

## Virus de plantas

### COORDINADOR:

Ricardo Flores

rflores@ibmcp.upv.es

## Infecciones sintomáticas de viroides en hongos fitopatogénicos

Joan Márquez Molins

Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio)  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)–  
Universitat de València. Valencia

Los viroides son los patógenos más pequeños que se conocen, siendo su genoma un RNA circular de simple cadena (246-434 nucleótidos). Estos agentes infecciosos autónomos han sido encontrados exclusivamente en plantas, y pueden causar desde graves síntomas a infecciones asintomáticas. Se han clasificado en dos familias: *Awsunviroidae*, de replicación en plastidios; y *Pospiviroidae*, a la que pertenecen aquellos viroides de replicación nuclear.

En este trabajo, los autores han tratado de explorar la infectividad y patogenicidad de los viroides en otros organismos, en particular en hongos fitopatogénicos. En estos hongos filamentosos se ha descrito la transmisión de pequeños RNA efectores para silenciar genes de defensa del huésped, así como la adquisición de pequeños RNA de la planta. Esta transferencia horizontal bidireccional haría plausible la transmisión de viroides, lo que unido al hecho de que previamente se había demostrado la replicación de viroides en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, sirven como argumentos para estudiar si los hongos fitopatogénicos podrían ser eventuales huéspedes de viroides.

La aproximación experimental consistió en inocular transcritos de siete viroides representativos de las dos familias en esferoplastos de tres hongos fitopatogénicos: *Cryphonectria parasitica*, *Valsa mali* y *Fusarium graminearum*. Tras ocho subcultivos, se detectaron las formas circulares por RT-PCR invertida de los viroides nucleares HSVd (viroide del enanismo del lúpulo) y IrVd1 (viroide 1 de iresine), y del cloroplástico ASBVd (viroide del manchado solar del aguacate) en, al menos, una especie. Además, la aplicación exógena de transcritos de estos viroides en micelios de hongos fitopatogénicos provocó la infección y la aparición de síntomas. En particular, la infección con HSVd debilita gravemente el crecimiento de *V. mali*, mientras que en *F. graminearum* puede ser bidireccionalmente transmitido de planta a hongo, y de hongo a planta. También han estudiado la implicación del silenciamiento de RNA en la infección de viroides en hongos, encontrando que la delección de *dcl2* en *F. graminearum* y *C. parasitica* provoca un aumento en la acumulación de HSVd y ASBVd, respectivamente.

Estos resultados demuestran la capacidad replicativa de viroides en hongos fitopatogénicos, y ponen de manifiesto, por primera vez, la potencialidad de que este tipo de infecciones pudieran ocurrir en la naturaleza. Además, el estudio de la infección de viroides en estos nuevos huéspedes experimentales podría ser útil para entender aspectos sobre la replicación y patogenicidad de los viroides.



### ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

■ Wei, S. *et al.* (2019).  
"Symptomatic plant viroid infections in phytopathogenic fungi".  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*  
116: 13042–13050.

## Descrito el primer caso de un virus de plantas capaz de transmitirse en su vector de manera eficiente por vía paterna

## Virus de plantas

Beltrán Ortolá Navarro

Grupo de Biotecnología de Virus de Plantas  
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)–  
Universitat Politècnica de València (UPV).Valencia

El virus de las agallas y el enanismo del arroz (*rice gall dwarf virus*, RGDV) forma parte de la familia *Reoviridae* y está constituido por una partícula icosaédrica que encierra un genoma de RNA de doble cadena dividido en 12 segmentos. Este virus merma la producción de los cultivos de arroz en países asiáticos al provocar un retraso grave en la floración y el crecimiento de la planta, así como al impedir el correcto desarrollo de la panícula y el grano. El RGDV depende del cicadélido *Recilia dorsalis* para su diseminación entre plantas, siendo capaz de replicarse en el vector y transmitir la infección verticalmente a la descendencia.

En este trabajo los autores muestran que el RGDV es el primer caso conocido de un virus de plantas cuya transmisión entre generaciones en su vector tiene mayor eficiencia por vía paterna que materna. Este proceso está mediado por la interacción directa entre la proteína P8 de la cápside externa del virión y el dominio III del proteoglicano heparán sulfato de la superficie de la cabeza del esperma. El trabajo es también la primera demostración de la transmisión de un arbovirus a través de esperma. La expresión del proteoglicano es mayor en los testículos que en otros órganos del insecto, incluido el aparato reproductor femenino, lo que explica la dificultad que encuentra el virus para infectar los ovocitos y la facilidad para colonizar el esperma. Asimismo, el virus es capaz de inducir la expresión del heparán sulfato en los testículos de insectos infectados. La unión del virus con el esperma no parece afectar a la eficacia biológica de los machos adultos ni al desarrollo de los huevos, mientras que la infección de los ovocitos está asociada a una mayor mortalidad de las hembras y problemas en el desarrollo de los nuevos insectos.

Estos resultados apuntan a que, en este virus, se ha seleccionado evolutivamente la transmisión paterna como mecanismo de mantenimiento de la población viral durante temporadas desfavorables para su transmisión horizontal, y es muy posible que otros virus hayan desarrollado estrategias similares para asegurar su supervivencia. Este nuevo mecanismo de transmisión vertical hace interesante el desarrollo de estrategias de control viral basadas en el bloqueo de la transmisión vírica a través del esperma.

## ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Mao, Q. *et al.* (2019).  
“Viral pathogens hitchhike with insect sperm for paternal transmission”.  
*Nat. Commun.* **10**: 955.


**Virus de animales**
**COORDINADOR**

Miguel Angel Martínez  
MMartinez@irsicaixa.es

## Vacunas frente al virus del Ébola en la República Democrática del Congo

Rafael Delgado

Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

La mejor estrategia de utilización de una vacuna en un contexto de epidemia por un agente de alta mortalidad es un tema controvertido y, especialmente, cuando se trata de una vacuna experimental con disponibilidad limitada. En la epidemia producida por el virus del Ébola (EBOV) en África Occidental durante 2013-2016 se llegaron a utilizar por primera vez dos vacunas experimentales. A pesar de que su desarrollo se había acelerado al máximo, la administración comenzó en un momento en que la transmisión estaba en clara remisión por el despliegue de medios y las medidas generales de salud pública llevadas a cabo: identificación rápida y aislamiento de pacientes, seguimiento de contactos y enterramientos seguros, entre otras. Únicamente se pudieron obtener datos de eficacia de la vacuna que vehiculizaba la glicoproteína de la envoltura del EBOV en el virus de la estomatitis vesicular (rVSV-ZEBOV). En una estrategia de vacunación en “anillo” (*ring vaccination*), similar a la utilizada en las últimas fases de la erradicación de la viruela en la década de 1970, se comenzó a vacunar en diferentes áreas de Guinea-Conakry a todos los contactos primarios y secundarios de los nuevos pacientes infectados. Más de 4500 personas se vacunaron inmediatamente con rVSV-ZEBOV y no se detectó ninguna infección; mientras que, en el grupo control, un número similar de pacientes que se vacunaron a las tres semanas, se detectaron 16 casos (eficacia estimada 100 %, IC: 79-100 %). Esta misma estrategia de vacunación en anillo se está utilizando en el brote actual (2018-2019) que está sufriendo desde hace ya más de un año la R. D. del Congo (provincias de Kivu Norte e Ituri).

En este artículo de C. R. Wells y colaboradores, se presenta una modelización para analizar el impacto de la vacunación teniendo en cuenta los datos obtenidos en un brote independiente ocurrido también en Congo (provincia de Equateur) que dio como resultado 54 casos de los cuales 33 fueron fatales. En el modelo desarrollado por los autores para identificar las áreas de mayor riesgo de transmisión se incluyen variables como la densidad de población, el grado de pobreza y la movilidad para predecir la dinámica de transmisión de la infección. El modelo establece que la utilización de la vacuna (3107 dosis de vacuna administradas) redujo en un 70 % el riesgo de transmisión en estas áreas. El tiempo de comienzo de la vacunación sería también crítico, ya que una semana de retraso hubiese reducido el riesgo de transmisión a solo un 33 %. Esta modelización, según los autores, podría utilizarse para definir las áreas geográficas donde la vacunación tendría más impacto y optimizar así su utilización y los recursos humanos implicados en estas situaciones de emergencia.

## ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Wells, C. R. *et al.* (2019). "Ebola vaccination in the Democratic Republic of the Congo". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **116**: 10178-10183.

## La proteína TOX ayuda a clarificar el origen y mantenimiento de la respuesta celular frente a infecciones virales crónicas

Jordi Argilaguet

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud  
Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

En 1993, Rolf Zinkernagel describió por primera vez la desaparición de las células citotóxicas en ratones infectados crónicamente con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), previniéndose así el desarrollo de la inmunopatología causada por la destrucción de las células infectadas. Desde entonces, esta observación se ha confirmado para otras infecciones crónicas en humanos como las causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, o los que producen hepatitis B y C (VIH, VHB y VHC), así como en cáncer. Ahora sabemos que la respuesta de células CD8<sup>+</sup> no desaparece, sino que su capacidad efectora se atenúa mediante la expresión de receptores inhibidores (p. ej. PD-1, TIM-3 y CTLA-4). Este estado disfuncional puede ser revertido mediante inmunoterapia basada en el bloqueo de dichos receptores, permitiendo así al sistema inmunológico luchar de nuevo contra el virus o el cáncer. Recientemente se ha identificado una subpoblación de células progenitoras CD8<sup>+</sup> (CXCR5<sup>+</sup>, PD-1<sup>+</sup>, TIM-3<sup>-</sup>, TCF-1<sup>+</sup>) que mantiene cierto grado de funcionalidad y que es la que responde al tratamiento con el anticuerpo anti-PD-1. No obstante, los mecanismos subyacentes al desarrollo de esta subpoblación celular todavía se desconocen.

En el artículo que aquí comentamos se identifica la proteína TOX como elemento regulador clave en el desarrollo de esta respuesta de células CD8 durante una infección crónica. Utilizando el modelo de infección con LCMV se muestra que, durante la primera semana de infección, dosis altas de antígeno viral inducen la expresión de TOX en las células CD8<sup>+</sup>, promoviendo de manera activa la diferenciación de las células efectoras hacia un estado disfuncional. Además de este rol en las etapas iniciales de la infección, TOX también juega un papel en el mantenimiento y supervivencia de la subpoblación de células CD8<sup>+</sup> TIM3<sup>-</sup> TCF-1<sup>+</sup> mediante la consolidación de modificaciones epigenéticas. La relevancia de estos resultados en infecciones en humanos se ha demostrado tras comprobar que TOX está asociada a células disfuncionales en pacientes infectados con el VHC.

En resumen, este trabajo demuestra que la generación de células disfuncionales es un proceso regulado activamente para adaptarse al contexto de una infección crónica. Además, contribuye de manera importante a la caracterización de la población celular que participa en el control de la infección, y que, por tanto, es el objetivo de posibles intervenciones terapéuticas. Teniendo en cuenta la revolución que ha supuesto el tratamiento de tumores mediante inmunoterapia, este tipo de trabajo puede ayudar a optimizar esta estrategia que podría también extenderse en el campo de las infecciones virales crónicas.

### Virus de animales

## ARTÍCULO DE PROCEDENCIA

- Alfei, F. *et al.* (2019). "TOX reinforces the phenotype and longevity of exhausted T cells in chronic viral infection". *Nature* **571**: 265-269.

