

Influenza A-H1N1

La increíble adaptabilidad de los virus

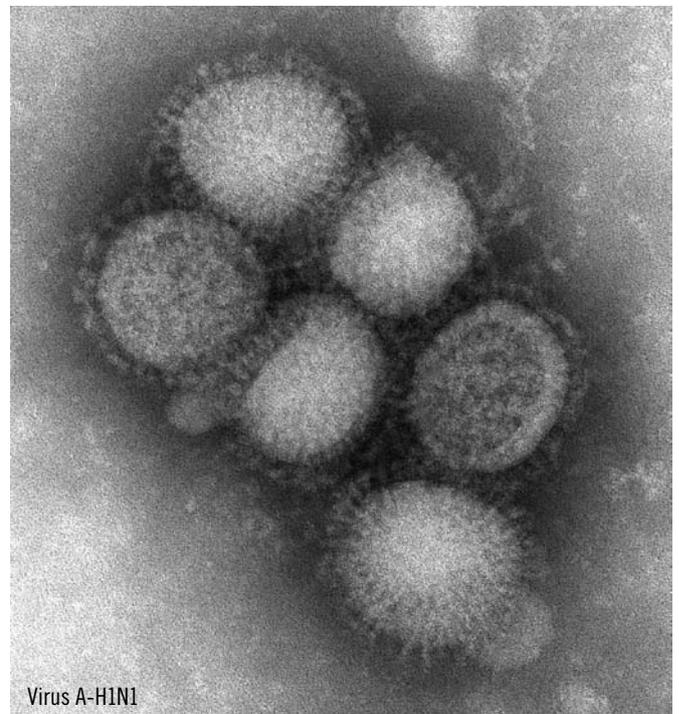
Los recientes casos de influenza en varios países llevan a reflexionar sobre la importante capacidad de adaptación y recombinación de los virus. Algunos conceptos clave ayudan a entender un poco más esta nueva epidemia mundial.

Los eventos acontecidos durante las últimas semanas a raíz de la llamada influenza porcina, recientemente denominada influenza A-H1N1 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), muestran las increíbles posibilidades de adaptación de los agentes virales. Todavía no tenemos la información exacta para hacer un análisis sobre cómo surgió este nuevo virus, pero todo indicaría que es un triple recombinante, algo que quizás hasta nos costaría reproducir como virólogos en el laboratorio. Interesantemente, recombinantes triples han sido descritos en cerdos en el pasado pero ninguno llegó a las características del virus actual.

Los virus de influenza pertenecen a la familia *ortomixoviridae* y tienen la particularidad de poseer un genoma segmentado, o sea, el genoma no es una sola molécula sino que son ocho fragmentos los que lo conforman. Esto significa que si existe una infección conjunta entre virus diferentes estos fragmentos pueden intercambiarse con mucha mayor facilidad y rapidez que en otros virus, en un fenómeno llamado *reassortment*. Estos cambios son más relevantes dentro de dos glicoproteínas que recubren el virus, la hemaglutinina (HA) y la neuroaminidasa (NA), ya que ellas son las que estimulan la respuesta inmune del huésped. Existen 16 sub tipos diferentes de HA y 9 de NA, pudiendo haber múltiples combinaciones de las mismas. Los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 son los que se hallan en infecciones humanas, mientras que en aves se han identificado virus con todos los subtipos.

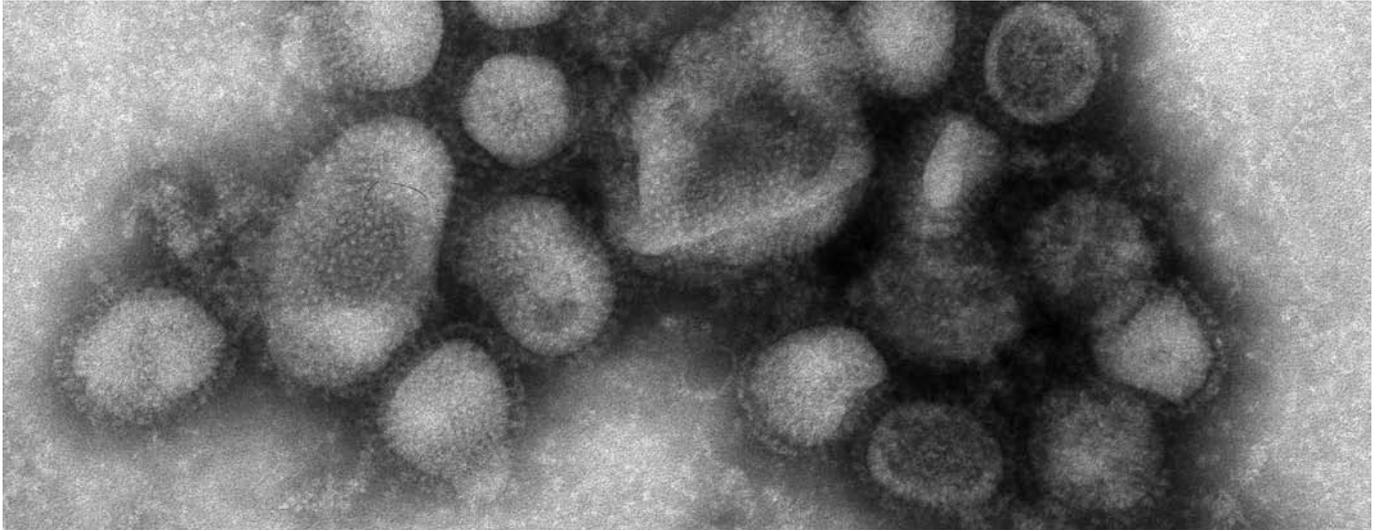
Estas glicoproteínas varían de año a año, con cambios más sutiles y pequeños que surgen de la adaptabilidad del virus a la respuesta inmune del huésped. Estos pequeños cambios, que determinan que cada año la vacuna de influenza humana deba ser reformulada, conforman lo que se denomina *drift antigénico* para diferenciarlo del que ocurre con el intercambio de fragmentos completos llamado *shift antigénico*. A esta última categoría pertenece

Los virus de influenza pertenecen a la familia *ortomixoviridae* y tienen la particularidad de poseer un genoma segmentado en ocho fragmentos. Esto significa que si existe una infección conjunta entre virus diferentes estos fragmentos pueden intercambiarse con mucha mayor facilidad y rapidez que en otros virus, en un fenómeno llamado *reassortment*.



este nuevo virus al que además, por haber surgido por esos mecanismos, también le pertenece el título de recombinante o más precisamente reassortante. Sin embargo, este virus es además un triple recombinante, con genes de origen humano, aviar y porcino. Esto ha ocurrido muy probablemente por la infección simultánea de un cerdo con cepas aviares y humanas, ya que esta especie es susceptible a ambas.

Hoy sabemos algunas cosas interesantes y sorprendentes sobre este virus, tal como mencionó recientemente el Dr. Rubén Donis, egresado de nuestra Facultad, hoy a cargo de la sección de Virología Molecular



y Vacunas del CDC. El Dr. Donis afirmó que este virus tiene sus antepasados en virus de influenza porcina ya existentes en EEUU desde el año 1998. Asimismo, confirmó que esencialmente es un virus de influenza porcina ya que los componentes aviares y humanos que posee han incorporado cambios específicos de influenza porcina. Estas novedades sugerirían que, si bien es un reasortante originado en el pasado, el H1N1 responsable de los casos actuales ha incluido cambios sutiles que le permitieron saltar del cerdo al humano.

Los cambios drásticos que ocurren por *shift antigénico* llevan a que la población, en forma repentina, se enfrente a un virus contra el cual no tiene anticuerpos. Por ejemplo, los casos de influenza aviar en humanos en Asia fueron producidos por un virus H5 contra el cual la población humana no poseía anticuerpos. Si a esto le sumamos un poco de tardanza en la atención de los individuos afectados, quienes probablemente padecían cuadros respiratorios comunes a otras enfermedades, podremos entender mejor el porqué de lo acontecido.

Gracias a las nuevas tecnologías, podemos acceder a las secuencias genómicas de estos virus en sitios de internet, por ejemplo en NCBI: www.ncbi.nlm.nih.gov/. En este sitio, las secuencias de los distintos virus identificados alrededor del planeta son depositados para que los investigadores utilicen la información para analizarlos. Indudablemente, estamos viviendo un momento fantástico en el mundo de la virología ya que día a día se pueden conocer las diferencias genómicas entre, por ejemplo, un virus de Méjico y uno de Australia. De allí se pueden elaborar cuadros de homología y filogenia, lo que llamamos epidemiología molecular. Con ella se puede rastrear en el tiempo quién fue el antecesor de quien y determinar cómo circularon y se distribuyeron los virus. O podemos analizar con profundidad las secuencias de la HA para determinar si cambios en ese gen pueden haber ampliado el rango de huésped de dicho virus. La HA es el gen respon-

Este virus es además un triple recombinante, con genes de origen humano, aviar y porcino. Esto ha ocurrido muy probablemente por la infección simultánea de un cerdo con cepas aviares y humanas, ya que esta especie es susceptible a ambas.

sable del reconocimiento del receptor celular. Utilizando estas herramientas informáticas, los investigadores han observado que este nuevo H1N1 posee una HA con importantes cambios con respecto a subtipos N1H1 que han circulado previamente en la población humana. La NA también muestra importantes cambios, por lo cual podríamos considerar una buena noticia que antivirales del tipo inhibidores de

la NA, como el Oseltamivir y Zanamivir sean efectivos contra este nuevo virus. Otra buena noticia es que este virus, contrariamente a lo que parece, no ha sido muy exitoso expandiéndose entre individuos. Si analizamos la cantidad de personas que han sido expuestas a este agente, veríamos que en realidad sólo es una ínfima cantidad de afectados, mucho menor que la que hay anualmente con los nuevos tipos circulantes de influenza humana.

Requerirá de un tiempo poder analizar toda esta nueva información para determinar el verdadero potencial patogénico de este virus. Sin embargo, lo que se ha visto hasta el momento es suficiente para sorprender una vez más con la increíble adaptabilidad de los virus. •

Fuentes:

- » <http://www.cdc.gov/>
- » <http://espanol.pandemicflu.gov/>
- » <http://www.who.int/>
- » William R. Gallahe, *Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009*, *Virology Journal*, 6:51.
- » Amy L. Vincent, Sabrina L. Swenson, Kelly M. Lager a, Phillip C. Gauger, Christina Loiacono, -- Yan Zhang, *Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States*. *Vet Microbiol.* 2009, May 28;137 (1-2):51-9. Epub 2009 Jan 6.

