos subtipos de virus.

Durante el siglo pasado se presentaron cuatro cambios antigénicos en los virus que infectan a la población, tres de los cuales causaron pandemias: en 1918, con la aparición del virus H1N1; en 1957, cuando el virus H1N1 fue reemplazado por el H2N2; y en 1968, cuando el virus H3N2 reemplazó al subtipo H2N2. Finalmente en 1977, cuando reapareció el subtipo H1N1. En este último caso, y a diferencia de las pandemias anteriores, el virus H1N1 no reemplazó al subtipo circulante H3N2, sino que ambos subtipos circulan hasta nuestros días. Las pandemias de 1957 y 1968 fueron el resultado del intercambio de genes entre virus de origen humano y aviar.

Un segundo mecanismo para la aparición de nuevos subtipos de virus que circulan en humanos ocurre

cuando los virus atraviesan ocasionalmente la barrera entre especies, logrando que, por ejemplo, un virus de ave o de cerdo infecte directamente a un humano. Así, las evidencias disponibles sugieren que la pandemia de 1918 fue causada por la introducción de un virus de aves en la población humana. Cuando esto sucede, normalmente se produce una infección severa, ya que las proteínas H y N del virus de ave o cerdo son diferentes a las que tienen los virus de humano, y por lo tanto los individuos no están protegidos inmunológicamente contra estas nuevas cepas. Como se mencionó anteriormente, si estos virus de origen animal que infectaron a un humano adquieren la capacidad de transmitirse eficientemente de persona a persona, entonces son virus que, al igual que los que cambian de subtipo por mezcla de genes de dos virus diferentes, tienen un alto potencial de generar epidemias serias, y aun pandemias.

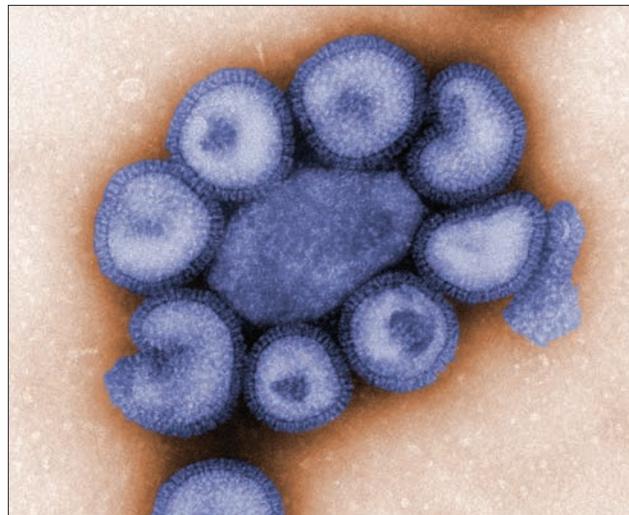
¿Qué sabemos sobre la biología del virus de la influenza?

Estructura

El virus de la influenza pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*. Al microscopio electrónico, estos virus tienen una apariencia variable y un diámetro promedio de 100 nanómetros (millonésimas de milímetro). La partícula viral tiene una envoltura lipídica en la que se encuentran insertadas tres de las proteínas virales; la hemaglutinina, la neuraminidasa y pequeñas cantidades de la proteína M2.

En el interior de la partícula se encuentra la proteína de matriz, que rodea al genoma viral, el cual a su vez está recubierto por un complejo de ácido ribonucleico y proteínas, formado por las proteínas que componen la polimerasa de ARN viral (PB1, PB2 y PA) y la nucleoproteína NP.

El genoma viral está constituido por ocho segmentos de ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla de distintos tamaños, que varían desde 890 nucleótidos (el más pequeño) hasta 2 350 nucleótidos (el mayor). En total el genoma tiene 13 mil 588 nucleótidos y codifica once proteínas virales. Todos los segmentos tienen en sus extremos 5' y 3' regiones no traducidas que



Negativo coloreado de una micrografía por transmisión de electrones (TEM) muestra los detalles ultraestructurales de varias partículas del virus de influenza –un miembro de la familia taxonómica *Orthomyxoviridae*. © Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention.

son conservadas entre todos los segmentos virales, y que contienen las señales de unión para la polimerasa de ARN del virus, así como las señales necesarias para la encapsidación (empaquetamiento) del genoma viral.

Tropismo viral

En humanos, el virus normalmente ingresa al organismo por nariz o boca, e infecta las células que recubren el tracto respiratorio para iniciar la infección; el virus se une a ácidos siálicos presentes en la superficie de las células.

El ácido siálico es una molécula muy abundante en todas las células, y define el tropismo particular de los virus de influenza debido a la especificidad que tienen diferentes cepas de virus por diferentes tipos de enlaces del ácido siálico con el azúcar que los precede en la cadena de carbohidratos. Así, los virus aislados de humanos se unen preferentemente a ácidos siálicos en unión $\alpha 2,6$ con la galactosa precedente, mientras que los virus aviarios se unen preferentemente a ácidos siálicos con unión $\alpha 2,3$.

Las células epiteliales que recubren la tráquea humana tienen principalmente carbohidratos con enlace $\alpha 2,6$, mientras que las células epiteliales del intestino de aves acuáticas (que es donde se replica el virus en estos animales) tienen principalmente el enlace $\alpha 2,3$.

La afinidad por este tipo de ácidos siálicos explica en parte la restricción de huésped de los virus de influenza. Además, es interesante que en las células epiteliales de la tráquea de los cerdos existen ambos tipos de enlaces del ácido siálico, lo que favorece que el cerdo pueda ser naturalmente infectado, además de por virus porcinos, por virus de origen aviar y humano, lo que tiene como consecuencia, como se ha mencionado, que en esta especie animal se puedan generar frecuentemente rearrreglos genéticos que dan lugar a virus de influenza con combinaciones de segmentos genéticos de diferentes orígenes.

Ciclo de replicación

Una vez que el virus se ha unido a su receptor en la célula, éste entra al citoplasma mediante endocitosis. El bajo pH del endosoma provoca un cambio en la con-

formación de la proteína hemaglutinina del virus, lo que favorece la fusión de las membranas celular y viral, y esto permite que la partícula viral ingrese al citoplasma de la célula. El bajo pH dentro del endosoma también favorece la disociación de las ribonucleoproteínas que están asociadas al genoma viral. La proteína M2 funciona como un canal iónico que permite la entrada de protones hacia el interior de la partícula viral, y permite la liberación del genoma del virus, el cual ingresa al núcleo celular e inicia su transcripción y replicación. Los ARN mensajeros virales son traducidos por la maquinaria celular para formar las proteínas correspondientes, y finalmente los nuevos virus se ensamblan en el citoplasma de la célula y sale por gemación a través de la membrana plasmática, la cual ha sido modificada previamente por la inserción de las proteínas virales hemaglutinina, neuraminidasa y M2 (Figura 3).

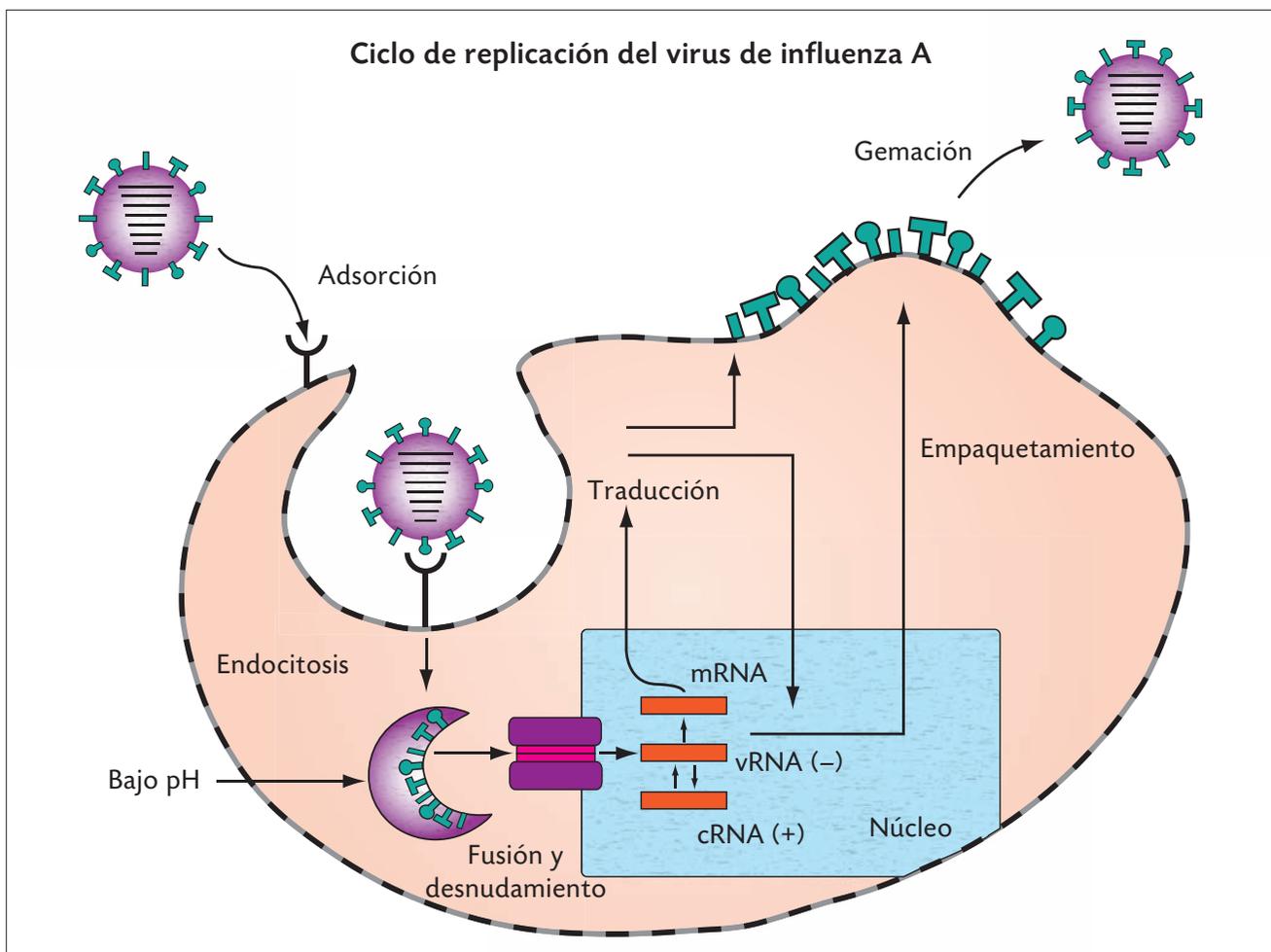


Figura 3. Ciclo de replicación del virus de influenza A.

Determinantes moleculares de patogénesis

Se ha encontrado que, de las once proteínas del virus, seis son importantes en alguno de los aspectos de restricción de huésped –el hecho de que los virus infecten a algunos huéspedes y a otros no– y de la patogenia –capacidad de causar enfermedad– de los virus de influenza. A continuación se mencionan las principales características de estas proteínas.

Hemaglutinina

Como ya se mencionó, esta glicoproteína es una de las proteínas mayoritarias de la partícula viral. Es el principal antígeno de neutralización; es decir, la mayoría de los anticuerpos producidos en personas infectadas van dirigidos contra esta proteína y son capaces de neutralizar la infectividad del virus. La hemaglutinina, como su nombre lo indica, es capaz de aglutinar a los glóbulos rojos o eritrocitos, propiedad que ha sido utilizada para la clasificación de los diferentes serotipos de virus.

La hemaglutinina se sintetiza como una proteína precursora llamada HA0, que es cortada por enzimas en una región específica que contiene un aminoácido básico (lisina o arginina), para producir las proteínas HA1 y HA2, lo que resulta en la activación de la infectividad del virus. Se ha observado que, a diferencia de cepas de baja patogenicidad, las cepas altamente patógenas tienen no sólo un residuo de lisina o arginina, sino varios de estos aminoácidos básicos en el sitio de corte, lo que las hace particularmente susceptibles a ser cortadas y por lo tanto más infecciosas. El corte por enzimas es esencial para la infectividad, ya que expone un péptido hidrofóbico en el extremo amino terminal de la proteína HA2 que es responsable de mediar la fusión de las membranas viral y celular. La hemaglutinina, además, es la principal responsable de la restricción de huésped, ya que como se mencionó anteriormente, es a través de ésta que se reconocen los ácidos siálicos presentes en la superficie de la célula y que funcionan como receptores para el virus.



Durante la contingencia epidemiológica pasada, el uso del cubrebocas se volvió común en toda la Ciudad de México. © wikipedia.org

Neuraminidasa

Esta glicoproteína es una sialidasa –enzima que corta a la molécula de ácido siálico– cuya función es remover los ácidos siálicos de las glicoproteínas virales de los virus recién sintetizados, y los que están presentes en la superficie celular; ello permite la eficiente liberación del virus. Esta proteína también es necesaria para remover los ácidos siálicos de la capa de mucina que recubre a las células epiteliales, lo que le permite al virus llegar a sus células blanco.

La inactivación de la actividad de sialidasa provoca que los virus producidos en una célula se mantengan unidos a la célula infectada y agregados entre sí, lo que inhibe su diseminación a otras células. Esta proteína es el blanco de los antivirales oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir (Relenza), ya que son inhibidores específicos de la actividad de la neuraminidasa.

M2

La proteína M2 es la menos abundante de la cubierta viral. Como mencionamos anteriormente, esta proteína funciona como canal iónico que permite la entrada de protones al interior de la partícula viral, lo que permite la disociación de las nucleoproteínas que se encuentran unidas al genoma viral y la liberación de éste para que sea importado al núcleo e inicie su replicación.

La amantadina y la rimantidina son dos antivirales cuya actividad bloquea selectivamente el canal formado por M2, lo que inhibe la liberación del genoma viral y por tanto su replicación.

PB2

Esta proteína, junto con la PB1 y la PA, forma un complejo que funciona como la polimerasa de ARN viral, la enzima que replica al genoma del virus. Esta proteína se ha asociado con la transmisibilidad del virus a través del aire y también con la restricción de huésped. Se ha observado que cepas que tienen un residuo de ácido glutámico en la posición 627 de esta proteína son menos transmisibles que aquellas que tienen un residuo de lisina en la misma posición. También se ha reportado que los virus que tienen una lisina en la posición 627 crecen mejor en células de mamífero que aquellos que tienen ácido glutámico.



Otra medida preventiva para evitar el contagio de la influenza es lavarse las manos con jabón frecuentemente.

PB1-F2

Esta proteína de 98 aminoácidos es el segundo producto del gen que codifica la polimerasa PB1. Se ha encontrado que esta pequeña proteína se inserta en la membrana de las mitocondrias e induce la muerte celular por apoptosis. También se ha reportado que exagera la respuesta inflamatoria durante la infección viral primaria, y aumenta la frecuencia y severidad de las neumonías bacterianas secundarias, aunque aún se desconoce el mecanismo a través del cual esto sucede.

NS1

Ésta es una proteína no estructural que antagoniza la respuesta de interferón de la célula al impedir la activación de la PKR (proteína cinasa dependiente ARN) y la activación de genes que se activan por la presencia de ARN de doble cadena.

Las proteínas NS1 de diferentes cepas virales pueden variar en su capacidad para contrarrestar el sistema de interferón de la célula y esto resulta en una distinta patogenicidad. Se ha encontrado que cepas altamente patogénicas (como la cepa aviar H5N1), además de conferir resistencia a los efectos antivirales del interferón, inducen una respuesta exacerbada de citocinas proinflamatorias como $TNF\alpha$ e $IFN\beta$. En conjunto, estas observaciones indican que las proteínas NS1 de cepas altamente patogénicas son capaces de causar un desbalance en la producción de citocinas por parte del huésped, lo que complica el cuadro clínico del paciente.

¿Qué sabemos del nuevo virus A/H1N1-2009?

El virus de influenza causante de la reciente epidemia es una mezcla compleja de genes de origen aviar, humano y porcino. En la Figura 4 se muestra el origen de cada uno de los genes de este nuevo virus. Si bien aún no es posible establecer dónde y cuándo se dieron las sucesivas recombinaciones que originaron esta variante del virus de la influenza, es claro que no es producto de una recombinación sencilla, sino que tuvieron que ocurrir varios eventos de recombinación para llegar al virus que se ha llamado A/H1N1-2009.

El precursor inmediato del nuevo virus se detectó en los cerdos de los Estados Unidos desde 1997. Se le llamó "triple rearrreglante" por el origen complejo de sus genes, de origen aviar, porcino y humano. Se sabe que adquirió dos genes, que codifican la neuraminidasa y la proteína M, de un virus de influenza también de origen porcino, pero provenientes de un linaje que circula principalmente en cerdos eurasiáticos. Así que el lugar geográfico en que pudo haber ocurrido el intercambio de genes para generar al virus A/H1N1-2009 no se conoce, aunque los estudios filogenéticos lleva-

dos a cabo hasta ahora sugieren que el intercambio de genes ocurrió en algún momento durante el segundo semestre del 2008.

Transmisión de virus de cerdos a humanos

En los últimos 30 años, se han registrado varios eventos de transmisión directa de virus de influenza de cerdos a humanos, particularmente en los Estados Unidos, donde se han podido detectar por la mejor vigilancia epidemiológica con que cuenta ese país.

Así, en 1976 ocurrió un brote de influenza porcina en Fort Dix, Nueva Jersey, en el cual se registraron más de 200 casos de enfermedad respiratoria severa, con una persona fallecida. En 1988 se hospitalizó con neumonía una mujer en Wisconsin después de haber sido infectada con una cepa de influenza porcina, y falleció ocho días después. Entre diciembre del 2005 y febrero de 2009 se reportaron 12 casos de infecciones humanas con virus de influenza de cerdo en diez estados de los Estados Unidos. En todos estos casos, sin embargo, la

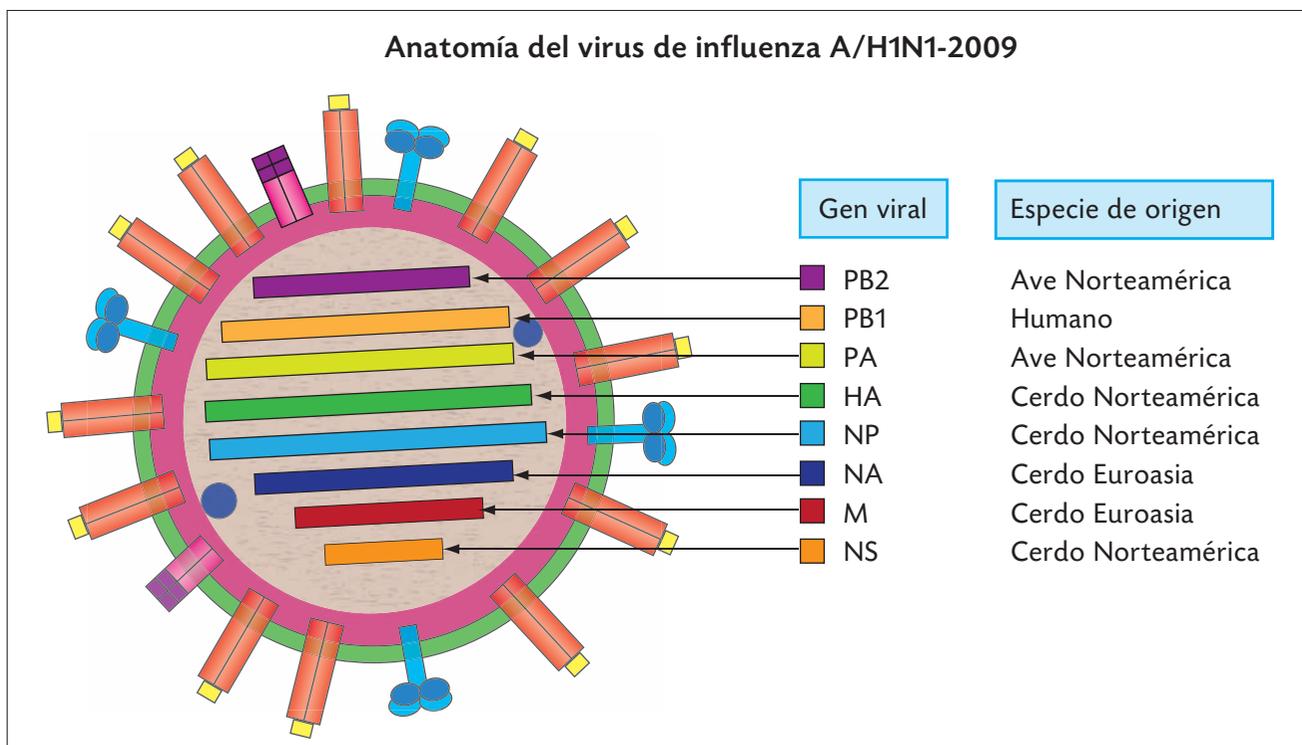
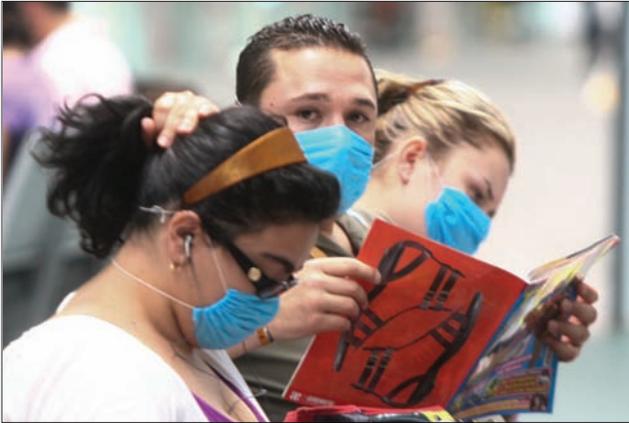


Figura 4. Anatomía del virus de influenza A/H1N1-2009.



La sociedad mexicana mostró un nivel de consciencia que no se había visto en muchos años. © izucar.com.mx

transmisión de humano a humano de los virus de origen porcino fue muy limitada o no ocurrió.

A diferencia de todos los casos anteriores, el virus A/H1N1-2009 se ha establecido en la población humana: se ha reportado, hasta el 9 de junio de 2009, la infección de más de 25 mil personas en 73 países diferentes. La secuenciación del genoma de varias decenas de cepas virus A/H1N1-2009 que han sido aisladas en varias partes del mundo ha permitido hacer un análisis detallado de los marcadores de patogenicidad conocidos en los virus de influenza A.

En relación con la región de procesamiento proteolítico (corte por enzimas) de la hemaglutinina de estos virus, ésta no es la característica de la cepa de alta patogenicidad, por lo que se espera que la activación de la infectividad de este virus sea muy similar a la de un virus estacional.

Por su parte la neuraminidasa del virus A/H1N1-2009, cuyo gen es de origen porcino (euroasiático), no presenta los cambios de aminoácidos que se han asociado con la resistencia a los antivirales que inhiben su actividad, y se ha comprobado experimentalmente que estos virus son sensibles al tratamiento con Tamiflu y Relenza. En cambio la proteína M2 de este virus, que funciona como canal iónico, tiene cambios que le confieren la resistencia a la rimantidina y la amantadina, por lo que estas drogas antivirales no son de utilidad para prevenir la infección.

Es interesante la observación de que otros dos de los marcadores de virulencia que habían sido previa-

mente caracterizados, la proteína PB1-F2 y la proteína NS1, parecen no producirse de manera completa en células infectadas con el virus A/H1N1 2009. La proteína PB1-F2 tiene un codón de término en el aminoácido número 12, y en la proteína NS1 existe un codón de término que causa la pérdida de un fragmento de la proteína llamado dominio PDZ, importante en la transducción de señales que lleva a la sobreproducción de citocinas.

En resumen, hasta ahora el análisis de la secuencia de los genes de las cepas A/H1N1-2009 ha revelado que varios de los marcadores que han sido identificados como responsables de la alta patogenicidad de cepas como las de 1918 o la H5N1 no están presentes en las cepas responsables de la presente epidemia. Esto sugiere que existen determinantes moleculares de virulencia que todavía no han sido identificados.

¿Qué esperar para la temporada invernal 2009-2010?

1. La experiencia de las pandemias anteriores nos han enseñado que las segundas oleadas pueden ser peores que las primeras, causando más muertes debido a una mayor adaptación del virus a crecer eficientemente en humanos, y a la posible adquisición de una mayor virulencia por mutaciones generadas durante su replicación en humanos.

Afortunadamente, ahora contamos con antivirales y antibióticos (para tratar las infecciones bacterianas secundarias), y la inmunidad de la población mundial no es la misma ahora (en el 2009) que en 1918, ya que aunque el virus H1N1 estacional sea antigénicamente diferente del A/H1N1-2009, hemos estado expuestos a diferentes variantes del virus estacional a lo largo de los últimos 30 años, lo cual puede haber generado un cierto grado de protección cruzada.

Por otra parte, aunque no es sencillo, existe la posibilidad de que esté disponible una vacuna contra esta cepa antes de que llegue la segunda oleada.

2. El virus, aunque se está distribuyendo rápidamente alrededor del mundo, parece ser de baja virulencia, aunque en México ha mostrado índices de mortalidad sustancialmente más altos que en los demás países (1.9 por ciento contra 0.14 por ciento). Sin embargo,

la mayoría de la gente no tiene inmunidad contra este virus, y mientras continúe su diseminación es de esperarse que haya más casos, más hospitalizaciones y más muertes.

3. Es posible que la incidencia de brotes disminuya notablemente, ya que el virus de influenza se inactiva con el calor y la humedad. En el hemisferio norte la transmisión del virus de influenza se detiene a finales de abril, aunque en años pandémicos, como en 1957, pueden ocurrir brotes esporádicos durante el verano.

Es de esperarse que el virus reaparezca en el hemisferio norte el próximo otoño, con posibilidad de que se presente en una versión más patogénica. Además, es muy probable que el virus continúe circulando en los siguientes años en humanos, en todo el mundo.

Algunas preguntas por responder

1. ¿Por qué el índice de mortalidad en México es muy superior al de otros países?
2. ¿Es la cepa de virus A/H1N1-2009 que circula en México una variante más patogénica que la que está circulando en el resto del mundo?
3. ¿Hay otros virus circulando en nuestro país, sean de influenza estacional o diferentes a éstos, que puedan estar contribuyendo a la alta mortalidad observada?
4. ¿Se puede transmitir el virus A/H1N1-2009 de humanos a cerdos y de cerdos a humanos?
5. ¿Se pueden generar virus más virulentos por intercambio de genes entre el virus A/H1N1-2009 y los virus estacionales H1N1 y H3N2 junto con los cuales seguramente circulará el próximo otoño-invierno?

Aunque muchas de estas preguntas no pueden ser contestadas por el momento, una manera de estar preparados es llevar a cabo una vigilancia epidemiológica estrecha de las cepas que circulan tanto en humanos como en cerdos y de su resistencia a los antivirales disponibles.

Bibliografía

- Van Hoeven, N. y colaboradores (2009), "Human HA and polymerase subunit PB2 proteins confer transmission of an avian influenza virus through the air", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106:3366-71.
- Bouvier, N. M. y P. Palese (2008), "The biology of influenza viruses", *Vaccine*, 12:26.
- Garten, R. J., y colaboradores (2009), "Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans", *Science*, mayo 22.
- McAuley, J. L., F. Hornung, K. L. Boyd, A. M. Smith, R. McKeon, J. Bennink, J. W. Yewdell y J. A. McCullers (2007), "Expression of the 1918 influenza A virus PB1-F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia", *Cell Host Microbe*, 2:240-9.
- García-Sastre, A. (2009), "Antiviral response in pandemic influenza viruses", *Emerg. Infect. Dis.*, 12:44-7.
- Vincent, A. L., S. L. Swenson, K. M. Lager, P. C. Gauger, C. Loiacono, Y. Zhang (2009), "Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a country fair in the United States", *Veterinary microbiology* (en prensa, doi 10.1016/j.vetmic.2009.01.003).

Carlos F. Arias y **Susana López** comparten la dirección de un grupo de investigación desde 1985. Ambos son investigadores titulares del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Obtuvieron su doctorado en la UNAM, en el área de virología molecular, y realizaron un posdoctorado en el Instituto Tecnológico de California. Tienen experiencia en el estudio de la biología molecular de virus y en genómica de la interacción virus-célula huésped, principalmente en virus gastrointestinales y, más recientemente, Arias se ha involucrado en el diagnóstico de virus respiratorios. Arias fue investigador internacional del Instituto Médico Howard Hughes durante 15 años, y López lo es actualmente desde 2000. Ambos son miembros del comité editorial del *Journal of virology* y Arias lo es también de *Virology*. En 1993 obtuvieron el Premio de la Academia Mexicana de Ciencias en el Área de Ciencias Naturales. En el 2001 recibieron el Premio Carlos J. Finlay en Microbiología, otorgado por la UNESCO, y en 2008 les fue concedido el Premio TWAS en Biología. Ambos son miembros del Sistema Nacional de Investigadores. Arias es director del Instituto de Biotecnología de la UNAM desde 2005.

arias@ibt.unam.mx

susana@ibt.unam.mx