



## ROTAVIRUS Y VACUNAS

ROCÍO INFANTE-RAMÍREZ, DEDREKA GOUGH MIRANDA, ANA BERTHA TORRES REYES, HILDA ESCOBEDO CISNEROS,  
QUINTÍN RASCÓN CRUZ, TANIA SEQUEIROS CENDÓN, GILBERTO EROSA DE LA VEGA  
*Facultad de Ciencias Químicas/Universidad Autónoma de Chihuahua*

JUAN FRANCISCO CONTRERAS CORDERO  
*Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León*

**R**otavirus es el virus causante de diarrea aguda en niños menores de 5 años, tanto en países industrializados como en subdesarrollados. Globalmente, se estima que causa la muerte de 500 mil infantes al año. El 82% de estas muertes pertenece a las naciones en desarrollo.



EUGENIO FLORES REYES: *El hombre y la máquina.*

El rotavirus fue aislado en humanos por primera vez en 1973. La investigadora australiana, Ruth Bishop, examinando por medio de microscopía electrónica biopsias de duodeno de niños con diarrea aguda descubrió estructuras en forma de rueda, a las que llamó rotavirus (*rota* en latín significa rueda), y lo describió como el principal virus causante de gastroenteritis en infantes (Bishop, 1996).

El rotavirus causa 25 millones de consultas clínicas, 2 millones de hospitalizaciones y 440 mil muertes por año en niños menores de 5 años. Tan solo en América Latina se reportan 25 mil hospitalizaciones y en México se estima una mortalidad de mil 500 menores por año.

En los países desarrollados, como en Estados Unidos, la gastroenteritis por rotavirus causa relativamente pocas muertes, pero se estima que 2.7 millones de niños entre 6 meses y 5 años de edad experimentan diarrea, lo que conduce a más de 500 mil visitas médicas y aproximadamente 50 mil hospitalizaciones cada año (Raebel, M.A. y B.S. Ou, 1999 y Martella, 2005).

El rotavirus afecta de igual forma a todos los niños, independientemente del nivel de desarrollo de los países. La trascendencia de esta infección es devastadora en los países en vías desarrollo. Esto a su vez da como resultado una carga financiera anual alta de la enfermedad por rotavirus para el sistema de asistencia médica (Tucker y col., 1998).

Esto afecta la economía, causando costos directos que abarcan hospitalizaciones, diagnóstico y medicamento además de los indirectos como aquellos cargados a la sociedad o el hogar cuando alguno de los padres tiene que dejar su trabajo por cuidar a su hijo (Arias y col., 2005).

La incidencia del rotavirus que se presenta en países industrializados como en subdesarrollados es muy similar, por lo que esto indica que las medidas sanitarias y los recursos disponibles de los gobiernos para mejorar la calidad de vida no son suficientes debido a que el rotavirus es capaz de permanecer viable por horas en la palma de la mano, objetos e incluso días en el suelo y en superficies húmedas (Bányai y col., 2004).

La sintomatología típica de la infección por rotavirus es diarrea severa (más de 8 evacuaciones al día) y a veces es acompañada de vómito fiebre y dolor abdominal. Esta es una enfermedad autolimitada, con una duración promedio de aproximadamente cinco días. La gran mortalidad asociada a esta padecimiento es debida a la severa deshidratación que provoca la in-

fección, por lo que la recomendación principal en este padecimiento es la de rehidratar y mantener el balance electrolítico del paciente (Kapikian y col., 2002).

El rotavirus se presenta durante todo el año, pero se eleva considerablemente su incidencia en la temporada invernal, coincidiendo con las epidemias de bronqueolitis y gripe en los niños, época en que los servicios de atención pediátrica suelen estar saturados, por lo que el rotavirus es una causa importante de infección nosocomial.

Es frecuente la diseminación de rotavirus en el entorno familiar. Se considera que el 30-50% de los adultos en contacto con un niño enfermo también sufre la infección aunque esta cursa de forma asintomática en la mayoría de los casos.

Durante la infección, el rotavirus se excreta en grandes cantidades durante los episodios diarreicos. La principal ruta de transmisión del rotavirus es la vía fecal-oral, aunque también se ha especulado que se transmite por el contacto persona a persona o con el contacto con superficies contaminadas; con esto es especialmente frecuente la diseminación en niños que acuden a guarderías, donde los virus procedentes de la comunidad se extienden rápidamente. Los juguetes, mesas y utensilios utilizados en la preparación de la alimentación, entre otros, facilitan la diseminación de la infección. Una medida protectora es el lavado de las manos frecuente con agua y jabón (Arias y col., 2002 y Pérez-Vargas y col., 2005).

### Generalidades del rotavirus

Los rotavirus pertenecen a la familia *Reoviridae*. Los miembros de esta presentan las siguientes características:

- Las partículas virales tienen una estructura de geometría icosaédrica.
- No están envueltos por una membrana lipídica.
- Tienen un genoma compuesto por once segmentos de ARN de doble cadena.
- Los segmentos poseen diversos tamaños, siendo el más grande de 3,302 pares de bases (pb) (segmento 1) y el más pequeño de 667 pb (segmento 11).
- La partícula viral contiene todas las enzimas necesarias para la producción de sus ARNs mensajeros y la replicación viral se lleva a cabo exclusivamente en el citoplasma de la célula.

El patrón electroforético utilizado para observar los 11 segmentos del genoma del virus consiste de un

grupo de cuatro segmentos de ARN (1-4) de alto peso molecular; 5 segmentos de tamaño mediano (5 a 9), el cual incluyen un triplete muy característico formado por los segmentos 7, 8 y 9; y por último, se encuentran los dos segmentos más pequeños (10 y 11) (Estes, 2000 y López y col., 2004).

El rotavirus mide un diámetro de 70 nm y está constituido por tres capas proteicas que conforman la cápside: externa (VP4 y VP7), media (VP6) y el core o interna (VP2).

El genoma del rotavirus tiene un tamaño de 18,522 pb, el cual codifica para seis proteínas estructurales (VP1-VP7) (del inglés *Viral protein*) y seis proteínas no estructurales (NSP1-NSP6) (del inglés *non-structural protein*). Todas estas proteínas interactúan con el ácido nucleico con excepción de la NSP4 ya que esta proteína es la primera enterotoxina viral descrita; a diferencia de las otras, las cuales intervienen en la reproducción viral y en la eficiencia de la formación del virus (Morris y Estes, 2001).

### Proteínas estructurales

**VP1.** Se le conoce como ARN polimerasa viral. Es una de las tres proteínas estructurales que forman parte del core, junto con las otras dos que son VP2 y VP3.

Es codificada por el segmento 1 del genoma de rotavirus y está compuesta por 1088 aminoácidos (aa) (Estes, 2000).

**VP2.** Interactúa íntimamente con el RNAdc. Es la proteína estructural del core más abundante y el componente esencial para la actividad enzimática de las enzimas específicas de la replicación (replicasas). Esta proteína es codificada por el segmento 2 y posee 880 aminoácidos

**VP3.** Es la última proteína que forma parte del core. Se encuentra compuesta por 835 aminoácidos y codificada por el segmento 3 del genoma del virus.

**VP4.** Está presente en forma de 60 espículas aproximadamente alrededor de la superficie del virus.

Es codificada por el segmento de ARN 4. Esta proteína de 776 aminoácidos tiene funciones esenciales en el ciclo de vida del virus, incluyendo la unión al receptor, la penetración a la célula, formación de anticuerpos neutralizantes y una de las actividades principales como es la hemaglutinación. Por lo tanto, las propiedades de esta proteína son determinantes importantes del rango de huésped, virulencia, tropismo e inducción de inmunidad protectora (Arias y col., 2002).

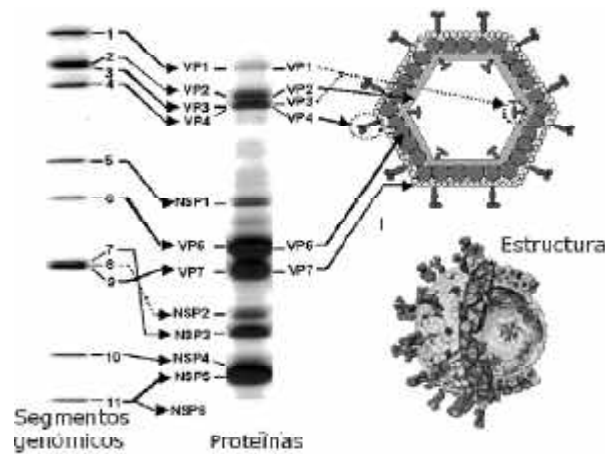


Figura 1. Rotavirus, genoma viral y proteínas (Estes, 2000, modificado).

El tratamiento proteolítico (con la enzima tripsina) resulta en el rompimiento específico de VP4 (776 aa) en dos polipéptidos de menor peso molecular, llamados VP8 (aa 1-131) y VP5 (aa 247 al 776). El corte de VP4 no afecta la unión a la célula, y más bien ha sido asociado con la entrada del virus al citoplasma celular por penetración directa (Isa y col., 2006)

**VP6.** Proteína más abundante del virus. Se encuentra formando la cápside media y es codificada por el segmento 6.

Posee 397 aminoácidos. La característica principal de la VP6 es que tiene la capacidad de interactuar con las proteínas que forman la cápside externa, las cuales son VP4 y VP7 y con una de las proteínas que forman parte del core como lo es VP2 (Estes, 2000),

Esta proteína es altamente hidrofóbica, antigénica e inmunogénica. Debido a esto es capaz de inducir protección inmunitaria y ayudar en el diagnóstico inmunológico mediante el uso de anticuerpos monoclonales.

**VP7.** Es una glicoproteína que forma parte de la cápside externa. Es la segunda proteína más abundante del virión. Es codificada por los segmentos 7, 8 o 9 dependiendo de la cepa de rotavirus que se analice (Matthijnsens y col., 2006).

Esta proteína es altamente inmunogénica y es muy buena inductora de anticuerpos neutralizantes, VP7 de 326 aminoácidos. Se modifica post-traduccionalmente por la adición de azúcares. Es una N-glicoproteína que contiene únicamente oligosacáridos del tipo de alta manosa, lo que indica que VP7 no viaja del retículo endoplásmico (RE) al aparato de Golgi, donde normalmente los oligosacáridos del tipo de alta manosa son modificados para convertirlos en oligosacáridos complejos. Por estudios bioquímicos se sabe que VP7 es glicosilada

cotraduccionalmente a medida que se inserta en el lumen del RE y la señal para esta inserción se encuentra contenida en el péptido señal presente en el extremo amino de VP7.

Aunque estas dos proteínas de superficie VP4 y VP7 se segregan de manera independiente, ambas interactúan al momento de la penetración a la célula huésped y además inducen la formación de anticuerpos neutralizantes y activan la respuesta inmune.

Estas proteínas son la base de la clasificación binaria serotipo-genotipo de rotavirus. VP4 describe serotipos P (proteasa sensible) y VP7 describe serotipo G (glicoproteína) y los genotipos se describen con el número dentro de corchetes (Lovmar y col., 2003 y Rodríguez-Castillo y col., 2006).

En la actualidad se conocen 15 serotipos G, con base en la proteína VP7 y 14 serotipos P de acuerdo con la proteína VP4 (Martella y col., 2005 y Estes M., 2000).

### Proteínas no estructurales

Como su nombre lo indica, no forman parte de la estructura del virión. Son proteínas sintetizadas en el citoplasma de la célula durante la infección y tienen funciones relacionadas con el control de la síntesis de proteínas celulares y virales, con la replicación del genoma, con el empaquetamiento de los genes virales y con la maduración de la partícula viral en el interior de la célula (Estes, 2000).

**NSP1.** Se encuentra codificada por el segmento 5 y posee aproximadamente 490 aminoácidos.

**NSP2.** Es codificada por el segmento 8 y sus secuencias son altamente conservadas.

Tanto la proteína NSP1 como la proteína NSP2 se unen al ARN y contribuyen a su empaquetamiento (Estes y col., 2005).

**NSP3.** Se encuentra codificada por el segmento 7. Su principal función es la de evitar la degradación del extremo 3' por parte de las nucleasas celulares. Regula la traducción celular y facilita la traducción del RNAm (Estes, 2000).

**NSP4.** Proteína codificada por el segmento 10. Está formada por 175 aminoácidos (Estes, 2000). Juega un papel muy importante en el ensamble, maduración de los virus y penetración del mismo al retículo endoplásmico; además ha sido la primera enterotoxina viral descrita (Ishino y col., 2006), ya que es capaz de movilizar el calcio intracelular, lo que a su vez trae como consecuencia la liberación del ión cloruro; de tal manera que haya un balance negativo de electrolitos y se produzca diarrea (Svensson y col., 2001).

**NSP5 y NSP6.** Las proteínas no estructurales anteriores poseen un solo marco de lectura; sin embargo, las proteínas (NSP5 y NSP6) cuentan con dos marcos de lectura; es decir, que dan lugar a dos proteínas, las cuales se encuentran codificadas por el segmento 11 e interactúan entre sí. Se cree que NSP6 ayuda a la replicación del virus (López y col., 2004).

### Patogenia

La infección por rotavirus *in vivo* está restringida a las células de las puntas de las vellosidades del intestino delgado; lo que sugiere la existencia de receptores específicos del huésped (Kapikian y col., 2002).

El rotavirus tiene la capacidad de adherirse al revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal y el principal sitio de replicación son los enterocitos maduros sobre las vellosidades del intestino delgado alto. Durante un periodo de uno a dos días después de la replicación viral, la infección y la replicación viral se disemina a lo largo del tracto, desde el intestino delgado proximal hasta el ileón. Las lesiones en la mucosa se producen como resultado de la destrucción selectiva de las puntas de las vellosidades del intestino. La infección intestinal es suficiente para despertar la respuesta inmune local y sistémica.

Se cree que la diarrea es consecuencia de la destrucción y descamación de los enterocitos; sin embargo, recientemente se ha propuesto que la diarrea es causada por la proteína no estructural NSP4 que estimula la secreción transepitelial de cloro por una vía dependiente de calcio, lo que desequilibra el balance



EUGENIO FLORES REYES: Homenaje a la India.

iónico de la célula y provoca la salida de agua. Esto a su vez puede provocar el síndrome de mala absorción de carbohidratos, grasas y proteínas, debido al gran daño causado en las vellosidades del intestino delgado.

La unión de algunos rotavirus de origen animal a la célula huésped es dependiente de la presencia de ácido siálico en la superficie celular y se ha demostrado que esta interacción es necesaria para que exista una infección eficiente tanto *in vivo* como *in vitro* (Estes, 2000 y Méndez y col., 1993). Así, varios glicoconjugados que contienen ácido siálico han sido propuestos como posibles receptores para los rotavirus de origen animal. Tal es el caso de los gangliósidos GM3 en el intestino de cerdos. Por otro lado, se ha propuesto que algunas integrinas también pudiesen estar involucradas en las primeras interacciones de los rotavirus con su célula huésped (Arias y col., 2002).

### Interacción entre las proteínas de superficie VP4 y VP7

Ambas proteínas inducen la producción de anticuerpos neutralizantes por lo que son importantes en la interacción virus-célula huésped.

Las constantes combinaciones debido a coinfecciones de serotipo/genotipo G y P conduce a la aparición de nuevos serotipos; además, la variabilidad genética desarrolla cambios en el fenotipo viral y como consecuencia se producen serotipos inusuales y nuevas cepas con patogenicidad totalmente diferente a la cepa original (Pérez-Vargas y col., 2005).

### Variabilidad genética

El rotavirus tiene una alta capacidad de mutación por varios factores. Primero la enzima responsable de su replicación, RNA polimerasa o tiene baja fidelidad; por otro lado debido a su organización segmentada que muestran sus genes, se pueden presentar una gran combinación y diversidad en las cepas de este virus (Iturriza-Gomara y col., 2000).

En los rotavirus, al igual que en otros virus de RNA, a la polimerasa del virión le falta la actividad de exonucleasa 3'-5', por lo que no tiene la función de reparación que presentan las polimerasas de los virus de DNA, y el orden de mutación por la falta de este mecanismo se encuentra en el orden de  $10^{-4}$  a  $10^{-5}$  errores por nucleótido incorporado, y si consideramos que el genoma completo de rotavirus es de 18,556 nt, la potencialidad que presentan de generar mutantes es de una mutación por cada copia del genoma (Iturriza-Gomara y col., 2000).

Existen otros mecanismos que provocan variabilidad genética: la capacidad de recombinación y los rearrreglos genéticos, los cuales se manifiestan en las coinfecciones (introducción de cepas de rotavirus animal a la población humana) con diferentes cepas de rotavirus. Sin embargo, de estos mecanismos el más importante en la generación de nuevas variedades es la denominada recombinación por rearrreglos génicos, también llamada reordenamientos genéticos (Bányai, 2004).

A la fecha no existe un tratamiento específico eficaz y el único tratamiento paliativo es la hidratación, ya sea oral o parental.

### Problemática en la vacunación

Con base en esta epidemiología y debido a la gran cantidad de muertes a nivel mundial a causa de la gastroenteritis severa infantil causada por rotavirus, se piensa que la infección por rotavirus puede ser enfrentada mediante una vacuna. La recomendación de la OMS y de otras instituciones fue de favorecer fuertemente el desarrollo de una vacuna antirotavirus; sin embargo, uno de los factores limitantes para el éxito de una vacuna es la inestabilidad de su genoma, ya que se inducen cambios de serotipo/genotipo constantemente.

Varias compañías incursionaron en la elaboración de la vacuna contra rotavirus. Esto inició con modelos animales. Se ha demostrado que solo los virus de cadenas homologas replican eficientemente, por lo tanto, basados en el principio Jeneriano, se ha experimentado con virus vivos atenuados de animales para realizar una vacuna efectiva (Estes M., 2000).

La primera vacuna desarrollada en bovinos mostró un alto nivel de protección en Finlandia; sin embargo, su protección contra la diarrea severa por rotavirus no fue eficaz en países en vías de desarrollo. Una segunda vacuna bovina se dirigió contra el serotipo G6 y mostró buena tolerancia en infantes entre 5 y 11 meses de edad, no obstante se observaron niveles variables de protección dependiendo de la región geográfica en donde fue probada (Pérez-Vargas y col., 2006).

Posteriormente, una vacuna oral tetravalente, generada por coinfección de cultivos celulares con cepas de rotavirus de monos con el serotipo G3 y cepas de rotavirus humanos (G1, G2 y G4) –cada una de las cuales poseía el gen VP7 de los serotipos de rotavirus humanos 1, 2 y 4– fue aprobada inicialmente en agosto de 1998 y administrada a niños de Estados Unidos; sin

embargo en 1999 se detectó un caso de invaginación intestinal en niños, por lo que dicha vacuna fue retirada de inmediato del mercado. Posteriormente, entró en fase de revisión y ya se modificó para su aplicación (Pérez-Vargas y col., 2005).

Otra vacuna fue derivada de la cepa de rotavirus 89-12. Aislada de un niño de Norteamérica con rotavirus. Esta vacuna fue hecha con el serotipo más común G1 P[8] (genotipo); por ello mostró una eficacia de 73% contra la diarrea y más del 90% contra la enfermedad severa; sin embargo, esta da protección para un solo genotipo (Pérez-Vargas y col., 2005).

Finalmente, ya varias compañías cuentan con vacunas comerciales debidamente probadas.

### Relación de genotipos en el mundo

A la fecha se han reportados 15 genotipos G (glicoproteína) y 27 genotipos P (actividad proteolítica) (Bányai 2004; Rahman y col., 2005 y Martella y col., 2007).

En teoría pueden resultar infinidad de combinaciones G y P; sin embargo, los genotipos en circulación más comunes resultan de la combinación con los genotipos P[4] y P[8] con los genotipos G1, G2, G3, G4 y G9. Estudios epidemiológicos muestran que el tipo de rotavirus más común con un 56% de prevalencia es G1 P[8].

Se ha reportado que el genotipo de las cepas de rotavirus en circulación en un área geográfica puede variar de una temporada a otra. Lo anterior se puede deber a que el genoma del rotavirus está continuamente sufriendo modificaciones debido a mutaciones y rearrreglos de los genes que codifican para las proteínas externas VP4 y VP7 desencadenando nuevas combinaciones que se reflejan en nuevos genotipos.

Aunque las vacunas están elaboradas para proteger contra serotipos más frecuentes en brotes epidémicos, las mutaciones que se acumulan en el genoma y se expresan en los sitios antigénicos de las proteínas de superficie externa VP4 y VP7 de rotavirus pueden limitar su efectividad, ya que cada vez es más frecuente la falla de los anticuerpos que se producen para reaccionar contra el serotipo correspondiente, por lo que aparecen cepas de rotavirus que pueden escapar a la neutralización por los anticuerpos y continuar diseminándose entre la población humana.

Es por esto que se hace necesario el desarrollo de estudios epidemiológicos acerca de los genotipos presentes en nuestra región. De esta forma, la documentación que se genera de estos será de gran utilidad para el Sistema Nacional de Salud, ya que recientemente se anunció la intención de incorporar la vacuna del rotavirus al cuadro básico de vacunación. Las vacunas que recién se ha lanzado al mercado por compañías transnacionales están producidas con genotipos predominantes en otras partes del mundo, lo que provocará una modificación del comportamiento natural de la evolución del rotavirus. Y otra ventaja sería que los estudios de genotipificación nos permitirán en unos años hacer trabajos comparativos de las cepas en circulación después de la vacunación.

Otro punto que se debe considerar es la importancia de enfocarnos a obtener una vacuna con genotipos que sea específica para los infantes de la región.

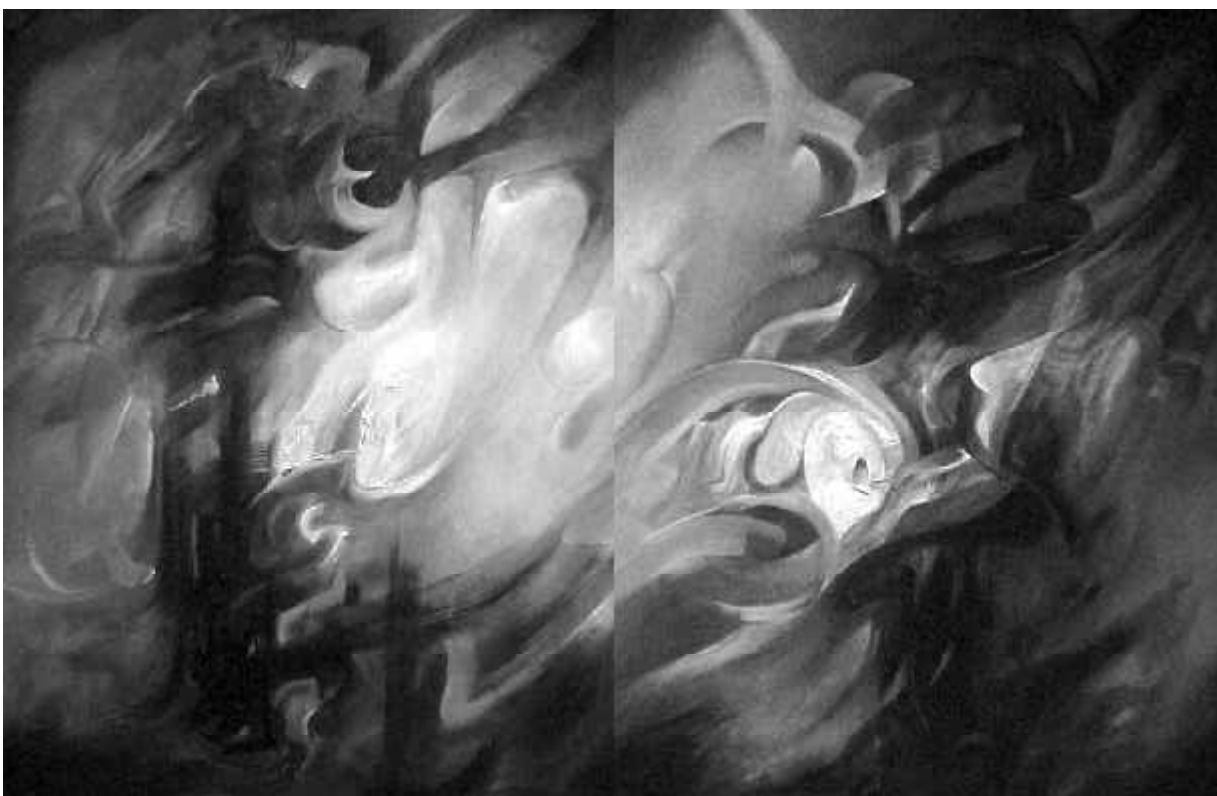
### Bibliografía

- ARIAS, C.F.; P. ISA; C.A. GUERRERO; E. MÉNDEZ; S. ZÁRATE; T. LÓPEZ; R. ESPINOSA; P. ROMERO y S. LÓPEZ: "Molecular Biology of rotavirus cell entry" *Archives Medical Research*, 33 (4) (2002), pp. 356-361.
- BÁNYAI, K.; R.J. GENTSCH y R. SCHIPP: "Molecular Epidemiology of Human P[8], G9 rotaviruses in Hungary between 1998 and 2001", *Journal of Medical Microbiology*, 53 (2004), pp. 791- 801.
- BISHOP, R.F.: "Natural history of human rotavirus infection", *Arch. Virol. Suppl.*, 12 (1996), pp. 119-128.
- ESTES, M. y J. COHEN: "Rotavirus gene structure and function", *Microbiological Review*, 53 (1989), pp. 410-449.
- ESTES, M.: "Rotaviruses and their replication", en: B.N. FIELDS; D.M. KNIPE; P.M. HOWLEY (eds.): *Fields Virology*, Philadelphia, EEUU, Lippincott-Raven Press, 3a. ed., vol. 2, 2000, pp. 1625-1655, 1758-1759.



EUGENIO FLORES REYES: Ventana a la médula de un poema.

EUGENIO FLORES REYES. El asesino anda buscando al culpable.



- ISA, P.; C.F. ARIAS y S. LÓPEZ: "Role of sialic acids in rotavirus infection", *Glycoconjugate Journal*, 23:1-2 (2006), pp. 27-37.
- ISHINO, M.; K. MISE; H. TAKEMURA; M.U. AHMED; M. ALAM; T. NAIK y N. KOBAYASHI: "Comparison of NSP4 protein between group A and B Human rotaviruses: Detection of novel diarrhea-causing sequences in group B NSP4", *Archives of Virology*, 151 (2006), pp. 173-182.
- ITURRIZA-GÓMARA, M.; D. CUBITT; D. STEELE; J. GREEN; D. BROWN; G. KANG; U. DESSELBERGER y J. GRAY: "Characterisation of rotavirus G9 strains isolated in the UK between 1995 and 1998", *Journal of Virology*, 61 (2000), pp. 510-517.
- KAPIKIAN, A.Z. y R.M. CHANOCK: "Rotaviruses", en: B.N. FIELDS; D.N. KNIPE; P.M. HOWLEY; R.M. CHANOCK; J.L. MELNICK; T.P. MONATH; B. ROIZMAN y S.E. STRAUS (eds): *Virology*, vol. 2 (2000), pp. 1787-1833.
- KAPIKIAN, R.; H. YASUTAKA y R.M. CHANOCK: "Rotaviruses", *J of Virology*, 55 (2002), pp. 1787-1788.
- LÓPEZ, S.; C.F. ARIAS; M.A. DECTOR; L. SEGOVIA; T. LÓPEZ; M. CAMACHO, P. ISA y R. ESPINOSA: "RNA silencing of rotavirus gene expression", *Virus Research*, 102 (2004), pp. 43-51.
- LOVMAR, L.; C. FOCK; F. ESPINOZA; F. BUCARDO; A. SYVANEN y K. BONDESON: "Microarrays for Genotype Human Group A rotavirus by Multiplex Capture and Type- Specific Primer Extension", *Journal of Microbiology*, 41 (2003), pp. 5153-5158.
- MARTELLA, V.; M. CIARLET; K. BANYAI; E. LORUSSO; A. CAVALLI; M. CORRENTE; G. ELIA; S. ARISTA; M. CAMERO; C. DESARIO; N. DECARO; A. LAVAZZA y C. BUONABOGLIA: "Identification of a novel VP4 genotype carried by a serotype G5 porcine rotavirus strain", *Virology*, 346 (2005), pp. 301-311.
- MARTELLA, V.; M. CIARLET; K. BANYAI; E. LORUSSO; S. ARISTA; A. LAVAZZA; G. PEZZOTTI; N. DECARO; A. CAVALLI; M.S. LUCENTE; G. ELIA; M. CAMERO; M. TEMPESTA y C. BUONABOGLIA: "Identification of Group A Porcine rotavirus Strains Bearing a Novel VP4 (P) Genotype in Italian Swine Herds", *Clin Microbiol*, 45 (2) (2007), pp. 577-580.
- MATTHIJSSENS, J.; R. MUSTAFIZUR; V. MARTELLA; Y. XUELEI; S. DE VOS; De LEENER y M. CIARLET: "Full Genomic Analysis of Human rotavirus Strain B4106 and Lapine rotavirus Strain 30/96 Provides Evidence for Interspecies Transmission", *Journal of virology*, 80 (2006), pp. 3801-3810.
- MÉNDEZ, E.; C. F. ARIAS y S. LÓPEZ: "Binding to sialic acids is not an essential step for the entry of animal rotaviruses to epithelial cells in culture", *Journal of virology*, 67 (1993), pp. 5253-5259.
- MORRIS, A.P. y M.K. ESTES: "Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VIII. Pathological consequences of rotavirus infection and its enterotoxin", *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 281 (2) (2001), pp. 303-310.
- PÉREZ-VARGAS, J.; P. ISA; S. LÓPEZ y C.F. ARIAS: "Rotavirus Vaccine: Early introduction in Latin America-Risks and Benefits", *Journal of virology*, 37 (1) (2005), pp. 1-10.
- RAEBEL, M.A. y B.S. OU: "Rotavirus disease and its prevention in infants and children", *Pharmacotherapy*, 19:11 (1999), pp. 1279-1295.
- RAHMAN, M.; J. MATTHIJSSENS; S. NAHAR; G. PODDER; D. SACK; T. AZIM, y M. VAN RANSTN: "Characterization of a novel P[25]G11 Human Group A rotavirus", *Journal of Clinical Microbiology*, 43 (2005), pp. 3208-3212.
- RODRÍGUEZ-CASTILLO, A.; E. RAMÍREZ-GONZÁLEZ; L. PADILLA-NORIEGA y B. BARRÓN: "Analysis of Human rotavirus GIP[8] strains by RFLP reveals higher genetic drift in the VP7 than the VP4 gene during a 4- year period in Mexico", *J Virol Methods*, 138:1-2 (2006), pp. 177-183.
- SVENSON, L.; F. TAFAZOLI; C.Q. ZENG; M. ESTES y K.E. MAGNUSON: "NSP4 Enterotoxin of rotavirus Induces Paracellular Leakage in Polarized Epithelial Cells", *Journal of Virology*, 75 (2001), pp. 1540- 1546.
- TUCKER, A.W.; A.C. HADDIX; J.S. BRESEE; R.C. HOLMAN; U.D. PARASHAR y R.I. GLASS: "Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States", *Jama*, 279:17 (1998), pp. 1371-1376. ©