

Cómo participan los endosimbiontes en el control biológico de las enfermedades transmitidas por mosquitos

Dr. Jorge Aurelio Torres Monzón

Centro Regional de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública; Tapachula, Chiapas, México
jatorres@insp.mx

Dentro de los organismos que han permanecido por más tiempo sobre el planeta están los insectos, principalmente los mosquitos hematófagos que son capaces de transmitir enfermedades. A nivel mundial, *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son considerados un importante problema de salud pública debido a que transmiten eficientemente el dengue, chikungunya y zika, entre otros virus.

La dinámica que se ha realizado por toda una vida para el control de la transmisión de estos arbovirus han estado dirigidas a la disminución de las poblaciones de los estadios acuáticos y mosquitos adultos. Esta estrategia se ha basado casi exclusivamente en la aplicación de productos químicos que han ocasionado que los mosquitos sobrevivan a estos productos, derivando en un problema ecológico, económico y social. Con esto en mente, se ha considerado una necesidad buscar una alternativa de control que sea amistosa con el medio ambiente, o bien, que sea parte de los mosquitos.

Reportes demuestran que la microbiota de los mosquitos es un campo prometedor que sugiere podría ser una estrategia viable de tomar en cuenta en el bloqueo de la transmisión de arbovirus. En particular, la microbiota intestinal está revelando su impacto en múltiples aspectos biológicos de *Aedes* sp, incluida la competencia vectorial, siendo por tanto un objetivo prometedor para considerarse, como se observa en la figura 1.

Uno de los microbios que se ha descrito como inductor de cambios en la aptitud, fisiología, adaptación, metabolismo en los insectos es *Wolbachia pipietis*, un endosimbionte que fue identificado por primera vez por Hertig y Wolbach en 1924 en mosquitos *Culex pipiens*. Esta bacteria no ocasiona ninguna enfermedad al mosquito, sin embargo, Ghelelovitch (1952) y Laven (1954) descubrieron que ciertos cruzamientos entre individuos de *Cx. pipiens* resultaban incompatibles, esto ocurre cuando los machos infectados con *Wolbachia* se cruzan con hembras no infectadas, ocasionando la producción de huevos no viables. Laven (1959; 1967) concluyó que el factor causante de esta incompatibilidad exhibía un patrón hereditario conocido como incompatibilidad citoplasmática (IC). Además de este efecto se ha determinado que *Wolbachia* es capaz de disminuir la vida media de los mosquitos y bloquear el desarrollo de patógenos dentro de ellos. A nivel molecular, los mosquitos *Ae.*

aegypti infectados con la cepa de *Wolbachia* wMelPop-CLA bloquean la infección de virus dengue incrementando las cecropinas y lectinas tipo C, aumentando la inmunidad de los mosquitos. Además, en líneas celulares de *Ae. albopictus* infectadas con *Wolbachia* indujo la producción de enzimas anti-oxidantes, generando péptidos antimicrobianos (AMPs), especies de oxígeno reactivo (ROS), sugiriendo la activación del sistema inmune de los mosquitos (Brennan et al., 2008) (Figura 2). En células de *An. gambiae*, se encontró que la proteína wsp de *Wolbachia* indujo altos niveles de transcripción de los genes que codifican para cecropina 1 (CEC1) y gambicina (GAMB). También, se observó un incremento en los genes del complemento (TEP1), el gen de repetidos de leucinas 1 (APL1) y fibrinógeno (FBN9). El control exitoso del bloqueo de la transmisión de dengue por *Ae. aegypti* infectados con cepas wMel y wMelPop de *Wolbachia* desarrolladas en laboratorio ya es una alternativa de control que se está llevando a cabo en ensayos de campo en Australia, Vietnam, Indonesia, Brasil y Colombia (Aditi Kulkarni et al., 2019; Sivaraman Balaji et al., 2019).

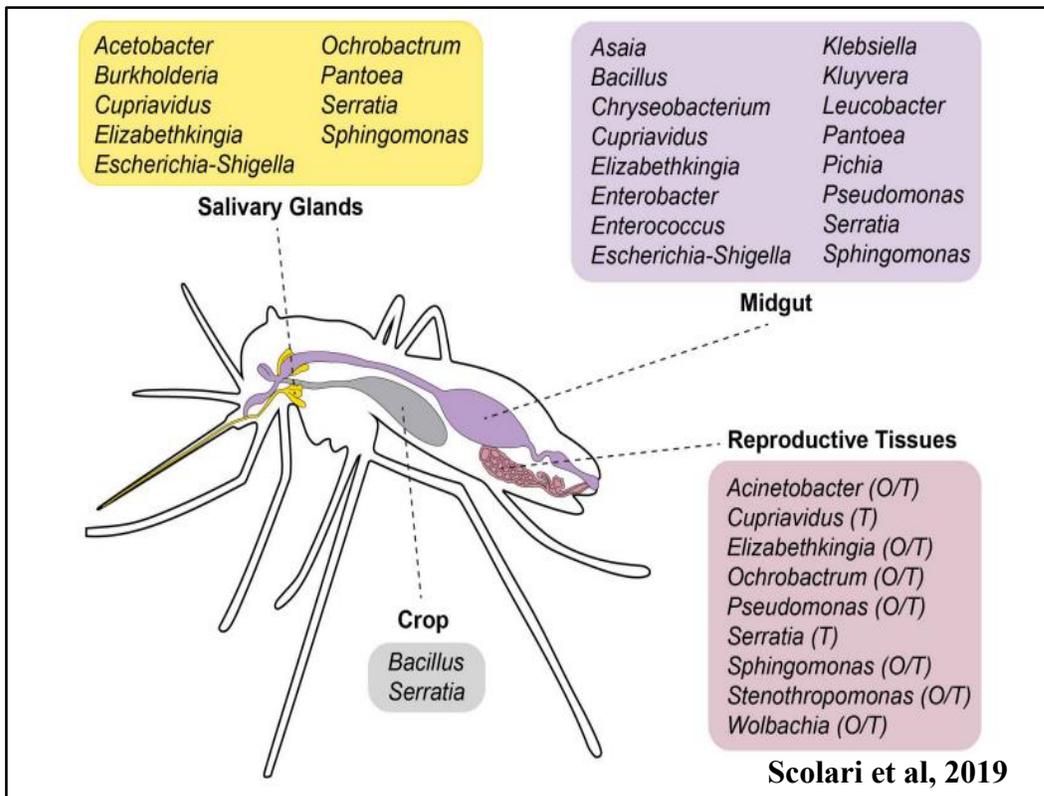


Figura 1. Localización tisular de los géneros bacterianos identificados en mosquitos *Aedes* sp. O, ovarios; T, testículos

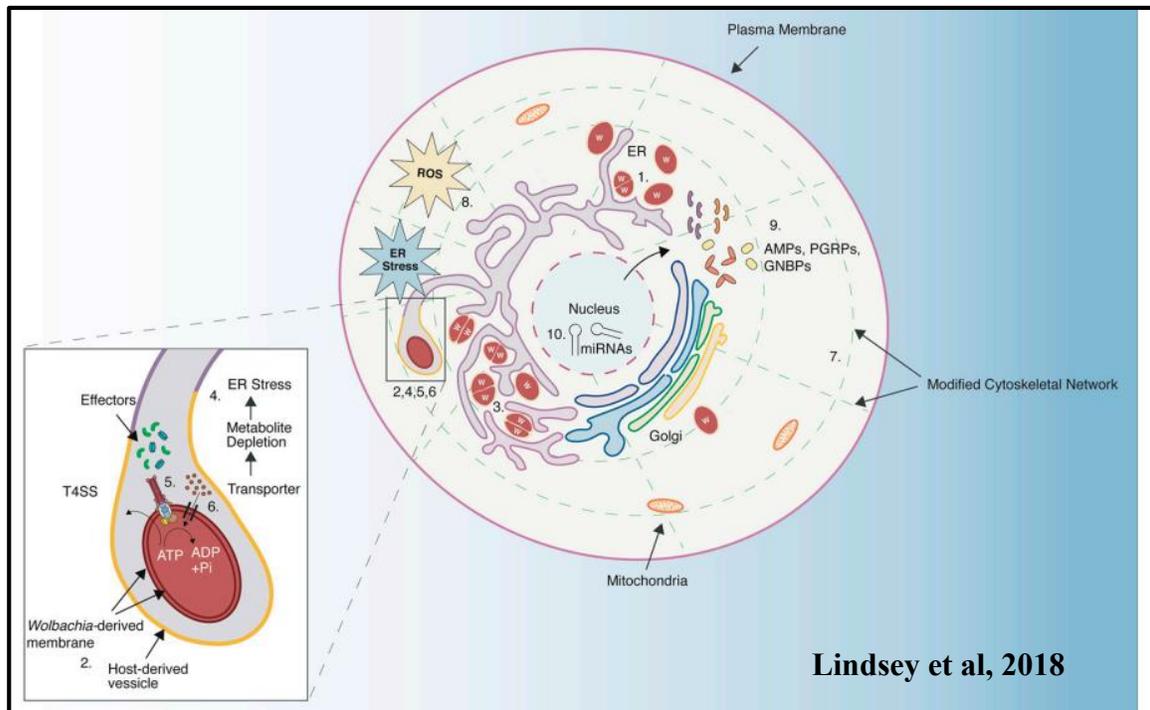


Figura 2. Modificación del entorno citoplasmático por Wolbachia. 1. *Wolbachia* (marcada con una "W") se asocia con el retículo endoplasmático (RE) 2. *Wolbachia* está rodeada por tres membranas: una del (RE) y dos membranas de *Wolbachia* (recuadro); 3. Durante la replicación de *Wolbachia*, las células hijas comparten temporalmente la membrana derivada de la célula; 4. *Wolbachia* tiene una conexión directa con la luz del ER (recuadro), lo que probablemente facilita el intercambio de proteínas u otros metabolitos. 5. El sistema de secreción permite a *Wolbachia* exportar proteínas efectoras directamente a la célula (recuadro); 6. El genoma de *Wolbachia* también codifica una serie de transportadores que probablemente faciliten la absorción de nutrientes de la célula; 7. *Wolbachia* altera el citoesqueleto del huésped (representado como líneas discontinuas verdes); 8. La presencia de *Wolbachia* da como resultado la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); 9. Por último, *Wolbachia* se asocia a menudo con la regulación positiva de genes y vías inmunológicas, incluidos péptidos antimicrobianos (AMP), proteínas de unión gramnegativas (GNBP).

¿*Wolbachia* es el único responsable de eliminar a los patógenos en el mosquito?

Los mosquitos adquieren a los microbios durante la etapa larvaria en los criaderos naturales del hábitat donde se desarrollan y continúan viviendo durante la etapa adulta. Esta relación puede proporcionar a los mosquitos una primera barrera que se forma en el intestino medio que puede tener efecto en el mosquito adulto afectando la capacidad de transmitir patógenos. Los microorganismos patógenos que adquieren los mosquitos de hospederos infectados comparten en el intestino medio este hábitat con las bacterias, generando una respuesta innata frente a la exposición al patógeno. Esta interacción intrínseca en el intestino de *Ae. aegypti* afecta la capacidad vectorial, ocasionando una reducción en la infección por el virus (Ramírez et al, 2012).

La relación entre la microbiota y habilidad del vector para transmitir un patógeno que va a ocasionar una enfermedad no se comprende completamente; sin embargo, se ha demostrado que la microbiota bacteriana natural contribuye a la activación de inmunidad, la competencia del vector e influye en el desarrollo de patógenos (Dimopoulos G. et al, 2008).

En la actualidad, el conocimiento de la microbiota presente en los mosquitos ha sido considerada una alternativa de control biológico en las enfermedades transmitidas por vector, denominada control simbiótico, también conocido como paratransgénesis. Un ejemplo de ello es, la modificación genética de la bacteria *Serratia marcescens* con proteínas de secreción anti-*Plasmodium* (Shival, una cecropina sintética; EPIP, péptido de interacción enolasa-plasminógeno; MP2, péptido del intestino medio; mPLA2, Fosfolipasa A2 inactiva de veneno de abeja y escorpión del escorpión *Pandinus imperator* e introducida a los mosquitos por alimentación sanguínea. Esta bacteria tiene la capacidad de colonizar de manera estable el intestino medio, ovarios y las glándulas accesorias masculinas, además de propagarse rápidamente a través de poblaciones de mosquitos, obteniendo como resultado que esta cepa recombinante inhibió el desarrollo de *Plasmodium falciparum* en los mosquitos. Con esto se demuestra que esta bacteria simbiótica modificada genéticamente atraviesa el epitelio del intestino medio por un mecanismo desconocido y coloniza en los ovarios adhiriéndose a los huevos lo que provoca que los mosquitos sean resistentes al patógeno.

Es importante señalar que para erradicar las enfermedades transmitidas por vector se tendrá éxito combinando los medios disponibles: insecticidas, medicamentos, bacterias modificadas genéticamente y posibles vacunas.

Bibliografía

Hertig M, Wolbach SB. Studies on Rickettsia-Like Micro-Organisms in Insects. J. Med Res. 1924. 44(3):329-374.7. PMID: 19972605; PMCID: PMC2041761.

Ghelelovitch S. Sur le déterminisme génétique de la stérilité dans les croisements entre différentes souches de *Culex autogenicus* Roubaud [Genetic determinism of sterility in the cross-breeding of various strains of *Culex autogenicus* Roubaud]. C R Hebd Seances Acad Sci. 1952. 9;234(24):2386-8. PMID: 12979357.

Laven H. Kreuzungsversuche zwischen europäischen und amerikanischen Formen des *Culex pipiens*-Komplexes [Crossing experiments with European and American strains of the *Culex pipiens* complex]. Z Tropenmed Parasitol. 1954. 5(3):317-23.

Laven H. Speciation by cytoplasmic isolation in the *Culex pipiens*-complex. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1959. 24:166-73. doi: 10.1101/sqb.1959.024.01.017.

Laven H. Eradication of *Culex pipiens fatigans* through cytoplasmic incompatibility. Nature. 1967. 28;216(5113):383-4. doi: 10.1038/216383a0.

Kulkarni A, Yu W, Jiang J, Sanchez C, Karna AK, Martinez KJL, Hanley KA, Buenemann M, Hansen IA, Xue RD, Ettestad P, Melman S, Duguma D, Debboun M, Xu J. *Wolbachia pipientis* occurs in *Aedes aegypti* populations in New Mexico and Florida, USA. Ecol Evol. 2019. 9(10):6148-6156. doi: 10.1002/ece3.5198.

Balaji S, Jayachandran S, Prabakaran SR. Evidence for the natural occurrence of *Wolbachia* in *Aedes aegypti* mosquitoes. FEMS Microbiol Lett. 2019. 366(6):1-9. doi: 10.1093/femsle/fnz055.

Brennan LJ, Keddie BA, Braig HR, Harris HL. The endosymbiont *Wolbachia pipientis* induces the expression of host antioxidant proteins in an *Aedes albopictus* cell line. PLoS One. 2008 May 7;3(5):e2083. doi:10.1371/journal.pone.0002083.

Ramirez JL, Souza-Neto J, Torres Cosme R, Rovira J, Ortiz A, Pascale JM, Dimopoulos G. Reciprocal tripartite interactions between the *Aedes aegypti* midgut microbiota, innate immune system and dengue virus influences vector competence. PLoS Negl Trop Dis. 2012. 6(3):e1561. doi:10.1371/journal.pntd.0001561.

Wang S, Dos-Santos ALA, Huang W, Liu KC, Oshaghi MA, Wei G, Agre P, Jacobs-Lorena M. Driving mosquito refractoriness to *Plasmodium falciparum* with engineered symbiotic bacteria. Science. 2017. 357(6358):1399-1402. doi:10.1126/science.aan5478.

Scolari F, Casiraghi M, Bonizzoni M. *Aedes* spp. and Their Microbiota: A Review. Front Microbiol. 2019. 10:2036. doi: 10.3389/fmicb.2019.02036.

Lindsey ARI, Bhattacharya T, Newton ILG, Hardy RW. Conflict in the Intracellular Lives of Endosymbionts and Viruses: A Mechanistic Look at *Wolbachia*-Mediated Pathogen-blocking. *Viruses*. 2018. 10(4):141. doi:10.3390/v10040141