

NEURAMINIDASA / SIALIDASA DEL VIRUS DE LA GRIPE: SUS CARACTERÍSTICAS, NOMENCLATURA, MEDIDA DE ACTIVIDAD, CINÉTICA, INHIBIDORES AGENTES TERAPÉUTICOS

NEURAMINIDASE / SIALIDASE FROM INFLUENZA VIRUS: ITS CHARACTERISTICS, NOMENCLATURE, MEASURING OF ACTIVITY, KINETICS, INHIBITORS AS THERAPEUTIC AGENTS

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

corresponding author: jacabezasfdc@movistar.es

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Después de describir las características principales de la enzima neuraminidasa / sialidasa del virus de la gripe, se comenta lo relativo a su peculiar nomenclatura oficial; y se indican dos nuevos procedimientos (fluorométrico y por luminiscencia) para determinar su actividad, empleados en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca (Prof. J. A. Cabezas), de elevada sensibilidad y sencillez. Se describe la cinética de la sialidasa de tres cepas A y de tres cepas B de este virus, y el resultado de la comparación de las propiedades biológicas y físicas de cepas de virus de origen humano y animal (cerdo y pato) pertenecientes al mismo subtipo A(H1N1). Finalmente, se analizan datos acerca de los inhibidores de esta enzima Zanamivir, Oseltamivir y Peramivir, usados como agentes terapéuticos frente a la gripe, así como las ventajas y limitaciones de su empleo.

ABSTRACT

The main characteristics of neuraminidase / sialidase from Influenza Virus and its peculiar nomenclature are described, as well as two new, sensitive and simple procedures (fluorometric and by luminiscence) for measuring neuraminidase activity, which have been used at the Department of Biochemistry and Molecular Biology of the University of Salamanca (Prof. J. A. Cabezas). The kinetics of neuraminidase of three A and three B Influenza Virus Strains, and the result of the comparison of biological and physical properties of human and animal origin (pig and duck) Virus Strains, belonging to the same subtype A(H1N1), are described. Finally, the advantages and risks for the use as therapeutic agents against Influenza of the Influenza Virus neuraminidase inhibitors Zanamivir, Oseltamivir and Peramivir are discussed.

Palabras Clave:

neuraminidasa / sialidasa
virus gripe
inhibidores

Keywords:

neuraminidase / sialidase
influenza virus
inhibitors



1. INTRODUCCIÓN

Los virus de la gripe pertenecen a la familia de los ortomixovirus (*Orthomyxoviridae*); tienen la propiedad de unirse a las glicoproteínas de la membrana de las células. Examinados al microscopio electrónico presentan forma sensiblemente esférica, aunque a veces también muestren formas muy alargadas. Comprenden una envoltura provista de proyecciones (espículas) que son la **hemaglutinina** (abreviadamente HA o H) y la **neuraminidasa** (NA o N), denominada también **sialidasa**. Dicha envoltura consta de una bicapa lipídica, en la que se hallan introducidas parcialmente la HA y la NA. Debajo de la bicapa lipídica se encuentra la capa protídica, formada por la **proteína M**, que constituye la parte interna de la cubierta o envoltura vírica. El genoma consta de ocho segmentos de **ARN**, monocatenario, asociado a una proteína específica e inserto helicoidalmente en ella constituyendo la **nucleocápsida**.

Se consideran valores medios para los constituyentes víricos, los siguientes: 70-75 % de proteínas; 18-20 % de lípidos; 2-8 % de glúcidos y, aproximadamente, un 1 % de ARN. Se distinguen varios tipos de proteínas: unas tienen función estructural, como la proteína M (que forma la matriz de la estructura), y otras son de carácter enzimático, como las **polimerasas**. Los lípidos presentan cierta variabilidad; proceden de la membrana de la célula hospedadora, que así los pierde. Se trata mayoritariamente de **fosfolípidos**, que constituyen la bicapa lipídica del virus, protegiéndolo además de la acción de proteasas. También proteínas de la célula hospedadora pueden quedar "empaquetadas" en el interior de los viriones o permanecer fijadas en la superficie de éstos, como consecuencia de procesos de maduración por gemación.

La nucleocápsida (formada por las nucleoproteínas y el ARN) y la proteína M son antígenos internos que permiten distinguir **tres tipos** para la gripe: **A, B y C**. Los antígenos de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) o sialidasa definen los subtipos propios de tipo A. Este tipo es el más importante y generalmente peligroso desde el punto de vista epidemiológico, siguiéndole el B. Éste frecuentemente acompaña al A; en él no se han encontrado subtipos y su actividad sialidásica es menor que en el A. En cuanto al C, se ha observado que carece de esta actividad, poseyendo la de una **O-acetiltransferasa**, que libera restos O-acetilo, preferentemente de la posición 9, terminal, de algunos ácidos siálicos.

El **ciclo biológico del virus** comienza con su fijación a la célula; sigue con la penetración en la misma, la liberación del ARN vírico dentro de la célula y, después, la utilización de mecanismos de la célula en beneficio de la multiplicación propia: transcripción del ARN vírico en ARN mensajero (ARNm), traducción del ARNm en proteínas víricas y biosíntesis de ARN complementario (ARNc) po-

sitivo, por replicación. El ARNc servirá para la biosíntesis de nuevas moléculas de ARN negativo que formarán parte de los futuros viriones.

Hay que añadir tres etapas más: las moléculas de HA y NA, formadas en el retículo endoplásmico y transportadas a través del aparato de Golgi, se fijan en la parte externa de la célula hospedadora; tiene lugar el ensamblaje o acoplamiento, cerca de esa zona, de todos los componentes víricos, de modo que las nucleoproteínas envuelven helicoidalmente a los ARN negativos para formar la nucleocápsida. Todo ello queda rodeado por la proteína M; y se incorporan a su alrededor los lípidos de la membrana de la célula hospedadora. Provisto de esa envoltura, el virión recién formado, momentáneamente retenido sobre la superficie exterior de la célula, se libera de ella por acción de la neuraminidasa o sialidasa, quedando la célula seriamente dañada.

Esta enzima pertenece a la clase de las hidrolasas. Libera restos de **ácidos siálicos**, unidos a otra molécula glucídica o no glucídica. Fue Hirst, en 1942, quien descubrió que los virus de la gripe ocasionaban la aglomeración de los hematíes (hemaglutinación). Este fenómeno desaparecía por la intervención de una "enzima destructora de los receptores" que existía en dichos virus. La demostración de que eran ácidos siálicos las moléculas liberadas se logró, hacia 1955, por E. Klenk y H. Faillard, en la Universidad alemana de Colonia, y por A. Gottschalk, en la australiana de Cambera. Tal hallazgo constituyó un hito en la historia de la Virología, que desde entonces no pudo seguir sosteniendo la idea de que la ausencia de enzimas era una característica de los virus. Por otro lado, la amplia distribución de esta enzima, hallada también en algunos paramixovirus (asociada a la hemaglutinina), en algunas bacterias y protozoos, y en numerosos órganos de mamíferos, hace que las investigaciones sobre ella sigan siendo de gran interés.

2. NOMENCLATURA DE LA NEURAMINIDASA O SIALIDASA

El empleo de ambos nombres es el reflejo de la controversia que existió inicialmente en la denominación de los ácidos hoy llamados siálicos, derivados del **ácido neuramínico**. E. Klenk, en Colonia, a partir de cerebros de ciertos pacientes fallecidos, identificó un nuevo compuesto, hacia 1935, al que denominó *Neuramin Säure* (ácido neuramínico), asignándole una estructura química que resultó ser inexacta. Independientemente, G. Blix y colaboradores, en Uppsala (Suecia), hacia 1936, aislaron, a partir de la mucina submaxilar bovina, una nueva sustancia, a la que asignaron una estructura que también resultó ser errónea. La denominaron *sialic acid*, por hallarse en la saliva (*sialon*, en griego). Hacia 1949, A. Gottschalk, en Cambera, sometió ciertas glicoproteínas a un tratamiento con virus de la gripe, obteniendo un producto (por acción



de la enzima entonces llamada RDE, que después fue identificada como neuraminidasa o sialidasa) que poseía propiedades similares a las de la sustancia obtenida por Blix y también con la aislada por Klenk.

Establecida la estructura correcta de dicha sustancia, principalmente por E. Klenk y H. Faillard, hacia 1954, se llegó a la conclusión de que se trataba de un nuevo compuesto, de cuya estructura derivaban otros, existentes en numerosos materiales biológicos a concentraciones relativamente elevadas.

Con objeto de disipar dudas y unificar criterios, Blix, Gottschalk y Klenk, en 1957, acordaron denominar a esa estructura fundamental *neuraminic acid*, y a los derivados de ella, frecuentemente acilados (acetilados, glicolilados, etc.), *sialic acids*.

Si en la primera Nomenclatura y clasificación de enzimas (*International Union of Biochemistry*, 1961) solamente se decía que la enzima *neuraminidase* (EC 3.2.1.18) "probablemente hidroliza uniones α -2,6 entre el ácido *N*-acetilneuramínico y residuos de 2-acetilgalactosamina", esto mismo se repetía en las ediciones de 1964 y 1965. Pero, en la edición de 1972, se la denomina, además, *sialidase*, y se incluyen por primera vez tres referencias (que corresponden a publicaciones de Gottschalk de los años 1957-60).

En la edición de dicha Nomenclatura oficial del año 1984 se señala como "nombre recomendado" el de *sialidase*, modificando el orden anterior respecto a *neuraminidase*. Se respalda dicha enzima con seis referencias, siendo una de las cuales la publicación de nuestro laboratorio de la referencia 1 del presente artículo (1).

En la edición de 1992, manteniendo esas referencias y denominaciones, se le asigna el nombre de *exo- α -sialidase*; y se incluye por primera vez una *endo- α -sialidase* (1, 2).

Además, otra sialidasa, aunque con escasa o nula relación con los virus de la gripe, también ha sido incorporada oficialmente a este grupo. Es la *anhydrosialidase*.

Finalmente, en tripanosomas tiene particular importancia la *trans- α -sialidase* (3).

3. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ESTA ENZIMA

La caracterización y "tipificación" de las cepas o estirpes de los virus de la gripe requieren ineludiblemente la valoración de su actividad sialidásica, además de otras determinaciones.

Las técnicas de valoración de esta enzima en diversos materiales biológicos, desde bacterias a mamíferos, pueden aplicarse, con algunas adaptaciones, a los virus de la gripe.

Sin embargo, un problema que en ellos se plantea es el de si es indispensable separar y purificar la enzima previamente a su valoración o si se podría medir la actividad en el virus directa-

mente. Se ha comprobado que ambas posibilidades pueden utilizarse, con tal de no inactivar o hacerle perder parte de su actividad en los procesos de separación (3, 4), en el primer caso; y de utilizar técnicas suficientemente adecuadas (específicas y sensibles) si se usan los virus enteros.

Sustratos naturales tales como la *N*-acetilneuraminil-lactosa, la fetuina, el orosomucoide, glicoproteínas de glándulas submaxilares y la glicoforina (4, 5) pueden emplearse con este fin. Otro grupo es el de los sustratos artificiales (6), entre los que se encuentran el *p*-nitrofenil-*N*-acetilneuramínico y el metilumbeliferil-*N*-acetilneuramínico.

Además, otro grupo de sustratos es el formado por derivados marcados con elementos radioisotópicos, frecuentemente con tritio; si bien su uso no es habitual.

Por último, otros dos procedimientos de valoración de esta actividad enzimática son, los más recientes, de tipo fluorométrico o por bioluminiscencia, descritos detalladamente en sendas publicaciones del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca (7, 8). Tienen la ventaja de ser de alta sensibilidad y sencillez de ejecución.

El fluorométrico (7) determina la cantidad de ácido *N*-acetilneuramínico enzimáticamente liberado a partir de la *N*-acetilneuraminil-lactosa. La lactosa resultante de la acción de la neuraminidasa es hidrolizada mediante galactosidasa, y la galactosa así formada es oxidada por una galactosa-deshidrogenasa y NAD^+ . Finalmente, el NADH resultante es cuantificado por fluorometría (con excitación a 340 nm y análisis de la luz emitida a 465 nm). Mide concentraciones tan bajas de ácido siálico como 2 nmol.

En la valoración por bioluminiscencia (8) también el sustrato es la *N*-acetilneuraminil-lactosa, siguiéndose las mismas etapas que en el procedimiento precedente hasta llegar a la formación de NADH. La concentración de éste se determina ahora mediante un sistema luminiscente que acopla NAD(P)H -deshidrogenasa (FMN) y luciferasa. Este ultrasensible método determina concentraciones tan bajas como 5 pmol de ácido *N*-acetilneuramínico (equivalentes a 0,15 ng de ácido siálico liberado).

4. CARACTERIZACIÓN Y CINÉTICA DE LA NEURAMINIDASA DE VARIAS CEPAS DEL VIRUS DE LA GRIPE

Cepas corrientes H1N1, N2N2 y H3N2 del virus de la gripe tipo A fueron recogidas y purificadas para determinar su actividad sialidásica. Usando sustratos naturales y sintéticos se obtuvieron los resultados siguientes: el pH óptimo, la estabilidad térmica, la velocidad máxima de la reacción y la constante de Michaelis eran diferentes comparando unas cepas respecto a otras (9).

Estudios cinéticos sobre la sialidasa de tres cepas del virus de gripe tipo B y tres cepas del tipo A mostraron que la actividad y la



velocidad máxima fueron siempre más elevadas para las cepas tipo A respecto al B. Sin embargo, sus respectivos comportamientos respecto a dos inhibidores competitivos fueron similares (10). Este aspecto puede tener repercusión práctica en estudios de inhibidores como agentes terapéuticos (véase más adelante).

La comparación de algunas propiedades biológicas y físicas del mismo subtipo A (H1N1) de origen humano y animal (cerdo y pato) indicó que las cepas de procedencia aviar eran más resistentes que las de mamíferos a la alta temperatura y al pH bajo. Estas diferencias podrían atribuirse a una adaptación de los virus en las aves a la temperatura de éstas (40° C); y a que el virus es en las aves enterotrópico, pudiendo soportar condiciones de acidez diferentes a las que se dan en los mamíferos. No obstante, estos resultados no contradicen la hipótesis sobre una posible filiación entre ortomixovirus de aves y de mamíferos (11).

5. INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA DESTINADOS A SER APLICADOS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS FRENTE A LA GRIPE

Los compuestos químicos que inhiban adecuadamente —sin toxicidad y eficazmente— la neuraminidasa del virus de la gripe pueden ser potencialmente agentes de utilidad terapéutica, ya que se considera a esta enzima como factor que contribuye poderosamente a la propagación de dicha enfermedad. Es de advertir que esta utilización es compatible con el empleo de vacunas y sueros.

Desde 1960, ya se observó que el propio ácido *N*-acetilneuramínico se comporta como un agente inhibidor específico para el virus de la gripe tipo A.

Desde entonces, otros compuestos que poseen similitud estructural con este ácido siálico han sido ensayados con esta finalidad, observándose que actúan como inhibidores de tipo competidor de la actividad de dicha enzima. Así lo es el compuesto obtenido por síntesis denominado **ácido 2-desoxi-2,3-deshidro-*N*-trifluoroacetilneuramínico (FANA)** (12). A pesar de su potente efecto inhibidor, su toxicidad relegó su eventual aplicación terapéutica.

Para la finalidad terapéutica perseguida, la inhibición de la actividad neuraminidásica producida por el ácido *N*-acetilneuramínico resultaba de escaso interés, dado el carácter reversible del proceso, el rápido catabolismo de dicho producto, etc. Sin embargo, el estudio de la cinética de la reacción facilitó el conocimiento detallado de la formación de un compuesto correspondiente al estado de transición de la reacción que resultó ser muy útil.

Se obtuvieron resultados esperanzadores con análogos estructurales de dicho compuesto correspondiente al estado de transición de la reacción enzimática, que poseen un doble enlace en el anillo estructural (**Neu5Ac2en**), más abreviadamente conocido como **DANA** (13).

Partiendo de estos datos, se han podido diseñar racionalmente inhibidores para la neuraminidasa de los virus de la gripe. Uno de ellos es el **zanamivir** (ácido 4-guanidin-2-desoxi-2,3-deshidro-*N*-acetilneuramínico); o abreviadamente, 4-guanidin-Neu5Ac2en.

En el **oseltamivir**, el anillo heterocíclico del zanamivir queda reemplazado por uno ciclohexénico, y el grupo carboxilo es reemplazado por su éster etílico. El carácter lipofílico de esta molécula garantiza el que pueda atravesar la barrera digestiva —circunstancia que no sucede con el zanamivir—, siendo un profármaco el que se convierte en forma activa por acción de las esterasas hepáticas (14).

Otro inhibidor, surgido posteriormente a los mencionados, es el **peramivir**. Comparte con el zanamivir la presencia en su molécula del grupo guanídico, y con el oseltamivir la cadena lateral lipófila, difiriendo de ambos por contener un ciclopentano en lugar de los anillos hexagonales de éstos.

¿Por qué el zanamivir y el oseltamivir son inhibidores tan eficaces de la sialidasa de los virus de la gripe tipo A (incluida la gripe aviar) y tipo B? Porque se unen al sitio activo de la enzima. La profunda cavidad de dicho sitio activo contiene aminoácidos que son una invariante en las sialidasas de todas las cepas de virus de la gripe A y B que han sido caracterizadas. Pero ello no significa que la unión se haga implicando los mismos aminoácidos del sitio activo o de sus zonas contiguas.

Otros agentes, aparecidos con posterioridad al año 2005, son los **dímeros del zanamivir**, caracterizados por ser potentes inhibidores, de acción prolongada, de la neuraminidasa (15).

6. EFICACIA DEL ZANAMIVIR Y EL OSELTAMIVIR: FENÓMENOS DE RESISTENCIA A LOS MISMOS POR MUTACIONES VÍRICAS

Limitando el comentario sobre la eficacia de los fármacos que contienen como principio activo zanamivir u oseltamivir, podrían resumirse algunos aspectos de los mismos del siguiente modo: Estos inhibidores de la neuraminidasa se estima que “son eficaces en la quimioprofilaxis y podrían ser empleados en la protección de quienes no están en condiciones de recibir vacunas o no responden a ellas” (16).

Se recomienda el uso de estos fármacos para ser utilizados: o preventivamente o cuanto antes (si se ha producido la infección), pero en todo caso dentro del plazo de 48 horas desde detectarse los síntomas de gripe.

Como era previsible, se han hallado **cepas del subtipo H5N1 resistentes** a dichos inhibidores, originadas como consecuencia de haberse empleado dosis o periodos de tiempo insuficientes en



los tratamientos, al haberse producido mutaciones causantes de sustitución de aminoácidos en la molécula de la neuraminidasa (16).

En el caso de que haya circulación simultánea del virus de la gripe con el SARS-CoV-2, y actuando con el tratamiento adecuado frente a éste, también se aconseja en publicaciones científicas de junio de 2022 y posteriores iniciar el tratamiento con oseltamivir lo antes posible. Esta administración es asimismo compatible con el uso previo de vacunas contra la gripe.

Por otro lado, además de la posibilidad de producirse la mencionada resistencia a los citados inhibidores, se ha descrito que, en ciertos casos (aunque escasamente), estos agentes pueden ocasionar, a veces, **efectos secundarios adversos**, tales como temblores, dificultad para hablar o hinchazón de la cara, fiebre, dolor de garganta, etc.

Finalmente, también se reconocen las **ventajas** de su empleo, como la reducción del tiempo de recuperación de los pacientes de gripe; y se reitera que no reemplazan a las vacunas antigripales, cuyo adecuado uso está garantizado por una ya muy larga práctica.

7. REFERENCIAS

- Cabezas, J. A.; Calvo, P.; Eid, P.; Martín J.; Pérez, N.; Reglero, A.; Hannoun, C. (1980): Neuraminidase from Influenza Virus A(H3N2). *Biochim. Biophys. Acta* 616: 225-238.
- Cabezas, J. A. (1991): Some questions and suggestions on the type references of the official nomenclature (IUB) for sialidase(s) and endosialidase. *Biochem. J.* 278: 311-312.
- Cabezas, J. A.; Calvo, P.; Martín, J.; Pérez, N.; Reglero, A.; Rodrigo, M.; Hannoun, C. (1982): Characteristics of a neuraminidase released both by bromelain and *N*-laurylsarcosine from Influenza Virus A(H3N2). *Glycoconjugates Proc. VI Int. Symp. Glycoconjug. Tokyo, Japan*, 209-210.
- Cabezas, J. A.; Calvo, P.; Eid, P.; Martín, J.; Pérez, N.; Reglero, A.; Rodrigo, M.; Hannoun, C. (1981): Studies on neuraminidase from Influenza Virus A(H3N2) obtained by two procedures. *Int. J. Biochem.* 14: 311-319.
- Cabezas, J. A.; Cabezas, M.; Calvo, P.; Martín, J.; Pérez, N.; Hueso, P.; Rodrigo, M.; Reglero, A. (1982): Neuraminidasa de virus de la gripe. *Rev. Esp. Fisiol.* 38 (supl.): 81-86.
- Cabezas, J. A.; Reglero, A.; Calvo, P. (1983): Glycosidases. (Fucosidases, galactosidases, glucosidases, hexosaminidases and glucuronidase from some molluscs and vertebrates, and neuraminidase from virus). *Int. J. Biochem.* 15: 243-259.
- Cabezas, J. A.; Reglero, A.; Hannoun, C. (1983): A Fluorometric Procedure for Measuring Neuraminidase Activity: Its Application to the Determination of This Activity in Influenza and Parainfluenza Viruses. *Anal. Biochem.* 131: 121-126.
- Cabezas, J. A.; Pérez, N.; Llanillo, M.; Reglero, A.; Calvo, P. (1984): Sialidase Assay by Luminiscence in the Low Picomole-Range of Sialic Acid. Its Application to the Measurement of this Activity in Influenza Virus. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 365: 415-418.
- Cabezas, J. A.; Calvo, P.; Llanillo, M.; Rodríguez, J. A.; Hueso, P.; Sánchez-Bernal, C.; Hannoun, C. (1985): Sialidases from Three Influenza Virus Strains (H1N1, H2N2 and H3N2): Characterization and Kinetics. *Glycoconjugate J.* 2: 387-399.
- Cabezas, J. A.; Milicua, M.; S.-Bernal, C.; Villar, E.; Pérez, N.; Hannoun, C. (1989). Kinetic Studies on the Three Influenza B and Three Influenza A Virus Strains. *Glycoconjugate J.* 6: 219-227.
- Fiszon, B.; Hannoun, C.; García-Sastre, A.; Villar, E.; Cabezas, J. A. (1989). Comparison of biological and physical properties of human and animal A(H1N1) Influenza Viruses. *Res. Virol.* 140: 395-404.
- Palese, P. Y.; Compans, R. W. (1976). Inhibition of Influenza Virus replication in tissue culture by 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-trifluoroacetylneuraminic acid (FANA): mechanism of action. *J. Gen. Virol.* 33: 159-163.
- Meindl, P.; Bodo, G.; Palese, P.; Schulman, J.; Tuppy, H. (1974). Inhibition of neuraminidase activity by derivatives of 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid. *Virology* 58: 457-463.
- Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A. et al. (1997). Influenza neuraminidase Inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: Design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J. Am. Chem. Soc.* 119: 681-690.
- Macdonald, S. D. F.; Caneron, R. [. . .]; Wu, W.-Y.; Tucker, S. P. (2005): Dimeric Zanamivir Conjugates with Various Linking Groups Are Potent Long- Lasting Inhibitors of Influenza Neuraminidase Including H5N1 Avian Influenza. *J. Med.Chem.* 48: 2964-2971.
- Won Suk Choi, [. . .], Min Suk Song. (2018): Screening for Neuraminidase Inhibitor Resistance Markers among Avian Influenza Viruses of the N4, N5, N6 and N8 Neuraminidase Subtypes. *J. Virol.* 12(1).

Si desea citar nuestro artículo:

Neuraminidasa / sialidasa del virus de la gripe: sus características, nomenclatura, medida de actividad, cinética, inhibidores agentes terapéuticos

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 88. nºextra (2022) . pp. 409-413

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.05.07>