

# Artículo de Revisión

## ¿PUEDEN LOS VIRUS DE PLANTAS SER PATOGENICOS EN HUMANOS?

**Elvira Fiallo-Olivé<sup>1</sup>, Vicente Pallás<sup>2</sup> y Jesús Navas-Castillo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea "La Mayora" (IHSM-UMA-CSIC), Algarrobo-Costa, Málaga

<sup>2</sup>Instituto de Biología Molecular y Celular de las Plantas (IBMCP-CSIC-UPV), Valencia

### Resumen

Las infecciones de virus en plantas son muy frecuentes, incluyendo las que afectan a cultivos de gran importancia económica. Los virus de plantas están presentes en muchos alimentos que forman parte de nuestra dieta diaria, especialmente en frutas y verduras. Aunque existen algunos trabajos que sugieren que las barreras entre plantas y mamíferos podrían ser sobrepasadas por algunos virus, no existen evidencias de que los virus de plantas sean agentes causales de ninguna enfermedad en humanos u otros mamíferos.

### Summary

*Virus infections in plants are very frequent, including those affecting crops of major economic importance. Plant viruses are present in many foods that are part of our daily diet, especially in fruits and vegetables. Although there are some studies suggesting that barriers between plants and mammals could be surpassed by some viruses, there is no evidence that plant viruses are causative agents of any disease in humans or other mammals.*

## Introducción

La Virofera está constituida por una compleja colección de entidades biológicas –los virus– que dependen estrictamente para su multiplicación de otra entidad biológica, normalmente celular. Esta complejidad reside, entre otras características, en la morfología de sus partículas virales (viriones), la naturaleza de sus genomas (DNA o RNA de cadena sencilla o doble), la estrategia de expresión génica, el modo de transmisión y el huésped que infectan. En relación a este último aspecto, se pueden distinguir virus cuyos huéspedes son animales, hongos y organismos similares, plantas, bacterias y arqueas. Existen incluso virus, los virófagos, que pueden considerarse como parásitos de otros virus.

Las infecciones de virus de plantas son muy frecuentes en todo el mundo, incluyendo las que afectan a los principales cultivos así como a multitud de especies silvestres, y en mu-

chos casos suponen una seria amenaza para la producción agrícola. Actualmente existen más de 100 géneros de virus de plantas que incluyen por encima de 1000 especies. Además, estudios metagenómicos recientes indican que la diversidad de virus de plantas ha sido infravalorada, principalmente porque la investigación se ha centrado en el estudio de virus que producen síntomas obvios en plantas cultivadas.

En las dos revisiones precedentes del presente número de la revista *Virología* se pone de manifiesto que los norovirus y el virus de la hepatitis A son responsables de la mayoría de brotes víricos de origen alimentario y que están presentes no sólo en alimentos de origen animal sino también en vegetales tales como hortalizas de hoja verde y frutos de baya<sup>[1,2]</sup>. Pero los alimentos de origen vegetal pueden contener infinidad de virus de plantas. ¿Podemos estar tranquilos ante la continua ingesta de virus de plantas en nuestra dieta diaria? Hasta hace poco tiempo no había motivo para hacerse tal pregunta dado que está comúnmente aceptado que, con la excepción de algunos que infectan a sus insectos vectores, los virus de plantas infectan sólo a plantas y, por tanto, no podrían causar enfermedades en humanos. En esta revisión se presentan datos que, según algunos autores, podrían desafiar este paradigma. Esto incluye algunos trabajos que muestran la entrada de los virus de plantas en células de mamíferos, la activación de la respuesta inmune e incluso, según algunos polémicos trabajos, su asociación con síntomas clínicos.

## El hombre está expuesto diariamente a numerosos virus de plantas

Son numerosos los virus que infectan plantas cultivadas cuyas hojas o frutos se utilizan como alimento. Y, en muchos casos, los títulos virales en estos productos frescos son muy altos. Además, algunos de estos virus son muy estables y resisten las condiciones utilizadas para la obtención de alimentos procesados. El virus del moteado suave del pimiento (PMMoV), por ejemplo, se detecta en muchos alimentos derivados del pimiento, como salsas picantes industriales, en las que se encuentra en altos niveles y mantiene su viabilidad biológica<sup>[3]</sup>.

Los virus de plantas también se han detectado en el medio ambiente, incluyendo el suelo, las aguas residuales, la red de abastecimiento de agua potable e incluso en las nubes<sup>[4,5]</sup>. Algunos de los virus que se han encontrado recurrentemente en el ambiente pertenecen: al género *Tobamovirus*, tales como el virus del mosaico verde jaspeado del pepino (CGMMV), el citado PMMoV (*Pepper mild mottle virus*), el virus del mosaico del tabaco (TMV) y el virus del mosaico del tomate (ToMV); y al género *Tombusvirus*, como el virus del enanismo ramificado del tomate (TBSV). El PMMoV se ha detectado en heces humanas y en aguas residuales en numerosos países, lo que sugiere que este virus puede utilizarse como indicador de contaminación fecal humana<sup>[6,7]</sup>. En Japón, por ejemplo, un estudio mostró la presencia del PMMoV en el 76 % de 184 muestras de agua potable recogidas en 30 plantas de depuración para con-

sumo humano<sup>[8]</sup>. Es de resaltar que el PMMoV se detectó con frecuencia en muestras que fueron negativas para virus entéricos humanos y *Escherichia coli*. La capacidad de persistir en el ambiente facilita la dispersión y contacto con el hombre de estos virus.

## Una gran variedad de virus de plantas se han aislado de heces humanas y de otros mamíferos

La ingesta de productos vegetales infectados por virus sugiere que estos podrían encontrarse en las heces. Y esto es lo que han puesto de manifiesto numerosos estudios tanto con humanos como con otros mamíferos. La presencia de virus de plantas en heces de mamíferos no humanos está bien documentada e incluye la demostración de que estos virus son, en muchos casos, infecciosos al inocularlos en plantas, lo que demuestra su estabilidad en el tracto gastrointestinal. Ejemplos de estos trabajos incluyen el aislamiento del CGMMV a partir de heces de vacas alimentadas con pepinos infectados tres días antes del análisis o la detección de virus de las familias *Nanoviridae*, *Geminiviridae* y *Alphaflexiviridae* en heces de roedores salvajes<sup>[9,10]</sup>.

▶▶ Son numerosos los virus que infectan plantas cultivadas cuyas hojas o frutos se utilizan como alimento

Algunos trabajos han demostrado también la viabilidad de virus de plantas administrados experimentalmente a humanos, como el caso de preparaciones purificadas del tombusvirus TBSV que fueron ingeridas por voluntarios y cuyas heces, tras ser inoculadas en la planta *Chenopodium quinoa*, resultaron infecciosas<sup>[11]</sup>.

## Varios virus de plantas se suelen encontrar en muestras humanas

Además de encontrarse en heces, varios virus se han detectado en numerosas muestras biológicas humanas. El TMV, por ejemplo, se encuentra con mucha frecuencia al analizar la saliva de los fumadores<sup>[12]</sup>. Este virus ha sido aislado (y demostrado ser biológicamente activo al inocularse en plantas) a partir de pulmones tanto de fumadores activos como pasivos. Sin embargo, dada la alta estabilidad de este virus que lo hace resistente a los procesos que sufre la planta de tabaco hasta convertirse en cigarrillos<sup>[13]</sup>, su capacidad para retener la infectividad no ha sido asociada con la posibilidad de replicarse en el tracto respiratorio humano.

## El sistema inmune de humanos y otros mamíferos responde a la presencia de virus de plantas

Se ha observado que los virus de las plantas desencadenan respuestas inmunitarias en mamíferos. Esto podría simplemente reflejar la exposición a proteínas extrañas pero no necesariamente implicar a tales virus en ningún proceso patógeno. Por ejemplo, en muestras de suero obtenidas de ratones inoculados intratraquealmente con el TMV se han detectado anticuerpos anti-TMV una semana después de la inoculación<sup>[14]</sup>. Esto podría simplemente reflejar la exposición a proteínas extrañas pero no necesariamente implicar un papel del virus en ningún proceso patológico. También se ha descrito que los niveles de inmunoglobulinas G anti-TMV son más altos en fumadores que en no fumadores<sup>[15]</sup>.

## Los virus de plantas pueden entrar en mamíferos no humanos mediante exposición experimental

Se ha puesto de manifiesto la entrada de algunos virus de plantas, o sus genomas, en mamíferos no humanos, o sus

Familia	Género	Especie viral (acrónimo)
	Carmovirus	Melon necrotic spot virus (MNSV)
	Tombusvirus	Tomato bushy stunt virus (TBSV)
	Tobamovirus	Cucumber green mottle mosaic virus (CGMMV)
		Pepper mild mottle virus (PMMoV)
		Tobacco mosaic virus (TMV)
		Tomato mosaic virus (ToMV)

Principales virus mencionados con indicación de su asignación taxonómica y morfología de sus viriones (Imagen elaborada por los autores. Arriba, fotografía de carmovirus: Niu *et al.*, *PLoS ONE*, 2014, 9:e113347; Abajo, fotografía de tobamovirus: Luria *et al.*, *PLoS ONE*, 2017, 12:e0170429; ambas fotografías reproducidas bajo licencia CC BY 4.0).

células, aunque esto ha ocurrido mediante medios artificiales y no ha dado lugar a la propagación viral en ausencia de un factor exógeno del huésped. El TMV, por ejemplo, es capaz de entrar y persistir en pulmones de ratón inoculados intratraquealmente, tal y como han mostrado análisis inmunohistoquímicos, de microscopía electrónica y moleculares<sup>[14]</sup>. Por otra parte, el virus del mosaico del chícharo (CPMV) es capaz de unirse a la proteína de superficie vimentina y entrar en células de mamífero, incluyendo las células epiteliales o células HeLa<sup>[16]</sup>.

## ¿Una enfermedad causada por la presencia de un virus de plantas? El caso del PMMoV

La cuestión de si puede existir una relación entre la presencia de virus de plantas y su patogenicidad en humanos fue sugerida en 2006 tras la publicación de un estudio metagenómico que puso de manifiesto que los virus de plantas eran los virus de RNA más abundantes en heces humanas<sup>[17]</sup>. El virus más abundante fue el PMMoV, uno de los más extendidos mundialmente que infecta al pimiento, pero el estudio identificó más de una treintena de virus de plantas incluido el TMV. Posteriormente, un grupo de investigación francés, además de detectar frecuentemente el PMMoV en muestras fecales, observó una correlación entre la presencia del genoma viral y una serie de manifestaciones clínicas que incluían respuesta inmune, fiebre, dolores abdominales y prurito<sup>[3]</sup>. Sin embargo, no se demostró una relación causal entre ambas observaciones. Aunque estos investigadores afirmaron en su artículo que “por lo tanto creían que aportaban la primera evidencia de que los virus de plantas pueden causar enfermedad en humanos”, por otra parte expresaron que “estos síntomas [fiebre y dolor abdominal] podrían no ser causados por el PMMoV sino por el consumo de comida picante”. Es de todos conocida la intolerancia que muchas personas muestran al pimiento, lo que podría estar en la base del fenómeno observado. En realidad, este estudio no demuestra que los virus de plantas puedan infectar células humanas sino que podría sugerir una alteración de las funciones celulares a través de un mecanismo similar al ARN de interferencia. Hasta ahora no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico, o al menos no ha sido publicado, en el que mediante la administración de una dieta rica en pimientos sanos o infectados por PMMoV, se haya podido dilucidar de forma inequívoca este asunto.

## Conclusiones

Hasta muy recientemente la posibilidad de que los virus de plantas pudieran ejercer un efecto patógeno en humanos no se había considerado. Se ha asumido que, dado que estamos continuamente expuestos a estos patógenos y que nunca se ha podido asociar su ingesta a un proceso pato-

lógico, los genomas de virus de plantas no son capaces de traspasar la barrera gastrointestinal y provocar una infección en humanos. Algunas observaciones recientes han sembrado dudas sobre este paradigma. Aparte del trabajo mencionado que ha relacionado la presencia del PMMoV con un cuadro clínico típico de alteraciones gastrointestinales<sup>[3]</sup>, es relevante mencionar la demostración de que la ingesta de pequeños RNA de plantas de arroz puede traspasar el tracto gastrointestinal y alcanzar el hígado, donde puede regular genes implicados en el metabolismo del colesterol<sup>[18]</sup>. Este último

Los problemas que los virus de plantas nos causan permanecen en el ámbito, poco desdeñable, de las graves pérdidas económicas que ocasionan a cultivos clave para nuestra subsistencia

descubrimiento pone de manifiesto por primera vez la transferencia de RNA funcionales entre reinos y deja una puerta abierta a la posibilidad de que pequeños RNA derivados de virus de plantas pudieran interferir en el metabolismo de células humanas. En cualquier caso, hoy por hoy, no existen evidencias de que los virus de plantas sean los agentes causales de ninguna enfermedad en el hombre u otros mamíferos. Los problemas que los virus de plantas nos causan permanecen en el ámbito, poco desdeñable, de las graves pérdidas económicas que ocasionan a cultivos clave para nuestra subsistencia. Es pertinente recordar que en amplias zonas del mundo todavía hoy en día muere más gente de desnutrición que de infecciones provocadas por virus.



Diversidad de pimientos en un supermercado (Fotografía de Zachi Evenor y MathKnight. Reproducida bajo licencia CC BY 3.0).

#### REFERENCIAS

- [1] Guix-Arnau, S. (2017) "Importancia de los virus en la cadena alimentaria". *Virología* **20**: 44-52.
- [2] Sánchez-Moragas, G. (2017) "Eficacia de los procesados alimentarios sobre los virus entéricos humanos". *Virología* **20**: 53-59.
- [3] Colson, P. *et al.* (2010). "Pepper mild mottle virus, a plant virus associated with specific immune responses, fever, abdominal pains, and pruritus in humans". *PLoS One* **5**: e10041.
- [4] Castello, J. D. *et al.* (1999). "Detection of tomato mosaic tobamovirus RNA in ancient glacial ice". *Polar Biol.* **22**: 207–212.
- [5] Castello, J. D. *et al.* (1995). "Detection of infectious tomato mosaic tobamovirus in fog and clouds". *Phytopathology* **85**: 1409–1412.
- [6] Hamza, I. A. *et al.* (2011). "Evaluation of pepper mild mottle virus, human picobirnavirus and Torque teno virus as indicators of fecal contamination in river water". *Water Res.* **45**: 1358-1368.
- [7] Kuroda, K. *et al.* (2015). "Pepper mild mottle virus as an indicator and a tracer of fecal pollution in water environments: Comparative evaluation with wastewater-tracer pharmaceuticals in Hanoi, Vietnam". *Sci. Total Environ.* **506-507**: 287-298.
- [8] Haramoto, E. *et al.* (2013). "Occurrence of pepper mild mottle virus in drinking water sources in Japan". *Appl. Environ. Microbiol.* **79**: 7413-7418.
- [9] Van Dorst, H. J. M. (1988). "Surface water as source in the spread of cucumber green mottle mosaic virus". *Neth. J. Agric. Sci.* **36**: 291-299.
- [10] Phan, T. G. *et al.* (2011). "The fecal viral flora of wild rodents". *PLoS Pathog.* **7**: e10002218.
- [11] Tomlinson, J. A. *et al.* (1982). "Isolation of infective tomato bushy stunt virus after passage through the human alimentary tract". *Nature* **300**: 637-638.
- [12] Balique, F. *et al.* (2012). "Tobacco mosaic virus in cigarettes and saliva of smokers". *J. Clin. Virol.* **55**: 374-376.
- [13] Wahyuni, W. S. *et al.* (2008). "The presence of tobacco mosaic virus in the compost extract of cigar tobacco debris". *HAYATI J. Biosci.* **15**: 118–122.
- [14] Balique, F. *et al.* (2013). "Tobacco mosaic virus in the lungs of mice following intra-tracheal inoculation". *PLoS One* **8**: e54993.
- [15] Liu, R. *et al.* (2013). "Humans have antibodies against a plant virus: Evidence from tobacco mosaic virus". *PLoS One* **8**: e60621.
- [16] Koudelka, K. J. *et al.* (2009). "Endothelial targeting of cowpea mosaic virus (CPMV) via surface vimentin". *PLoS Pathog.* **5**: e1000417.
- [17] Zhang, T. *et al.* (2006). "RNA viral community in human feces: Prevalence of plant pathogenic viruses". *PLoS Biol.* **4**: e3.
- [18] Zhang, L. *et al.* (2012). "Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA". *Cell Res.* **22**: 107-126.

