

## La batalla de *Wolbachia* con el virus dengue por las proteínas en mosquitos *Aedes*

Clemente Mosso González<sup>1</sup> Karla Ivonne Díaz Rodarte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud pública, Tapachula, Chiapas, México. [clemente.mosso@insp.mx](mailto:clemente.mosso@insp.mx)

Las Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV) son un gran problema de salud pública ya que comprenden un amplio grupo de enfermedades de diferente expresión clínica y diferente epidemiología. Unas de las ETV más frecuentes son las transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, como dengue, Chikungunya y Zika.

La Organización Mundial de la Salud estima que, anualmente ocurren alrededor de 390 millones de casos de dengue en el mundo y 3900 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad. En México la ETV con mayor incidencia es el dengue, con más de 20 mil casos al año.

Para el control de esta enfermedad la estrategia principal es el control de vectores, incluidas estrategias físicas que buscan la eliminación de los hábitats larvarios del mosquito, implementación de barreras físicas de protección (como mosquiteros y pabellones), así como estrategias químicas que utilizan insecticidas dirigidos a exterminar al vector en sus diferentes etapas del ciclo de vida, como en su estadio larvario y adulto. El uso de insecticidas representa una estrategia costosa que impacta notablemente al medio ambiente y cuyo uso indiscriminado y persistente ha derivado en el desarrollo de resistencia de los vectores<sup>(1)</sup>.

Ante esta situación es necesario la búsqueda de alternativas novedosas, confiables y seguras para el control de vectores, entre las cuales se encuentra el uso de la bacteria endosimbionte *Wolbachia*. Este género se encuentra conformado por bacterias Gram negativas intracelulares obligadas de transmisión vertical; están presentes en la mayoría de las especies de artrópodos y nematodos y se alojan principalmente en las gónadas. En los artrópodos se puede encontrar alojada en las gónadas, donde la bacteria actúa como parásito reproductivo produciendo alteraciones a nivel del sistema reproductivo del hospedero induciendo diversos fenotipos, como la feminización, la partenogénesis, el androcidio y la incompatibilidad citoplasmática, este último se caracteriza por la esterilidad producida por el apareamiento de un macho infectado con una cepa inductora y una hembra no infectada o que presenta otra cepa del género *Wolbachia*, esta es la

base de la estrategia biológica del “insecto incompatible”, dirigida principalmente hacia los vectores del virus dengue *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Figura 1).

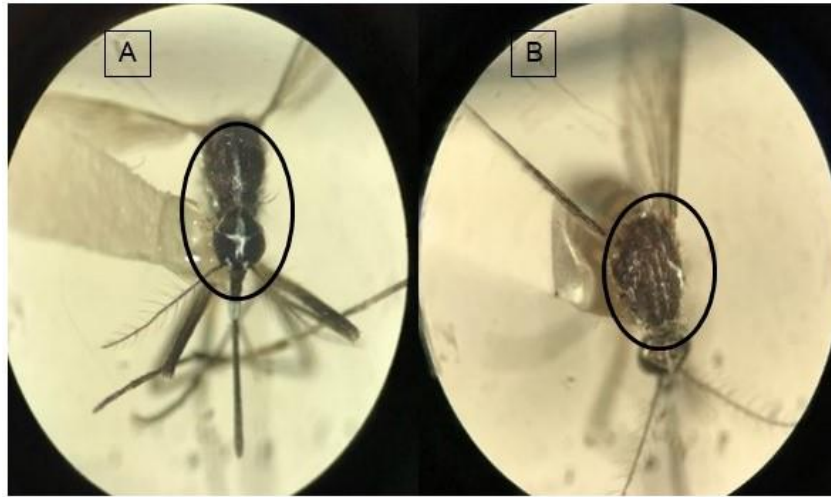


Figura 1. Mosquitos del género *Aedes*. A Mosquito *Aedes albopictus* y B mosquito *Aedes aegypti*, en el semicírculo se muestra el escudo con una línea media de escamas blancas en *A. albopictus* y con un diseño en forma de lira en *A. aegypti*, este escudo es característico de cada especie.

Dicha estrategia busca disminuir la población de mosquitos *Aedes* al liberar machos infectados con la cepa inductora. También se ha observado que algunas cepas de *Wolbachia* confieren un efecto protector al disminuir la cantidad de virus en los mosquitos que las presentan y por lo tanto son incapaces de transmitir la infección a humanos<sup>(2)</sup>.

### **Interacción del virus dengue con *Wolbachia* en mosquitos *Aedes***

Los mosquitos poseen una probóscide que utilizan para alimentarse; únicamente las hembras la usan para penetrar la piel del hospedero y succionar sangre, ya que de ahí obtienen los nutrientes necesarios para la maduración de sus huevos. La sangre succionada pasa al intestino, donde ocurre la digestión y si el mosquito se alimentó de una persona en estado de viremia, el virus dengue se libera e infecta las células epiteliales del intestino<sup>(3)</sup>, donde se replica y se disemina a todos los órganos del mosquito por la hemolinfa (una especie de sangre en insectos). Los órganos importantes en la transmisión del virus, son: ovarios, ya que pueden infectar los huevos y, posteriormente, la descendencia de este mosquito estará infectada con virus dengue, pudiendo transmitirlo a una persona sana al picarla para alimentarse.

Pero, ¿qué pasa si un mosquito está previamente infectado con la bacteria *Wolbachia*? Pueden ocurrir varios escenarios: a) que el virus dengue infecte órganos o células en los que no esté presente *Wolbachia*, b) que *Wolbachia* y el

virus dengue compitan por la maquinaria celular, c) que ambos se repliquen favorablemente en la misma célula. Sin embargo, estudios previos han demostrado que mosquitos *Aedes aegypti* previamente infectados con *Wolbachia* no son susceptibles a la infección por algún arbovirus<sup>(4)</sup>. Para comprender más este fenómeno se han estudiado cambios en el nivel de expresión de proteínas de mosquitos *Aedes aegypti* infectados y no infectados con *Wolbachia* <sup>(5)</sup>. Aquí se describe los niveles de expresión de proteínas que interfieren el ciclo de vida del virus dengue.

El primer paso en la infección por virus dengue es la unión a la célula por la proteína con dominio de lectina tipo C (disminuida), esta permite el anclaje del virus a la membrana celular para posteriormente buscar su receptor; para la movilización del virus a su receptor es necesaria la reorganización del citoesqueleto de actina, para ello se requiere actividad de la proteína Rho-GDP (aumentado su inhibidor), posteriormente la entrada es por endocitosis mediada por clatrina (disminuida) y la invaginación es cortada por la dinamina, requiriendo energía del complejo adaptador 2 (disminuido); posteriormente se forma el endosoma y viaja a través de los microtúbulos (disminuido) con ayuda de Rab (disminuida), y a medida que se internalizan los endosomas se acidifican con ayuda de la ATPasa vacuolar (disminuida), esta acidificación conduce a cambios conformacionales en la proteína E del virus dengue e induce fusión con la membrana del endosoma, liberándose la nucleocápside al citoplasma y posteriormente la liberación del RNA, para traducirse y replicarse. La replicación se lleva a cabo en estructuras llamadas *lipid droplets*; la estabilidad de estas es dependiente de la concentración de potasio intracelular ayudado por la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa (disminuida), también es necesaria la SUMOilación (disminuida) de la proteína NS5.

Otro punto importante es la traslocación al núcleo de la proteína C, ayudada por proteína activadora de la Ran GTPasa (disminuida), ya en el núcleo esta interactúa con las histonas H2A, H2B, H3 y H4 (disminuidas), posteriormente el virus es transportado hacia el exterior de la célula, con ayuda del complejo AP-1 (disminuida) y la v-ATP (disminuida) unida al péptido Pr, la cual es necesaria para el procesamiento final por la proteína furina.

Por último, se ha observado que en células infectadas con virus dengue se liberan pequeñas vesículas extracelulares que poseen en su interior partículas parecidas a las virales y son capaces de infectar otras células, indicando la relevancia de esta vía secretora en la diseminación del virus. Dichas partículas son llamadas exosomas y son ricas en tetraspaninas, una de ellas es la tetraspanina C189 (disminuida).

La inhibición de la infección por virus dengue en células previamente infectadas con *Wolbachia*, se debe a la regulación (disminución-aumento) que esta bacteria realiza en proteínas de múltiples vías necesarias para la unión, entrada, replicación y salida

viral, esto nos amplía el panorama para el conocimiento de estas interacciones virus dengue-bacteria *Wolbachia*. (Figura 2).

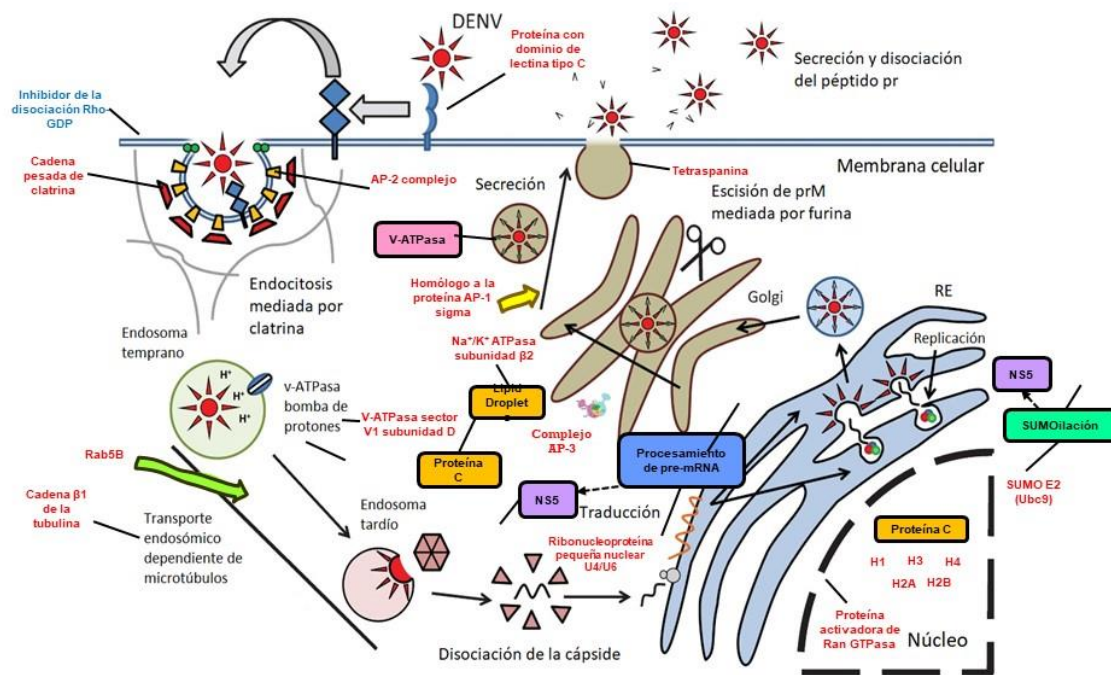


Figura 2. Modelo de la expresión de proteínas en células infectadas con *Wolbachia* necesarias para la replicación de DENV. En rojo proteínas disminuidas y en azul proteínas aumentadas, solo se muestran las proteínas mas relevantes en el ciclo de replicación de DENV. Modificado de Flipse J, et al 2012

## Referencias

1. Zaim M, Guillet P. Alternative insecticides: an urgent need. *Trends Parasitol.* 2002;18(4):161–3.
2. Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, Neill SLO. *Wolbachia* and the biological control of mosquito-borne disease. *EMBO Rep.* 2011;12(6):508–18.
3. Triplehorn CA, Johnson NF, Borror DJ (Donald J. Borror and DeLong's introduction to the study of insects. 2005;864.
4. Bian G, Xu Y, Lu P, Xie Y, Xi Z. The Endosymbiotic Bacterium *Wolbachia* Induces Resistance to Dengue Virus in *Aedes aegypti*. *PLOS Pathog.* 2010;6(4):e1000833.
5. Geoghegan V, Stainton K, Rainey SM, Ant TH, Dowle AA, Larson T, et al. Perturbed cholesterol and vesicular trafficking associated with dengue blocking in *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* cells. *Nat Commun* 2017 81. 2017;8(1):1–10.