

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Viroides: los parásitos extremos

Especial XXXVIII Congreso SEBBM

Ricardo Flores Pedauyé

Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (IPV-CSIC)

Biografía Resumen

Ricardo Flores Pedauyé es desde 1989 Profesor de Investigación del CSIC en el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-Universidad Politécnica de Valencia, UPV). Ingeniero Agrónomo (UPV) y Licenciado y Dr. en Ciencias Químicas (Universidad de Valencia), realizó una estancia posdoctoral (1976-77) en la Universidad de California, Riverside, donde se inició en el estudio de los viroides, sobre cuya replicación, patogénesis y evolución ha versado la mayor parte de su carrera científica. Estos agentes, pequeños RNAs (250-400 nt) que sin codificar proteína alguna infectan e inducen enfermedades en plantas, son estructural, funcional y evolutivamente independientes de los virus y representan el peldaño inferior de la escala biológica. Miembro del comité editorial de varias revistas internacionales especializadas en Virología y en RNA, ha formado parte de diversas comisiones nacionales e internacionales de evaluación de la actividad científica. Anterior Vicepresidente de la Sociedad Española de Virología (y receptor de su premio bianual) y Miembro Honorario de la Academia de Ciencias de Hungría.

Los viroides son pequeños RNA circulares (250-400 nucleótidos), que aun sin codificar proteína alguna, infectan e inducen enfermedades en plantas. Algunos muestran actividad catalítica, es decir, "codifican" ribozimas que median su replicación. Esta propiedad, junto con su simplicidad estructural, conduce a considerarlos fósiles moleculares del «Mundo de RNA» que se presume antecedió al nuestro basado en el DNA y las proteínas. Patógenos de esta clase no se han descrito en animales, aunque el RNA del virus de la hepatitis delta humana muestra notables paralelismos con los viroides.

Summary

Viroids are small circular RNA of 250-400 that despite not coding for proteins, infect and induce diseases in plants. Some display catalytic activity, in other words, they "encode" ribozymes that mediate their replication. This property, together with their structural simplicity, has led to consider them molecular fossils of the «RNA World» that presumably preceded our world based on DNA and proteins. Pathogens of this class have not been described in animals, although the RNA of human hepatitis delta virus shows remarkable parallelisms with viroids.

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

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Sin entrar a definir qué es la vida, cuestión sobre la que se ha discutido profusamente, todos los seres vivos comparten una propiedad característica: generan copias de sí mismos en un entorno adecuado, es decir, tienen multiplicación o replicación autónoma. Fijado este marco los viroides se sitúan en la frontera inferior de la vida, aspecto que inmediatamente atrae la atención sobre ellos ya que nos sentimos particularmente fascinados por los extremos de las escalas (moviéndonos en la dirección opuesta, pensemos en los dinosaurios). El paradigma que consideraba a los virus como el peldaño inferior de la escala biológica permaneció inmutable durante los primeros 70 años del siglo pasado, asumiéndose de manera implícita que todos los patógenos acelulares eran virus. Este largo período se interrumpió al descubrirse que la enfermedad del tubérculo fusiforme de la patata estaba causada por un agente mucho más simple al que se denominó viroide, *potato spindle tuber viroid* (PSTVd) en este caso. Para una mejor comprensión del resto del artículo digamos que los viroides son RNAs circulares de tan sólo 250-400 nt, un tamaño significativamente inferior al del genoma de los virus más pequeños, que infectan y causan síntomas en plantas económicamente importantes, aunque también hay viroides (y virus) asintomáticos (1, 2).

Estas propiedades estructurales tan peculiares, ¿conllevan implicaciones funcionales también singulares? Sí. Los viroides no codifican proteínas propias, mientras que todos los virus codifican una y frecuentemente varias. Simplificadamente podríamos decir que mientras los virus son parásitos de la maquinaria de traducción de sus huéspedes, los viroides lo son de la de transcripción, pues deben secuestrar RNA polimerasas (y otros factores celulares preexistentes) y reprogramarlos para que medien su replicación e invasión sistémica del huésped. La presencia de una región central conservada en la mayoría de los aproximadamente 30 viroides conocidos, junto con su replicación nuclear,

permite agruparlos en una primera familia *Pospiviroidae* (miembro tipo PSTVd). Esta región, sin embargo, no existe en cuatro viroides agrupados en la familia *Avsunviroidae*, que se replican en cloroplastos y presentan una extraordinaria propiedad: sus cadenas de ambas polaridades están dotadas de actividad catalítica (contienen ribozimas, ver más adelante).

¿Cómo transcurre la replicación de los viroides? Tras entrar en la célula huésped el RNA viroidal infeccioso, al que arbitrariamente se asigna la polaridad (+), secuestra una RNA polimerasa que transcribe reiteradamente el molde circular (+) generando multiméritos de polaridad (-) formados por varias unidades en tándem que pueden: i) servir a su vez como molde para la síntesis de RNA multiméricos (+) que luego se cortan a longitud unitaria mediante una ribonucleasa (RNasa) y se circularizan por una RNA ligasa, generando así moléculas idénticas a las de partida; o ii) ser procesados a longitud unitaria y subsiguientemente circularizados a monómeros (-), que sirven de molde para la síntesis de RNAs multiméricos (+) que siguen la ruta anterior. En cualquiera de las dos vías de este mecanismo, denominado de círculo rodante, se requieren tres actividades enzimáticas: RNA polimerasa, RNasa y RNA ligasa.

Respecto a la primera, las RNA polimerasas implicadas, que en condiciones normales transcriben moldes de DNA, son forzadas por los viroides (de manera que aún ignoramos) a que acepten moldes de RNA. El corte de los intermediarios multiméricos a RNAs de longitud unitaria es catalizado en la familia *Pospiviroidae* por una RNasa(s) de la clase III, mientras que en la familia *Avsunviroidae* dicha función está sorprendentemente mediada por ribozimas incrustadas en los RNAs viroidales de ambas polaridades, sobre los que actúan *in cis*. Estas ribozimas, llamadas de cabeza de martillo, son las más sencillas y mejor estudiadas, y su descubrimiento tiene hondas implicaciones evolutivas para los viroides. No extrañará si digo que la tercera etapa del ciclo replicativo también ha deparado su sorpresa: mientras que en la familia

Avsunviroidae es una tRNA ligasa convencional translocada al cloroplasto, en la *Pospiviroidae* es una DNA ligasa nuclear forzada a aceptar sustratos de RNA, una muestra más de las extraordinarias habilidades mecánicas que despliegan los viroides.

¿Cómo causan enfermedad los viroides? Durante tiempo se pensó que por alteraciones en la homeostasis del huésped derivadas del secuestro de factores del mismo necesarios para completar su ciclo infeccioso. Sin embargo, más recientemente ha surgido la hipótesis (con soporte experimental en un caso) de que ciertos pequeños RNA viroidales (21-24 nt) generados por proteínas *Dicer-like* (la primera barrera del silenciamiento mediado por RNA) se unen a proteínas *ArgonAUTa* (la segunda barrera del silenciamiento mediado por RNA) y las dirigen a cortar mRNAs específicos del huésped y en última instancia a los síntomas. Éstos podrían ser una consecuencia fortuita o, alternativamente, un “efecto buscado” por los viroides para incrementar su supervivencia (como algunos datos apuntan).

A la vista de unas propiedades estructurales y funcionales tan distintas entre virus y viroides, ¿tienen los segundos, en contra de lo que su nombre parece sugerir, un origen evolutivo independiente de los primeros? Muy probablemente sí. Los viroides muestran propiedades que los hacen excelentes candidatos a ser supervivientes del «Mundo de RNA»: pequeño genoma (para impedir la catástrofe de error causada por una replicación poco fiel), alto contenido G+C (para incrementar dicha fiabilidad), genoma circular (para impedir pérdidas de información en los extremos), y sin capacidad codificante y con actividad catalítica, la huella dactilar del “Mundo de RNA” (3, 4). Lo que empezó como la búsqueda del presumible virus causante de una enfermedad de plantas nos ha proporcionado perspectivas sobre las primeras etapas evolutivas de la vida ilustrando, una vez más, que la ciencia fluye por rutas plagadas de sorpresas (que son las que hacen tan apasionante su práctica).

Referencias

1. Diener, T.O. 2003. Discovering viroids: a personal perspective. *Nat. Rev. Microbiol.* 1, 75-80.
2. Flores, R., Hernández, C., Martínez de Alba, A.E., Daròs, J.A., Di Serio, F. 2005. Viroids and viroid-host interactions. *Annu. Rev. Phytopathol.* 43, 117-139.
3. Diener, T.O. 1989. Circular RNAs: relics of precellular evolution? *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86, 9370-9374.
4. Flores, R., Gago-Zachert, S., Serra, P., Sanjuán, R., Elena, S.F. 2014. Viroids, survivors from the RNA world? *Annu. Rev. Microbiol.* 68, 395-414.

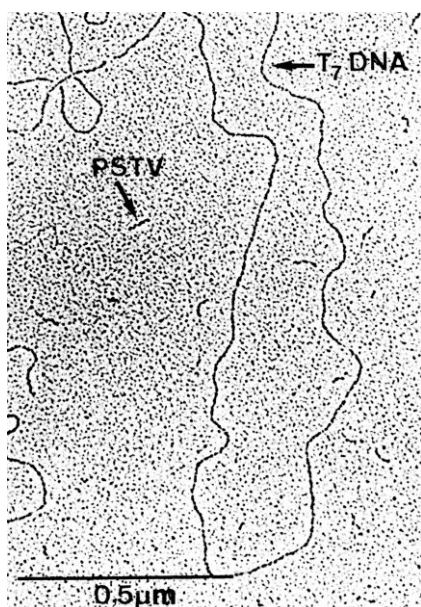


Figura. Micrografía electrónica de una mezcla de preparaciones purificadas del PSTVd RNA y el DNA viral del fago T7. Las diferencias de tamaño y la estructura en varilla del viroide quedan claramente ilustradas. (Reproducida con permiso de Diener, “Viroids and Viroid Diseases”, Wiley, 1979).