

## **ASPECTOS MOLECULARES Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS INFECCIONES POR VIRUS WEST NILE (GÉNERO *FLAVIVIRUS*, FAMILIA *FLAVIVIRIDAE*) EN ARGENTINA**

Cintia Marcela Fabbri

cintiafabbri@yahoo.com.ar

Doctorado en Ciencias Biológicas

Directora de Tesis: Dra. Silvana Levis

Co-director de Tesis: Dr. Juan Claus

Lugar de realización: Dpto. de Diagnóstico Laboratorial y Referencial, Laboratorio de Arbovirus. Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui (ANLIS), Pergamino, Argentina

Fecha de la defensa: 14 de junio de 2019

### **RESUMEN**

El WNV fue detectado por primera vez en Argentina en el año 2006, constituyendo el primer aislamiento de WNV en el cono sur, a partir de equinos muertos con manifestaciones neurológicas en las provincias de Buenos Aires y Entre Ríos. Por otro lado, existían evidencias serológicas previas en equinos de 4 provincias (Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe y Corrientes) que indicaban la circulación de WNV en el país. El objetivo general de éste trabajo fue determinar aspectos moleculares y epidemiológicos de las infecciones por WNV en Argentina. En esta Tesis doctoral, inicialmente se realizó la caracterización filogenética de 2 de las cepas de WNV aisladas en Argentina en 2006 (ArEq001 y ArEq003). Si bien estas dos cepas fueron aisladas en una misma región geográfica, de dos localidades distantes a sólo 200 km una de la otra y con una diferencia de tan sólo 1 mes, los estudios filogenéticos de las mismas sugieren, curiosamente, que podría tratarse de una doble introducción del virus al país, o sea, de eventos independientes, o de una única introducción con evolución divergente, proporcionando de este modo evidencias que el WNV podría haberse introducido al Hemisferio Occidental en más de una ocasión, y por lo tanto mostrando un comportamiento diferente al patrón de diseminación que tuvo el virus desde su ingreso al continente americano. Los resultados obtenidos a partir de la vigilancia laboratorial de Encefalitis por flavivirus en Argentina en humanos, permitió identificar, por métodos serológicos, el WNV como el agente etiológico de 22 casos de 4590 estudiados. Los casos fueron registrados en las provincias de Córdoba (8), Santa Fe (6), Chaco (4) y Buenos Aires, Santiago del Estero, Formosa y Corrientes (1 cada una). Todos los casos de WNV detectados correspondieron a casos aislados. También se identificaron casos de SLEV, detectándose genoma viral en el cerebro de un paciente fallecido en 2013, constituyendo la primera detección genómica de éste virus en humano en Argentina. Mediante la vigilancia laboratorial llevada a cabo en equinos con sintomatología neurológica se confirmaron 6 casos de infección por WNV en las provincias de Salta, Córdoba y Santiago del Estero; en sólo 1 de los equinos, registrado en

la provincia de Córdoba, se pudo detectar genoma viral, y el análisis filogenético de un fragmento del gen E, determinó que pertenecía al linaje 1A, *cluster* 4, al igual que las cepas detectadas en 2006, pero más relacionado filogenéticamente a la cepa ArEq001 de Buenos Aires. La encuesta serológica realizada en humanos sanos, aporta evidencias de circulación de éste virus en Chaco (3.8 % de positividad) y mediante las encuestas de seroprevalencia en equinos sanos, convivientes con animales confirmados o sospechosos de infección por WNV se detectaron prevalencias que van desde 0 % en la provincia de Entre Ríos en 2006 hasta 28,5 % en la provincia de Córdoba en el año 2010. Estos resultados evidencian la actividad del WNV en el país, tanto en humanos como en equinos, y remarcan la importancia de continuar con la vigilancia intensificada de las encefalitis por Flavivirus en estos huéspedes para evaluar el verdadero impacto de WNV en la Salud Pública humana y animal, y guiar la implementación de medidas de prevención, tratamiento y control en la Argentina.

## ABSTRACT

### FALTA TITULO EN INGLES

By The general objective of this work was to determine molecular and epidemiological aspects of WNV infections in Argentina. The phylogenetic characterization of 2 WNV strains isolated in Argentina in 2006 was carried out. Although these two strains were isolated in the same geographical region, from two locations distant only 200 km from one another, and with a time difference of only 1 month, the phylogenetic analysis of them suggested, interestingly, that it could be a double introduction of the virus to the country (independent events) or a single introduction with divergent evolution, thus providing evidence that the WNV could have been introduced to the Western Hemisphere on more than one occasion, and therefore different from the pattern of dissemination that the virus had since entering the American continent. The results obtained from the laboratory surveillance of human flavivirus encephalitis in Argentina, allowed it to identify, by serological methods, WNV as the etiological agent of 22 cases out of 4590 patients studied. No cluster of cases were observed. Through the laboratory surveillance carried out on equines with neurological symptoms, 6 cases of WNV infection were confirmed (Salta, Córdoba and Santiago del Estero). WNV strain was characterized from a dead horse from Córdoba province and the phylogenetic analysis of a fragment of the E gene, determined that it belonged to lineage 1A-4, as well as the strains isolated in 2006, phylogenetically more related to the strain from Buenos Aires. These results show the activity of the WNV in Argentina, both in humans and equines.