

Las enfermedades transmitidas por vectores y el potencial uso de *Wolbachia*, una bacteria endocelular obligada, para erradicarlas



Cristina Uribe-Álvarez^a, Natalia Chiquete Félix^a

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 17% de las enfermedades infecciosas reportadas en el mundo son transmitidas por vectores artrópodos. Una alternativa para bloquear la transmisión es infectar a los vectores con una bacteria endocelular llamada *Wolbachia*. Diferentes investigaciones han demostrado que *Wolbachia* acorta la vida del mosquito, aumenta su resistencia ante la infección de algunos virus como dengue, Zika y chikungunya, y provoca incompatibilidad citoplasmática, por lo que al liberar mosquitos machos infectados con *Wolbachia* en una población de hembras no infectadas los productos no son viables, disminuyendo drásticamente la población total. En el presente artículo se incluye una descripción general de las enferme-

dades infecciosas más comunes transmitidas por vectores así como una revisión del uso de *Wolbachia* como una posible herramienta para controlar su propagación.

Palabras clave: *Wolbachia, enfermedades transmitidas por vector, dengue, malaria, endosimbiosis.*

Vector-borne diseases and the potential use of *Wolbachia*, an obligate endocellular bacterium, to eradicate them

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), 17% of the worldwide reported infectious diseases are vector-borne. One alternative for blocking the transmission of these infectious agents is to infect the vectors with the endocellular bacterium *Wolbachia*. Several studies have shown that *Wolbachia* shortens mosquitoes' lifespan and increases their resistance to some virus like Dengue, Zika or Chikungunya. *Wolbachia* also causes cytoplasmic incompatibility, so, when *Wolbachia*-infected male mosquitoes are released

^aDepartamento de Genética Molecular. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Cristina Uribe-Álvarez.

Correo electrónico: curibe@email.ifc.unam.mx

Recibido 31-julio-2017. Aprobado: 02-oct-2017.

among an uninfected female population, the production of an offspring is not viable and the mosquito population decreases drastically. This article includes an overview of the most common vector-borne infectious diseases as well as a review of the use of *Wolbachia* as a possible tool for controlling the spread of vector-borne diseases.

Key words: *Wolbachia, vector-borne diseases, dengue, malaria, endosymbiosis.*

A nivel mundial, las enfermedades transmitidas por vectores registran altas tasas de morbilidad y mortalidad. Según la OMS, las enfermedades *airborne (arthropod-borne)* representan 17% del total de las enfermedades infecciosas en el mundo, con 1,000 millones de casos y un millón de defunciones anuales¹. Se conoce como vector biológico a cualquier organismo vivo capaz de transportar y trasmitir un patógeno a otro organismo. Los vectores biológicos más comunes son los insectos hematófagos que al alimentarse de la sangre de un portador infectado, ingieren microorganismos patógenos que posteriormente inoculan a otro individuo (**tabla 1**). De acuerdo con el agente causal, las enfermedades pueden contagiarse entre humanos o de animales (reservorios, **tabla 1**) a humanos. Un reservorio es un organismo que aloja microorganismos patógenos que pueden causar una enfermedad contagiosa y que, al ser difíciles de controlar, pueden provocar epidemias¹.

Dos de las enfermedades con mayor relevancia epidemiológica son la malaria y el dengue. La malaria es causada por los protozoarios *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* y se transmite por la picadura de mosquitos del género *Anopheles* (**tabla 1**). Entre los años 2001 a 2016, la OMS reportó 6.8 millones de muertes por su causa². En 2015, se reportaron 212 millones de casos de malaria, de los que 429 mil pacientes fallecieron; de ellos, 70% eran niños menores de 5 años¹.

Actualmente, la enfermedad transmitida por vector con mayor crecimiento mundial es el dengue. Al igual que el virus del dengue, el del Zika, el chikungunya y la fiebre amarilla son transmitidos por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Se estima que hay de 100 a 390 millones de casos

de dengue al año, de los cuales 50,000 ingresan a un hospital, y 1,250 mueren³. Otros ejemplos de enfermedades transmitidas por vectores son la leishmaniasis cutánea y visceral, que se transmite por los mosquitos flebótomos; la enfermedad de Chagas, transmitida por chinches (triatomas); la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana, transmitida por la mosca tsé-tsé, etc. (**tabla 1**). La peste bubónica es causada por la bacteria *Yersinia pestis*, que tiene como reservorio a las ratas y se transmite al humano por medio de picaduras de pulgas. A lo largo de la historia, se han registrado tres grandes pandemias de peste en el mundo: la primera, conocida como la peste de Justiniano en el siglo VI, que terminó con la vida de ~25 millones de personas en el Imperio Bizantino; la segunda, conocida como la peste negra que fue la causante de la muerte de un tercio de la población Europea en el siglo XIV (~75 millones de personas); y la tercera pandemia, que comenzó en China en el siglo XIX dónde aproximadamente 12 millones de personas murieron⁴.

Estas enfermedades, también llamadas enfermedades tropicales desatendidas u olvidadas afectan en su mayoría a países del tercer mundo. El calentamiento global, la facilidad de desplazamiento en el mundo y la urbanización no planificada han propiciado el aumento de su incidencia en países del primer mundo (Australia, Europa y Estados Unidos), provocando un aumento en gastos médicos e impulsando la búsqueda de estrategias efectivas para combatir dichas enfermedades. Las diferentes alternativas propuestas incluyen la generación de vacunas, que tienen un proceso de desarrollo lento, aunado a las complicaciones para transportarlas y aplicarlas; la exterminación de los vectores con insecticidas, que podría causar un desequilibrio ecológico difícil de calcular y la posibilidad de infectar a los vectores con una bacteria llamada *Wolbachia*⁵.

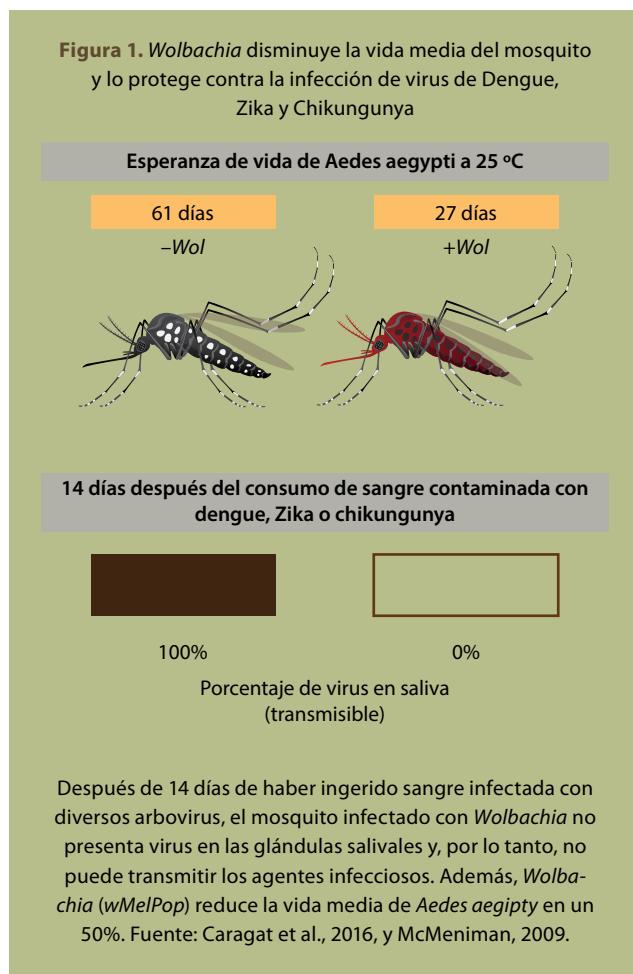
WOLBACHIA SP. Y SU INTERACCIÓN CON ARTRÓPODOS

Wolbachia es una α -proteobacteria endocelular obligada que coloniza las células germinales del mosquito hembra asegurando su transmisión vertical (la madre la hereda a su progenie). Esta bacteria disminuye la propagación de enfermedades me-

Tabla 1. Enfermedades transmitidas por vectores

	Vector	Reservorio	Enfermedad
	Mosquitos (<i>Aedes</i> y <i>Anopheles</i>)	Humanos y primates	Virus del dengue, Zika, chikungunya, fiebre amarilla, filariasis linfática (<i>B. Malayi</i> , <i>W. Bancrofti</i> , <i>B. timori</i>), Malaria/paludismo (<i>Plasmodium</i> sp.)
	Mosquitos (<i>Phlebotomus</i>)	Humanos, primates, marsupiales, roedores y animales domésticos	Leishmaniasis (<i>Leishmania</i> sp.)
	Triatomas	Humanos, marsupiales, ratas, ratones y animales domésticos	Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>)
	Mosca tsé-tsé	Humanos, animales domésticos, gacelas, antílopes	Tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño (<i>Trypanosoma brucei</i>)
	Mosca negra	Humanos	Oncocercosis o ceguera de río (<i>Onchocerca volvulus</i>)
	Pulga	Humanos, roedores, animales domésticos	Peste bubónica y peste neumónica (<i>Yersinia pestis</i>)
	Garrapata	Humanos, vacas ovejas, cabras, avestruces, roedores	Fiebre de las Montañas Rocosas (<i>Rickettsia rickettsii</i>), fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, enfermedad de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>), encefalitis, etc.

Los mosquitos del género *Aedes* y *Anopheles* son los vectores de enfermedades mejor conocidos. Sin embargo, las garrapatas, las moscas, las pulgas y los triatomos también son vectores de diferentes enfermedades infecciosas. Además de funcionar como hospederos, los humanos funcionamos como reservorio de todas estas enfermedades.



diante diversos mecanismos que incluyen acortar la vida media del mosquito, esterilizar a la población y bloquear la infección⁶⁻¹⁰.

Los mosquitos machos no son hematófagos, únicamente las hembras deben alimentarse con sangre para poder poner huevos fértiles. En caso de ingerir sangre de un organismo contaminado, los parásitos patógenos entran al intestino del mosquito y se replican numerosas veces antes de infectar las glándulas salivales y poder transmitir la enfermedad. Este periodo, llamado de incubación extrínseca, dura entre 8 y 12 días para el virus del dengue⁷ y entre 10 y 24 días para las diferentes especies de *Plasmodium*⁵. Un mosquito hembra vive entre 40 y 50 días a una temperatura de 25 °C, lo que implica que más de la mitad de su vida podrá ser contagioso^{6,7}. El grupo del Dr. Scott O' Neill

en Australia, entre otros, ha demostrado que *Wolbachia* (*wMelPop*) aislada de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* e introducida en *Aedes aegypti* acorta la vida media del mosquito en un 50%. La reducción en la longevidad de las hembras ha resultado en una disminución significativa en la transmisión de dengue⁷ (figura 1).

La segunda manera en la que *Wolbachia* puede disminuir la transmisión del dengue y la malaria reside en que, tanto en líneas celulares como en mosquitos, su presencia impide la colonización por otros patógenos, es decir, no comparte a su hospedero. En los mosquitos se ha observado que *Wolbachia* confiere protección contra la colonización del insecto por *Plasmodium*, virus del Dengue, del Nilo, de Chikungunya y de Zika evitando que dichas enfermedades se propaguen⁸ (figura 1). El mecanismo por el que *Wolbachia* inhibe la colonización del patógeno no está claro, pero se piensa que puede estar preeactivando las vías de señalización del receptor tipo Toll y quinasas Jun N-terminal (JNK), que inducen la autofagia y aumentan las especies reactivas de oxígeno para defender al hospedero contra las infecciones por virus ARN.

Además, el mosquito posee unas proteínas de reconocimiento de peptidoglicanos (PGRP-LE y PGRP-LC, *peptidoglycan recognition proteins*) que reconocen peptidoglicanos de las paredes bacterianas. *Wolbachia* provoca la sobreexpresión de estas proteínas aumentando la respuesta inmune del hospedero y predisponiéndolo a defenderse de cualquier patógeno. La activación crónica de PGRP-LE puede llevar a un estado inflamatorio del hospedero que acorte su tiempo de vida media⁹.

También parece ser que *Wolbachia* y el patógeno compiten por los nutrientes esenciales del hospedero: ni *Wolbachia* ni los arbovirus pueden producir colesterol y aminoácidos por sí mismos, por lo que deben competir por los provenientes de la célula hospedera^{6,9,10}.

Wolbachia también puede prevenir la propagación del virus causando incompatibilidad citoplásmica. Este fenómeno consiste en una modificación en el ácido desoxirribonucleico (ADN) del mosquito infectado con *Wolbachia* que provoca que los machos infectados únicamente puedan tener

una descendencia viable si se aparean con hembras infectadas (**figura 2**). Las hembras infectadas tienen productos viables sin importar si el mosquito macho está infectado o no^{6,10}. La estrategia propuesta para erradicar a las enfermedades de transmisión por vectores consiste en liberar una población de mosquitos machos infectados con *Wolbachia* en una zona no endémica de *Wolbachia* (las hembras no tendrán *Wolbachia*), lo que promovería una forma de esterilización de los mosquitos que culmina en la muerte de la mayoría de la progenie y en una disminución de la población total de mosquitos.

Desde el año pasado en China, Australia, Colombia, Estados Unidos y en algunos países de Asia se han liberado mosquitos infectados con *Wolbachia* (*wMelPop*) en diferentes zonas endémicas de dengue. A la fecha los resultados han sido positivos y se ha observado la disminución de casos reportados de la enfermedad. Sin embargo, los virus son conocidos por su capacidad para mutar velozmente y adaptarse a medios hostiles o a la presencia de tratamientos antivirales. Creemos que es necesario realizar una mayor cantidad de estudios en el área para poder sacar mayor provecho de *Wolbachia* como una herramienta para controlar las enfermedades transmitidas por vectores, que son tan comunes en nuestro país. ●

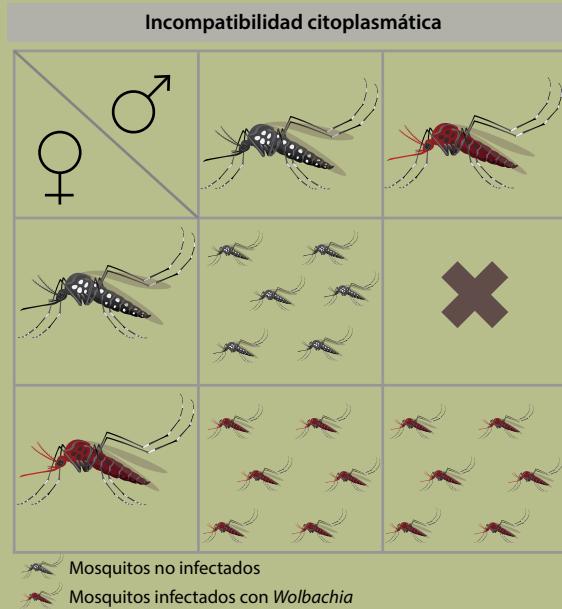
Para obtener más información sobre este tema, consulte:

- Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/es/>
- World Mosquito Program: <http://www.elimatedengue.com/> program

REFERENCIAS

1. World Health Organization [portal en internet]. Vector Borne Diseases. [Actualizado: octubre de 2016]. Geneva, Switzerland. Disponible en: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs387/en/>
2. World Health Organization. World Malaria Report 2016. Geneva: WHO. ISBN 978-92-4-151171-1. Disponible en: <https://goo.gl/BgU6NY>
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et.al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7. doi:10.1038/nature12060.
4. Dennis, DT, Gage KL, Gratz N, Poland JD, and Tikhomirov E. *Plague Manual. Epidemiology, Distribution, surveillance and Control*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. 172 pp.
5. World Health Organization. A global brief on vector borne diseases. Document number: WHO/DCO/WHD/2014.1. Geneva, Switzerland; 2014. 56 pp.
6. Walker T, Moreira LA. Can *Wolbachia* be used to control malaria? *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2011;106(Suppl 1):212-7.
7. McMeniman CJ, Lane RV, Cass BN, Fong AWC, Sidhu M, Wang YF, et al. Stable Introduction of a Life-Shortening *Wolbachia* Infection into the Mosquito *Aedes aegypti*. *Science*. 2009;323(5910):141-4.
8. Caragata EP, Dutra HL, Moreira LA. Inhibition of Zika virus by *Wolbachia* in *Aedes aegypti*. *Microbcell*. 2016; 3(7):293-5.
9. Maistrenko OM, Serga SV, Vaiserman AM, Kozeretska IA. Effect of *Wolbachia* Infection on Aging and Longevity-Associated Genes in *Drosophila*. En: Vaiserman AM, Moskalev AA, Pasyukova EG (editores). *Life Extension: Lessons from Drosophila (Healthy Ageing and Longevity)*. Switzerland: Springer; 2015.
10. Werren JH, Baldo L, Clark ME. *Wolbachia*: master manipulators of invertebrate biology. *Nature reviews. Microbiology*. 2008;6:741-51.

Figura 2. Resultados de la cruce de mosquitos infectados con *Wolbachia* (rojo)



Wolbachia causa incompatibilidad citoplasmática por lo que no hay descendencia entre un macho infectado con *Wolbachia* y una hembra no infectada. En cambio, si la hembra está infectada con *Wolbachia* toda la progenie heredará a la bacteria, independientemente de si el macho está infectado o no.