

LOS VIRUS ¿UN PASO HACIA DELANTE EN LA EVOLUCIÓN?

por ÁNGEL NAVARRO FERNÁNDEZ Y ANA GRANDE PÉREZ

ÁREA DE GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, GENÉTICA Y FISIOLÓGIA, FACULTAD DE CIENCIAS, CAMPUS DE TEATINOS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AGRANDE@UMA.ES

Resumen: Los virus son indudablemente conocidos por la amplia variedad de enfermedades y problemas que causan a nivel global. Sin embargo, multitud de investigaciones nos permiten entender en cierta medida la verdadera naturaleza de muchos de los virus con los que convivimos todas las especies del planeta. Así pues, se ha visto que muchos de ellos han llegado a establecer relaciones simbióticas con individuos de los distintos reinos. También encontramos dentro del genoma de algunos organismos celulares elementos denominados «transposones», que provienen de la incorporación del material genético de ciertos virus, y que con el paso del tiempo ha pasado a consolidarse como material genético propio de la especie. Existen virus que, por extraño que parezca, también han ayudado a algunos organismos. Nuestra propia especie, por ejemplo, tiene como aliado el pegivirus GBV-C, que puede interferir o incluso llegar a prevenir la infección por HIV-1. De forma similar, los llamados virus oncolíticos, a pesar de no darse en su mayoría de forma natural, son virus modificados genéticamente para su uso en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Este artículo pretende mostrar ejemplos de virus que han podido influir positivamente en la evolución de las especies, así como los mecanismos que han empleado.

Abstract: *Viruses are undoubtedly well known for the wide variety of diseases and problems they cause globally. However, a great deal of research has allowed us to understand to some extent the true nature of many of the viruses with which all species on the planet coexist. Thus, it has been shown that many of them have established symbiotic relationships with individuals from different kingdoms. It has also been found in the genome of many species elements known as «transposons» that come from the incorporation of genetic material from certain viruses and that over time have been consolidated as genetic material specific to the species. There are viruses that, oddly enough, have also helped some organisms. Our own species, for example, benefits from the infection of the GBV-C pegivirus, which can interfere with or even prevent HIV-1 infection. Similarly, the so-called oncolytic viruses, although mostly non-naturally occurring, are viruses that have been genetically modified for use in the treatment of various types of cancer. This article aims to show examples of viruses that have been able to positively influence the evolution of species, as well as the mechanisms they have employed.*

Introducción

Si bien es cierto que a lo largo de la historia los virus han sido en su mayoría entendidos como patógenos, estudios actuales nos muestran que, en efecto, esta idea es hasta cierto punto errónea, puesto a que hay miles de genes derivados de la incorporación de material genético vírico en células de un gran rango de especies y que les han permitido poder evolucionar hasta nuestros días. Uno de los principales objetivos de la biología actual es tratar de determinar la forma a través de la cual nuevos caracteres se han desarrollado durante la evolución de la vida. en la Tierra, además de intentar identificar las funciones tanto esenciales para la vida, como complementarias pero beneficiosas que los virus han inducido en estos organismos. Es bien sabido que los virus han sido

los causantes de un número elevado de enfermedades a lo largo de la historia y, por ende, han producido mucho sufrimiento. Sin embargo, existen virus que no causan ninguno de estos daños a sus huéspedes; es más, pueden haber llegado a beneficiarles parcialmente bien dándoles la oportunidad de proliferar en su medio, bien tomando un papel activo en el proceso evolutivo de su especie. Este artículo resume parte de la información existente con respecto a los procesos beneficiosos en los que los virus están involucrados.

Comencemos por indagar en el concepto de virus. A pesar de su importancia, éste no cuenta con una definición aceptada de forma universal. La palabra virus proviene del latín virus, que significa «veneno». No obstante, dar una definición clara y concisa en términos científicos ha sido y sigue siendo, indudablemente, un reto. Una de las definiciones de «virus» más empleadas es la de «parásito intracelular con

ácidos nucleicos capaz de dirigir su propia replicación, el cual no realiza ninguna función esencial para su huésped, tiene una fase extracromosómica y no es una célula». Esta definición, a pesar de ser clara y concisa, no incluye a virus tales como los retrovirus endógenos, es decir, virus que han introducido su material genético en el del individuo huésped, y que abundan en el genoma de la mayoría de los eucariotas. Tampoco incluiría a los provirus como los bacteriófagos integrados en bacterias; y mucho menos a la multitud de virus beneficiosos existentes en la Tierra. Por consiguiente, una mejor definición de lo que se entiende como «virus» podría ser «parásito intracelular con ácidos nucleicos que es capaz de dirigir su propia replicación y que no es una célula» (Roossinck, 2011).

Mutualismo simbólico

El mutualismo simbiótico, también conocido como simbiosis mutualística, es un tipo de relación simbiótica en la que dos o más individuos se benefician mutuamente. Sin embargo, la simbiosis mutualística suele estar condicionada por las circunstancias en las que viven los individuos involucrados. Por tanto, en algunos casos además de beneficios el mutualismo simbiótico puede traer consigo consecuencias perjudiciales a medio o largo plazo. Aun así, la relación virus-huésped ha evolucionado en ciertos casos de tal forma que puede llegar a ser esencial para la supervivencia del huésped (Roossinck, 2011). Veamos algunos ejemplos.

Simbiosis mutualística entre virus e insectos

Muchas especies de insectos poseen diversos mecanismos que multitud de virus han aprovechado para diseminarse alrededor del mundo y proliferar. Para ello, estos virus generan una relación de mutualismo simbiótico con dichos insectos. Muchos de estos virus, como los virus emergentes de plantas *tobacco curly shoot virus* (TbCSV) (Xie et al., 2002), y *tomato yellow leaf curl China virus* (TYLCCNV), dos begomovirus de la familia *Geminiviridae* (Yin et al., 2001), emplean una amplia variedad de insectos vectores como medios de difusión a través de los cuales poder transmitirse a otros huéspedes susceptibles. Estos dos virus en particular son comúnmente propagados por la *Bemisia tabaci* biotipo B, una especie invasora de mosca blanca que ha aparecido alrededor del mundo y que ha desplazado al biotipo nativo de la mosca blanca china, la *B. tabaci* ZHJ1. En un principio parece ser que tanto el TbCSV como el

TYLCCNV generan con la *B. tabaci* biotipo B una relación aparentemente mutualística que, de hecho, se cree que ha contribuido a que los individuos de esta especie portadores del TbCSV tengan una mayor fertilidad que los individuos no infectados. Sin embargo, las investigaciones apuntan a que las *B. tabaci* biotipo B portadoras del TYLCCNV parecen haber reducido tanto su esperanza de vida como su fertilidad, haciendo que su supervivencia disminuya y, por tanto, es posible que no se trate de una relación de mutualismo.

Otros insectos que establecen relación mutualística con los virus son los mosquitos. Cuando los mosquitos se alimentan de la sangre de animales, también ingieren los microorganismos que se encuentren en ésta. Algunos de estos microorganismos son virus. Estos virus pueden ser beneficiosos para el mosquito aumentando sus oportunidades de encontrar nuevas presas de las que alimentarse, y con esto, permitirle sobrevivir más tiempo. Tal es el caso de, por ejemplo, *Aedes aegypti*, una especie de mosquito vector de gran cantidad de parásitos. Este mosquito, tras alimentarse con la sangre de hámsteres infectados con el *Rift Valley fever virus*, es capaz de localizar vasos sanguíneos de donde succionar la sangre más rápidamente en comparación con aquellos mosquitos que no se alimentan de dicha sangre. Se piensa que el motivo por el cual los mosquitos que se alimentan de la sangre portadora del *Rift Valley fever virus* aumentan su capacidad para localizar vasos sanguíneos accesibles se basa en la capacidad del virus para alterar la homeostasia, que es la habilidad del organismo para mantener el flujo de sangre en el interior de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, el Rift Valley fever virus parece jugar un rol importante en la vida del mosquito y, además, es capaz de aumentar sus propias posibilidades de propagación utilizando al insecto como vector, gracias a que éste es capaz de localizar vasos sanguíneos de los que alimentarse más rápidamente (Rossignol et al., 1985).

Simbiosis mutualística en plantas y hongos

Los virus son comunes tanto en plantas como en hongos. Los virus fúngicos tienden a ser virus persistentes, a pesar de que no existen ejemplos claros de transmisión horizontal, es decir, entre individuos de una misma especie que no mantienen relación madre-hijo. La transmisión entre individuos se da en un proceso llamado anastomosis, el cual ocurre únicamente entre hongos de la misma especie (Roossinck, 2011). En la mayoría de los casos, el papel de los virus en la vida de los hongos es desconocido. Sin embargo,

existen algunos virus que tienen la capacidad de debilitar a ciertos hongos y permitir la supervivencia de otros organismos que se verían afectados por ellos, como las plantas. Un ejemplo de esto es la enfermedad conocida como «chancro del castaño», causada por el hongo *Chryphonectria parasitica*. Cuando este hongo se infecta con el *Cryphonectria hypovirus*, la patología del hongo en la planta se reduce drásticamente (Mahy

& Van Regenmortel, 2008). Por el contrario, el *Curvularia thermal tolerance virus* (CThTV), es un virus que permite al hongo *Curvularia protuberata* sobrevivir a altas temperaturas. Además, este hongo a su vez ayuda a una especie de panizo, la *Dichanthelium lanuginosum* a sobrevivir en terrenos que superan fácilmente los 50°C (Márquez et al., 2007).

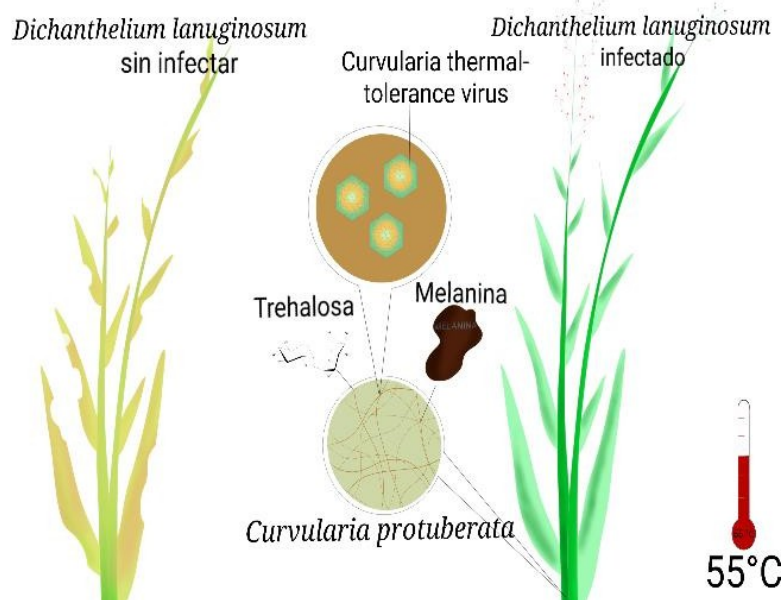


Figura 1. El *Dichanthelium lanuginosum* es una especie de panizo que tiende a vivir en entornos que fácilmente superan los 50 °C. Así pues, para que esto sea posible es necesario que el panizo esté infectado con un hongo, la *Curvularia protuberata*; y esta a su vez ha de estar infectada por el *Curvularia thermal tolerance virus*. Este virus se cree que permite la supervivencia del hongo gracias tanto a la síntesis de trehalosa, otorgando resistencia a la sequía, como a la síntesis de melanina, un pigmento que permite a los hongos ser más resistente al estrés abiótico. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

El motivo por el cual este virus aporta tolerancia térmica tanto a *C. protuberata* como a *D. lanuginosum* parece ser complejo, y se cree que está relacionado con la síntesis de trehalosa, un disacárido que confiere tolerancia a la sequía y a las altas temperaturas (Hottiger et al., 1987), además de también estar relacionado con la síntesis de melanina, un pigmento asociado con una mayor tolerancia al estrés abiótico en hongos (Figura 1) (Dadachova & Casadevall, 2008; Roossinck, 2011). El primer ejemplo nos muestra una relación mutualística en la que no se beneficia el hongo, pero sí la planta y el propio virus, mientras que el segundo ejemplo es un raro caso de simbiosis triple, puesto que las tres especies involucradas se benefician de esta relación.

En plantas, los virus son mayoritariamente conocidos por ser la principal causa de enfermedades en los cultivos, pero muchos de estos virus causantes de enfermedades pueden conferir un amplio rango de beneficios al organismo hospedador, como tolerancia al frío o a las sequías. Si la planta *Nicotiana benthamiana* se infecta con el *tobacco mosaic virus* (TMV), el *cucumber mosaic virus* (CMV), el *Brome*

mosaic virus (BMV) o el *tobacco rattle virus* (TRV), es capaz de sobrevivir durante más tiempo con escasa presencia de agua en comparación con las plantas no infectadas (Xu et al., 2008).

Algunos de los virus beneficiosos mejor caracterizados en plantas han sido utilizados principalmente para realzar la belleza de éstas. El *tulip breaking virus* puede considerarse como un interesante ejemplo de virus con simbiosis. Su hospedador, el tulipán, se ve indirectamente afectado ya que, si bien no causa ningún beneficio directo a la planta, el atractivo de los síntomas en la flor ha hecho que los seres humanos propaguemos las variedades infectadas para cultivarlas y disfrutar de ellas. Históricamente, el cultivo de los tulipanes que presentaban estos rasgos fue muy importante en los Países Bajos, pues durante el siglo XVII esta planta actuó como moneda de cambio en esta zona, alcanzando precios más elevados cuanto mayor fuese su belleza y enriqueciendo a sus poseedores. Sin embargo, como este rasgo provenía de la infección por parte del *tulip breaking virus*, el mantenimiento de las deseadas características en la flor era muy complicado puesto que el carácter no se transmi-

tía de generación en generación. En la actualidad, los tulipanes que se comercializan con estos patrones en sus pétalos no son obtenidos gracias a la infección de ningún virus, sino que es propio del DNA del tulipán. (Lesnaw & Ghabrial, 2000; Roossinck, 2015).

Los virus en la colonización de nuevos territorios Durante el transcurso de la evolución, algunos

organismos han utilizado directa o indirectamente un gran número de estrategias que han contribuido a darles una ventaja evolutiva, entre ellas la de ser infectados por virus. Algunas bacterias son capaces de proliferar gracias a que han integrado en su genoma el material genético de bacteriófagos (fagos), virus que infectan específicamente a bacterias. A pesar de que la infección por fagos prácticamente es una condena a muerte para estas bacterias, en ocasiones puede resultar beneficiosa, pues aquellas bacterias que cuentan con el genoma de fagos integrado en el suyo propio, en forma de profagos o provirus, son inmunes ante la infección por el mismo tipo de virus (Lehnherr et al., 1993). Sin embargo, ante determinados estímulos, el genoma de dichos fagos puede separarse del genoma bacteriano. Esto ocurre en un proceso llamado ciclo lítico, el cual causa la muerte de la célula hospedadora y produce la liberación de una nueva progenie de fagos, pero que, al mismo

tiempo, permite al resto de bacterias inmunes al fago convertirse en la especie predominante, pues los fagos libres infectan y matan a las bacterias no inmunizadas (Bossi et al., 2003; Roossinck, 2011). Además, en ocasiones se puede dar en las bacterias infectadas por fagos un proceso llamado transducción, que consiste en el intercambio horizontal de DNA bacteriano de una bacteria a otra a través de algún fago producido tras la lisis de la bacteria original. Estos fagos portan consigo genes de dicha bacteria que pueden resultarle útiles a las nuevas bacterias infectadas para adquirir resistencias ante ciertas sustancias, o poder realizar nuevos procesos metabólicos (Humphrey et al., 2021) y, por lo tanto, de esta forma los fagos promueven la evolución de las bacterias.

Tanto plantas como hongos han desarrollado sistemas parecidos para garantizar su dominio sobre las otras especies. Las levaduras *killer* o levaduras asesinas, por ejemplo, están permanentemente infectadas por algunos virus, como pueden ser los *Saccharomyces cerevisiae killer virus M1* (ScV-M1) y M2 (ScV-M2). Estos virus son capaces de producir toxinas que afectan al resto de levaduras con las que compiten por subsistir en el medio, pero no afectan a las levaduras infectadas. Gracias a esto, tanto levaduras como virus se benefician al poder transmitirse mediante la reproducción tanto sexual como asexual de las levaduras (Figura 2) (McBride et al., 2008; Schmitt & Breinig, 2002).

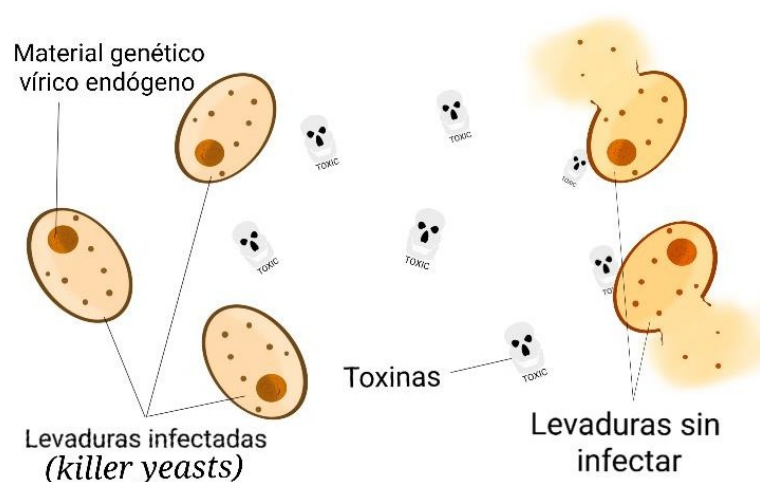


Figura 2. Las levaduras asesinas presentan integrado en su material genético el genoma de ciertos virus que garantizan su supervivencia y prevalencia ante otras especies. Las levaduras infectadas con el *Saccharomyces cerevisiae killer virus* son capaces de producir y liberar toxinas ante las cuales ellas son resistentes, pero el resto de las levaduras presentes no. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

Algunos animales en su lucha por la supervivencia también han sacado provecho de llevar consigo ciertos virus. Cuando los animales o bien migran, o bien son trasladados a nuevos sitios por los seres humanos, portan consigo virus desconocidos para los animales autóctonos, y, por tanto, constituyen una

amenaza para éstos, e incluso pueden llegar a ocasionar una emergencia viral. Esto permitiría a las especies invasoras proliferar libremente, dominando el nuevo territorio (Villarreal, 2009). Los seres humanos no somos una excepción. Nuestra especie ha llevado consigo un amplio número de virus a aquellos

lugares que ha colonizado, y en consecuencia, ha propagado muchas enfermedades alrededor del mundo, como la viruela, la gripe, o el resfriado común, entre otras. Esto nos ha tanto beneficiado como perjudicado, puesto que, aunque las migraciones humanas han permitido la expansión de la cultura y las creencias de ciertas poblaciones alrededor del mundo, como por ejemplo la del cristianismo por América, también han ocasionado la muerte masiva de personas en aquellos lugares colonizados, debido a las guerras y también, al no estar sus organismos preparados para hacer frente a nuevos patógenos. Por tanto, las enfermedades sumadas a los conflictos han permitido despejar el terreno a los invasores, pero los efectos a largo plazo no han sido tan beneficiosos para la diversidad del patrimonio genético de nuestra especie (Bianchine & Russo, 1992).

Transposones en la evolución

Los transposones, o elementos genéticos móviles, son fragmentos de DNA capaces de moverse de forma independiente a lo largo del material genético de una célula. Se cree que los transposones provienen de antiguos virus que una vez infectaron a nuestros ancestros, como los retrovirus o los pararretrovirus. Los retrovirus pueden ser encontrados en los genomas de casi todos los eucariotas. En algunos casos, los retrovirus y los pararretrovirus pueden transferir su material genético de forma horizontal, lo que puede

llegar a beneficiar al organismo huésped, sobre todo cuando este adquiere nuevo material genético. Para que un retrovirus se haga endógeno, es decir, se integre en el genoma de un huésped y sea transmitido a su descendencia es necesario que infecte a una célula germinal. En los seres humanos, casi el 8% del total del genoma está conformado por retrovirus endógenos. Todos estos retrovirus son conservados en el genoma tanto de los humanos como de otros primates, y además todos cuentan con miles de años de antigüedad. Hay muchas hipótesis que intentan clarificar el porqué de la integración de los retrovirus en los genomas de las diferentes especies de eucariotas. Una de las principales hipótesis postula que la presencia de retrovirus en el genoma se debe al surgimiento de una plaga en el pasado. La incorporación del material genético del virus patógeno pudo generar inmunidad ante este (Roossinck, 2011; Santos & Carrapiço, 2011). Un ejemplo de endogenización con estas características se está dando actualmente entre los koalas australianos, *Phascolarctos cinereus*, y el Koala retrovirus (KoRV). Los cambios genéticos en la versión endógena del virus han permitido atenuar la gravedad de la infección del virus exógeno, es decir, que se encuentra fuera del genoma de la célula. (Oliveira et al., 2007). Además, muchos otros animales que cuentan con el KoRV endogenizado no sufren de ningún tipo de enfermedad asociada con este virus, por lo que se teoriza que pueden ser inmunes a la infección por el KoRV exógeno (Figura 3) (Roossinck, 2011; Santos & Carrapiço, 2011).

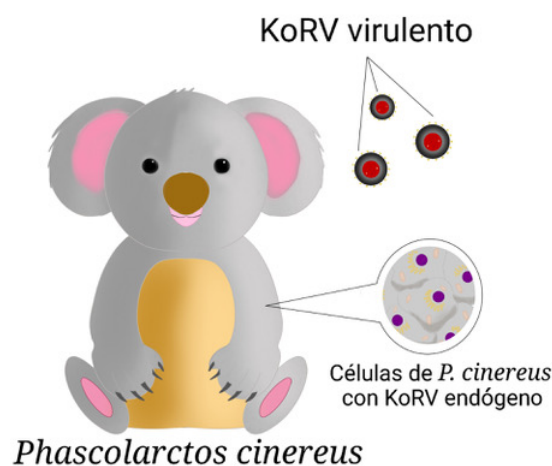


Figura 3. Se ha observado que el koala *Phascolarctos cinereus* que presenta la versión endogenizada del KoRV tiende a ser resistente a la infección por KoRV virulento. Esto puede resultar evolutivamente beneficioso para la especie, pues los individuos resistentes tendrán una mayor tasa de supervivencia, y mayores oportunidades de reproducirse. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

Se ha visto que otros retrovirus endógenos codifican genes funcionales, como aquellos relacionados con la evolución del embarazo de los mamíferos, principalmente los placentarios y los marsupiales. Ciertos transposones antiguos de mamíferos median en el proceso de deciduización, que es la transformación tanto morfológica como funcional de la pared del endometrio con el objetivo de que se realice de forma correcta la implantación del embrión y la formación de la placenta. También están implicados en el proceso de identificación celular, puesto a que existen factores de transcripción de mamíferos (TF) cuyas zonas de unión al DNA cuentan con una notoria cantidad de antiguos transposones de mamíferos, que median las respuestas ante hormonas. Este es en el caso del NR4A1, un receptor de hormonas nucleares perteneciente a la superfamilia de los receptores de hormonas nucleares esteroideas. Existen también TF esenciales para el establecimiento exitoso del embarazo como el c-MYC, el AHR y el STAT1, así como TF más generales y numerosos factores de remodelación de la cromatina (Lynch et al., 2015).

Las plantas también poseen pararetrovirus endógenos, y en ciertos casos, estos virus pueden liberarse del genoma y volverse infecciosos para otras plantas (Roossinck, 2011). En la petunia, un virus endógeno llamado *petunia vein-clearing virus* (GVCV) es silenciado por mecanismos como la metilación de determinadas bases, de manera que no se puede encontrar apenas pequeños RNA interferentes que impidan la traducción del RNA mensajero vírico, salvo en el caso de que el material genético vírico se libere del DNA de la célula. Estos pequeños RNA interferentes no contribuyen a la inmunidad de la planta, pero desempeñan un papel importante en la prevención de la entrada al meristemo de la petunia de virus infecciosos (Noreen et al., 2007; Roossinck, 2011). En el plátano, los pararetrovirus endógenos, como el *banana streak virus* (BSV) pueden liberar su material genético y generar infecciones agudas. Sin embargo, no se han encontrado que la forma endógena del virus reporte beneficios al plátano.

Virus beneficiosos contra enfermedades humanas

GBV-C: el aliado desconocido

El pegivirus humano, GBV-C o GB virus C, es un virus de RNA linfotrópico de humanos, es decir, con afinidad por los linfocitos T, muy relacionado con el virus de la hepatitis C, otro flavivirus. A pesar de la investigación realizada al respecto, el sitio principal

de replicación de este virus en el ser humano no está aún definido. Algunas investigaciones sugieren que el GBV-C se reproduce en las células hematopoyéticas, puesto que se ha encontrado material de transcripción vírica en las células de la médula ósea y en el bazo en pacientes infectados. La infección con este virus no muestra ningún tipo de enfermedad asociada, pero hay estudios que han encontrado una relación entre la infección persistente con GBV-C y un aumento en la tasa de supervivencia de los individuos infectados por el human immunodeficiency virus tipo 1 (HIV-1). Los estudios *in vivo* muestran que el GB virus C es capaz de alterar la homeostasis de los linfocitos T disminuyendo su activación, proliferación y apoptosis, mediante la modulación de quimiocinas y otros tipos de citosinas encargadas de regular las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Existen estudios *in vitro* que confirman estas observaciones, reforzando la idea de disminución de la replicación del HIV-1 por parte del GBV-C. Estudios clínicos han encontrado correlación entre la infección por el GBV-C y una mayor supervivencia en los individuos positivos para HIV-1. La infección por GBV-C también está asociada con un aumento de linfocitos T CD4⁺, menor carga vírica del HIV-1 y una progresión más lenta del SIDA, lo que se resume en una notable reducción de la mortalidad (Bhattarai & Stapleton, 2012; Heringlake et al., 1998; Tillmann et al., 2001). El papel que toma la infección por GBV-C en la disminución de la velocidad de infección por HIV-1 es esencial, puesto que se cree que es la principal responsable de la disminución en la tasa de mortalidad de los individuos infectados por HIV-1. La infección con GBV-C está asociada con una baja expresión superficial de los correceptores de entrada CCR5 y CXCR4, esenciales para que el HIV-1 pueda infectar a los linfocitos CD4⁺ (Figura 4) (Moore et al., 2004). Algunas proteínas de GBV-C también impiden la replicación de HIV-1, como la glucoproteína E2 y la fosfoproteína NS5A. La presencia de la glucoproteína E2 de GBV-C en los linfocitos T CD4⁺ inhibe directamente la entrada de HIV-1 en la célula, y los péptidos derivados de dicha proteína interfieren con los procesos de enlace y fusión celular de HIV-1. En contraste, la expresión de la proteína NS5A reduce la expresión de la CXCR4 e induce la producción y liberación del ligando para CXCR4, lo que fomenta la inhibición de HIV-1. El GBV-C también interfiere en la expansión de los linfocitos T CD4⁺ inducidos por la interleucina IL-2. Esta es una citocina clave involucrada en procesos de crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células T (Paredes et al., 2002). Algunos estudios indican que el GBV-C interfiere con las vías de señalización de la IL-2, contribuyendo a la inhibición de HIV-1 (Bhattarai & Stapleton, 2012).

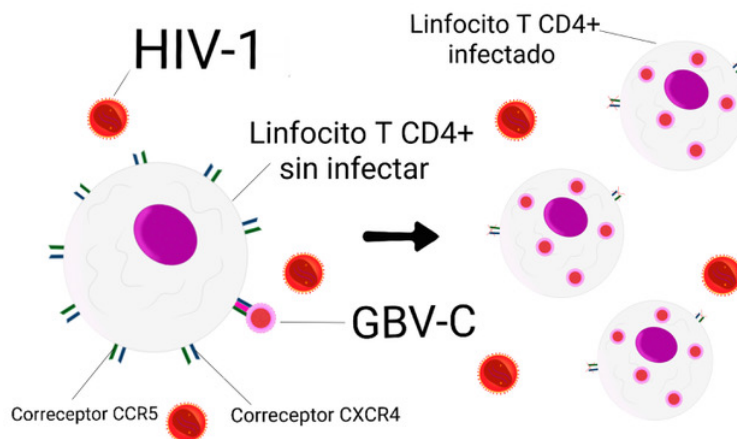


Figura 4. La infección de los linfocitos T CD4⁺ por el pegivirus humano GBV-C parece estar relacionada con una mayor dificultad para el HIV-1 de infectar dichos linfocitos, puesto a que se ha visto que se reduce el número considerablemente de correceptores CCR5 y CXCR4 en la membrana celular, esenciales para el anclaje del HIV-1, reduciendo las posibilidades de contraer la enfermedad del SIDA. Autor de la ilustración: Ángel Navarro Fernández.

Un paso hacia adelante. Virus oncolíticos

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Aunque los tratamientos contra la enfermedad han mejorado, la quimioterapia y la radioterapia siguen teniendo efectos limitados contra algunos tipos de cáncer. Esta situación justifica la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas como, por ejemplo, el uso de virus (Wong et al., 2010). Los virus oncolíticos son virus capaces de replicarse específicamente en células tumorales destruyéndolas, pudiendo ser esta propiedad tanto propia del virus como adquirida mediante ingeniería genética. Los virus que poseen selección tumoral natural son capaces de detectar aquellas células que portan las modificaciones que el cáncer produce, como cambios en receptores concretos de membrana que permiten la penetración hacia el interior de la célula por parte del virus. Sin embargo, algunos virus oncolíticos han sido modificados genéticamente, eliminando una serie de genes específicos. Eliminar el gen, por ejemplo, que codifica la timidina quinasa, una enzima necesaria para el metabolismo nuclear, hace que virus como el herpes simplex virus (HSV) y el vaccinia virus (VV) dependan de la timidina quinasa producida por la propia célula, la cual se encuentra en mucha mayor medida en las células tumorales que en las normales (Thorne et al., 2007). Otros virus han sido diseñados para que tengan una afinidad específica basada en los receptores de superficie de la membrana celular, distintivos de las células cancerígenas. El silenciamiento génico a través de la tecnología basada en el RNA de interferencia ha sido utilizado también para aumentar la selección tumoral de determinados virus (Conner et al., 2008). Los virus oncolíticos que han sido ma-

nipulados genéticamente, como el virus del HSV o el VV, son empleados como nuevos tipos de agentes antitumorales. No obstante, mientras que estos virus han mostrado una buena selección tumoral y una alta seguridad, la búsqueda de respuestas a largo plazo usando únicamente un tipo de virus ha sido limitada debido a la pérdida de ciertas funciones oncolíticas esenciales de éstos a lo largo del tiempo. En consecuencia, es necesario aumentar el potencial de estos virus identificando aquellas mutaciones que mejoren su selección tumoral pero que no atenúen la replicación vírica (Wong et al., 2010). El descubrimiento de las bases genéticas de los procesos cancerosos ha promovido el desarrollo de terapias contra el cáncer que involucran la introducción de material genético viral exógeno, con la intención de expresar o inhibir genes concretos. Los virus son los sistemas de transporte de genes más eficientes. Un ejemplo es el *Gendicine*, el cual fue aprobado en el año 2004 por la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos de China (o sus siglas en inglés SFDA), para ayudar a tratar el cáncer en cuello y cabeza y que incluye el uso de un vector Ad5 portando el gen humano TP53 (Peng, 2005). Dotar a los virus oncolíticos de genes anticáncer es uno de los principales enfoques en la viroterapia contra el cáncer, puesto que los nuevos genes pueden inducir respuestas celulares supresoras de tumores, proapoptóticas o inmunomodulatorias, entre otras (Wong et al., 2010).

Conclusiones

El hecho de entender los virus solo como microorganismos patógenos es algo que ha arraigado en nuestra sociedad a lo largo de los años. Sin embargo,

los virus han desempeñado y continúan desempeñando un papel muy importante no solo en la vida del ser humano, sino también en la de todos los organismos del planeta. Los virus no solo han permitido la proliferación de la vida en la Tierra, incorporando su material genético al de otros organismos y, en algunos casos, facilitando su expansión a través del planeta, sino que, además, son un elemento clave para el avance de técnicas modernas que nos están ayudando a luchar contra enfermedades que hasta hace escaso tiempo se consideraban intratables o incluso incurables como el cáncer. Así pues, es fundamental continuar investigando estos entes microscópicos con el objetivo de poder entender mejor su naturaleza, la forma que tienen de comportarse y actuar, y toda la nueva maquinaria biológica que han promovido en otros organismos. Con esto, además de poder entender en mayor medida lo que realmente son los virus, también podremos comprender los mecanismos naturales que han generado la biodiversidad hoy existente, y tendremos la oportunidad de elaborar nuevas metodologías más eficaces y económicas para investigar en campos como la salud o la evolución en un futuro no muy lejano.

Referencias

- Bhattacharai, N., & Stapleton, J. T. (2012). GB virus C: The good boy virus? *Trends in Microbiology*, 20(3), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.01.004>
- Bianchine, P. J., & Russo, T. A. (1992). The Role of Epidemic Infectious Diseases in the Discovery of America. *Allergy and Asthma Proceedings*, 13(5), 225-232. <https://doi.org/10.2500/108854192778817040>
- Bossi, L., Fuentes, J. A., Mora, G., & Figueroa-Bossi, N. (2003). Prophage Contribution to Bacterial Population Dynamics. *Journal of Bacteriology*, 185(21), 6467-6471. <https://doi.org/10.1128/JB.185.21.6467-6471.2003>
- Conner, J., Braidwood, L., & Brown, S. M. (2008). A strategy for systemic delivery of the oncolytic herpes virus HSV1716: Redirected tropism by antibody-binding sites incorporated on the virion surface as a glycoprotein D fusion protein. *Gene Therapy*, 15(24), 1579-1592. <https://doi.org/10.1038/gt.2008.121>
- Dadachova, E., & Casadevall, A. (2008). Ionizing radiation: How fungi cope, adapt, and exploit with the help of melanin. *Current Opinion in Microbiology*, 11(6), 525-531. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2008.09.013>
- Heringlake, S., Ockenga, J., Tillmann, H. L., Trautwein, C., Meissner, D., Stoll, M., Hunt, J., Jou, C., Solomon, N., Schmidt, R. E., & Manns, M. P. (1998). GB Virus C/Hepatitis G Virus Infection: A Favorable Prognostic Factor in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients? *The Journal of Infectious Diseases*, 177(6), 1723-1726. <https://doi.org/10.1086/517431>
- Hottiger, T., Boller, T., & Wiemken, A. (1987). Rapid changes of heat and desiccation tolerance correlated with changes of trehalose content in *Saccharomyces cerevisiae* cells subjected to temperature shifts. *FEBS Letters*, 220(1), 113-115. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)80886-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)80886-4)
- Humphrey, S., Fillol-Salom, A., Quiles-Puchalt, N. et al. Bacterial chromosomal mobility via lateral transduction exceeds that of classical mobile genetic elements. *Nat Commun* 12, 6509 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26004-5>
- Lehnherr, H., Maguin, E., Jafri, S., & Yarmolinsky, M. B. (1993). Plasmid Addiction Genes of Bacteriophage P1: Doc, which Causes Cell Death on Curing of Prophage, and phd, which Prevents Host Death when Prophage is Retained. *Journal of Molecular Biology*, 233(3), 414-428. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1521>
- Lesnaw, J. A., & Ghabrial, S. A. (2000). Tulip Breaking: Past, Present, and Future. *Plant Disease*, 84(10), 1052-1060. <https://doi.org/10.1094/PDIS.2000.84.10.1052>
- Mahy, B. W. J., & Van Regenmortel, M. H. V. (Eds.). (2008). *Encyclopedia of Virology* (3rd ed). Academic Press.
- Márquez, L. M., Redman, R. S., Rodriguez, R. J., & Roossinck, M. J. (2007). A Virus in a Fungus in a Plant: Three-Way Symbiosis Required for Thermal Tolerance. *Science*, 315(5811), 513-515. <https://doi.org/10.1126/science.1136237>
- McBride, R., Greig, D., & Travisano, M. (2008). Fungal viral mutualism moderated by ploidy. *Evolution*, 62(9), 2372-2380. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2008.00443.x>
- Moore, J. P., Kitchen, S. G., Pugach, P., & Zack, J. A. (2004). The CCR5 and CXCR4 Coreceptors-Central to Understanding the Transmission and Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 20(1), 111-126. <https://doi.org/10.1089/088922204322749567>
- Noreen, F., Akbergenov, R., Hohn, T., & Richert-Pöggeler, K. R. (2007). Distinct expression of endogenous *Petunia vein clearing virus* and the DNA transposon *dTph1* in two *Petunia hybrida* lines is correlated with differences in histone modification and siRNA production: Epigenomes of endogenous PVCV. *The Plant Journal*, 50(2), 219-229.

- <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2007.03040.x>
- Oliveira, N. M., Satija, H., Kouwenhoven, I. A., & Eiden, M. V. (2007). Changes in viral protein function that accompany retroviral endogenization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(44), 17506-17511. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704313104>
- Paredes, R., López Benaldo de Quirós, J. C., Fernández-Cruz, E., Clotet, B., & Lane, H. C. (2002). The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *AIDS reviews*, 4(1), 36-40.
- Peng, Z. (2005). Current Status of Gendicine in China: Recombinant Human Ad-p53 Agent for Treatment of Cancers. *Human Gene Therapy*, 16(9), 1016-1027. <https://doi.org/10.1089/hum.2005.16.1016>
- Roossinck, M. J. (2011). The good viruses: Viral mutualistic symbioses. *Nature Reviews Microbiology*, 9(2), 99-108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2491>
- Roossinck, M. J. (2015). A new look at plant viruses and their potential beneficial roles in crops. *Molecular Plant Pathology*, 16(4), 331-333. <https://doi.org/10.1111/mpp.12241>
- Rossignol, P. A., Ribeiro, J. M., Jungery, M., Turell, M. J., Spielman, A., & Bailey, C. L. (1985). Enhanced mosquito blood-feeding success on parasitemic hosts: Evidence for vector-parasite mutualism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(22), 7725-7727. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.22.7725>
- Santos, R., Carrapiço, F. (2011) Frank Ryan, *Virology*. *Symbiosis* 53, 97-100. <https://doi.org/10.1007/s13199-011-0111-9>
- Schmitt, M. J., & Breinig, F. (2002). The viral killer system in yeast: from molecular biology to application. *FEMS microbiology reviews*, 26(3), 257-276. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00614.x>
- Thorne, S., Hwang, T.-H., O’Gorman, W., Bartlett, D., Sei, S., Kanji, F., Brown, C., Werier, J., Cho, J.-H., Lee, D.-E., Wang, Y., Bell, J., & Kirn, D. (2007). Thorne SH, Hwang TH, O’Gorman WE, Bartlett DL, Sei S, Kanji F, Brown C, Werier J, Cho JH, Lee DE, Wang Y, Bell J, Kirn DH. Ratio-
nal strain selection and engineering creates a broad-spectrum, systemically effective oncolytic poxvirus, JX-963. *The Journal of Clinical Investigation*, 117, 3350-3358. <https://doi.org/10.1172/JCI32727>
- Tillmann, H. L., Heiken, H., Knapik-Botor, A., Heringlake, S., Ockenga, J., Wilber, J. C., Goergen, B., Detmer, J., McMorrow, M., Stoll, M., Schmidt, R. E., & Manns, M. P. (2001). Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *The New England journal of medicine*, 345(10), 715-724. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010398>
- V. J. Lynch, M. C. Nnamani, A. Kapusta, K. Bayer, S. L. Plaza, E. C. Mazur, D. Emera, S. Z. Sheikh, F. Grützner, S. Bauersachs, A. Graf, S. L. Young, J. D. Lieb, F. J. DeMayo, C. Feschotte, & G. P. Wagner. (2015). Ancient Transposable Elements Transformed the Uterine Regulatory Landscape and Transcriptome during the Evolution of Mammalian Pregnancy. *Cell Reports*, 551-561.
- Villarreal, L. P. (2009). Persistence pays: How viruses promote host group survival. *Current Opinion in Microbiology*, 12(4), 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.06.014>
- Wong, H. H., Lemoine, N. R., & Wang, Y. (2010). Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Overcoming the Obstacles. *Viruses*, 2(1), 78-106. <https://doi.org/10.3390/v2010078>
- Xie, Y., Zhou, X., Zhang, Z. et al. Tobacco curly shoot virus isolated in Yunnan is a distinct species of Begomovirus. *Chin.Sci.Bull.* 47, 199-201 (2002). <https://doi.org/10.1360/02tb9047>
- Xu, P., Chen, F., Mannas, J. P., Feldman, T., Sumner, L. W., & Roossinck, M. J. (2008). Virus infection improves drought tolerance. *New Phytologist*, 180(4), 911-921. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2008.02627.x>
- Yin, Q., Yang, H., Gong, Q., Wang, H., Liu, Y., Hong, Y., & Tien, P. (2001). Tomato yellow leaf curl China virus: monopartite genome organization and agroinfection of plants. *Virus research*, 81(1-2), 69-76. [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(01\)00363-x](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(01)00363-x)