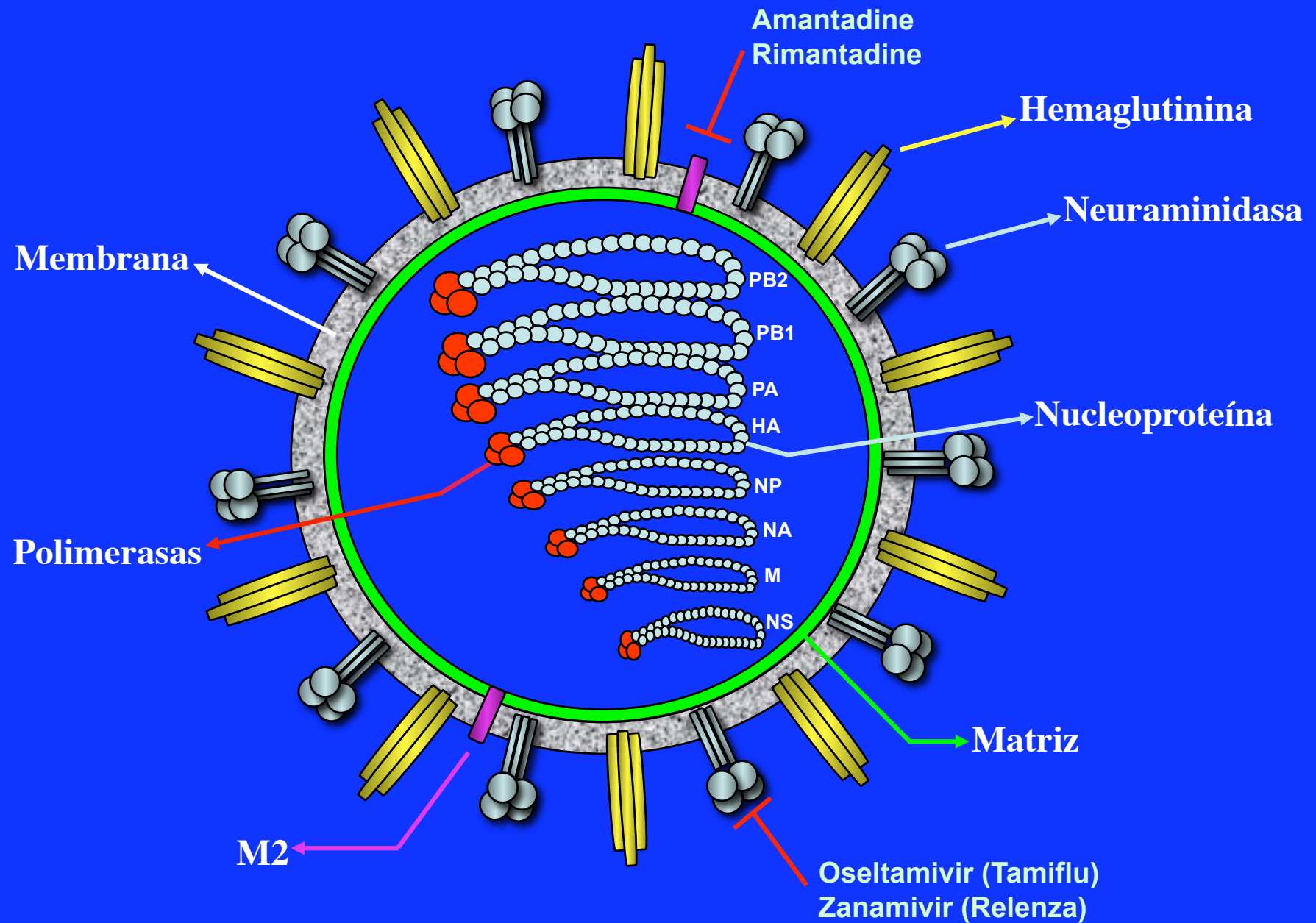


# **Biología Molecular del Virus de Influenza A**

Washington B. Cárdenas, Ph.D.  
FIMCM-ESPOL

# Virus de influenza A



# **VIRUS DE LA INFLUENZA**

**Familia: Orthomyxoviridae**

**Tipo de genoma: ARN de polaridad negativa, segmentado**

**Géneros de Influenza:**

- Influenza A**
- Influenza B**
- Influenza C**

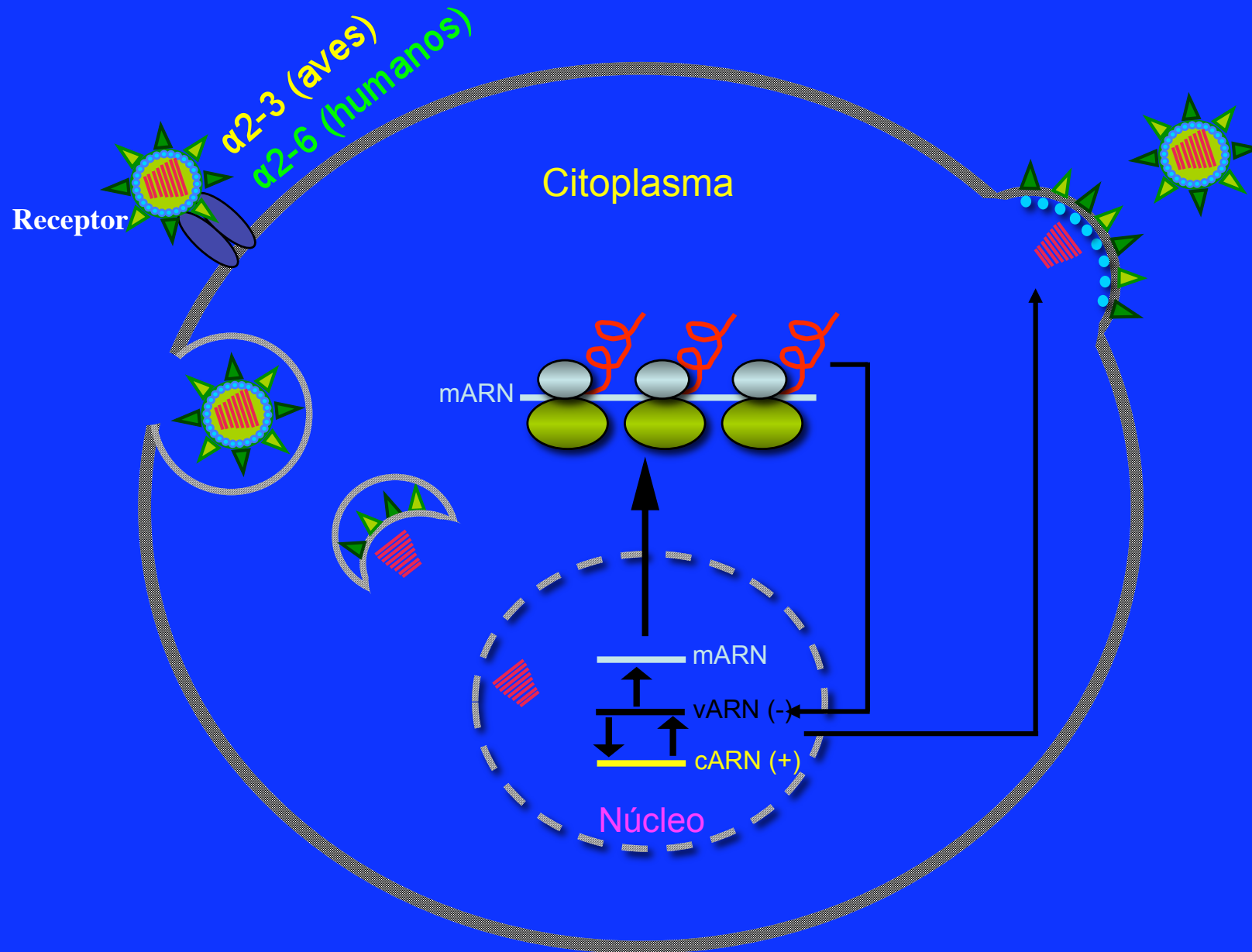
**Subtipos de influenza A: H1..16 y N1..9**

**Nomenclatura: A/California/4/2009 (H1N1)**  
**A/swine/Ontario/55383/04 (H1N2)**

**Subtipos de influenza A en humanos: H1N1 y H3N2**

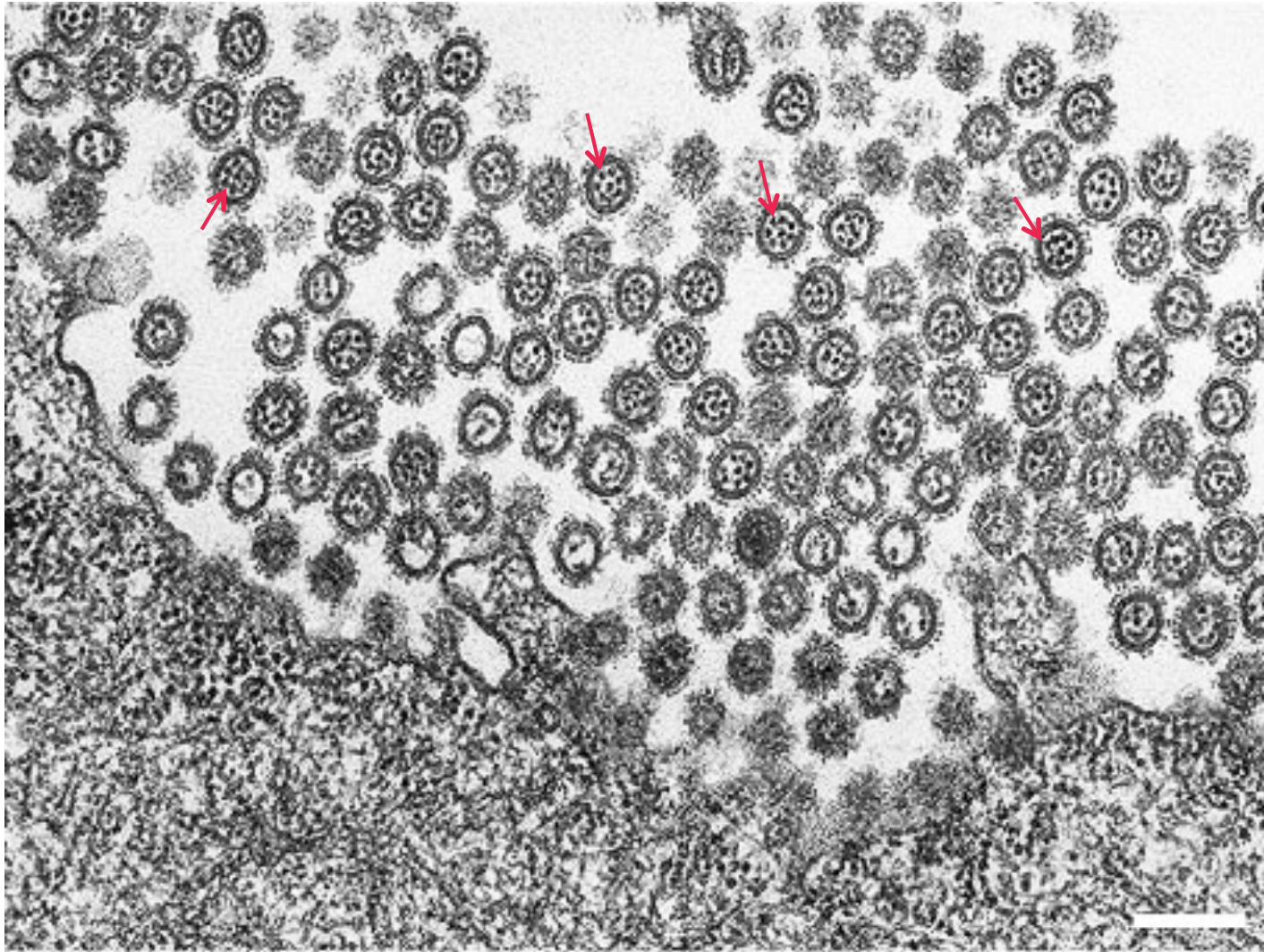
**Subtipos de influenza A en cerdos: H1N1, H1N2, H3N2, H3N1, H3N3.**

# Ciclo de replicación del virus de Influenza

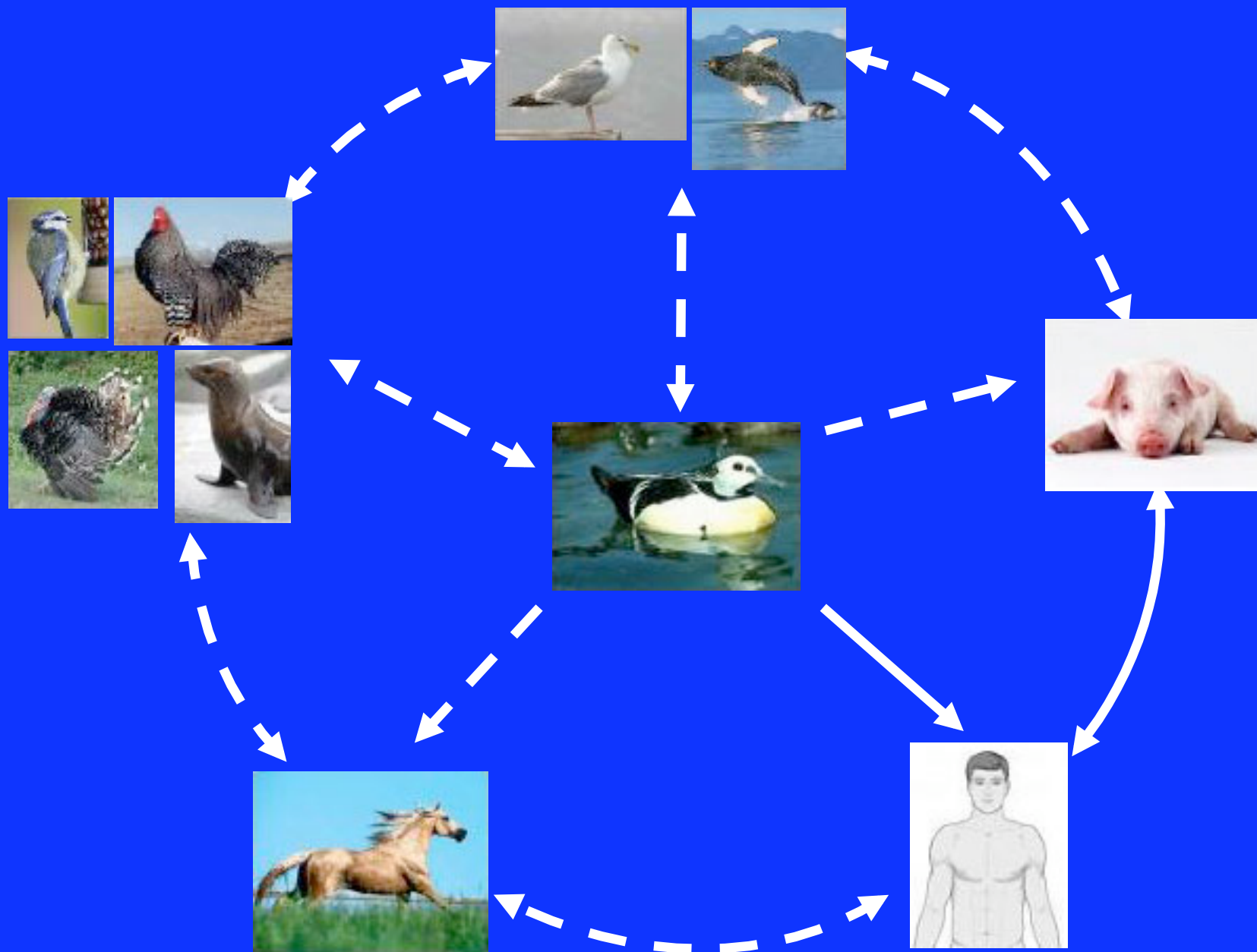




## Sección transversal de partículas virales mostrando los ocho complejos ribonucleoproteicos

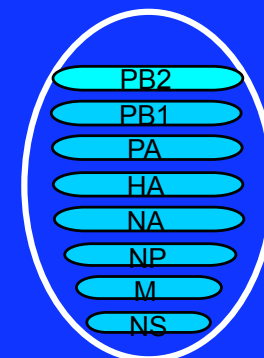
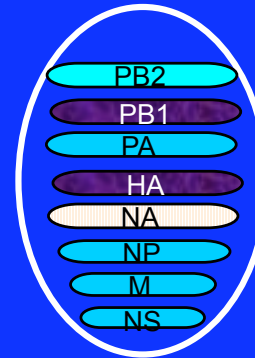
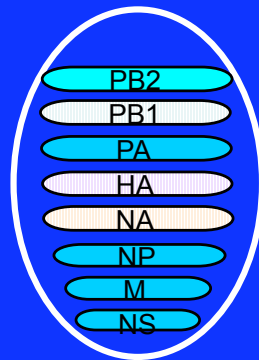
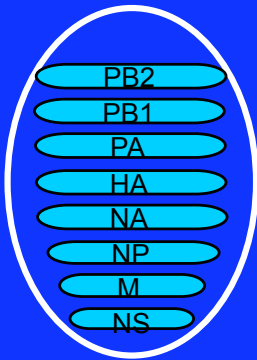
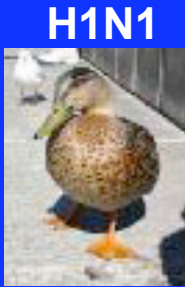


# Reservorio natural de Influenza A



# Evolución del virus de la Influenza A en humanos y pandemias asociadas

Arqueoserología



1889-1891  
H3N8

1918  
H1N1  
Fiebre española  
40-50 millones  
muertes

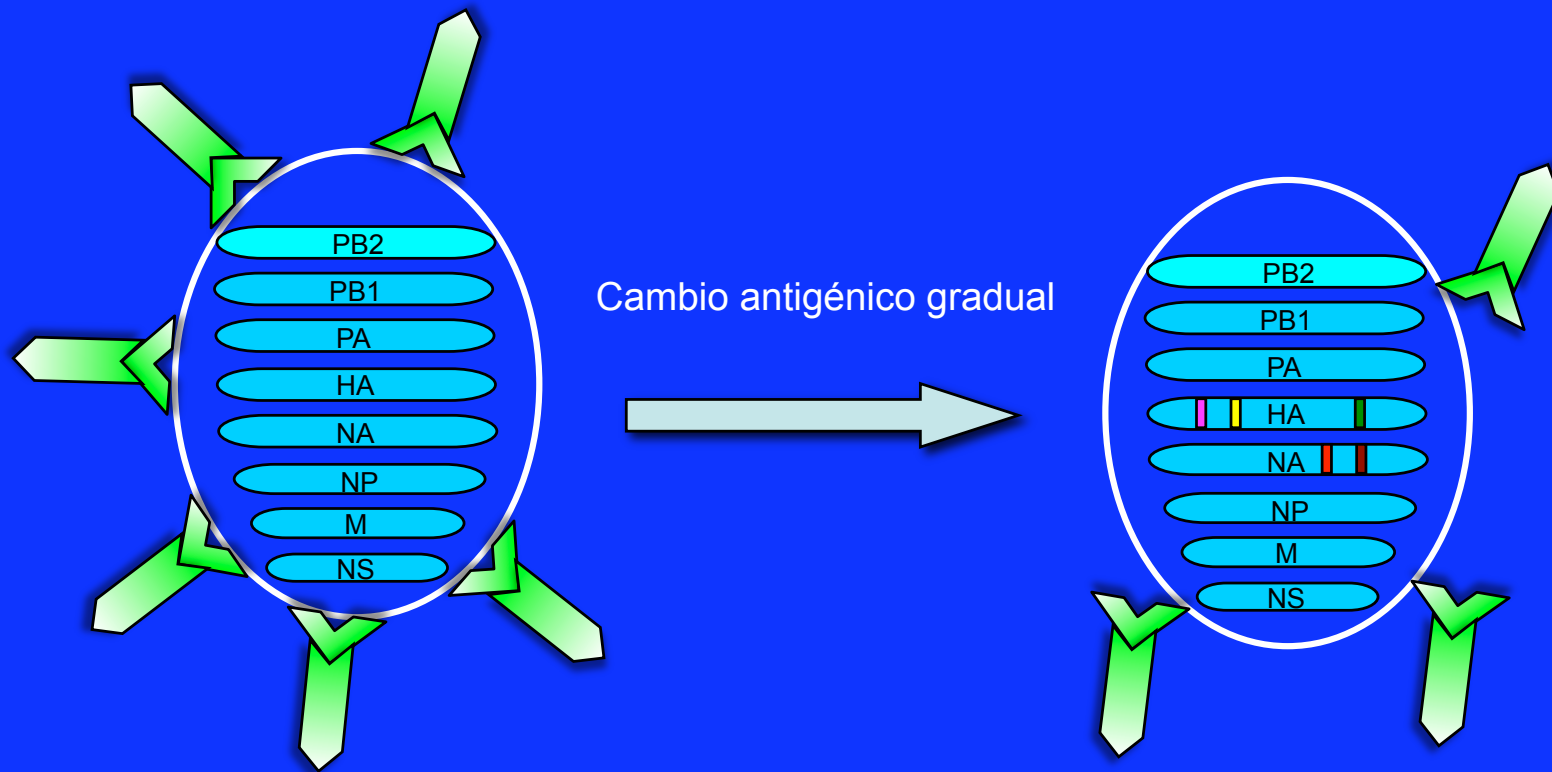
1957  
H2N2  
Fiebre asiática  
2 millones muertes

1968  
H3N2  
Fiebre de Hong Kong  
1 millón muertes

1977  
H1N1

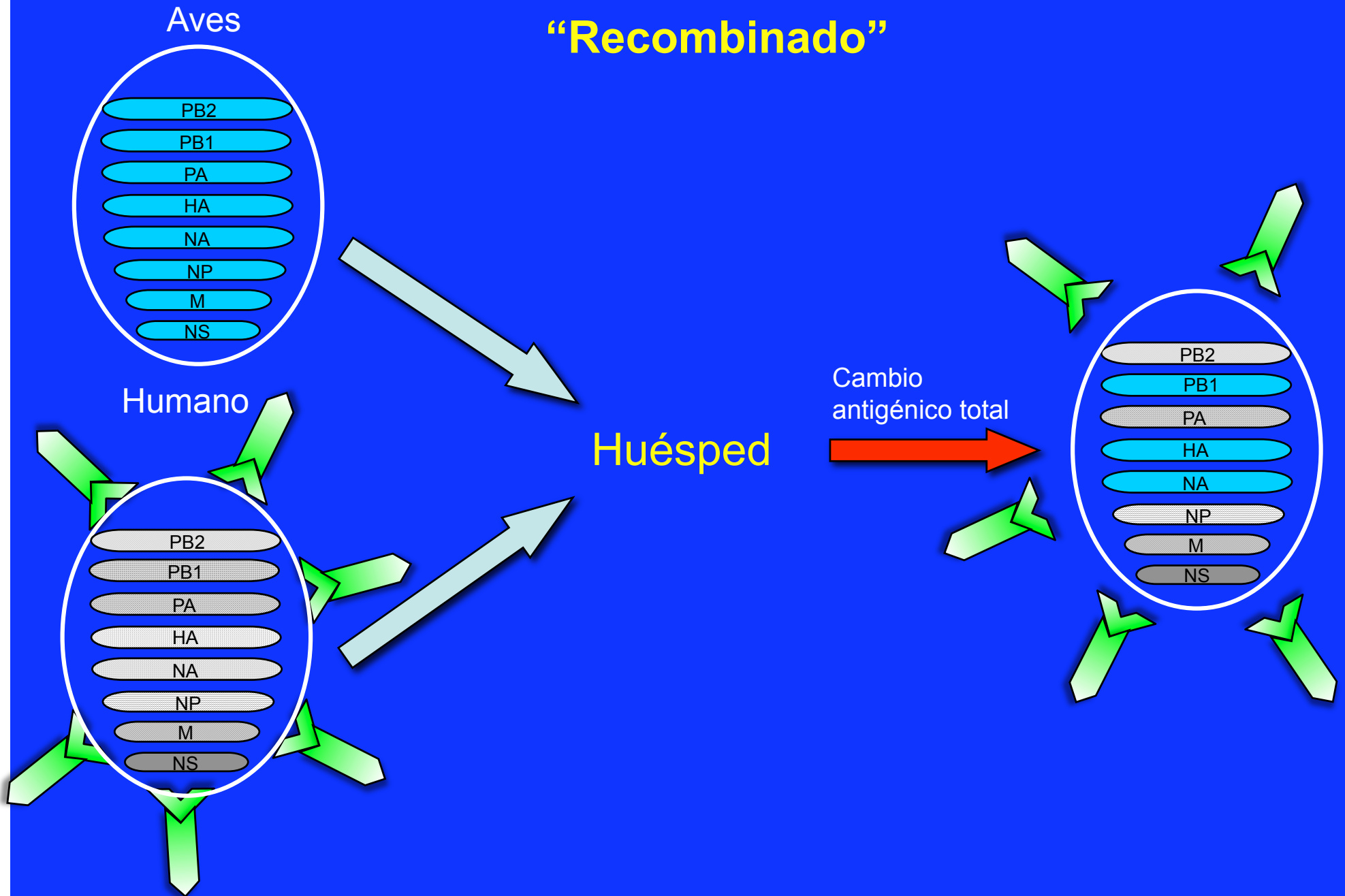
Presente

# Variación antigénica del virus de la Influenza



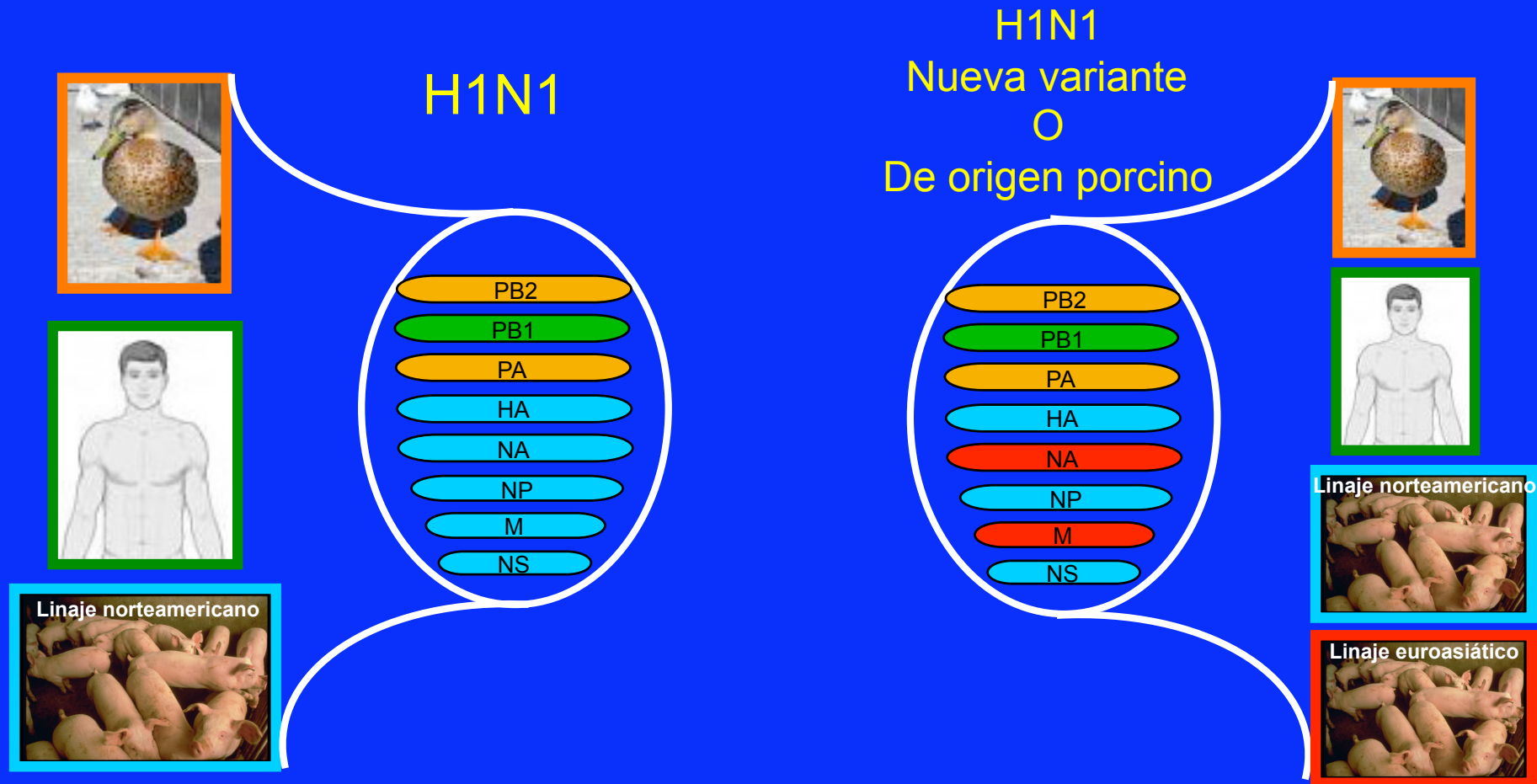
# Variación sub-típica del virus de la Influenza

“Recombinado”





# Virus de influenza porcina triple-recombinados que infectaban a humanos previo a epidemia actual



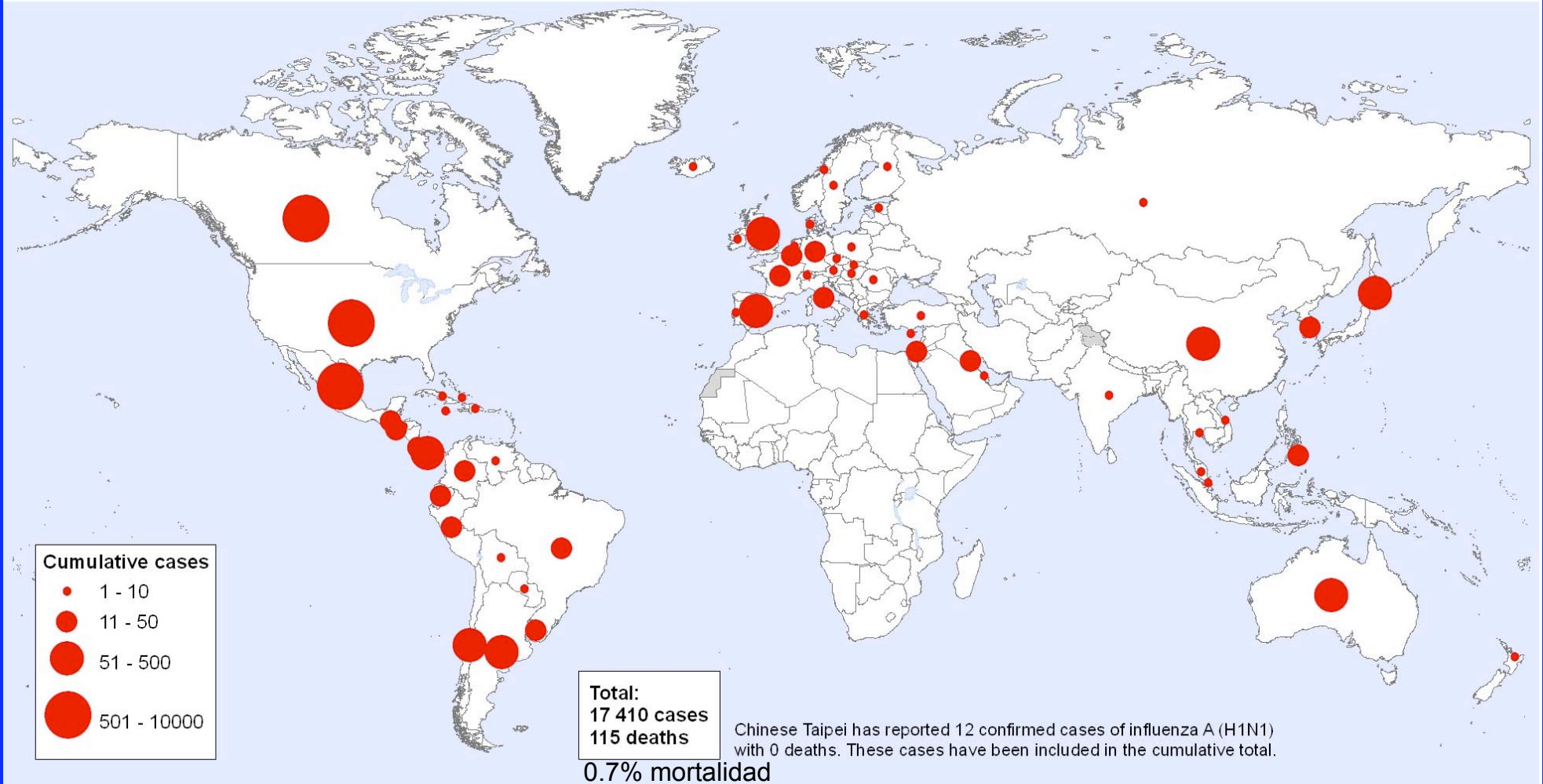
# HISTORIA DEL VIRUS DE INFLUENZA A PORCINA

- 1918-La influenza porcina fue reconocida clínicamente por primera vez en los EEUU.
- 1930-Primer virus de influenza porcina aislado de puercos infectados.
- 1974-Primer virus de influenza porcina H1N1 clasica aislado de un humano.
- 1988-Zoonosis de influenza porcina H1N1 con una muerte, Wisconsin, EEUU.
- 1998-Surgimiento del primer virus porcino H3N2 triple-recombinado, constituido por genes de influenza humana, aviar y porcina.
- 2005-Primer virus porcino H3N2 triple-recombinado aislado de un humano.
- 2005-Primer virus porcino H1N1 triple-recombinado aislado de un humano.
- 2009-Nuevo virus H1N1 triple-recombinado de origen porcino que se transmite de humano a humano y no ha sido aislado en porcinos todavía.

# ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD CASOS CONFIRMADOS DE NUEVA INFLUENZA A H1N1

New Influenza A (H1N1),  
Number of laboratory confirmed cases as reported to WHO

Status as of 01 June 2009  
06:00 GMT





# Posibles sub-tipos de influenza A con potencial pandémico

H5N1



H7N7



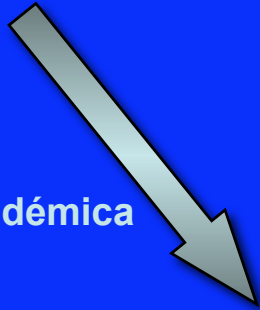
H9N2



H1N1



Alerta Pandémica  
3



?



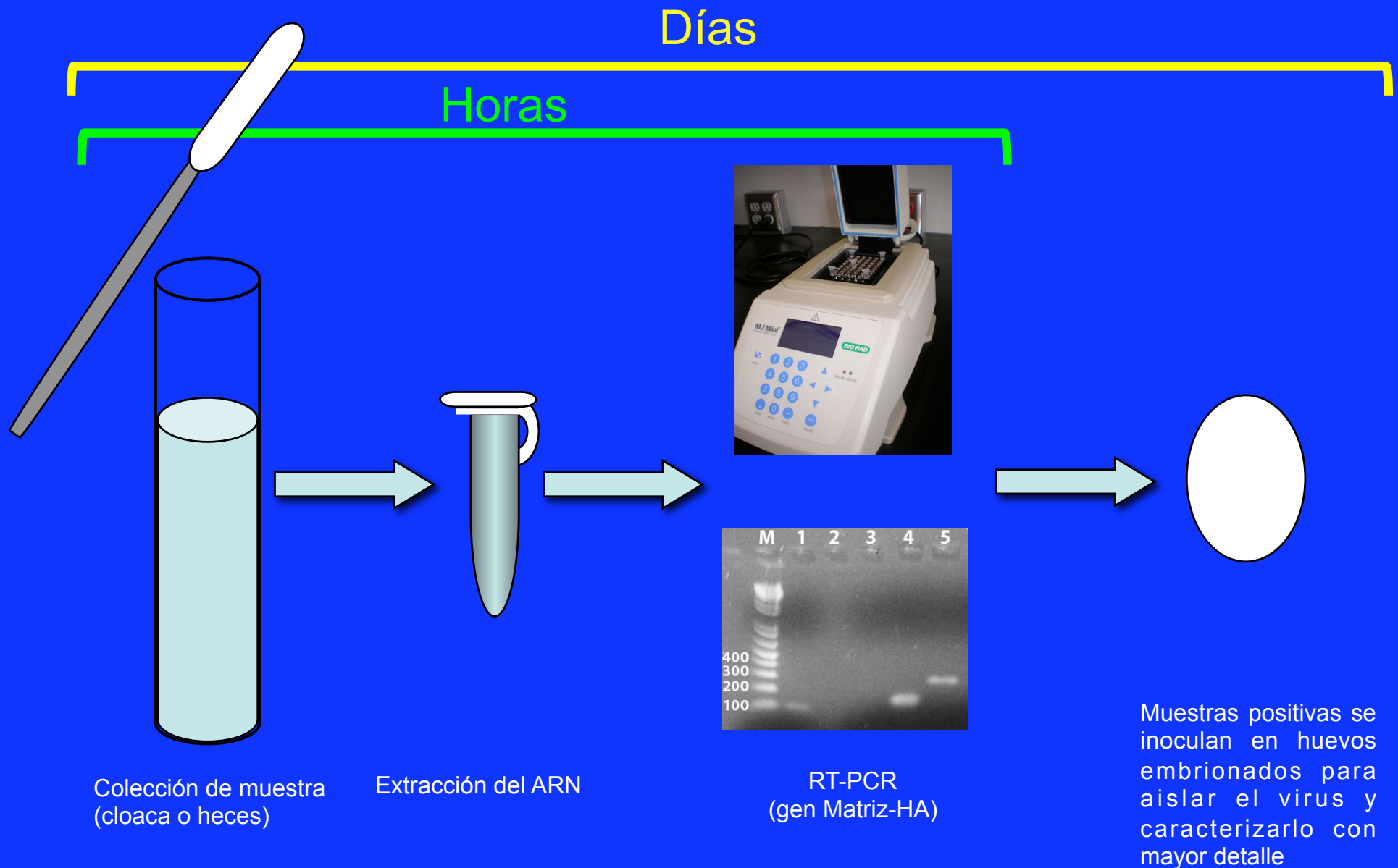
?



Alerta Pandémica  
5




# Esquema del procesamiento de muestras para el diagnóstico y aislamiento de Influenza A



# Secuencia de aa en la región de corte de la HA

Posición 301 a 360

H5N1 → PQRERRRKRG 

Secuencia consenso:

GAIN TSLP FQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNVPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTG

PR8HA	.....S...Y.....V...E.....R.A...MV.....I.....
1918HA	.....S.....V...E.....R.....M.....I.....
ACQ84457 A/New York/1669/2009 (H1N1)	.....
ACQ84467 A/New York/1682/2009 (H1N1)	.....
ACR08419 A/New York/3008/2009 (H1N1)	.....
ACR08429 A/New York/3012/2009 (H1N1)	.....
ACR08439 A/New York/3014/2009 (H1N1)	.....
ACR08449 A/New York/3049/2009 (H1N1)	.....
ACR08459 A/New York/3099/2009 (H1N1)	.....
ACR10186 A/New York/3007/2009 (H1N1)	.....
ACP41105 A/California/04/2009 (H1N1)	.....I.....
ACP41926 A/California/05/2009 (H1N1)	.....
ACP41934 A/Texas/05/2009 (H1N1)	.....
ACP41935 A/California/06/2009 (H1N1)	.....
ACP41949 A/California/09/2009 (H1N1)	.....
ACP41953 A/California/07/2009 (H1N1)	.....I.....
ACP41963 A/Texas/04/2009 (H1N1)	.....
ACP44147 A/New York/19/2009 (H1N1)	.....
ACP44150 A/California/10/2009 (H1N1)	.....
ACP44164 A/Ohio/07/2009 (H1N1)	.....G.....
ACP44166 A/Kansas/03/2009 (H1N1)	.....
ACP44182 A/Ohio/07/2009 (H1N1)	.....
ACP44189 A/California/07/2009 (H1N1)	.....I.....
ACP44191 A/New York/20/2009 (H1N1)	.....
ACP52565 A/California/08/2009 (H1N1)	.....I.....
ACQ44552 A/Toronto/3181/2009 (H1N1)	.....
ACQ44553 A/Toronto/3170/2009 (H1N1)	.....
ACQ44554 A/Toronto/3184/2009 (H1N1)	.....
ACQ44555 A/Toronto/3178/2009 (H1N1)	.....
ACQ44556 A/Toronto/3141/2009 (H1N1)	.....
ACQ44557 A/Toronto/3145/2009 (H1N1)	.....
ACQ44558 A/Toronto/3146/2009 (H1N1)	.....
ACQ55358 A/Texas/04/2009 (H1N1)	.....
ACQ55359 A/California/07/2009 (H1N1)	.....I.....
ACQ55361 A/Texas/04/2009 (H1N1)	.....
ACQ63209 A/New York/12/2009 (H1N1)	.....
ACQ63223 A/New York/11/2009 (H1N1)	.....
ACQ63233 A/New York/18/2009 (H1N1)	.....



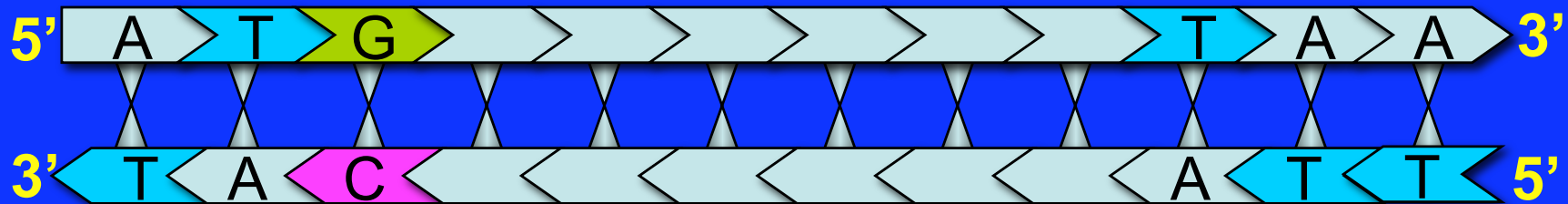
# Presencia del Lisina(K)627 en PB2 es importante para una eficiente replicación de Infuenza en humanos



Positions from 601 till 660

	Consensus sequence	QQMRDVLGTFD TVQ I K L L P F A A A P P E Q S R M Q F S S L T V N V R G S G L R I L V R G N S P V F N Y N K
H1N1-PR8PB2		..... A ..... K ..... F ..... M .....
H1N1-1918PB2		..... K ..... M .....
ACQ84466	A/New York/1669/2009 (H1N1)	.....
ACQ84476	A/New York/1682/2009 (H1N1)	.....
ACR08428	A/New York/3008/2009 (H1N1)	.....
ACR08438	A/New York/3012/2009 (H1N1)	.....
ACR08448	A/New York/3014/2009 (H1N1)	.....
ACR08458	A/New York/3049/2009 (H1N1)	.....
ACR08468	A/New York/3099/2009 (H1N1)	.....
ACR10195	A/New York/3007/2009 (H1N1)	.....
ACR39422	A/New York/3234/2009 (H1N1)	.....
ACR39432	A/New York/3191/2009 (H1N1)	.....
ACR52387	A/New York/3194/2009 (H1N1)	.....
ACR39462	A/New York/3232/2009 (H1N1)	.....
ACR39472	A/New York/3235/2009 (H1N1)	.....
ACR39482	A/New York/3237/2009 (H1N1)	.....
ACR39492	A/New York/3238/2009 (H1N1)	.....
ACR40367	A/New York/3260/2009 (H1N1)	.....
ACR52487	A/New York/3261/2009 (H1N1)	.....
ACR40377	A/New York/3262/2009 (H1N1)	.....
ACR52497	A/New York/3264/2009 (H1N1)	.....
ACR40397	A/New York/3265/2009 (H1N1)	.....
ACR47004	A/Mexico/47N/2009 (H1N1)	.....
ACR51004	A/New York/3166/2009 (H1N1)	.....
ACR51014	A/New York/3168/2009 (H1N1)	.....
ACR51024	A/New York/3169/2009 (H1N1)	.....
ACR51034	A/New York/3170/2009 (H1N1)	.....
ACR51044	A/New York/3172/2009 (H1N1)	.....
ACR51054	A/New York/3173/2009 (H1N1)	.....
ACR51064	A/New York/3176/2009 (H1N1)	.....
ACR51074	A/New York/3178/2009 (H1N1)	.....
ACR52377	A/New York/3193/2009 (H1N1)	.....
ACR52397	A/New York/3214/2009 (H1N1)	.....
ACR52407	A/New York/3215/2009 (H1N1)	.....

## Cadena doble de ADN

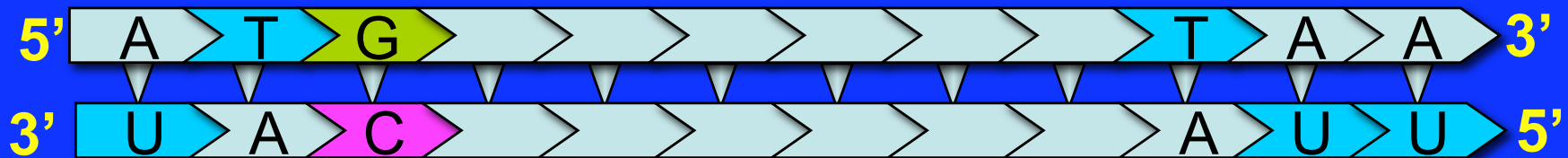


## Cadena sencilla de ARN



Transcriptasa  
Inversa

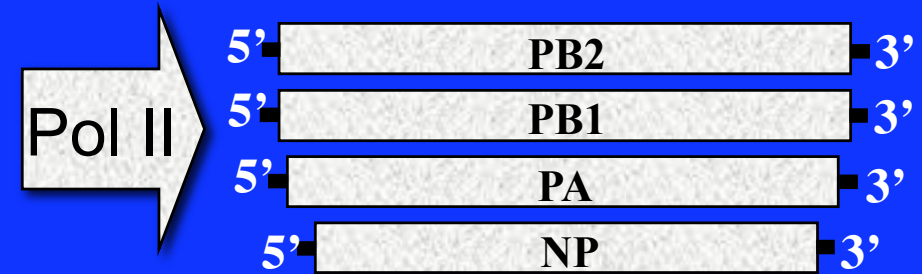
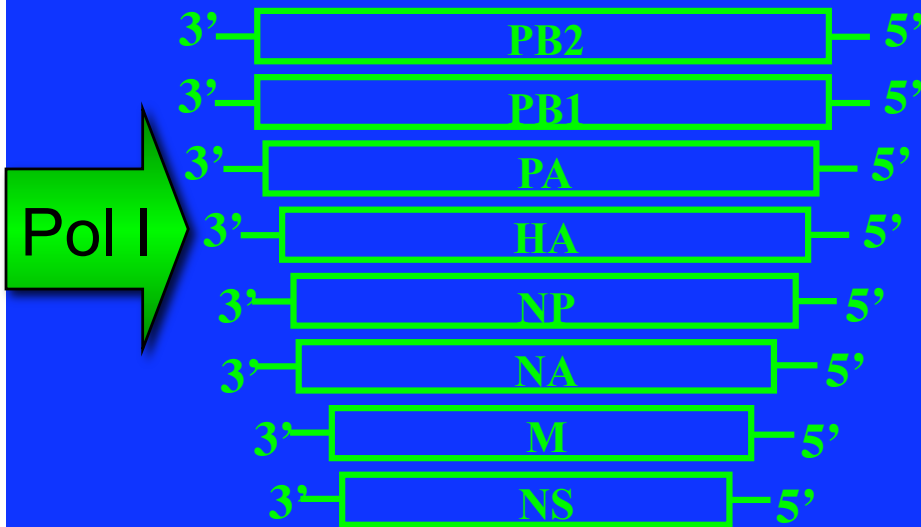
## Cadena sencilla de ARN de polaridad negativa



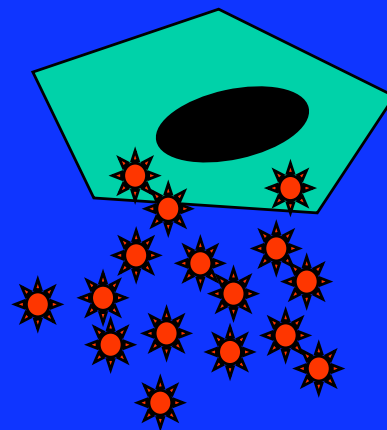
# Generación de vacunas recombinantes de Influenza

Plásmidos que expresan vARN

Plásmidos que expresan proteínas



Transfección



Célula

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

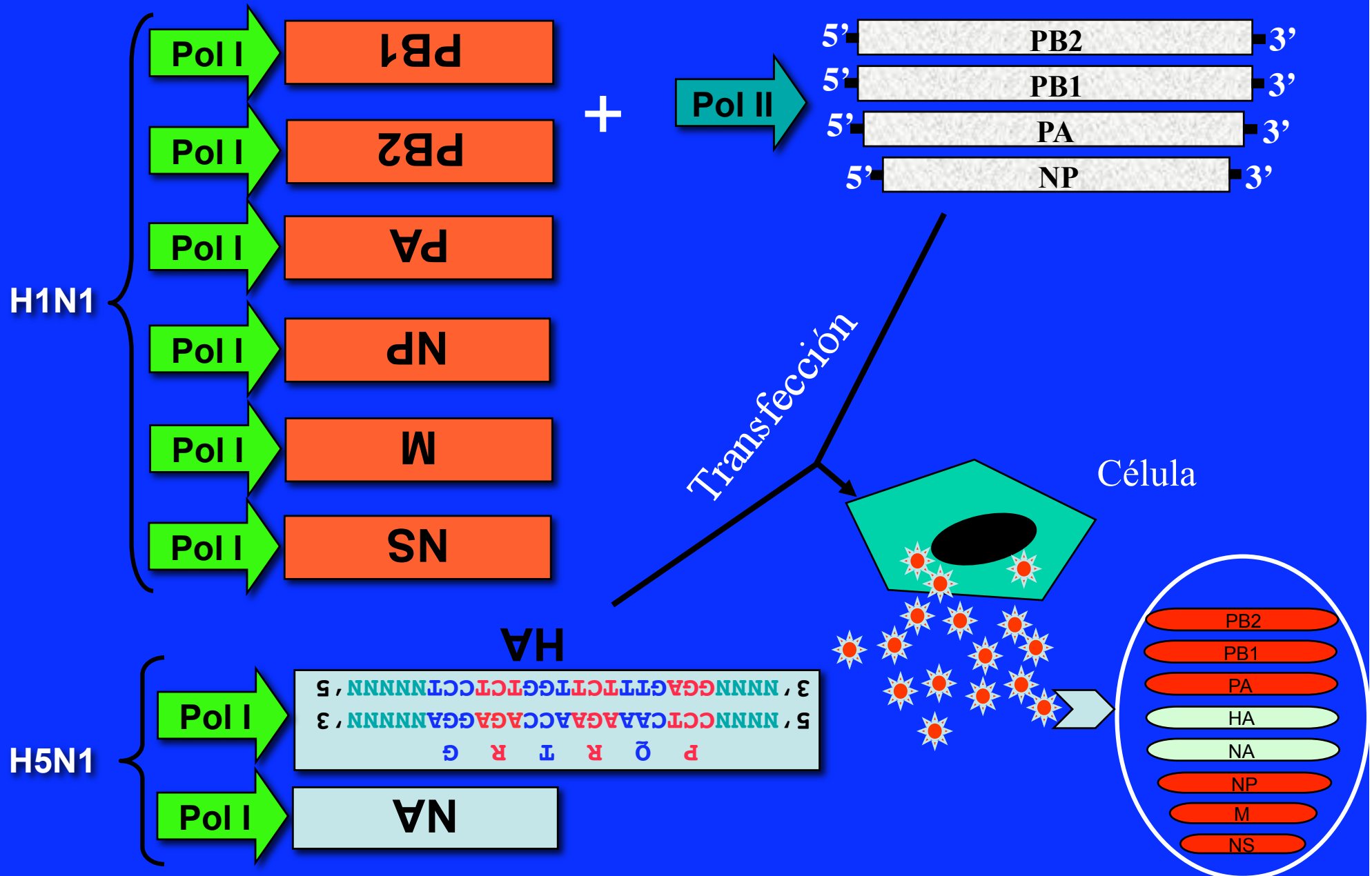
MARCH 30, 2006

VOL. 354 NO. 13

Safety and Immunogenicity of an Inactivated Subvirion  
Influenza A (H5N1) Vaccine

John J. Treanor, M.D., James D. Campbell, M.D., Kenneth M. Zangwill, M.D., Thomas Rowe, M.S.,  
and Mark Wolff, Ph.D.

# Generación de virus recombinante para vacuna





# Principales componentes para un control epidemiológico molecular viral efectivo

1. Diagnóstico rápido y robusto para vigilancia
2. Generación de base de datos de secuencias genéticas para monitorear el linaje viral y detectar huellas genéticas asociadas a virulencia.
3. Herramientas moleculares para construcción de virus recombinantes para vacunas