

Insectos: la historia de *Wolbachia*

Señor: Vi un programa en la televisión donde los científicos están creciendo y liberando millones de mosquitos afuera. ¿Por qué harían eso? Se mencionó una bacteria



Imagen de CDC, profesor Frank Collins

Jessamyn Perlmutter y Robert Unckless

Departamento de Biociencia Molecular, Universidad de Kansas, USA

Insectos: la historia de *Wolbachia*

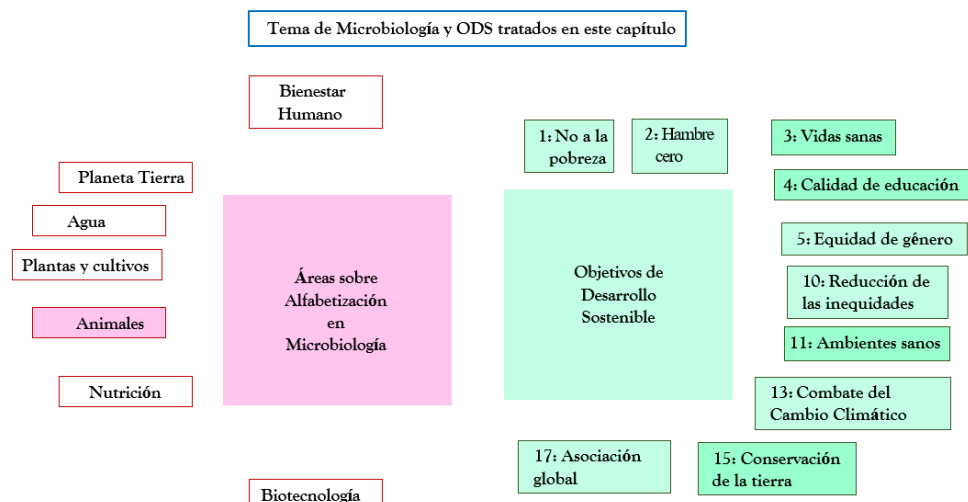
Historia

A veces conocidas como "la mayor **pandemia** del mundo", las **bacterias** *Wolbachia* en los **artrópodos** son una de las **simbiontes** microbianas más extendidas del planeta. De hecho, se encuentran en alrededor de la mitad de todos los artrópodos, y muchas especies de **nemátodos** también. Estos **microorganismos** infectan principalmente los órganos reproductivos de sus **huéspedes**, y se **heredan verticalmente** de madre a descendencia. *Wolbachia* tiene formas astutas de secuestrar la reproducción de sus huéspedes para propagarse en la población, y algunas cepas pueden incluso bloquear la transmisión de **virus** que causan enfermedades en humanos, como **Zika** y **dengue**. De hecho, existen grandes esfuerzos en todo el mundo para liberar mosquitos infectados con *Wolbachia* para reemplazar las poblaciones silvestres que no tienen *Wolbachia*, reduciendo así la transmisión de enfermedades virales a los humanos. Además, algunas especies de nematodos patógenos necesitan *Wolbachia* para sobrevivir, por lo que se están realizando esfuerzos para desarrollar drogas para matar *Wolbachia*, matando así a los nematodos que causan enfermedades humanas devastadoras. Sorprendentemente, ahora hay investigaciones que sugieren una nueva frontera para *Wolbachia* en la agricultura, al proteger los cultivos de los virus propagados por los insectos. El uso de estas **estrategias basadas en *Wolbachia*** para el control de artrópodos y nematodos contribuye a muchos **Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)**.

El contexto de la microbiología y la sociedad

The microbiology: propagación de la mayor pandemia del mundo, manipulación sexual de artrópodo, interacciones **simbióticas** de microbio de huésped multipartita y dependiente del contexto, cambios de comportamiento inducidos por microbios, **aislamiento reproductivo** o extinción, **vector** de artrópodos y control de plagas, **ceguera del río**, **gusano del corazón**, **elefantiasis** y nemátodos, protección de los cultivos vegetales de la infección.

Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS): pobreza e igualdad; hambre y salud de cultivos, vidas y comunidades saludables, educación y asociaciones en todo el mundo, efectos de combate del cambio climático.



Wolbachia: la microbiología

1. ***Wolbachia son las endosimbiontes más extendidas del mundo.*** *Wolbachia* son bacterias que viven dentro de las células de sus huéspedes (endosimbiontes), y se heredan principalmente de la madre a la descendencia, un proceso conocido como transmisión vertical. Se transmiten verticalmente a la descendencia dentro de los huevos, pero no se pasan a través de los espermatozoides. Dado que se extienden a través de las madres y no a través de los padres, los machos son un callejón sin salida para la bacteria. Por lo tanto, la aptitud del huésped femenino y las bacterias van de la mano. Cuando la hembra está bien, también lo están las bacterias. Fascinantemente, la bacteria a veces llevará las cosas aún más lejos y manipulará la reproducción del huésped para garantizar una mayor propagación en un proceso llamado "parasitismo reproductivo" (ver 2). En otros casos, el huésped dependerá del microbio, asegurando que todas las descendientes hereden las bacterias. Con una gran cantidad de estrategias efectivas disponibles para *Wolbachia*, estos microbios se han vuelto increíblemente exitosos en la extensión de las poblaciones. En raras ocasiones, el *Wolbachia* puede incluso transmitir horizontalmente, lo que significa que se propagarán a otra cepa o especie del huésped en lugar de la cría a la descendencia, a través de rutas como comer o aprovechar. De hecho, se estima que estos manipuladores maestros se pueden encontrar en el 40-52% de todas las especies de artrópodos en el planeta, e incluso algunos nematodos filariales.

2. ***Wolbachia puede manipular la reproducción del huésped de artrópodos.*** Imagine un mundo donde una pandemia bacteriana se ha hecho cargo de la población humana. Esta bacteria convierte a los hombres en mujeres, clones de mujeres o incluso mata directamente solo a los hombres. Si bien este es un escenario ficticio para los humanos, de hecho, es una realidad para el mundo de los artrópodos. Las bacterias como *Wolbachia* secuestrarán la reproducción del huésped para garantizar que se extiendan a la próxima generación en un proceso llamado parasitismo reproductivo. Hay cuatro tipos principales de parasitismo, cada uno de los cuales puede ser causado por algunas cepas en algunos anfitriones. El tipo más común es la incompatibilidad citoplasmática (CI). En este método, la descendencia muere cuando el padre tiene *Wolbachia* pero la madre no. Sin embargo, si la madre tiene *Wolbachia*, independientemente del estado del padre, la descendencia vive. En una población con individuos que hacen o no tienen la infección, esto le da a las hembras infectadas una ventaja, ya que pueden tener descendientes saludables sin importar qué, mientras que las mujeres no infectadas pueden no. Con el tiempo, esto podría conducir a individuos infectados que superan a las personas no infectadas en una población de artrópodos. El segundo tipo es el asesinato masculino, que es exactamente lo que parece. Cuando una madre tiene una cepa de *Wolbachia*, la mayoría o todos sus hijos morirán mientras sus hijas sobrevivirán. El tercero es la feminización, donde la descendencia genéticamente masculina (que contiene cromosomas XY, por ejemplo) se desarrollará y se reproducirá físicamente como hembras. La cuarta forma es la partenogénesis, que ocurre cuando las hembras tienen descendencia femenina sin espermatozoides presentes. En otras palabras, las hembras se clonan y se reproducen asexualmente. Un tema común une todas estas manipulaciones: todas benefician a las hembras infectadas y transmitidas. En cada caso, el *Wolbachia* está aumentando la proporción de transmisores infectados en la población, facilitando su propia propagación.

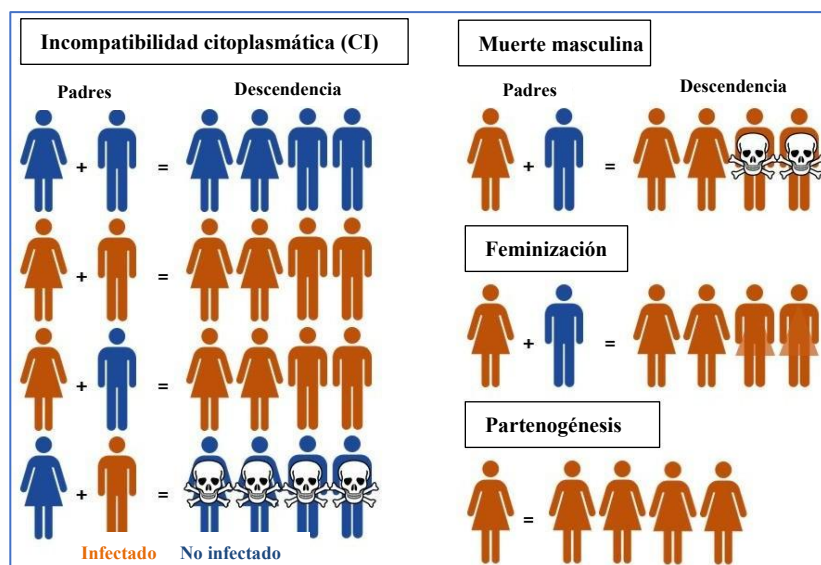


Figura 2. Parasitismo reproductivo. Adaptado del laboratorio Werren.

3. Las interacciones *Wolbachia*-Host abarcan un amplio espectro de simbiosis. Mientras que *Wolbachia* son infames por secuestrar la reproducción, también exhiben una variedad de otras interacciones simbióticas con otros huéspedes, y exhiben principios importantes de simbiosis "multipartitos", que son relaciones entre más de 2 organismos. Aunque muchos *Wolbachia* son parásitos, algunos se consideran mutualistas, lo que significa que tienen relaciones mutuamente beneficiosas con sus huéspedes. El mutualismo es el caso en algunos artrópodos como las chinches, donde el *Wolbachia* proporciona nutrientes esenciales al huésped, y también todas las *Wolbachia* cepas de nemátodos filariales. De hecho, los nematodos no pueden reproducirse sin *Wolbachia*, ya que los huevos no se forman o no se desarrollan sin el simbiote allí para ayudar. Además, parte de esto depende del contexto o la cepa. Algunas cepas son capaces de parasitismo o no, y solo en algunos huéspedes o contextos ambientales. Incluso las cepas parásitas a veces son beneficiosas de ciertas maneras. Algunos pueden ayudar a aumentar la puesta de huevo de las hembras, por ejemplo. Finalmente, la simbiosis *Wolbachia*-huésped es única en el mundo animal, ya que involucra una tercera pareja crítica: fagos (Figura 1). Los fagos son virus que infectan bacterias, y *Wolbachia* tiene un fago llamado fago WO. Este fago tiene su propio ADN, y algunos de estos genes son realmente responsables de producir algunos de los factores que permiten que *Wolbachia* secuestre la reproducción. Es un caso raro en el que una bacteria, un fago y un animal interactúan entre sí.

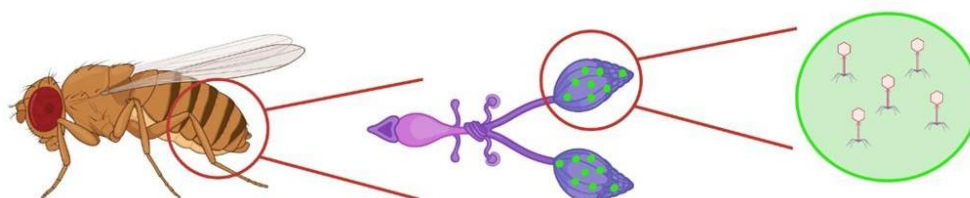


Figura 3. Artrópodos, *Wolbachia*, y Phages coexisten en una simbiosis multipartita. En este ejemplo, una mosca de fruta femenina contiene *Wolbachia* en sus ovarios (se muestra el tracto reproductivo femenino, los ovarios son bombillas moradas oscuras, *Wolbachia* son círculos verdes). Dentro de las *Wolbachia* están las partículas de virus de fago WO (formas hexagonales con colas). Esta simbiosis anidada de fagos en bacterias en un artrópodo es similar a las muñecas rusas de Matryoshka que anidan entre sí. Imagen creada en BiorSender.com.

4. *Wolbachia* forma el comportamiento y la evolución del huésped. Dado que *Wolbachia* tiene impactos tan sorprendentes en algunas poblaciones de artrópodos, el comportamiento y la trayectoria evolutiva de estos animales pueden ser impulsadas de maneras únicas por *Wolbachia*. Por ejemplo, en poblaciones de mariposas con matar masculina *Wolbachia*, la población puede alcanzar extremos de 95% de hembras o más. Normalmente, con los iguales números masculinos y femeninos, los hombres exhibirán comportamientos atractivos para el compañero y las hembras son exigentes con las características masculinas preferibles. Esto se invierte con la matanza masculina, donde la escasez de machos obliga a las mujeres a tratar de atraer machos y pueden ser exigente con las características femeninas. Se espera que esto cambie la proporción de características femeninas preferibles en la población durante muchas generaciones. En otros casos, la infección puede conducir a un aislamiento reproductivo y a comportamientos de apareamiento alterados. Por ejemplo, dos especies de mosca estrechamente relacionadas *Drosophila recens* y *Drosophila subquinaria* que exhiben este patrón. *D. recens* están infectados con *Wolbachia* y *D. subquinaria* no lo están. En regiones donde las poblaciones se superponen, si un hombre infectado *D. recens* y una mujer *D. subquinaria* no infectada tiene descendencia, esto mataría a su descendencia. Curiosamente, las *D. subquinaria* hembras se han adaptado para exhibir una preferencia por los hombres no infectados, mientras que las *D. recens* hembras que no perderían su descendencia a ningún hombre no exhiben ninguna preferencia. En otras poblaciones, esta preferencia puede agravarse durante largos períodos de tiempo para finalmente separar a las poblaciones en dos especies separadas que ya no pueden entrelazarse.

5. *Wolbachia* está a la vanguardia de las iniciativas de control de artrópodos. Algunos tipos de artrópodos son responsables de propagar enfermedades humanas, y otros actúan como plagas. Los mosquitos propagan muchos virus mortales como el dengue, el zika, el *chikungunya* y los virus de la fiebre amarilla. Estos virus causan enfermedades que infectan millones cada año y matan decenas a cientos de miles anuales. Sin embargo, un descubrimiento clave relacionado con *Wolbachia* puede ayudar a cambiar eso. Cuando un insecto está infectado con ciertas cepas de *Wolbachia*, las bacterias en realidad bloquean la transmisión de los virus. Por ejemplo, si un mosquito lleva *Wolbachia*, tendrá una transmisión baja o ninguna transmisión de virus al morder humanos (<https://www.youtube.com/watch?v17tt2uxf5gedi>). Las habilidades de *Wolbachia* para bloquear los patógenos y propagarse en una población con parasitismo reproductivo forman la base de principales iniciativas de control de vectores en todo el mundo. Varios grupos, como el Programa Mundial de Mosquitos, la empresa pariente de Google Verily, y MosquitoMate han desarrollado instalaciones, asociaciones y estrategias para liberar millones de mosquitos infectados con *Wolbachia* en la naturaleza para colocar poblaciones o reemplazarlas con individuos resistentes a las enfermedades.

Hay dos enfoques diferentes dependiendo del resultado deseado y las circunstancias: supresión de la población o reemplazo de la población. La supresión de la población puede ocurrir cuando millones de masculinos infectados se liberan en una población salvaje no infectada, lo que provoca la muerte de la descendencia a través de CI. Con el tiempo, cada vez menos descendientes sobrevivirán hasta que la población se haya ido. Tenga en cuenta que los mosquitos masculinos no muerden y, por lo tanto, no son peligrosos para los humanos. Esto puede ser útil cuando la especie no es nativa/invasiva y es poco probable que se restablezca en ese lugar, o generalmente en el caso de plagas de insectos donde se desea la erradicación. Esto a veces se llama la "técnica de insectos incompatibles (IIT)". La otra forma es el reemplazo de la población, que ocurre cuando millones de hembras se liberan en una población salvaje no infectada, donde el CI se hace cargo para ayudar a extender la infección al 100%. Puede explorar el sitio web del Programa World Mosquito para ver un video sobre cómo funciona la iniciativa y cómo CI ayuda a difundir los mosquitos (<https://www.worldmosquitoprogram.org/en/work/wolbachia->

method/how-it-works). Esta estrategia en particular se considera altamente sostenible ya que los mosquitos se propagan en el salvaje, en lugar de matar a la población, y los estudios muestran que mantienen su infección y números durante muchos años hasta ahora. De hecho, la incidencia del dengue en muchas áreas de prueba ha disminuido hasta en un 97% a los 9 años posteriores al lanzamiento de acuerdo con el Programa Mundial de Mosquitos.

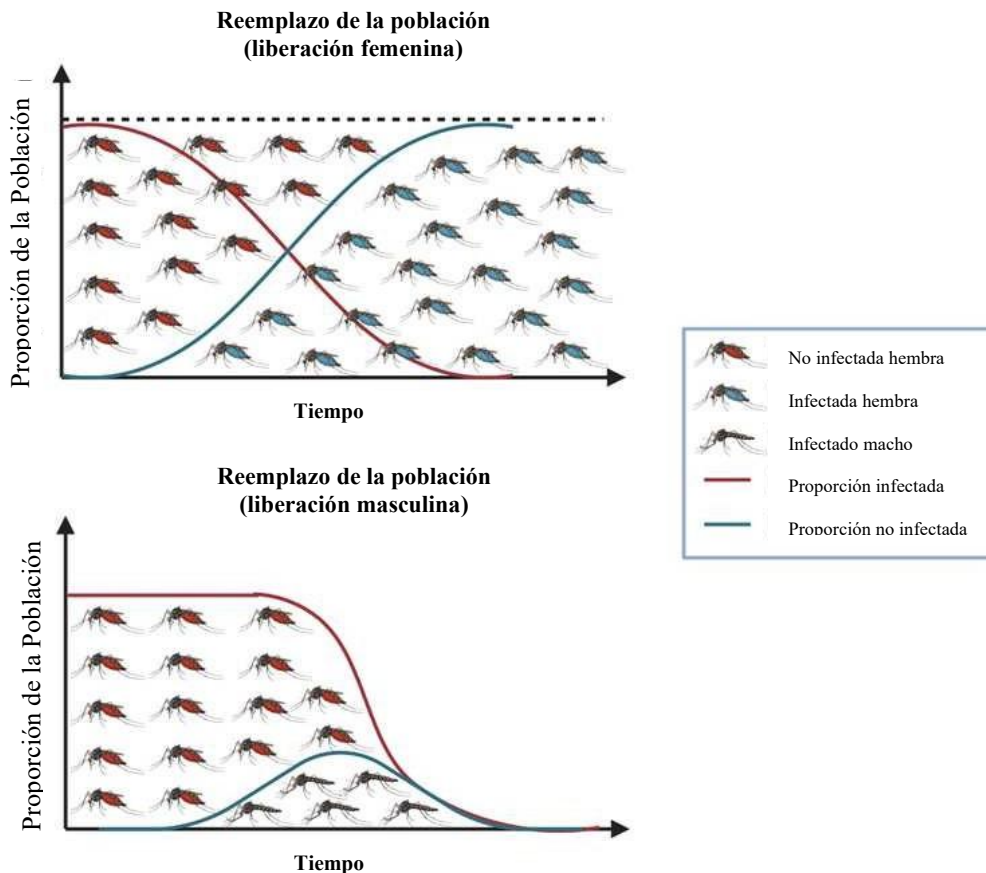


Figura 2. Estrategias de reemplazo y supresión de la población. El reemplazo de la población (superior) implica grandes liberaciones de hembras infectadas que luego superan a las hembras salvajes no infectadas. Las hembras infectadas tendrán descendencia masculina infectada que luego inducen IC y matan a cualquier descendencia adicional que tengan con hembras no infectadas, reduciendo el número de personas no infectadas en la población con el tiempo mientras las personas infectadas continúan reproduciéndose. La supresión de la población (abajo) implica grandes liberaciones de hombres infectados. Los machos infectados inducen CI cuando tienen descendencia con hembras salvajes no infectadas, pero no pasan *Wolbachia*, reduciendo todo el tamaño de la población con el tiempo. Figura hecha en Biorender.com, modificada de Jam es et al., *Am J Trop Med Hyg*, (2018) 98, 1-49.

6. *Wolbachia* puede ayudarnos a tratar enfermedades filariales mortales y debilitantes. Muchas enfermedades en todo el mundo son causadas por nematodos filariales. Estos parásitos se propagan por insectos alimentadores de sangre como moscas negras y mosquitos y existen principalmente en partes subtropicales del mundo. Estos insectos se reproducen en cuerpos de agua como ríos y, por lo tanto, las enfermedades que se propagan a menudo ocurren cerca de fuentes de agua. En el caso de la ceguera del río, una mosca negra infectada propagará larvas de nematodos a los humanos a través de una mordida. Una vez dentro de un humano que ha sido mordido, los nematodos crecen en gusanos en la piel. Los adultos luego se reproducen en grandes cantidades y la descendencia se extiende a través del cuerpo. Esto causa muchos síntomas como

erupciones cutáneas, picazón e inflamación. Es importante destacar que la descendencia puede viajar al ojo, donde la infección puede causar ceguera en gran medida mediante la inducción de una fuerte respuesta inflamatoria humana debido a la presencia de tantos nematodos, incluidos muchos que mueren y descomponen. De hecho, la enfermedad se llama **oncocercosis**, también conocida como ceguera del río, debido a los síntomas y la proximidad a los ríos. La ceguera del río afecta a millones de personas en todo el mundo, principalmente en África.

Los mosquitos llevan diferentes nematodos que también se extienden a los humanos cuando pican. Estos nemátodos causan una enfermedad llamada **filariasis linfática** (también conocida como elefantiasis), que también afecta a millones en todo el mundo. En esta enfermedad, los nemátodos se reproducen en el **sistema linfático**, donde crecen y a veces mueren en grandes cantidades. La hinchazón masiva puede ser el resultado de una fuerte respuesta inmune humana tanto a los nematodos como a las bacterias *Wolbachia* que se derraman los nematodos moribundos. Esta hinchazón puede hacer que las extremidades se vean como elefantes, de ahí el nombre (Figura 3).

Sin embargo, una vez más, *Wolbachia* puede ser la clave para tratar estas enfermedades. Dado que estos nematodos tienen mutualista *Wolbachia* y, por lo tanto, no pueden vivir sin las bacterias, podemos tratar estas enfermedades con medicamentos dirigidos a las bacterias. De hecho, la **doxiciclina** antibiótica se usa comúnmente para despejar los nematodos indirectamente al matar el *Wolbachia* que necesitan. Incluso los **gusanos del corazón** en los animales pueden tratarse usando antibióticos por la misma razón. Entre los antibióticos *Wolbachia* y orientados y otros medicamentos que se dirigen a los nematodos mismos, como la ivermectina, los tratamientos disponibles son muy efectivos para curar y prevenir estas infecciones. El grupo **A-WOL (anti-*Wolbachia*)** está dedicado a desarrollar más medicamentos *Wolbachia* y orientación para tratar mejor enfermedades filariales en todo el mundo.



Figura 3. Hombre en Filipinas con filariasis linfática, también conocida como elefantiasis, en sus piernas. Crédito de la foto: Centros para Control y Prevención de Enfermedades Biblioteca de imágenes de salud pública #373.

7. El futuro de la frontera de *Wolbachia*: protección contra plantas y cultivos. Así como los mosquitos pueden transportar virus y propagar enfermedades a los humanos, también pueden otros insectos transportar patógenos y propagarlos a las plantas. De hecho, los patógenos de las plantas son responsables de grandes pérdidas de cultivos cada año en todo el mundo y contribuyen a las desigualdades de hambre y otros alimentos. Uno de esos casos son los saltahojas que transportan el **virus del tizón del arroz**, que es un patógeno destructivo de las plantas de arroz (Figura 4). Un grupo descubrió recientemente que *Wolbachia* también puede bloquear estos virus, y los planes están en marcha para liberar *Wolbachia*- saltahojas infectados para reemplazar los saltahojas susceptibles a los virus en la naturaleza y salvar las plantas de arroz. Este es solo el comienzo, y el bloqueo de patógenos vegetales basados en *Wolbachia* puede convertirse en un importante cambio de juego agrícola en el futuro. Esto se suma a los usos potenciales para que *Wolbachia* se estrellen las poblaciones de plagas con CI, como la medfly invasiva (ver el tema "Moscas de frutas").



Figura 4. Plantas de arroz infectadas con el virus de la tinción de arroz (RRSV). Las plantas desarrollan hojas retorcidas (izquierda) y una apariencia general "irregular" (derecha). Créditos fotográficos: Instituto Internacional de Investigación de Rice.

Relevancia para los objetivos de desarrollo sostenible y los grandes desafíos

El uso de *Wolbachia* en el vector de artrópodos y el control de plagas, y su papel en el tratamiento de enfermedades filariales, se relacionan con impactos en gran medida positivos en varios ODS (aspectos microbianos en cursiva), incluidos:

- **Objetivo 1. Finalizar la pobreza en todas sus formas en todas partes** (*reducir la carga de la enfermedad y los gastos médicos de los pobres, aumentar la productividad y las oportunidades educativas y laborales*). El tratamiento médico para las enfermedades transmitidas por los artrópodos puede ser costoso, incluso costar varias veces los ingresos mensuales de una familia. Este es un problema particularmente apremiante para aquellos en comunidades pobres más cercanas al ecuador que se ve afectado por las enfermedades transmitidas por mosquitos y las

personas más pobres que pueden no tener acceso al saneamiento limpio. Además, las enfermedades filariales son comunes en partes más pobres del mundo, y el uso de medicamentos para matar *Wolbachia* y los nematodos también ayuda a estas comunidades. Además, el tiempo dedicado al descanso y la recuperación puede reducir el trabajo ganancias o impedir educación. Cada año, las economías en desarrollo pierden miles de millones de dólares por el costo de las enfermedades tropicales, incluidas las bloqueadas o tratadas a través de *Wolbachia*. El papel de *Wolbachia* en el bloqueo de estas enfermedades ayudará a reducir las dificultades financieras en individuos y comunidades de todo el mundo.

- **Objetivo 2. Finalizar el hambre, lograr la seguridad alimentaria y mejorar la nutrición y promover la agricultura sostenible** (*aumentar la productividad agrícola, agricultura sostenible*). Los recientes esfuerzos para extender el uso de *Wolbachia* a las plantas y la agricultura han introducido métodos nuevos, seguros y sostenibles para la protección de los cultivos. Muchos cultivos se pierden por plagas o los patógenos vegetales que llevan las plagas, y la eliminación de las plagas en sí o la introducción de artrópodos infectados con *Wolbachia* que bloquean la transmisión de patógenos de las plantas ayudará a recuperar cultivos que de otro modo se habrían perdido. Este es un método seguro, rentable y sostenible (ver Objetivos 11 y 15 para obtener más información).

- **Objetivo 3. Asegúrese de vidas saludables y promueva el bienestar de todas las edades** (*acabar con las enfermedades tropicales desatendidas y las enfermedades por filarias*). Las enfermedades que bloquean los mosquitos infectados con *Wolbachia* se consideran en gran medida las **enfermedades tropicales descuidadas**, que son enfermedades que afectan desproporcionadamente las regiones **tropicales** y pobres del mundo donde pocos recursos están disponibles y la inversión de investigación es menor. Los virus del Zika, el dengue, el Chikungunya y la fiebre amarilla son transportados por mosquitos. Infectan cientos de millones de personas cada año y matan cientos de miles. Las enfermedades filariales causadas por los nematodos que se producen *Wolbachia* también tienen un amplio alcance. En cuanto a las enfermedades filariales, la oncocercosis (ceguera del río) afecta a decenas de millones de personas en docenas de países, principalmente en África, y la filariasis linfática (elefantiasis) afecta a más de 100 millones de personas cada año en docenas de países (<https://www.who.int/tddr/diseases-topics/en/>). El tratamiento de estas enfermedades por *Wolbachia*: dirigirse a los medicamentos (como el antibiótico de la doxiciclina) o la prevención a través de las versiones de mosquitos tiene el potencial de salvar millones de vidas, y mejorar significativamente la calidad de vida durante muchos millones más.

- **Objetivo 4. Asegure un a educación de calidad inclusiva y equitativa y promueva oportunidades de aprendizaje permanente para todos** (*El Proyecto Wolbachia*). Un grupo de *Wolbachia* científicos ejecuta el proyecto *Wolbachia*: Descubra los microbios dentro. Esta es una serie de laboratorios integradores que trae investigaciones científicas reales a las clases de mediana edad, secundaria y universitaria a través del compromiso con la naturaleza. Los estudiantes encuentran artrópodos, extraen su ADN, secuencian el ADN y usan técnicas computacionales para analizar secuencias *Wolbachia*. El programa proporciona equipos, materiales y soporte de préstamos gratuitos a las aulas en los EE. UU., Y también admite las aulas a nivel mundial. Explore información y materiales aquí: <https://www.vanderbilt.edu/wolbachiaproject/>.

- **Objetivo 5. Alcance la igualdad de género y empodera a todas las mujeres y niñas** (*reducir las anomalías en el embarazo, reducir la gravedad de las enfermedades relacionadas con*

el sexo). Investigaciones recientes sugieren que las niñas tienen un mayor riesgo de síntomas graves y muerte por enfermedades como el dengue y el Zika. A demás, las mujeres embarazadas infectadas con Zika pueden dar a luz a niños con diversas afecciones de salud como la microcefalia, lo que puede ser una discapacidad grave y el niño requerirá atención adicional e incurrirá en costos médicos adicionales. Además, generalmente son las mujeres las que cuidan a aquellos que están enfermos, tanto por enfermedades transmitidas por mosquitos como de filarial, que les cuestan tiempo y ganan el potencial. La prevención de la propagación y la incidencia de estas enfermedades con *Wolbachia* lo hará especialmente mejorar la salud de las niñas y las mujeres al tiempo que reduce los costos financieros a las madres y los cuidadores.

- **Objetivo 10. Reduzca la desigualdad dentro y entre los países** (*reducir la carga económica que soportan las comunidades pobres y las mujeres*). Como se cubrió en los objetivos 1 y 5, la reducción de las infecciones con *Wolbachia* (mosquitos infectados) y el tratamiento de enfermedades filariales ayudará en gran medida a las comunidades pobres de todo el mundo, levantando una carga económica y de tiempo significativa. Esto, por extensión, permitirá un mayor crecimiento y prosperidad en estas áreas.

- **Objetivo 11. Haga que las ciudades y los asentamientos humanos incluyan, seguros, resistentes y sostenibles** (*reducir las enfermedades en entornos urbanos, rentable*). Los mosquitos prosperan en entornos urbanos densos donde los humanos están disponibles para morder y estar en piscinas de agua en canaletas, desagües, zanjas, piscinas u otros lugares están disponibles para la reproducción (se desprenden en agua). Las poblaciones humanas densas también permiten que los virus se transmitan fácilmente a muchas personas. En comparación con otros esfuerzos de mitigación de la enfermedad, se calcula que las liberaciones de mosquitos infectados están calculando en la mayoría de las ubicaciones urbanas. Esto es especialmente cierto para los métodos de reemplazo de la población, donde el *Wolbachia* se propagará entre las poblaciones locales de mosquitos y no requerirá más tiempo o inversiones monetarias después de las liberaciones más allá del monitoreo.

- **Objetivo 13. Tome medidas urgentes para combatir el cambio climático y sus impactos** (*Reducir el impacto de las enfermedades provocadas por los cambios climáticos en el comportamiento y la fisiología de los mosquitos*). Se espera que el cambio climático aumente el riesgo global y la incidencia de enfermedades propagadas por mosquitos como el dengue. Esto se debe al aumento de las temperaturas, que son beneficiosas tanto para los mosquitos y los virus que llevan. Los mosquitos tendrán tasas alteradas de reproducción y mordedura a temperaturas más altas, y podrían expandir sus rangos geográficos a medida que aumentan las temperaturas en áreas actualmente libres de mosquitos. El aumento de la ocurrencia de las enfermedades que llevan es, por lo tanto, un resultado esperado del cambio climático. Para 2080, se estima que otros 2 mil millones de personas están en riesgo de infección por el aumento del número de mosquitos y los rangos geográficos. Reducir las poblaciones de mosquitos o reemplazarlas con poblaciones infectadas con *Wolbachia* ayudará a reducir este impacto incluso si el rango de mosquitos, los números y los comportamientos cambian.

- **Objetivo 15. Protege, restaure y promueva el uso sostenible de los ecosistemas terrestres, gestione de manera sostenible los bosques, la desertificación de combate y la detención y la degradación de la tierra revierta y la pérdida de biodiversidad de alto** (*reducir los pesticidas, salvar los cultivos de las enfermedades*). Actualmente, la agricultura depende en gran medida de los pesticidas que pueden afectar en gran medida la salud no solo el medio ambiente, sino los animales e insectos más allá de las plagas objetivo, e incluso los humanos (ver

agroquímicos, plantas e insectos, y temas de protección de plantas para obtener más detalles). Estos pesticidas pueden tener efectos dañinos y en cascada en todo el ecosistema. *Wolbachia* proporciona una alternativa natural que está relativamente bien contenida. Como la llamada "pandemia más grande del mundo", *Wolbachia* ya existe en una mitad estimada de todas las especies de artrópodos en el planeta Tierra, por lo que la introducción de los mosquitos no trae nada al entorno que aún no estaba allí, simplemente se introducen en números más grandes. Con la capacidad de eliminar las poblaciones de plagas o reemplazar las poblaciones con artrópodos que contienen cepas resistentes a la enfermedad vegetal de *Wolbachia*, esto proporciona un método rentable para ahorrar cultivos y evitar contaminantes adicionales en el medio ambiente. Sin embargo, habrá cantidades relativamente pequeñas de contaminación indirecta de las grandes instalaciones que producen los mosquitos, los vehículos que los transportan, etc.

• **Objetivo 17. Fortalecer los medios de implementación y revitalizar la Asociación Global para el Desarrollo Sostenible** (*participantes de la ciencia mundial, gobiernos, ONG y comunidades*). El esfuerzo por crecer y liberar mosquitos en todo el mundo ha involucrado un gran esfuerzo de salud pública con asociaciones de niveles individuales a internacionales. Las liberaciones de mosquitos nunca se realizan sin pruebas rigurosas y evaluación exhaustiva, junto con la adherencia a numerosas leyes locales e internacionales, obteniendo permisos, comunicaciones con financiadores y conocimiento y aceptación de las comunidades locales. Esto implica una red sólida en muchos niveles, desde la participación de los ciudadanos en las liberaciones a las discusiones con líderes comunitarios, procesos de aprobación con gobiernos, asociaciones con ONG y más allá. Además, el equipo anti-*Wolbachia* (AWOL) que se centra en las enfermedades filariales también ejemplifica las asociaciones globales. Incluyen una amplia gama de científicos que investigan y crean nuevas drogas para combatir las enfermedades filariales al dirigirse a *Wolbachia* junto con numerosas asociaciones académicas e industriales en todo el mundo.

Posibles implicaciones para las decisiones

1. Individual

a. Medidas de mitigación de mosquitos de hogares o negocios en las áreas de liberación frente a las áreas de no liberación (¿qué métodos usarlas? Matarlas en un área de liberación podría reducir la efectividad de la campaña, otras medidas como reducir las piscinas de agua estancada alrededor del hogar pueden ser mejores).

b. Conciencia de viaje (¿vacunas con anticipación cuando viajan? ¿Viajar a áreas con nematodos endémicos? ¿Disponibilidad de medicamentos de tratamiento en áreas endémicas?).

2. Políticas comunitarias

a. Asociación con *Wolbachia* campañas de lanzamiento (¿supresión de la población o reemplazo? ¿Aprobaciones de todas las partes? ¿Consideración de costos, efectos ambientales? ¿Qué organizaciones o instituciones de asociación?).

b. Participación en el proyecto *Wolbachia* (¿cambios en los planes de estudio del aula?).

c. Campañas de control de plagas (¿versiones de plagas infectadas para bloquear enfermedades de las plantas? ¿Suprimir las poblaciones de plagas en su lugar?).

d. Efectos ambientales locales (contaminación de la producción, espacio necesario para la infraestructura, posibles efectos ecológicos).

3. *Políticas nacionales*

- a. Financiación de la investigación (¿Aumentar la financiación para la investigación y el desarrollo básicos de herramientas y tratamientos basados en *Wolbachia*?).
- b. Leyes de liberación de artrópodos (¿Permitir la liberación de artrópodos infectados? ¿Supresión o reemplazo de la población? ¿Qué requisitos debe tener un permiso de liberación? ¿Qué requisitos deben existir para supervisar? ¿Qué preocupaciones medioambientales o ecológicas existen en comparación con las alternativas? ¿Construir infraestructura para la cría a nivel local? ¿Qué organismos deben participar? ¿Cuánto apoyo financiero debe proporcionarse? ¿Qué plazos son aceptables? ¿Qué expertos y líderes locales deben participar? ¿Qué nivel de aceptación por parte de las comunidades locales es adecuado para permitir las liberaciones? ¿Utilizar otros enfoques en paralelo? Etc.).
- c. Costos de atención médica, cobertura e infraestructura.
- d. Consecuencias ambientales indirectas (construcción de infraestructuras para la cría de artrópodos, contaminación de la distribución de artrópodos a través de vehículos, etc.).
- e. Efectos de diversos enfoques sobre el género/otras desigualdades y la pobreza.

Participación de la pupila

1. *Discusión en clase de los problemas asociados con las enfermedades transmitidas por artrópodos y estrategias basadas en Wolbachia para combatir la propagación de la enfermedad (tanto nematodos filariales y basados en mosquitos)*

2. *Conciencia de las partes interesadas del alumno*

- a. El control de artrópodos basado en *Wolbachia* tiene impactos en gran medida positivos en los ODS. ¿Qué ODS será el más afectado y por qué? ¿Cuál es más relevante para ti y por qué?
- b. ¿Cuáles serían algunas consecuencias positivas y negativas de los lanzamientos de artrópodos?
- c. ¿Le gustaría lanzamientos en su área? ¿Qué información le gustaría saber para tomar una decisión?

3. *Ejercicios*

- a. Modele cómo una población de artrópodos cambia con el tiempo utilizando la clase como ejemplo. Comunicarse verbalmente o dar a todos una tarjeta aleatoria con un sexo (hombre/mujer, números iguales) y un estado *Wolbachia* (infectados/no infectados, números iguales). Esto debería dar lugar a que una cuarta parte de los estudiantes no se infectan a los hombres, un cuarto de machos infectados, una cuarta parte de las mujeres no infectadas y una cuarta parte de las mujeres infectadas. Haga que se emparejen con otra persona en la clase con la tarea de sexo opuesto y pídales que determinen si su descendencia sobreviviría si el *Wolbachia* fuera una cepa CI. Pregúnteles a aquellos con descendencia muerta que se sienten. Para aquellos cuya descendencia vive, pídales que determinen si la descendencia estaría infectada o no infectada. Como clase, registre la frecuencia de infección general de la generación de descendientes a partir de las respuestas de los estudiantes (suponga 2 descendientes por par) y compare con la frecuencia de infección inicial. Detenga el ejercicio aquí o continúe para generaciones adicionales dando nuevas tareas al alumno (números igual es masculinos/femeninos, y la frecuencia de infección *Wolbachia* que se calculó para la generación de la descendencia).

Pídale a la clase que explique por qué la frecuencia de infección ha cambiado y qué sucederá si continúa cada generación.

b. En algunos casos, las estrategias de reemplazo de la población son ideales, mientras que, en otros, la supresión de la población de artrópodos es ideal. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de cada una en varios escenarios, como las especies de plagas invasoras frente a las poblaciones de mosquitos nativos? ¿Cuáles son las consideraciones éticas y ambientales?

c. ¿Qué se podría hacer para mitigar el impacto ambiental de construir infraestructura y conducir vehículos para liberar mosquitos?

d. En áreas donde las liberaciones *Wolbachia* pueden no ser 100% efectivas, ¿qué otros tipos de clasificaciones pueden funcionar bien junto con los métodos basados en *Wolbachia*? Considere las plagas frente a los vectores de enfermedad y los impactos ambientales de enfoques adicionales.

e. ¿Qué se puede hacer en áreas con poblaciones de nematodos endémicos para ayudar a tratar a las personas infectadas? ¿Qué tipos de infraestructura y soporte son necesarios? ¿Qué se puede hacer para prevenir infecciones?

La base de evidencia, lecturas adicionales y ayudas para enseñar

General Wolbachia knowledge

Taylor, M. J., Bordenstein, S. R. y Slatko, B. (2018). Perfil de microbios: *Wolbachia*: un selector de sexo, un protector viral y un objetivo para tratar nematodos filariales. *Microbiology*, 164 (11), 1345.

Werren, J. H., Baldo, L. y Clark, M. E. (2008). *Wolbachia*: Manipuladores maestros de biología de invertebrados. *Nature Reviews Microbiology*, 6 (10), 741-751.

Zug, R. y Hammerstein, P. (2012). Todavía una gran cantidad de huéspedes para *Wolbachia*: el análisis de datos recientes sugiere que el 40% de las especies de artrópodos terrestres están infectadas. *PloS One*, 7 (6), E38544.

Box 2 Werren Lab Sitio: <https://www.sas.rochester.edu/bio/labs/werrenlab/werrenlab-wolbachia-biology.html>

Simbiosis de Wolbachia

Hosokawa, T., Koga, R., Kikuchi, Y., Meng, X. Y. y Fukatsu, T. (2010). *Wolbachia* como un mutualista nutricional asociado a los bacteriíocitos. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(2), 769-774.

Lepage, D. P., Metcalf, J. A., Bordenstein, S. R., On, J., Perlmutter, J. I., Shropshire, J. D., Layton, E. M., Funkhouser-Jones, L. J., Beckmann, J. F. y Bordenstein, S. R. (2017). Los genes WO de profagación recapitulan y mejoran la incompatibilidad citoplasmática inducida por *Wolbachia*. *Nature*, 543(7644), 243-247.

Bordenstein, S. R. y Bordenstein, S. R. (2016). Módulo de asociación eucariota en genomas de fagos de *Wolbachia*. *Nature Communications*, 7(1), 1-10.

Taylor, M. J., Bandi, C. y Hoerauf, A. (2005). *Wolbachia*. Endosimbiontes bacterianos de nematodos filariales. *Advances in Parasitology*, 60, 245-284.

Evolución de Wolbachia y su hospedero

Jiggins, F. M., Hurst, G. D. y Majerus, M. E. (2000). Distorsión de relaciones sexuales *Wolbachia* causa la reversión del rol de sexo en su host de mariposa. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 267(1438), 69-73.

- Jaenike, J., Dyer, K. A., Cornish, C. y Minhas, M. S. (2006). Refuerzo asimétrico y *Wolbachia* infección en *Drosophila*. *PLoS Biology*, 4(10), e325.
- Bordenstein, S. R., O'Hara, F. P. y Werren, J. H. (2001). La incompatibilidad inducida *Wolbachia* precede a otras incompatibilidades híbridas en *Nasonia*. *Nature*, 409(6821), 707-710.

Wolbachia y su vector control

- World Mosquito Programa: <https://www.worldmosquitoprogram.org/> Mosquitomate: Waltz, E. (2016). Las revisiones de los Estados Unidos planean infectar mosquito s con bacterias para detener la enfermedad. *Nature News*, 533(7604), 450.
- O'Neill, S. L., Ryan, P. A., Turley, A. P., Wilson, G., Retzki, K., Iturbe-Ormaetxe, I., Dong, Y., Kenny, N., Paton, C. J., Ritchie, S. A., Brown-Kenyon, J., Stanford, D., Wittmeier, N., Jewell, N. P., Tanamas, S. K., Anders, K. L. y Simmons, C. P. (2018). Despliegue escalado de *Wolbachia* para proteger a la comunidad del dengue y otros arbovirus transmitidos *Aedes*. *Gates Open Research*, 2.
- Dobson, S. L., Bordenstein, S. R. y Rose, R. I. (2016). *Wolbachia* Control de mosquitos: regulado. *Science*, 352(6285), 526-527.
- O'Neill, S. L. (2016). *Wolbachia* Control de mosquitos: probado. *Science*, 352(6285), 526.
- Teixeira, L., Ferreira, Á., Y Ashburner, M. (2008). El simbiote bacteriano *Wolbachia* induce resistencia a las infecciones virales de ARN en *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biology*, 6(12), e1000002.
- Hedges, L. M., Brownlie, J. C., O'Neill, S. L. y Johnson, K. N. (2008). *Wolbachia* y protección contra el virus en insectos. *Science*, 322(5902), 702-702.
- James, S., Collins, F.H., Welkhoff, P.A., Emerson, C., Godfray, H.C.J., Gottlieb, M., Greenwood, B., Lindsay, S.W., Mbogo, C.M., Okumu, F.O. y Quemada, H. (2018). Vía hacia el despliegue de los mosquitos de genéticos como una herramienta potencial de biocontrol para la eliminación de la malaria en el África subsahariana: recomendaciones de un grupo de trabajo científico. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 98(6_suppl), 1-49.
- Wolbachia* and nematodes A-WOL (Anti-*Wolbachia*) site: <https://awol.lstmed.ac.uk/>
- Wolbachia* and Heartworm: Why Doxy cycline Is Needed in Heartworm Treatment: <https://todaysveterinarypractice.com/ahs-heartworm-hotlinewolbachia-heartworm-doxycycline-NECESIDAD Heartworm-Treatment/ Slatko>
- B. E., Taylor, M. J. y Foster, J. M. (2010). El *Wolbachia* Endosymbiont como un objetivo nemátodo antifilarial. *Symbiosis*, 51(1), 55-65.

Wolbachia and plants

- Gong, J. T., Li, Y., Li, T. P., Liang, Y., Hu, L., Zhang, D., Zhou, C- Y., Yang, C., Zhang, X., Zha, S- S., Duan, X- Z., Baton, L. A., Hong, X- Y., Hoffmann, A. A. y Xi, Z. (2020). Introducción estable de inhibición de virus de plantas *Wolbachia* en planthoppers para protección de arroz. *Current Biology*, 30(24), 4837-4845

Sustainable Development Goals

- Programa de mosquitos mundiales: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/work/wolbachia-método/impacto>.
- Ferreira, A. G., Fairlie, S. y Moreira, L. A. (2020). Los vectores de insectos. *Current Opinion in Insect Science*.
- Bangert, M., Molyneux, D. H., Lindsay, S. W., Fitzpatrick, C. y Engels, D. (2017). La contribución cruzada del fin de las enfermedades tropicales descuidadas a los objetivos de desarrollo

sostenible. *Infectious Diseases of Poverty*, 6 (1), 1-20.

El proyecto *Wolbachia*: <https://www.vanderbilt.edu/wolbachiaproject/>

Messina, J. P., Brady, O. J., Golding, N., Kraemer, M. U., Wint, G. W., Ray, S. E., Pigott, D. M., Shearer, F. M., Johnson, K., Earl, L., Marcza, L. S., Weaver, N. D., Gilbert, M., Velayudhan, R., Jones, P., Jaenisch, T., Scott, T. W., Reiner Jr., R. C. y Hay, S. I. (2019). La distribución global actual y futura y la población en riesgo de dengue. *Nature Microbiology*, 4 (9), 1508-1515. Awol: <https://awol.lstmed.ac.uk/target-diseases>

Glosario

Antibiótico: medicamento que inhibe el crecimiento o mata los microorganismos, especialmente las bacterias.

Anti-*Wolbachia* (A-WOL): consorcio de socios académicos e industriales financiado por la Fundación Gates para desarrollar nuevos fármacos contra las enfermedades filariales.

Artrópodo: animal invertebrado con exoesqueleto, cuerpo segmentado y apéndices articulados, como los insectos, las arañas y los crustáceos.

Asexual: que no implica actividad sexual, sin sexo ni órganos sexuales, que no implica la fusión de gametos (espermatozoides y óvulos).

Bacterias: microorganismos unicelulares con paredes celulares, sin orgánulos y sin núcleo.

Chikungunya: enfermedad viral transmitida por el virus chikungunya, que causa fiebre y dolor articular intenso, entre otros síntomas.

Incompatibilidad citoplasmática (CI): fenómeno por el cual el espermatozoides de un padre infectado por *Wolbachia* y el óvulo de una madre no infectada dan lugar a una descendencia inviable.

Dengue: enfermedad viral tropical debilitante transmitida por mosquitos, que causa fiebre y dolor en las articulaciones.

ADN: (ácido desoxirribonucleico) material autorreplicante presente en casi todos los organismos vivos que contiene la información genética, también conocido como el plano de la vida.

Doxiciclina: antibiótico de amplio espectro.

Elefantiasis (también conocida como filariasis linfática): afección en la que una extremidad u otra parte del cuerpo se agranda considerablemente debido a la infección de los vasos linfáticos por nematodos filariales transmitidos por mosquitos.

Endosimbionte: simbiosis en la que uno de los organismos simbióticos vive dentro de las células del otro.

Evolución: proceso por el cual diferentes organismos vivos se desarrollan y diversifican a partir de sus formas anteriores a lo largo de la historia del planeta.

Feminización: fenómeno por el cual los huéspedes genéticos masculinos se desarrollan

físicamente y se reproducen como hembras debido a la infección por *Wolbachia*.

Filarial: relativo a cualquiera de varios gusanos redondos parásitos.

Aptitud: capacidad de un organismo para sobrevivir y transmitir su contenido genético a su descendencia reproductiva, en comparación con sus competidores.

Gen: unidad de ADN que se transfiere de padres a hijos y que a menudo produce algún producto o proporciona alguna función al individuo.

Gusano del corazón: parásito filarial que se transmite a animales como los perros y que infecta el corazón.

Transmisión horizontal: propagación de un agente infeccioso de un individuo a otro, normalmente a través del contacto directo o del contacto con fluidos corporales o aire compartido.

Huésped: animal o planta en el que vive otro organismo.

Técnica de insectos incompatibles (IIT): técnica de control de plagas o vectores artrópodos en la que insectos macho criados en laboratorio e infectados con *Wolbachia* se aparean con insectos silvestres no infectados para inducir la incompatibilidad cruzada y matar a la descendencia.

Inflamación: afección localizada en la que el cuerpo se enrojece, se hincha, se calienta o se vuelve doloroso en respuesta a una lesión o infección debido a la actividad del sistema inmunitario.

Invasivo: plantas o animales que se propagan de forma prolífica y dañina más allá de su área geográfica natural

Filariasis linfática: véase elefantiasis

Sistema linfático: red de vasos por los que circula la linfa (linfa: líquido que contiene glóbulos blancos).

Muerte de machos: fenómeno por el cual ciertas cepas de *Wolbachia* matan específicamente a los huéspedes machos.

Microorganismo: organismo microscópico, como una bacteria, un virus, un hongo, un protozoo o una arquea.

MosquitoMate: empresa que produce y libera mosquitos macho infectados con *Wolbachia*, como parte del IIT para controlar enfermedades.

Simbiosis multipartita: relación entre tres o más organismos diferentes.

Mutualista: simbiosis que beneficia a ambos organismos involucrados.

Enfermedad tropical desatendida: cualquiera de varias enfermedades parasitarias, virales y bacterianas que causan enfermedades graves en regiones tropicales que son históricamente pobres y no han recibido tanta investigación o financiación como otras enfermedades.

Nematodo: gusano del filo Nematoda, como el gusano redondo.

Oncocercosis: véase ceguera de los ríos.

Pandemia: enfermedad prevalente en todo un país o en todo el mundo.

Parásito/parasitismo: organismo que vive en/sobre otro organismo de otra especie (el huésped) y se beneficia al obtener nutrientes, normalmente mientras daña al huésped.

Partenogénesis: reproducción a partir de un óvulo sin fertilización.

Fago: abreviatura de bacteriófago, un virus que parasita a una bacteria.

Fago WO: el fago específico que infecta a *Wolbachia*.

Supresión de poblaciones: técnica de control de artrópodos en la que el método utilizado provoca la muerte masiva de la población objetivo.

Reemplazo de poblaciones: técnica de control de artrópodos en la que el método utilizado provoca que una población infectada por *Wolbachia* reemplace a la población anterior no infectada.

Aislamiento reproductivo: incapacidad de una especie para reproducirse con éxito con especies relacionadas debido a barreras o diferencias geográficas, conductuales, fisiológicas o genéticas.

Parasitismo reproductivo: cualquiera de las cuatro manipulaciones reproductivas (CI, muerte de machos, feminización o partenogénesis) que la bacteria *Wolbachia* induce para manipular la reproducción del artrópodo huésped.

Virus del enanismo irregular del arroz: virus patógeno que infecta las plantas de arroz y se transmite a través de los saltahojas, causando la enfermedad del enanismo irregular del arroz, en la que los granos se desarrollan sin llenarse y se pierde la densidad de las plantas.

Ceguera de los ríos: enfermedad tropical de la piel causada por nematodos transportados por moscas negras, en la que los nematodos también pueden migrar al ojo y causar ceguera.

Especie: grupo de organismos formado por individuos similares capaces de intercambiar genes o cruzarse entre sí.

Ceña: variante genética o subtipo de un organismo o especie.

Subtropical: relativo a las características de las regiones limítrofes o adyacentes a los trópicos.

Sostenible/Sostenibilidad: conservación del equilibrio ecológico evitando el agotamiento de los recursos naturales.

Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS): 17 objetivos establecidos por las Naciones Unidas en 2015 como parte de una agenda para el desarrollo sostenible en todo el mundo.

Simbionte: organismo que vive en simbiosis con otro, a menudo utilizado para referirse a un endosimbionte que vive con un huésped más grande.

Simbiótico/Simbiosis: relación entre dos organismos diferentes.

Un marco educativo de microbiología centrado en la niñez

Tropical: relativo a la región tropical del globo, caracterizada en parte por una elevada humedad y temperaturas

Vector: artrópodo u otro organismo que transmite enfermedades de un animal o planta a otro.

Herencia vertical: transmisión de material genético o de otro tipo de padres a hijos.

Virus: agente infeccioso microscópico con una molécula de ácido nucleico y una cubierta proteica, que vive dentro de un huésped.

Wolbachia: género de bacterias intracelulares que infectan principalmente a especies de artrópodos y algunos nematodos filariales.

World Mosquito Program: iniciativa sin ánimo de lucro que protege a las comunidades de las enfermedades transmitidas por mosquitos mediante la liberación de artrópodos infectados con *Wolbachia* en todo el mundo.

Fiebre amarilla: enfermedad viral tropical que afecta al hígado y los riñones, provoca fiebre e ictericia y se transmite por mosquitos.

Zika: enfermedad viral tropical que provoca fiebre, erupciones cutáneas, dolor en las articulaciones y anomalías fetales, y se transmite por mosquitos.