

# Papel de la bacteria endosimbionte *Wolbachia* en el control de enfermedades vectoriales: dengue, zika y chikunkunya

(Role of endosymbiont bacteria *Wolbachia* in the control of vectorial diseases such as dengue, zika and chikunkunya)

Rebeca Sawyers- Kenton,<sup>1</sup> Rosemary Sawyers -Kenton<sup>2</sup> y Adrián Pinto -Tomas<sup>3</sup>

## Resumen

*Wolbachia* es un género de bacterias perteneciente al orden *Rickettsiales*, que participa en diversas relaciones simbióticas con varios organismos, principalmente artrópodos y nematodos. Debido a su capacidad para inducir ciertos fenotipos reproductivos en sus hospederos, constituye un atractivo candidato para su uso como control biológico de plagas y vectores. Con el fin de proporcionar información sobre esta bacteria y sus posibles aplicaciones de control en la lucha contra el dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores, se realizó una revisión utilizando las bases de datos de Pubmed y BINASS. Como metodología se incluyeron artículos en lengua inglesa, referentes a *Wolbachia* y su uso como control biológico, entre 2001 y 2017, hallados bajo las palabras clave: *Wolbachia*, control biológico, dengue, zika, chikungunya. Se puede resaltar que la aplicación de esta estrategia de control biológico en Costa Rica constituye un reto que involucraría el apoyo de autoridades políticas, trabajando en conjunto con los sectores académico y comunitario.

**Descriptores:** dengue, virus zika, virus chikungunya, *Wolbachia*, endosimbiosis, enfermedades vectoriales.

## Abstract

*Wolbachia* is a genus of bacteria belonging to the order *Rickettsiales* that participates in diverse symbiotic relationships with several organisms, mainly arthropods and nematodes. Due to its ability to induce certain reproductive phenotypes in its hosts, it is an attractive candidate for its use as a biological agent to control of pests and vectors. In order to provide information on this bacterium and its potential control applications in the fight against dengue and other vector-borne diseases, a review was performed using Pubmed and BINASS databases. Articles in English referring to *Wolbachia* and its use as biological control between 2001 and 2017 were included in the search; and were found under the key words: *Wolbachia*, biological control, dengue, zika, chikungunya. It can be emphasized that the implementation of this biological control strategy in Costa Rica constitutes a challenge that would involve the support of the political authorities working along with the academic and community sector.

**Keywords:** Dengue, Zika Virus, Chikungunya virus, *Wolbachia*, endosymbiosis, vector borne diseases.

**Fecha recibido:** 22 de mayo de 2017

**Fecha aprobado:** 06 de julio de 2017

Trabajo realizado en San José, Costa Rica

**Afiliación de los autores:**

<sup>1</sup>Hospital "Dr. Adolfo Carit Eva", Caja Costarricense de Seguro Social. <sup>2</sup>Médico general - San José. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina; CIBCM y Centro de Investigación en Estructuras Microscópicas, Universidad de Costa Rica.

**Abreviaturas:** CHIKV, Chikungunya virus; DENV, Dengue virus; ZIKV, Zika virus.

✉risitas910@gmail.com

Las enfermedades transmitidas por vectores generan una gran problemática de salud pública a nivel nacional e internacional, implicando cuantiosos costos y repercusiones en morbilidad y mortalidad para la población. El dengue constituye hoy la arbovirosis más importante transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por *Aedes aegypti*.<sup>1</sup> Este mosquito también transmite la fiebre del chikungunya, la fiebre amarilla y la infección por el virus de zika. Una sexta parte de las infecciones mundiales asociadas a discapacidad se atribuye a enfermedades transmitidas por vectores, y más del 90% de esta fracción se debe a agentes transmitidos por mosquitos. De hecho, los parásitos de la malaria contribuyen más a esta carga que cualquier otro patógeno.<sup>2</sup>

El control de vectores es un desafío constante para enfermedades antiguas y para enfermedades que representan nuevas amenazas. El brote reciente de virus del zika (ZIKV) y la reemergencia de la fiebre amarilla, aunado al incremento del dengue y chikungunya, ha resaltado la importancia de un control sostenible de vectores, y la urgencia de acelerar la capacidad global a responder a estas amenazas.<sup>3</sup>

De acuerdo con datos del Ministerio de Salud costarricense, boletín epidemiológico fecha 29 junio 2017, se han reportado 185 casos confirmados por zika, de los cuales 27 corresponden a mujeres embarazadas, y 4 casos de síndrome congénito asociados a la enfermedad.<sup>4</sup> Asimismo, se ha reportado un número de casos acumulados de 180 por chikungunya y 2018 por dengue. Esto evidencia la importancia epidemiológica de tales enfermedades en el país.<sup>4</sup>

Las corrientes estratégicas empleadas para la prevención de estas enfermedades se han enfocado en reducir la población del vector con medidas ya conocidas, como: la eliminación de criaderos naturales y artificiales, el empleo de repelentes e insecticidas, el uso de ropa adecuada, los mosquiteros, etc. Hace poco tiempo salió al mercado la vacuna tetravalente Dengvaxia, comercializada por la farmacéutica Sanofi Pasteur.<sup>5</sup> Desafortunadamente, con excepción de la vacuna, que sí ha mostrado evidencia en países endémicos,<sup>6</sup> las estrategias mencionadas no han tenido el éxito deseado al detener la transmisión de dichas enfermedades, sobre todo en países endémicos.<sup>7</sup>

La manipulación genética de poblaciones de insectos para control de plagas se ha realizado por algún tiempo, pero son pocos los casos donde mosquitos manipulados genéticamente han sido liberados al campo, y ninguno en el que de forma exitosa hayan invadido las poblaciones meta.<sup>8</sup> Por esto, han surgido nuevos enfoques para enfrentar la problemática. Uno de ellos es el uso de relaciones simbióticas naturales entre organismos (mosquitos y bacterias del género *Wolbachia*), como método para frenar la transmisión del virus.<sup>9</sup> Hallazgos a cargo de Hoffman y colaboradores demostraron que estrategias con bacterias del género *Wolbachia* pueden emplearse como un acercamiento práctico para la supresión del dengue, con potencial para ser usado en amplias áreas.<sup>8</sup>

*Wolbachia*. *Wolbachia* es un género de bacterias endosimbiontes, gram negativas, pertenecientes al orden *Rickettsiales*, que participan en diversas relaciones simbióticas

con varios organismos, principalmente artrópodos y nemátodos. Este género de bacterias fue identificado por primera vez en el ovario del mosquito *Culex pipiens*, en 1920.<sup>10</sup>

*Wolbachia* presenta un gran potencial como agente controlador de enfermedades vectoriales, debido a varias características que la hacen única. Primeramente, es quizá una de las bacterias endosimbiontes más comunes en el mundo. Se estima que está presente en el 60% de las especies de insectos descritas, lo que la hace muy fácil de obtener.<sup>10-15</sup>

Asimismo, esta bacteria tiene la capacidad para inducir diversos fenotipos reproductivos en sus hospederos, como feminización, muerte de machos, partenogénesis, e incompatibilidad citoplasmática.<sup>16-18</sup> Este último fenotipo de incompatibilidad citoplasmática es la clave que utiliza la bacteria para aumentar su proporción en las poblaciones de mosquitos y asegurar su propagación.<sup>19</sup>

De igual forma, *Wolbachia* puede inhibir la replicación viral, lo cual ocasiona la reducción de la transmisión del virus del dengue a través del mosquito. Esto lo realiza compitiendo por espacio y nutrientes que podría ocupar el virus, o estimulando el sistema inmune del mosquito, de manera que produzca ciertos péptidos antimicrobianos que inhiben la replicación viral.<sup>20</sup>

*Aedes aegypti* no porta a *Wolbachia* de manera natural,<sup>21</sup> pero los embriones de sus huevos pueden ser infectados mediante microinyecciones. Existen 2 cepas de *Wolbachia* que han sido introducidas a los mosquitos *Aedes aegypti*, *WMel* y *WMelPop*, cada una con diferentes mecanismos en la reducción de la transmisión viral, pero con la capacidad de conferir protección ante la infección del virus del dengue.<sup>21</sup>

### Modelos a nivel mundial

“Eliminate dengue” es una estrategia de control biológico implementada por investigadores de la Universidad de Monash, en Australia, con el fin de erradicar la transmisión del dengue en zonas endémicas del planeta, mediante la introducción de la bacteria *Wolbachia* en poblaciones silvestres de mosquitos. Esta introducción se efectúa con la liberación periódica en el medio ambiente de mosquitos infectados, hasta que la bacteria se fije en las poblaciones naturales de mosquitos. La estrategia se está aplicando en países como: Australia, Brasil, Colombia, Vietnam, Indonesia e India ([www.eliminatedengue.com](http://www.eliminatedengue.com)).

Australia fue el país pionero en donde se realizó el primer trabajo de campo del equipo de “Eliminate dengue”, en dos comunidades urbanas al norte del país, en las cuales se liberaron mosquitos infectados con *Wolbachia*, en un periodo aproximado de 10 semanas.<sup>8</sup> Un mes posterior a su liberación, más del 90% de los mosquitos nativos portaban *Wolbachia*, lo que demostró que esta bacteria puede ser introducida de forma sencilla en la naturaleza.

### Dengue

El agente causal del dengue, los virus dengue (DENV), se han expandido geográficamente a lo largo de dos décadas y en

este momento afectan a más de 100 países.<sup>23</sup> En el trópico y subtropical cerca de 2,5 billones de personas se encuentran en riesgo de contraer la infección,<sup>24</sup> lo que corresponde a alrededor del 40% de la población mundial.<sup>25</sup> Los cuatro serotipos de dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) son transmitidos por el mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.<sup>24</sup> La fiebre del dengue y sus condiciones asociadas, como lo es el dengue hemorrágico, están emergiendo globalmente, como la arbovirosis más importante tratada hoy en la población humana.<sup>26,27</sup>

Según datos de la OMS, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, <sup>28</sup> de las cuales 96 millones se manifiestan clínicamente.<sup>29</sup> En el trópico y países subtropicales hay al menos 100 millones de personas infectadas al año.<sup>30</sup> Asimismo, en las últimas décadas ha aumentado la incidencia de dengue en el mundo, escalando de 2,2 millones en 2010 a 3,2 millones en 2015.<sup>28</sup>

Con respecto al empleo de cepas de *Wolbachia*, en una investigación a cargo de Ye y colaboradores, hallaron que la cepa *wMel* retrasa de manera significativa el tiempo que le toma a la saliva del mosquito convertirse en infecciosa, y disminuye el título del virus en la saliva del mosquito. Además, mostraron que la infección con la cepa *wMel* suprime la producción de saliva en mosquitos, lo que puede en parte explicar los hallazgos.<sup>25</sup> Un mosquito infectado con *Wolbachia* que adquiere dengue, puede entonces tener una reducción de su esperanza de vida y tener una habilidad reducida de transmitir el dengue.<sup>31</sup>

En otra investigación a cargo de Ferguson y colaboradores, se encontró que *wMelPop* confiere una alta resistencia a la infección por DENV en tejido abdominal, y previene de forma amplia la infección diseminada por *wMel*. Esto redujo la prevalencia de mosquitos con saliva infecciosa.<sup>32</sup>

## Zika

Con la aparición del virus del zika en nuestro país, el uso de *Wolbachia* podría cobrar aún mayor importancia. Este virus está causando un brote explosivo en lo que concierne a enfermedades febriles en las Américas. No hay antirretrovirales eficaces o vacunas autorizadas para el virus y, al igual que en el caso del dengue, las estrategias de control del mosquito no han logrado contener el virus.<sup>33</sup>

En Medellín, Colombia, se ha empleado la cepa *wMel* de *Wolbachia* en mosquitos infectados, y se ha reportado que estos han reducido la competencia del virus zika. Los mosquitos silvestres expuestos a sangre contaminada con el ZIKV presentaron altas tasas de infección, diseminación y transmisión, como se esperaba. En contraste, los mosquitos colombianos infectados con la cepa *wMel*, que ingirieron sangre contaminada con ZIKV, mostraron menor competencia.<sup>33</sup>

## Chikungunya

En el caso del virus chikungunya (CHIKV), este se asemeja al dengue y a otras enfermedades producidas por arbovirus, pero la patología que causa está más asociada a dolor articular;

en algunos pacientes puede progresar a artralgias crónicas con duración de meses a años.<sup>34</sup> El CHIKV también crea una gran preocupación, ya que al menos 44 países están experimentando brotes autóctonos.<sup>34</sup> Resultados obtenidos en Colombia demuestran que *Wolbachia* bloquea de forma efectiva la transmisión potencial de CHIKV en *A. aegypti*. Mosquitos infectados con *Wolbachia* pueden ser usados de forma simultánea para controlar DENV y CHIKV.<sup>34</sup> Asimismo, la cepa *wMel* ha conferido protección contra el CHIKV y la fiebre amarilla en *A. aegypti*.<sup>10</sup> Por lo tanto, estos resultados apoyan el uso de *Wolbachia* como una estrategia contra las infecciones virales transmitidas por *A. aegypti* mencionadas.

## Desventajas

Algunas desventajas de la aplicación de estos métodos son la posible resistencia que desarrollaría el virus ante la presencia de la bacteria en el mosquito, debido a que los virus del dengue son de tipo ARN y estos tienen altas frecuencias de mutaciones.<sup>35</sup> La introducción de nuevos alelos hace que el mosquito sea más difícil de controlar por métodos convencionales.<sup>19</sup> Por lo tanto, la acumulación de mutaciones puede llevar a que emerja un nuevo serotipo de dengue, que rápidamente superaría la protección brindada por *Wolbachia*. Otro punto por considerar es que cada cepa de *Wolbachia* tiene un efecto único en el vector, por lo que se dificulta la predicción de cómo afectara al mosquito una vez que sea liberado.

## Conclusión

El impacto epidemiológico no se basa en individuos, sino en poblaciones definidas por áreas espaciales, por lo tanto, la estrategia debe emplearse en un área geográfica lo suficientemente grande como para contabilizar el descenso en el número de casos.<sup>4</sup>

A nivel mundial se han hecho esfuerzos conjuntos con respecto a esta problemática. De hecho, el 30 de mayo de 2017 se llevó a cabo la asamblea número 70 de la Organización Mundial de la Salud, donde se propuso un enfoque estratégico como parte de una nueva respuesta al control de vectores para 2017-2030.<sup>3</sup>

En el caso de nuestra realidad nacional, el reto consistirá en convertir esta prometedora estrategia en una política de intervención de salud pública, mediante el apoyo de los sectores políticos pertinentes, específicamente el Programa de Control de Vectores en el Ministerio de Salud. Para implementar esta estrategia en el país se requiere un trabajo en conjunto donde podrían estar involucrados: la Universidad de Costa Rica, el Ministerio de Salud y la Universidad de Monash, en Melbourne. Es decir, es necesario un trabajo intersectorial que involucre diferentes entes envueltos en distintas esferas, como los son: académico, político y comunitario.

Asimismo, sí hay evidencia que respalda que la bacteria se transmite de forma eficaz entre los mosquitos una vez liberada dentro de una comunidad, y que esta puede instaurarse en una población por medio de los mecanismos de patogenicidad. Esto equivale a menos mosquitos portadores de la enfermedad en

zonas endémicas, traduciéndose en menos casos y, por lo tanto, en menos costos.

---

## Referencias

---

- Carneiro HL, Barbosa LM, Pearce E, Lopes JB, Maciel DA, De-Freitas RM, et al. From Lab to Field: The Influence of Urban Landscapes on the Invasive Potential of Wolbachia in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9:e0003689.
- McGraw EA, O'Neill SL. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11:181-93.
- Alonso P, Engels D, Reeder J. Renewed push to strengthen vector control globally. *Lancet.* 2017;389: 2270-2271.
- Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico No 24 -2017 Enfermedades transmitidas por vectores. 29 JUN 2017. COSTA RICA. Recuperado el 2 de julio de 2017. En: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/3412-boletin-epidemiologico-no-24-2017-zika-chikungunya-y-dengue/file>
- WHO. Questions and Answers on Dengue Vaccines. 2017. Recuperado el 12 de abril de 2017. En: [http://www.who.int/immunization/research/development/dengue\\_q\\_and\\_a/en/](http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/)
- World Health Organization. Weekly epidemiological record. WHO. 2016; 30:349-364.
- Ye YH, Carrasco AM, Dong Y, Sgrò CM, McGraw EA. The Effect of Temperature on Wolbachia-Mediated Dengue Virus Blocking in *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 94:812-9.
- Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, Iturbe I, Johnson PH, Muzzi F, et al. Successful establishment of Wolbachia in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature.* 2011; 476:454-7.
- Lambrechts L. Predicting Wolbachia potential to knock down dengue virus transmission. *Ann Transl Med* 2015; 3:288.
- Lambrechts L, Ferguson NM, Harris E, Holmes EC, McGraw EA, O'Neill SL. Assessing the epidemiological impact of Wolbachia deployment for dengue control. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 862-866.
- Hussaina M, Frentiua FD, Moreira LA, O'Neill SL, Asgaria S. Wolbachia uses host microRNAs to manipulate host gene expression and facilitate colonization of the dengue vector *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108:9250-9255.
- Lu P, Bian G, Pan X, Xi Z. Wolbachia Induces Density-Dependent Inhibition to Dengue Virus in Mosquito Cells. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6:e1754.
- Bian G, Zhou G, Lu P, Xi Z. Replacing a Native Wolbachia with a Novel Strain Results in an Increase in Endosymbiont Load and Resistance to Dengue Virus in a Mosquito Vector. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e2250.
- Joubert DA, Walker T, Carrington LB, Taneja De Bruyne J, Kien D.H.T., Thanh N.L, et al. Establishment of a Wolbachia Superinfection in *Aedes aegypti* Mosquitoes as a Potential Approach for Future Resistance Management. *PLoS Pathog.* 2016; 12: e1005434.
- Turley A.P., Moreira L.A., O'Neill S.L., McGraw E.A. Wolbachia Infection Reduces Blood-Feeding Success in the Dengue Fever Mosquito, *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3: e516.
- Van Borm S, Wenseleers T, Billen J, Boomsma JJ. Wolbachia in leafcutter ants: a widespread symbiont that may induce male killing or incompatible matings. *J Evol Biol.* 2001; 14:805-14.
- Rodriguero MS. Wolbachia, una pandemia con posibilidades. *Rev Soc Entomol Argent.* 2013; 72: 117-37.
- Ye YH, Woolfit M, Rance's E, O'Neill SL, McGraw E.A. Wolbachia-Associated Bacterial Protection in the Mosquito *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7:e2362.
- Hoffmann AA, Turelli M. Facilitating Wolbachia introductions into mosquito populations through insecticide-resistance selection. *Proc R Soc B.* 2013; 280:1-8.
- Meksianis ZN, Hickson RI, Allingham D, Mercer GN. Modelling the transmission dynamics of dengue in the presence of Wolbachia. *Math Biosci.* 2015; 157-166.
- Segoli M, Hoffmann AA, Lloyd J, Omodei GJ, Ritchie SA. The Effect of Virus-Blocking Wolbachia on Male Competitiveness of the Dengue Vector Mosquito, *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8:e3294.
- Rancès E, Johnson TK, Popovici J, Iturbe I, Zakir T, Warr CG, et al. The Toll and Imd Pathways Are Not Required for Wolbachia-Mediated Dengue Virus Interference. *J Virol.* 2013; 87:11945-11949.
- Frentiua FD, Zakir T, Walker T, Popovici J, Pyke AT, Van den Hurk A, et al. Limited Dengue Virus Replication in Field-Collected *Aedes aegypti* Mosquitoes Infected with Wolbachia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8:e2688.
- Mousson L, Zouache K, Arias C, Raquin V, Mavingui P, Failloux AB. The Native Wolbachia Symbionts Limit Transmission of Dengue Virus in *Aedes albopictus*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6:e1989.
- Ye YH., Carrasco AM, Frentiua FD, Chenoweth SF, Beebe NW, Van den Hurk AF, et al. Wolbachia Reduces the Transmission Potential of Dengue-Infected *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9: 1-19.
- Bian G, Xu Y, Lu P, Xie Y, Xi Z. The Endosymbiotic Bacterium Wolbachia Induces Resistance to Dengue Virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Pathogens.* 2010; 6:e1000833.
- Amuzu H, Simmons CP, McGraw EA. Effect of repeat human blood feeding on Wolbachia density and dengue virus infection in *Aedes aegypti*. *Parasit Vectors.* 2015; 8 :1-9.
- OMS. Dengue y dengue grave. Abril 2017. Recuperado el 12 de abril de 2017. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
- Ndii MZ, Allingham D, Hickson RI, Glass K. The effect of Wolbachia on dengue dynamics in the presence of two serotypes of dengue: symmetric and asymmetric epidemiological characteristics. *Epidemiol Infect.* 2016; 144: 2874-82.
- Hu L, Huang M, Tang M, Yu J, Zheng B. Wolbachia spread dynamics in stochastic environments. *Theor Popul Biol.* 2015; 106: 32-44.
- Hughes H, Britton NF. Modelling the Use of Wolbachia to Control Dengue Fever Transmission. *Bull Math Biol.* 2013 ;75: 796-818.
- Ferguson NM, Hue DT, Clapham H, Aguas R, Trung V, Bich TN, et al. Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of *Aedes aegypti*. *Sci Transl Med.* 2015;7:279ra37.
- Aliota MT, Peinado SA, Velez ID, Osorio JE. The wMel strain of Wolbachia Reduces Transmission of Zika virus by *Aedes aegypti*. *Sci Rep.* 2016; 6 :1-7.
- Aliota MT, Walker EC, Yepes Uribe A, Velez ID, Christensen BM, Osorio JE. The wMel Strain of Wolbachia Reduces Transmission of Chikungunya Virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10:1-13.
- Mustafa MS, Rastogi BV, Gupta RK, Jain S, Singh PMP, Gupta A. The selfish Trojan Horse in dengue control. *Med J Armed Forces India.* 72:373-6.
- OMS. El mosquito. WHO. Recuperado el 19 de abril de 2017. En: <http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/es/>