

César Llave Correas

Investigador Científico
cesarllave@cib.csic.es



PhD, 1999
Universidad Complutense de Madrid

Postdoctoral, 2000-2003
Institute of Biological Chemistry,
Washington State University (USA)
Center for Gene Research and Biocomputing,
Oregon State University (USA)

Investigador Ramón y Cajal, 2003
Científico Titular, 2004

Jefe de Grupo, 2012
Investigador Científico, 2015
CIB. CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Virginia Ruiz Ferrer
Livia Donaire Segarra
Lourdes Fernández Calvino

Laura Diezma Navas
Irene Guzmán Benito
Ignacio B. Hamada

 <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=77>

Regulación Génica y Estrés

Las infecciones virales son procesos complejos que implican cambios sustanciales en el huésped. Estos cambios son una manifestación primaria de cómo la célula acomoda su metabolismo para restringir la infección y contrarrestar los efectos adversos que el virus provoca. En nuestro grupo empleamos estrategias “ómicas” y de biología molecular con el objetivo de entender las bases metabólicas y la regulación del proceso infectivo en plantas.

El principal interés de nuestro grupo radica en estudiar las interacciones planta-virus desde una perspectiva global, analizando de manera integrada todos los elementos implicados. Para ello empleamos enfoques genómicos, proteómicos, metabolómicos, epigenéticos y bioinformáticos que nos permiten conocer cambios en el huésped asociados al estrés celular inducido por el virus como un vehículo para inferir factores, procesos y mecanismos reguladores durante la infección.

Las transformaciones en la fisiología de la célula huésped causadas por los virus presentan concomitancias con respuestas al estrés abiótico, lo que sugiere que las plantas responden de forma similar al estrés celular independientemente de su origen. Nuestra hipótesis de trabajo sugiere la implicación de procesos de silenciamiento dependientes de pequeños RNAs en las respuestas de la planta frente al estrés. Durante una infección por virus, éstas moléculas establecen matrices reguladoras

complejas que controlan la proliferación viral y determinen la naturaleza de la interacción entre la planta y el virus. En este escenario, tanto los pequeños RNA virales como otros pequeños RNAs endógenos inducidos durante la infección ejercen como moléculas directoras en procesos de regulación transcripcional (metilación de cromatina y modificación de histonas) y post-transcripcional (procesamiento de RNAs mensajeros). En nuestro grupo, aplicamos metodologías diversas basadas en la hibridación de microarrays y ultrasecuenciación por RNAseq para el análisis de genotecas enriquecidas en productos de degradación de mRNAs, o la ultrasecuenciación de DNA tratado con bisulfito para la determinación del metiloma en plantas infectadas. Podemos así identificar a escala genómica genes y nodos reguladores dependientes de silenciamiento y marcas epigenéticas asociadas al proceso infeccioso. Nuestro objetivo es determinar el papel que desempeñan en la interacción entre la planta y el virus.

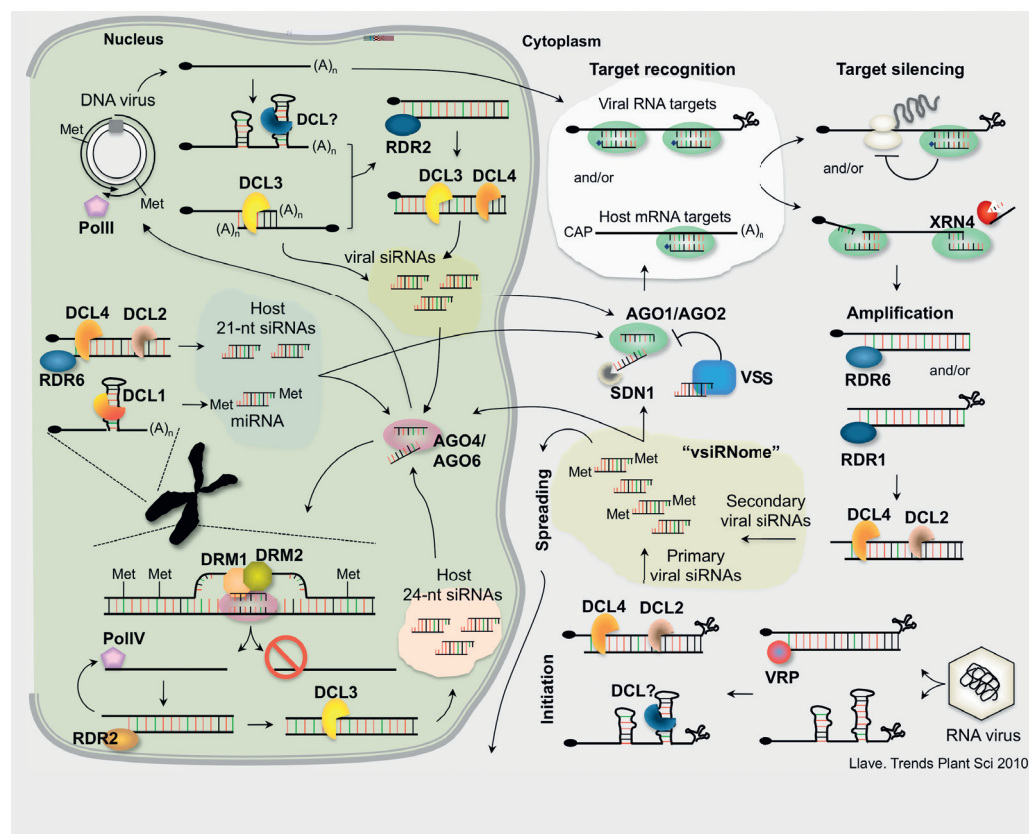
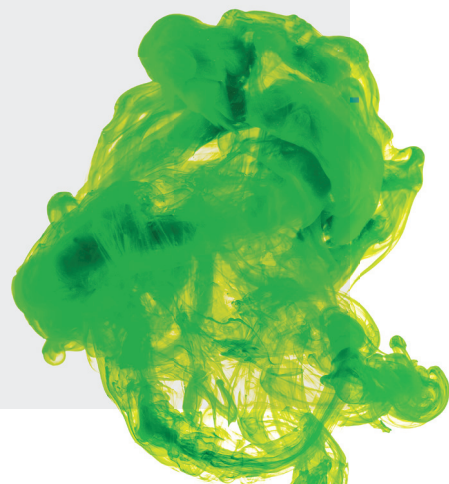


Figura 1 | Figure 1

Silenciamiento génico inducido por virus. La infección activa múltiples rutas de silenciamiento por RNA que implican la síntesis de pequeños RNAs virales y endógenos. Estas moléculas se unen a complejos AGO para regular la expresión de sus secuencias diana (RNA o DNA).

Virus-induced RNA silencing. Virus infection triggers multiple silencing pathways involving host and viral small RNA biogenesis. sRNAs binds functional AGO complexes to direct post-transcriptional silencing of target mRNAs or transcriptional repression of complementary DNA

Llave, Trends Plant Sci 2010





Regulation of Gene Expression and Stress

A compatible virus infection is a multifaceted process that causes significant changes in the host physiology. These alterations are a primarily manifestation of how the cell accommodates its metabolism to restrict virus infection and to counteract the adverse effects caused by the virus. In our group, we conduct "omics" and molecular studies to understand the metabolic basis and regulation of the infective process in plants.

Our goal is to study plant-virus interactions under a global perspective. By using gene expression profiling tools, metabolomics and bioinformatics we deduce cellular processes and regulatory pathways linked to the infection process. Interestingly, virus-induced perturbations in plant metabolism include a vast array of common responses devoted to maintain cellular homeostasis during stress. However, despite plant viruses cause major economic losses worldwide by reducing crop yields and quality, little is known about the precise mechanisms that determine virus: host compatibility and disease. In this scenario, regulation of many stress- and virus-responsive genes depends, directly or indirectly, on fine-tuned interactions with the host RNA silencing machinery. As a result, RNA silencing ultimately facilitates the development of systemic infection while preventing the detrimental effect of virus overproduction. Thus, RNA silencing represents a complex matrix of gene regulation that shapes the outcome of virus infections and helps to maintain a subtle equilibrium between virus multiplication and host integrity. In this context, viruses use virus-responsive, RNA silencing-associated small RNAs (sRNAs) to modulate the expression of host genes. Among the regulatory targets both host transcripts and chromosomal DNA can be controlled. In our lab, we use microarray hybridization- and high-throughput sequencing-based degradome studies to elucidate post-transcriptional RNA silencing networks activated upon virus infection. Furthermore, bisulfate-based methylome determination enables genomic scale-identification of transcriptionally repressive marks in the form of methylated chromosomal DNA. Upon identification of target sequences, we study how epigenetic modifications influence gene expression and how they evolve in the plant in response to viral infection.

Susceptibilidad a TRV

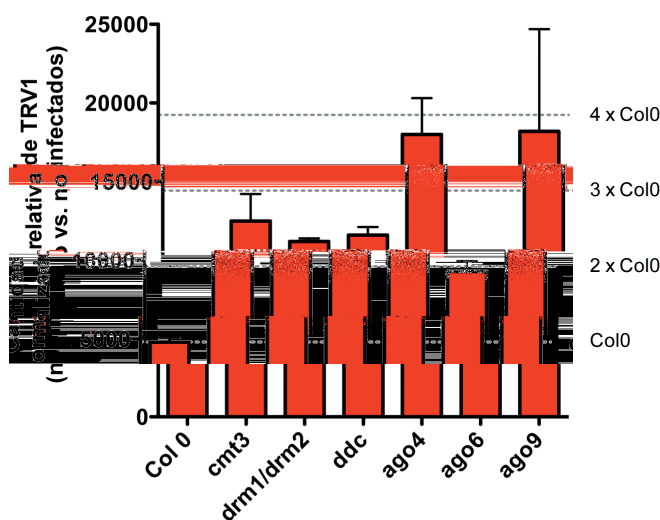


Figura 2 | Figure 2

Incremento de la susceptibilidad a la infección por el Virus del cascabeleo del tabaco (TRV-GFP) en plantas de *Arabidopsis* mutantes en la ruta de metilación dirigida por sRNAs (RNA-directed DNA methylation). La gráfica muestra la acumulación relativa de RNA mensajero viral en cada mutante respecto a las plantas silvestres control (Col-0). Increasing susceptibility to infection with Tobacco rattle virus (TRV-GFP) in knockout mutant *Arabidopsis* plants affecting the RNA-directed DNA methylation pathway. The graph illustrates relative accumulation of viral RNA in each mutant with respect to wild-type plants (col-0) used as control.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Rodrigo, G., Carrera, J., Ruiz-Ferrer, V., del Toro, F.J., Llave, C., Voinnet, O. and Elena, S.F. [2012]. *Characterization of the Arabidopsis thaliana interactome targeted by viruses*. **PLoS ONE** 7 (7), e40526.
- Campo S, Peris-Peris C, Siré C, Moreno AB, Donaire L, Zytnicki M, Notredame C, Llave C and San Segundo B [2013]. *Identification of a novel microRNA (miRNA) from rice that targets an alternatively spliced transcript of the Nramp6 (Natural resistance-associated macrophage protein 6) gene involved in pathogen resistance*. **New Phytologist** 199:212-27.
- Fernández-Calvino L, Osorio S, Hernández ML, Hamada IB, Del Toro FJ, Donaire L, Yu A, Bustos R, Fernie AR, Martínez-Rivas JM and Llave C [2014]. *Virus-Induced Alterations in Primary Metabolism Modulate Susceptibility to Tobacco rattle virus in Arabidopsis*. **Plant Physiology** 166:1821-38.
- Fernández-Calvino L, Guzmán-Benito I, Toro FJ, Donaire L, Castro-Sanz A, Ruiz-Ferrer V and Llave C [2015]. *Activation of senescence-associated, dark-inducible genes during infection contributes to modulate susceptibility to plant viruses*. **Molecular Plant Pathology**, doi: 10.1111/mp.12257

Financiación | Funding

- 2011BR0078 (CSIC)
- BIO2012-39973 (MINECO)
- PCIN-2013-064 (PLANT-KBBE / MINECO)