

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Contribución de RNAs no codificantes a la patología pulmonar de coronavirus

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2017.01.1

Isabel Sola

Laboratorio de Coronavirus. Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Departamento de Biología Molecular y Celular. Campus Universidad Autónoma. Madrid

<http://www.cnb.csic.es/index.php/es/investigacion/246-laboratorio-de-coronavirus.html>

Biografía

Isabel Sola es Científico titular del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB)-CSIC. Estudió Biología en la Universidad de Navarra, donde obtuvo el Premio Extraordinario de Licenciatura, y realizó su tesis doctoral en virología bajo la dirección de Luis Enjuanes en el CNB-CSIC. Actualmente, Isabel Sola codirige con Luis Enjuanes el laboratorio de Coronavirus del CNB-CSIC. Su grupo es líder internacional en la investigación de los coronavirus humanos SARS-CoV y MERS-CoV, causantes de infecciones respiratorias severas y mortales. Han realizado aportaciones fundamentales al conocimiento de la biología y los mecanismos de patogénesis de estos virus. Han identificado factores tanto del virus como de la célula responsables de la inflamación y el edema pulmonar característicos de la patología viral. Esta información ha permitido el diseño de estrategias de protección mediante el desarrollo de vacunas y antivirales.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Los coronavirus (CoV) humanos responsables del síndrome respiratorio agudo y grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) causan en humanos enfermedades mortales caracterizadas por una inflamación pulmonar excesiva y edema, que terminan comprometiendo la función del pulmón. El descubrimiento reciente de los RNAs no codificantes (ncRNAs) como reguladores del funcionamiento celular nos ha llevado a estudiar la relevancia de estos ncRNAs en la patología causada por CoVs y su potencial como dianas terapéuticas.

Summary

The human Coronaviruses (CoVs) responsible for severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) cause lethal disease in humans, which is characterized by exacerbated inflammatory response and extensive lung pathology. The recent discovery of non-coding RNAs (ncRNAs) as regulators of gene expression in many important physiological processes led us to explore their relevance in coronavirus lung pathology and

their potential as therapeutical targets.

El estudio de la relevancia de los RNAs no codificantes en la inflamación inducida por los coronavirus humanos SARS-CoV y MERS-CoV (1, 2, 3) es uno de los objetivos de la investigación del Laboratorio de Coronavirus (CNB-CSIC) codirigido por Luis Enjuanes e Isabel Sola. Este objetivo se inscribe en el proyecto general de investigar las bases moleculares de inducción y resolución del edema pulmonar en las infecciones por CoVs, como una estrategia para prevenir y tratar las infecciones por CoV respiratorios humanos (ver Acércate a nuestros científicos: Luis Enjuanes). En particular, estamos interesados en microRNAs (miRNAs) celulares y en pequeños RNAs derivados del propio genoma viral implicados en la patogénesis y la inflamación pulmonar, como potenciales dianas antivirales y anti-edema (4, 5, 6). Los microRNAs (miRNAs) son pequeños RNAs no codificantes del genoma de casi cualquier organismo, incluidos los humanos, que tienen alrededor de 22 nt de longitud y que regulan la expresión de más del 30% de los genes celulares. El apareamiento del miRNA, a través de su secuencia semilla (nt 2-7 en el extremo 5' del miRNA), con secuencias complementarias almRNA diana reprime su traducción en los ribosomas y regula los niveles de expresión de forma muy precisa, con variaciones de 2-4 veces (4, 6). Los miRNAs regulan la homeostasis de las células y la diferenciación a través de redes complejas que operan de forma coordinada. Recientemente se ha demostrado que los miRNAs celulares participan también en la interacción virus-

hospedador, regulando el tropismo de los virus, su replicación y patogénesis (5). Los genomas virales también codifican ncRNAs que no son necesariamente comparables en tamaño, biogénesis y función a los producidos por las células eucariotas (5). Está ampliamente aceptado que los virus DNA y los virus RNA con estadio nuclear, como los retrovirus, codifican miRNAs que regulan la transición entre replicación y latencia, y su patogénesis. Además, alteran el conjunto de miRNAs celulares, lo que tiene consecuencias para el equilibrio celular del hospedador. Por el contrario, la existencia de ncRNAs derivados de virus RNA citoplasmáticos ha sido objeto de debate. Sin embargo, la creciente sensibilidad de las tecnologías de secuenciación masiva ha permitido detectar pequeños RNAs virales generados a partir de virus RNA citoplasmáticos, que utilizan rutas distintas a las de los miRNAs celulares. Además, se ha demostrado que la escisión de ncRNAs introducidos por ingeniería genética en el genoma de virus RNA no tiene un impacto negativo en el crecimiento viral, lo que refuerza la idea de que los virus RNA citoplasmáticos produzcan también ncRNAs biológicamente relevantes en la infección. En los últimos años se han encontrado ncRNAs derivados del virus de la gripe y del enterovirus 71 (EV71) que regulan el ciclo viral. Otros ncRNAs derivados de flavivirus contribuyen a su patogénesis. En nuestro laboratorio nos propusimos estudiar si en la infección experimental de animales por SARS-CoV se generaban pequeños ncRNAs y si estos contribuían a la biología viral y a su

virulencia. Se han identificado por secuenciación masiva miRNAs expresados diferencialmente en pulmones de ratón infectados por un virus SARS-CoV virulento o un mutante atenuado SARS-CoV-ΔE que causa menor inflamación y edema (7). El análisis bioinformático de estos miRNAs predijo que sus dianas potenciales forman parte de procesos celulares fundamentales en la patología inducida por SARS-CoV, como la inflamación mediada por citoquinas y quimioquinas (proteínas reguladoras de la respuesta inmune). Además, la secuenciación masiva ha mostrado por primera vez en CoV la generación de RNAs pequeños derivados del genoma del SARS-CoV. Estos RNAs virales pequeños (svRNAs) tienen 18-22 nt y proceden de regiones genómicas específicas conservadas en distintos SARS-CoV. Su biogénesis durante la infección es independiente de la maquinaria celular responsable de la generación de miRNAs, pero dependiente de factores virales o celulares presentes en las células infectadas. La inhibición de svRNAs en cultivos celulares reduce moderadamente los títulos virales, lo que indica su contribución positiva al crecimiento del virus. Sin embargo, lo que resultó más interesante fue que la inhibición de estos svRNAs *in vivo* redujo significativamente la patología pulmonar inflamatoria y el edema, así como la expresión de citoquinas pro-inflamatorias. Este resultado confirma que pequeños ncRNAs derivados del genoma viral contribuyen a la biología de SARS-CoV y a su patogénesis *in vivo*.

Además, estos svRNAs representan dianas terapéuticas antivirales, porque hemos observado que la administración *in vivo* por inhalación de moléculas de RNA sintéticas con secuencias complementarias que silencian los svRNAs (antagómeros) reduce la inflamación pulmonar inducida por el virus.

Referencias

1. Enjuanes, L., Sola, I., Zúñiga, S. (2014). Distribución del MERS-CoV en distintas especies. *Virología*. Publicación oficial de la Sociedad Española de Virología. Vol. 17, 1. <http://congresonacionalvirologia2015.com/info/Vol17-n1%202014.pdf>
2. <https://medlineplus.gov/spanish/coronavirusinfections.html>
3. <https://www.cdc.gov/Spanish/especialesCDC/Coronavirus/>
4. Bartel, D.P. (2004). MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell* 116, 281-297. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
6. Tycowski, K.T., Guo, Y.E., Lee, N., Moss, W.N., Vallery, T.K., Xie, M., and Steitz, J.A. (2015). Viral noncoding RNAs: more surprises. *Genes Dev* 29, 567-584.
7. Lugo-Trampe, A. (2009). MicroRNAs: reguladores clave de la expresión génica. *Medicina Universitaria*, 11(44):187-192. medicinauniversitaria.uanl.mx/44/pdf/187.pdf
8. <http://www.agenciasinc.es/Noticias/La-proteina-de-la-envoltura-del-coronavirus-del-SARS-determina-su-irulencia>

Figura: Los ncRNAs celulares (miRNA) y virales (svRNA) contribuyen a la patología de SARS-CoV. Durante la infección por SARS-CoV en el pulmón se generan pequeños RNAs derivados del genoma viral (svRNA) que contribuyen positivamente al crecimiento del virus. Además, tienen la capacidad de reprimir la expresión de mRNAs celulares y de contribuir a la patología pulmonar inflamatoria. Por otra parte, la proteína E del virus, ampliamente caracterizada por nuestro grupo como un factor de virulencia que contribuye a la inflamación, induce la expresión de miRNAs celulares implicados en la regulación de rutas inflamatorias dependientes de citoquinas.

