

Características estructurales y funcionales de la Nueva Influenza A H1N1

Structural and functional characteristics of New Influenza A H1N1

Batallanos Aguirre Ángel Julio*

*Estudiante de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

RESUMEN

La influenza A H1N1 es el resultado de recombinación de los genes de la Influenza porcina tanto del linaje Norteamericano como del linaje Eurasiático, los genes de la influenza Aviar de linaje Norteamericano y la Influenza Estacional. Contiene en su estructura a dos estructuras la hemaglutinina (HA) que posee una gran variabilidad génica y la neuraminidasa (NA) que posee 4 sitios activos para la función enzimática de la Sialidasa. El virus de la Influenza tiene 8 segmentos de RNA que codifican 11 proteínas que cumplen funciones de replicación e infección viral. Los cambios observados en la hemaglutinina del nuevo virus están concentrados en los 5 sitios antigénicos (A-E) responsables de inducir anticuerpos neutralizantes; además el sitio C exhibe la sustitución aminoacídica Asp277Asn (ácido aspártico-3fasparagina en la posición 277 de la hemaglutinina) que "introduce" un nuevo sitio de glicosilación que podría enmascarar dicho determinante antigénico

Palabras Clave: Influenza, A H1N1, Estructura.

ABSTRACT

The influenza A H1N1 is the result of recombination of the genes of the Influenza swinish point of the North American lineage as of the lineage Eurasiatic, the genes of the influenza Aviar of North American lineage and the Seasonal Influenza. It contains in their structure two structures the hemagglutinin (HA) possesses a great variability genetics and the neuraminidase (NA) that possesses 4 active places for the enzymatic function of the Sialidase. The virus of the Influenza has 8 segments of RNA that code 11 proteins that complete replicación functions and viral infection. The changes observed in the hemagglutinin of the new virus are concentrated in the 5 places antigénics (A-E) responsible for inducing antibodies neutralizantes; also the place C exhibits the substitution aminoacídica Asp277Asn (acid aspártico-3fasparagina in the position 277 of the hemagglutinin) that introduces a new glicosilación place that could mask statement decisive antigénic.

Key Words - Influenza, A H1N1, Structure.

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo el hombre a buscado la causa de la Influenza atribuyéndola al tiempo o al cosmos hecho que le da el nombre Influenza viene del Latín *Influentia* puesto que indicaban que las epidemias se debían a "Influencias Astrales". La palabra Virus significa veneno y se caracteriza por el parasitismo genético indispensable para su replicación, el grado de infectividad y la antigenicidad que posee. El virus de la Influenza pertenece a la familia Orthomyxoviridae (Ortho = Verdadero; Myxo = Mucus) haciendo referencia a la afinidad de este agente para unirse a dicha sustancia.⁽¹⁾ Es importante Señalar que los virus Influenza A producen enfermedad en humanos, porcinos, equinos, aves y mamíferos marinos como focas y ballenas. Los virus Influenza B e Influenza C producen enfermedad sólo en el hombre. Los virus Influenza tipo A y tipo B poseen un genoma fragmentado en 8 segmentos, mientras que el tipo C exhibe 7⁽⁵⁾.

INFLUENZA A H1N1

El Virus Orthomyxoviridae agente patogénico de

la Influenza de Acido Ribonucleico (RNA) de cadena sencilla constituida por 8 fragmentos en sentido negativo, tiene la característica de poseer una hélice interna de RNA que tiene aproximadamente 9nm de diámetro, de alta tasa de cambio Antigénico y una transcripción del RNA que se lleva a cabo en el núcleo de las células huésped tiene dos estructuras antigénicas la Hemaglutinina (HA) y la Neuraminidasa (NA) ⁽²⁾. **(Figura 1 y 2)**.

La morfología del virus esta esquematizada a continuación la primera figura muestra los componentes estructurales y la segunda imagen muestra un segmento de Ribonucleoproteína y sus componentes específicos ^(4,14).

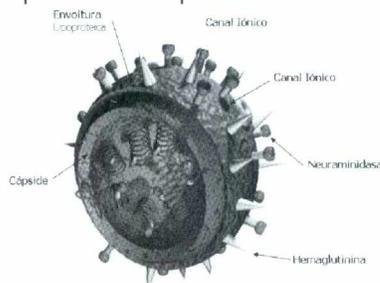


Figura. 1 Esquema que Representa el Virus de la *Influenza* y sus principales componentes.

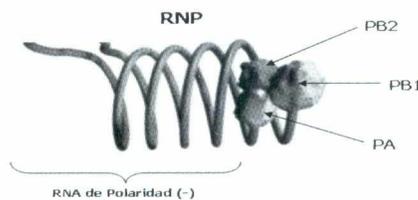


Figura. 2 Esquema que representa la Ribonucleoproteína RNP y sus componentes: Polimerasa básica 1 PB1, Polimerasa Básica 2 PB2 y Polimerasa ácida PA.

Subtipos de Diferenciación de la Influenza

Hemaglutinina: Presenta una gran variabilidad lo que es causante de la evolución continua de nuevas cepas, de epidemias y pandemias subsecuentes de la Influenza. La palabra hemaglutinina proviene de la capacidad de esta proteína en aglutinar eritrocitos bajo ciertas condiciones **(Figura 3)**.

La secuencia completa de los aminoácidos de HA se puede calcular a partir de la secuencia del Gen HA, y su estructura tridimensional se reveló con el uso de Cristalografía de Rayos X **(Figura 2)**. La secuencia de HA contiene 556 aminoácidos, una secuencia corta de señal en la terminal amino que introduce el polipéptido en el retículo endoplásmico. La proteína HA se fragmenta en dos subunidades, la HA1 y la HA2 que se unen

por un puente disulfuro. Un tramo hidrófobo cerca de la terminal carboxilo de la HA2 fija la molécula a la membrana mediante una pequeña cola hidrófila que se extiende hacia el interior del citoplasma. ^(2,3).



Figura 3. Esquema que representa la Hemaglutinina presenta los diferentes dominios y los sitios de acción proteolítica. HA 1 (Hemaglutinina 1) HA 2 (Hemaglutinina 2), S – S (puente disulfuro)

Neuraminidasa: Es una glucoproteína que se encuentra en la superficie de la partícula viral y es importante para determinar el subtipo de los virus de la Influenza emergentes.

Esta partícula viral es un tetrámero compuesto de cuatro monómeros idénticos. Un delgado tallo remata en un extremo con una cabeza en forma de caja, sobre la parte superior de cada cabeza existe un sitio catalítico para la NA, de modo que cada espiga de NA contiene 4 sitios activos. **(Figura 4)**

Cumple su función al final de la replicación viral, es una enzima sialidasa que retira el ácido siálico de los gluconjugados, facilitando la liberación de la partícula viral de la superficie de las células infectadas en el proceso de gemación y también evitando la autoagregación de viriones al retirar los residuos de ácido siálico de las glucoproteínas virales ^(2,3).



Figura 4. Esquema que representa la Neuraminidasa presenta el dominio hidrófobo y la secuencia conservada.

Clasificación de los Segmentos Genómicos

Los fragmentos genómicos del virus codifican 1 proteína viral, mientras otros codifican 2. Hasta el momento se han descubierto 11 proteínas codificadas de 8 segmentos del Acido Ribonucleico Viral, de los cuales los segmentos 2, 7 y 9 codifican dos tipos de proteínas que coadyuvan en la replicación y establecimiento del virus. ⁽⁷⁾ **(Cuadro 1)**.

El Virus de la Influenza A H1N1 que inicialmente fue detectado en México y luego en EE.UU. es la resultante de la reasociación de fragmentos de ARN de virus Influenza de origen porcino, aviar y humano. ⁽⁵⁾

En tanto el origen porcino de 5 de dichos fragmentos es diverso: 3 de ellos están

Cuadro 1. Relación entre los segmentos del genoma a ARN viral y las proteínas codificadas por Influenza tipo A.

Segmento de ARN	Proteínas codificadas	Funciones de importancia asociadas a las proteínas virales
1	• PB2 (polimerasa básica 2)	Polimeriza el ARN viral complementario (+)
2	• PB1 (polimerasa básica 1)	Polimeriza el ARN viral complementario (con polaridad+)
	• PB1-F2 (proteína codificada en el 2 ^{do} marco de lectura de este segmento del ARN viral)	Promueve la muerte de células del sistema inmune (macrófagos alveolares tipo II; células dendríticas) mediante apoptosis mediada por las mitocondrias; regula a PB1. Péptido truncado inactivo en las cepas del nuevo virus emergente A(H1N1)
3	• PA (polimerasa ácida)	Polimeriza el ARN viral (-)
4	• HA (hemaglutinina)	Promueve la adsorción viral a receptores celulares de ácido siálico, por lo que determina el rango de especie
5	• NP (nucleoproteína)	Protege el material genético viral en la célula. Transporta el ARN viral al núcleo
6	• NA (neuraminidasa)	Libera las partículas virales de sustancias mucoides y permite el egreso viral de la célula, por lo que está implicada en la transmisibilidad viral
7	• M1 (proteína de matriz 1)	Promueve la interacción entre la nucleocápside y la envoltura viral
	• M2 (proteína de matriz 2)	Actúa como canal iónico de membrana permitiendo la acidificación viral necesaria para proseguir la infección intracelular.
8	• NS1 (proteína no estructural 1)	Inhibe la actividad antiviral inducida por el sistema Interferón, al impedir el reconocimiento celular del ARN viral por el "sensor" celular RIG-1 (limitando la inducción de aquél), y al bloquear la actividad de las proteínas celulares PKR y CPSF30. Regula la transcripción / replicación viral.
	• NS2 / NEP (proteína no estructural 2 / proteína de exportación nuclear)	Se asocia al transporte de nucleocápsides hacia la membrana citoplasmática (junto a M1). En las cepas del nuevo virus emergente A(H1N1) se sintetiza como péptido truncado inactivo en su interacción con otras proteínas

emparentados con el linaje Norteamericano y otros 2 con el Eurasiático (**Figura 5**). No se conocen antecedentes de que este nuevo virus haya circulado alguna vez en humanos o animales. Se ha establecido que el virus ha penetrado en la población humana varios meses antes de la detección del brote en México. (5)

Las combinaciones observadas entre el año 2005 e inicios del año 2009 presentaban una asociación de genes de la influenza porcina de linaje Norteamericano, genes de Influenza Aviar de linaje Norteamericano, y genes de la influenza estacional. En contra posición tenemos a la nueva Influenza A H1N1/2009 presentado en el actual brote las cepas ya mencionadas y la recombinación con genes de la Influenza porcina de linaje Eurasiático que reemplaza a los genes de Neuraminidasa y de Matriz en casos reportados anteriormente (6). (**Figura 6**).

La secuencia de aminoácidos de la hemaglutinina (H1) de Influenza A(H1N1) de origen porcino difiere sustancialmente de la correspondiente a cepas de Influenza estacional circulantes en 2008 (también de la "familia" H1) y consiguientemente, también diferente de la hemaglutinina H1 incorporada a la actual vacuna en uso para humanos. A modo de ejemplo, estimaciones

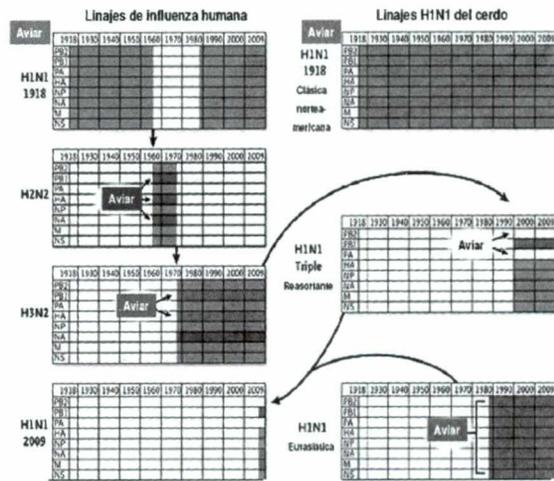


Figura 5.- Historia Genética del Nuevo Virus de la Influenza AH1N1/2009. En cada cuadro los segmentos genómicos se muestran a la izquierda, y las fechas desde 1918 hasta 2009 en la parte superior. Los colores representan el origen aviar y la historia de cada segmento genómico en cada linaje viral. Las reasociaciones genómicas que dieron origen a las cepas H2N2 y H3N2 de influenza A se muestran a lado izquierdo del diagrama, junto con las cepas humanas H1N1 o sus descendientes. Las cepas virales porcinas de influenza A (H1N1) se muestran en el lado derecho del diagrama. Fuente: Zimmer SM, Burke DS. Historical Perspective -Emergence of Influenza A(H1N1) Viruses. N Engl J Med 2009, Jun 29.

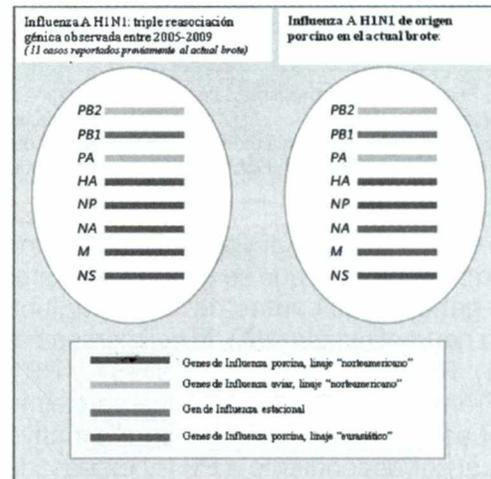


Figura 6. Virus Influenza A(H1N1) de origen porcino causante del actual brote. Composición genética. Imagen adaptada de la publicada en la revista *The New England Journal of Medicine*. May 7, 2009 (10.1056/NEJMoa0903810). **PB2**: polimerasa básica 2, **PB1**: polimerasa básica 1; **PA**: polimerasa ácida; **HA**: hemaglutinina; **NP**: nucleoproteína; **NA**: neuraminidasa; **M**: matriz; **NS**: proteína no estructural. Obsérvese la reasociación de genes provenientes de virus Influenza porcino (dos linajes diferentes), aviar y humano.

preliminares documentaron un 27,2% de cambios al compararse la cepa emergente A/California/08/2009 (H1N1) con la cepa estacional A/USA/WRAMC-1154048/2008 (H1N1). En modo análogo, la secuencia aminoacídica de la neuraminidasa exhibe un 18,2% de sustituciones con respecto a la de cepas circulantes en 2008. Estos cambios tan

importantes se encuadran entre los denominados cambios “mayores”, aun cuando el virus sigue perteneciendo al subtipo H1N1 de virus. Los cambios observados en la hemaglutinina del nuevo virus están concentrados en los 5 sitios antigénicos (A-E) responsables de inducir anticuerpos neutralizantes; además el sitio C exhibe la sustitución aminoacídica Asp277Asn (ácido aspártico → asparagina en la posición 27 de la hemaglutinina) que “introduce” un nuevo sitio de glicosilación que podría enmascarar dicho determinante antigénico.⁽¹⁴⁾ (Figura 7).

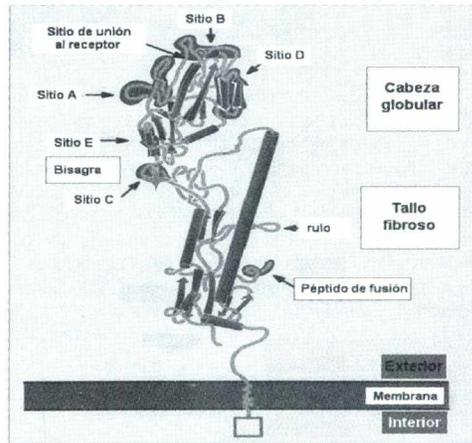


Figura 7. Esquema de un monómero de Hemaglutinina insertado en una membrana exhibiendo los sitios antigénicos A – E. la estrella pintada de rojo indica el nuevo sitio de glicosilación dentro del sitio antigénico C debido a la sustitución de Asn - Asp en la posición 277.

La virulencia asociada al virus Influenza tiene un origen multigénico, ya que se asocia a la expresión de los genes codificantes de la hemaglutinina (HA), la neuraminidasa (NA), la polimerasa básica 1 (PB1), PB2, y de las proteínas NS1 y PB1-F2 (PB1 Frame2, codificada en forma parcialmente yuxtapuesta aunque en un marco alternativo de lectura al correspondiente a PB1 y expresada en una significativa proporción de cepas del tipo A). Como se indicó precedentemente, en el genoma de las primeras cepas analizadas del nuevo virus emergente, PB1-F2 exhibe una mutación genómica que tornaría funcionalmente inactivo al péptido derivado ya que no abarca el dominio de localización mitocondrial, responsable de su función pro-apoptótica.^(13,15)

La transmisibilidad del virus Influenza reconoce también un origen multigénico, estando asociada a la hemaglutinina, la neuraminidasa, PB1 y PB2. La presencia del aminoácido ácido glutámico en la posición 627 de PB2 en las cepas inicialmente caracterizadas en 2009 de Influenza A(H1N1) de origen porcino (en lugar de lisina, un marcador de alta transmisibilidad inter-humana

en otras cepas de Influenza humana).⁽¹⁶⁾

La gran variabilidad de las partículas virales le dan una característica pleomorfica pudiendo así adoptar diversas formas. (Figura 8)

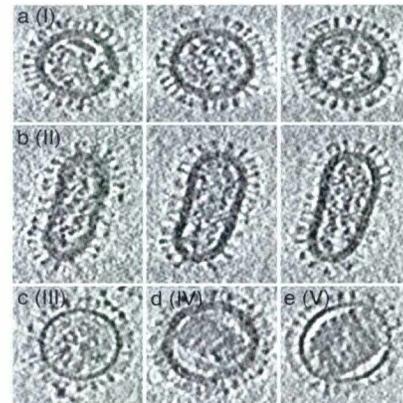


Figura 8. Pleomorfismo de las partículas del Virus de la Influenza, la barra horizontal negra indica 50 nm. Fuente: Harris A. et al. PNAS 2006, 13: 19123-7.

La actividad de la NA es crítica para la liberación de las partículas virales que quedan adheridas a la membrana citoplasmática, lo que permite la diseminación viral al producirse la ruptura de la membrana. Por su capacidad de unión a y secuestro del ARN bicatenario viral (durante la replicación genómica) afecta la capacidad de los receptores celulares de la respuesta inmune innata (como el sensor RIG-1: Retinoic acid Inducible Gene) que promueven el disparo de la síntesis de interferón. Asimismo, NS1 se une a RIG-1, inhibiendo su actividad directamente. También NS1 inhibe CPSF30 (Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor) un factor que participa en el procesamiento de pre-mensajeros celulares, incluido el del interferón (IFN)⁽¹⁵⁾. A su vez, NS1 inhibe en múltiples sitios la vía de señalización de esta citoquina (IFN-• e IFN-•), así como algunas de las proteínas inducidas por ella, lo que favorece la replicación viral. Además, específicamente interactúa con proteínas tales como la PKR (proteína quinasa dependiente de ARN) que promueve la apoptosis, la proteína ARNsaL (que degrada el ARN viral) y la oligoadenilato sintetasa que activa la ARNsaL⁽¹⁶⁾. Las polimerasas PB1 y PB2 (junto con la PA) participan en la constante evolución viral asociada a la emergencia de mutaciones nucleotídicas y a eventuales cambios aminoacídicos y de los correspondientes perfiles de glicosilación, debido a la falta de lectura de prueba inherente al complejo enzimático de polimerización. PB2 es también asociada a la diferente propagación viral y virulencia en distintos tejidos y especies: son

críticos los residuos aminoacídicos en las posiciones 627 (Glu: ácido glutámico; ó Lys: lisina) y 701 (Asp: ácido aspártico; ó Asn: asparagina). Las cepas aviares altamente patogénicas H5N1 y el nuevo virus H1N1 de origen porcino (cuyo fragmento de ARN codificante de PB2 es de origen aviar según se observa en la Figura 6) exhiben Glu en la posición 627, mientras que las cepas de virus Influenza humanas hasta 2008 circulantes portaban Lys en dicha posición. El reemplazo Glu→3fLys en las cepas aviares se asocia a la adaptación viral para propagarse en células humanas y determina una alta patogenicidad en mamíferos. Sin embargo, la presencia de Lys parecería no ser totalmente imprescindible, ya que otras mutaciones compensatorias pueden proveer la adaptación a mamíferos cuando dicha sustitución está ausente. Además, la presencia de Glu ó Lys en la posición 627 de PB2 determina, respectivamente, la menor o mayor capacidad viral de replicar a 33 °C. Para una adecuada propagación viral interhumana a través del estornudo y la tos, es imprescindible que el virus pueda replicar en el tracto respiratorio superior, donde existe dicha temperatura. De allí que para una eventual propagación pandémica del virus influenza H5N1 (cuyos genes son de origen aviar) se haya postulado la crucial presencia de la sustitución Glu→Lys en PB2 que posibilite la propagación tanto en el tracto respiratorio bajo como alto. La presencia del aminoácido Asp en la posición 701 de PB2 es habitual entre las cepas aviares de Influenza, así como en las inicialmente caracterizadas H1N1 de origen porcino. Su sustitución por Asn en la cepa A/duck-Guangxi/35/2001 (H5N1) se asoció a alta virulencia en ratones.⁽¹³⁾

La proteína NS1 es la principal responsable de la evasión a la respuesta inmune que exhiben cepas previamente caracterizadas de Influenza. Sin embargo, la cepa emergente A(H1N1) de origen porcino, posee una señal de terminación en el codón 220, lo cual crea una delección en el dominio peptídico que permite su interacción con otras proteínas. Finalmente, es necesario destacar que la proteína PB1-F2 está codificada por muchas pero no todas las cepas del tipo A (especialmente su prevalencia es menor en las cepas humanas de Influenza A(H1N1) que circularon en los últimos años). PB1-F2 exhibe (entre otras) una localización mitocondrial que produce su alteración morfológica, la consiguiente pérdida del potencial de membrana mitocondrial y promueve la apoptosis de los macrófagos alveolares tipo 2. Esto afecta la respuesta inmune

del hospedero al inhibir una adecuada presentación de los antígenos virales a los linfocitos T CD4+ ayudadores (se impide el nexo entre la respuesta innata y la adaptativa). Adicionalmente, la eliminación de dichas células, facilita la sobreinfección bacteriana que es la causa de muerte en pacientes que cursan con enfermedad causada por la Influenza AH1N1⁽⁵⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. Capítulo 5: "Patogenia de las infecciones virales". Mathet V, Oubiña JR; Capítulo 14: "Orthomyxovirus" Savy V, Baumeister EG. 4ta. Edición. Editorial Corpus. En prensa, 2009.
- (2). Jawetz, Melnick, Adelberg, *Microbiología Médica*, 16ava, Colombia, Manual Moderno, pag 363-407.
- (3). Jawetz, Melnick y Adelberg. *Microbiología Médica*. Edición 18. Editorial: Sociedad del manual moderno. México D.F. 2005. Pag 410 - 424.
- (4). Zimmer S, Burke D. 2009. Historical perspective: emergence of Influenza A(H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009; 361: 279-85.
- (5). Stech, J., and H. D. Klenk. 2006. A new approach to an influenza life vaccine: haemagglutinin cleavage site mutants generated by reverse genetics. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 119:186-191 [acceso 15 de Junio de 2009] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573209?dopt=Abstract>
- (6). Patterson, A. R., Cooper, V. L., Yoon, K.-J., Janke, B. H., Gauger, P. C. (2009). Naturally occurring influenza infection in a ferret (*Mustela putorius furo*) colony. *jvdi* 21: 527-530 [acceso 21 de Junio de 2009] Disponible en: <http://jvdi.org/cgi/content/full/21/4/527>
- (7). Hall, J. S., Minnis, R. B., Campbell, T. A., Barras, S., DeYoung, R. W., Pablonia, K., Avery, M. L., Sullivan, H., Clark, L., McLean, R. G. (2008). INFLUENZA EXPOSURE IN UNITED STATES FERAL SWINE POPULATIONS. *J Wildl Dis* 44: 362-368 [acceso 3 de Julio de 2009] Disponible en: <http://www.jwildlifedis.org/cgi/content/full/44/2/362>
- (8). Gregory, V., Lim, W., Cameron, K., Bennett, M., Marozin, S., Klimov, A., Hall, H., Cox, N., Hay, A., Lin, Y. P. (2001). Infection of a child in Hong Kong by an influenza A H3N2 virus closely related to viruses circulating in European pigs. *J. Gen. Virol.* 82: 1397-1406 [acceso 5 de Julio de 2009] Disponible en: <http://vir.sgmjournals.org/cgi/content/full/82/6/1397>
- (9). Solorzano, A., Webby, R. J., Lager, K. M., Janke, B. H., Garcia-Sastre, A., Richt, J. A. (2005). Mutations in the NS1 Protein of Swine Influenza Virus Impair Anti-Interferon Activity and Confer Attenuation in Pigs. *J. Virol.* 79: 7535-7543 [acceso 17 de Julio de 2009] Disponible en: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/79/12/7535>
- (10). Weingartl, H. M., Albrecht, R. A., Lager, K. M., Babiuk, S., Marszal, P., Neufeld, J., Embury-Hyatt, C., Lekcharonsuk, P., Tumpey, T. M., Garcia-Sastre, A., Richt, J. A. (2009). Experimental Infection of Pigs with the Human 1918 Pandemic Influenza Virus. *J. Virol.* 83: 4287-4296 [acceso 17 de Agosto de 2009] Disponible en: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/83/9/4287>
- (11). Kochs, G., Garcia-Sastre, A., Martinez-Sobrido, L. (2007). Multiple Anti-Interferon Actions of the Influenza A Virus NS1 Protein. *J. Virol.* 81: 7011-7021 [acceso 17 de Agosto de 2009] Disponible en <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/81/13/7011>
- (12). Loving, C. L., Brockmeier, S. L., Ma, W., Richt, J. A., Sacco, R. E. (2006). Innate Cytokine Responses in Porcine Macrophage Populations: Evidence for Differential Recognition of Double-Stranded RNA. *J. Immunol.* 177: 8432-8439 Disponible en: <http://www.jimmunol.org/cgi/content/full/177/12/8432>
- (13). Wei, L., M. R. Sandbulte, P. G. Thomas, R. J. Webby, R. Homayouni, L. M. Pfeffer. 2006. NF- B negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity. *J. Biol. Chem.* 281: 11678-11684. [acceso 17 de Agosto de 2009] Disponible en: http://www.jbc.org/cgi/content/abstract/281/17/11678?ijkey=6caec454781922d30a991f2044b924a83c4302ac&keytype=tf_ipsecsha
- (14). Jiao, P., Tian, G., Li, Y., Deng, G., Jiang, Y., Liu, C., Liu, W., Bu, Z., Kawaoka, Y., Chen, H. (2008). A Single-Amino-Acid Substitution in the NS1 Protein Changes the Pathogenicity. *J. Virol.* 82: 1146-1154 [acceso 17 de Agosto de 2009] Disponible en: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/82/3/1146>
- (15). Kawaoka, Y., and R. G. Webster. 1988. Sequence requirements for cleavage activation of influenza virus hemagglutinin expressed in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:324-348 [acceso 17 de Agosto de 2009] Disponible en: http://www.pnas.org/content/85/2/324.abstract?ijkey=becc8a421ef447918acf4c69d4eb68cf4f63607e&keytype=tf_ipsecsha
- (16). Hayman, A., S. Comely, A. Lackenby, S. Murphy, J. McCauley, S. Goodbourn, and W. Barclay. 2006. Variation in the ability of human influenza A viruses to induce and inhibit the IFN-beta pathway. *Virology* 347:52-64 [acceso 17 de Agosto de 2009] Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WXR-4HWX8P64&_user=2479467&_rdoc=1&_fmt=&_orig=ssearch&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000057503&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2479467&md5=705c18f4de42ae9152cb344b559fdb0a

Correspondencia: Batallanos Aguirre Angel Julio.

E-mail: angeldarknessbata@hotmail.com

Recibido: Junio, 2009. Aceptado: Julio, 2009.