

“Combate entre microorganismos”: la nueva estrategia para controlar el dengue y la malaria

Juan José Borrego García

Catedrático de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga

jjborrego@uma.es

La lucha biológica es una práctica común y extendida que se emplea para el control de plagas, y se basa en la convolución de especies, entendida como un proceso de interacciones recíprocas que involucran a dos o más especies. Hay una multitud de ejemplos y aplicaciones de esta estrategia, como pueden ser los fitoinsecticidas, el uso de insectos depredadores, parasitismos entre insectos y arácnidos, etc. Estos métodos se han aplicado para solucionar problemas importantes, y su uso se ha extendido desde la publicación de una serie de normas (UNE 155400:2008) que permiten certificar y diferenciar el producto vegetal en función de su tratamiento con insectos para el control de diversas plagas.

182

El uso de microorganismos para luchar contra plagas y enfermedades infecciosas no está tan extendido ni aceptado, en base fundamentalmente al miedo a “lo desconocido” y a sus potenciales “efectos colaterales”. Como microbiólogo no concibo estos temores y en este artículo de divulgación voy a tratar de exponer algún ejemplo de cómo se usan los microorganismos para la lucha biológica que se están realizando y aplicando en países con menos restricciones sociales y políticas. El ejemplo que voy a comentar, de los muchos entre los que he podido elegir, es la lucha microbiana contra el virus dengue y el parásito *Plasmodium*, productores de la fiebre dengue y la malaria, respectivamente.

El virus dengue infecta a más de 100 millones de personas al año, de las cuales desarrollan la enfermedad varios miles muriendo por su causa varios cientos al año. Con estas cifras, se puede considerar al virus dengue como el arbovirus (virus transmitido por artrópodos) que genera mayor morbilidad y mortalidad en el hombre, y puede ser comparado con otros arbovirus que producen enfermedades tan importantes como la fiebre amarilla o fiebre del Nilo Oeste.

El dengue es una enfermedad vírica encuadrada dentro de las fiebres hemorrágicas, cuyo cuadro sindrómico más característico incluye episodios febriles fuertes con dolores musculares y articulares intensos y erupciones cutáneas, por lo que en países caribeños se le denomina “fiebre quebrantahuesos”. Aunque no es mortal en la primera infección, la enfermedad producida por este arbovirus se torna más grave en las recidivas, que induce un *shock* en los afectados ocasionando una importante mortalidad. El virus dengue es una zoonosis que se transmite al hombre a través de mosquitos vectores, *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, sirviendo el vector como hospedador primario donde se replica el virus y se transmite a la progenie verticalmente via transovárica.

Debido a la globalización acaecida en el planeta, el virus dengue, que era endémico de los trópicos, se ha desplazado a áreas más templadas, siendo una de las causas de esta diseminación la expansión y adaptación de sus mosquitos vectores, y alcanza en la actualidad a más de 28 países del Hemisferio Norte, con brotes que se han incrementado 30 veces la incidencia de la enfermedad en estas zonas. Las medidas de control de esta pandemia que ha puesto en marcha la OMS, y que incluyen campañas de vacunación masiva, el empleo de fármacos antivirales y diversas estrategias para reducir la población de mosquitos, han fracasado estrepitosamente: no solo no se ha reducido la incidencia del dengue, sino que se estima que actualmente el 40% de la población mundial corre el riesgo de sufrir esta patología vírica.

En 2006 se creó un programa denominado EDP (*Eliminate Dengue Program*) en que participan decenas de científicos con el soporte económico de seis países: Australia, EEUU, Brasil, Colombia, Vietnam e Indonesia. Estos científicos han enfocado el problema del control del dengue desde otro punto de vista, la “lucha entre microorganismos”. Explicado de forma breve, el programa se basa en el uso de una bacteria, *Wolbachia pipientis*, para infectar a los mosquitos vectores que son portadores del virus dengue. De esta forma, los mosquitos infectados por la bacteria reducen su capacidad para soportar la replicación vírica, con lo que disminuye la transmisión del dengue a humanos por su picadura (1). La elección de esta bacteria se basó en su ubicuidad en las especies de insectos, en su propiedad de ser una bacteria intracelular que establece una relación simbiótica con sus hospedadores, y en que se transmite verticalmente a la progenie de los mosquitos. Es más, se ha comprobado que además del dengue, *Wolbachia* protege a sus hospedadores de otros microorganismos patógenos y parásitos, incluyendo al *Plasmodium*, agente causal de la malaria (2).

Aunque el/los mecanismo/s de interferencia entre la bacteria y los microorganismos patógenos permanecen aún sin dilucidar completamente, se sabe que *Wolbachia* inhibe la replicación del dengue tanto en líneas celulares de mosquitos como en insectos adultos. Rances et al. (3) han propuesto que la bacteria estimula al sistema inmune del insecto, induciendo una protección a la infección del virus del dengue. Parece ser que los genes que se inmunoestimulan son los que regulan la respuesta ROS (*reactive oxygen species*) dependiente de un receptor Toll y la expresión de genes del péptido antimicrobiano defensina (DEFD). Otra posibilidad sugerida es que *Wolbachia* pueda competir con el virus dengue por los nutrientes y sistemas intracelulares, ya que la replicación del virus dengue está inversamente correlacionada con la densidad poblacional de la bacteria, excluyéndose al virus de células y tejidos cuando las densidades bacterianas son elevadas. Este hecho ha conllevado extensos estudios para conseguir cepas bacterianas mutadas que se “sobremultipliquen” en las células de los mosquitos (cepa wMelPop). Estas cepas mutantes matan a las larvas de mosquitos a los 7-14 días tras su inoculación, período que imposibilita que el virus dengue se replique y se transmita al hombre (entre 20-30 días).

No obstante, todavía hay problemas y cuestiones por resolver para poder aplicar de forma masiva esta cepa mutante. La cepa wMelPop no es una cepa natural del mosquito y requiere ser adaptada para que infecte a poblaciones naturales de mosquitos y que se transmita entre ellos. Desde finales de 2013 se ha conseguido otra cepa de *Wolbachia* (cepa wMel) que se transmite de mosquito a mosquito y además produce inhibición del *Plasmodium*, agente productor de la malaria transmitido por la especie de mosquito *Anopheles*. Aunque wMel se ha mantenido en líneas celulares de *Anopheles*, su aplicación a ambientes naturales requiere una transfección estable a *Anopheles* que todavía no se ha conseguido.

Los retos que quedan pendientes en el desarrollo de esta “sorprendente” estrategia de control de las dos principales enfermedades tropicales son la integración de *Wolbachia* en los reservorios naturales de los mosquitos y su transmisión entre los insectos.

Bibliografía citada:

1. Frentiu FD, Zakir T, Walker T, Popovici J, Pyke AT, van den Hurk A, McGraw EA, O'Neill SL. Limited dengue virus replication in field-collected *Aedes aegypti* mosquitoes infected with *Wolbachia*. *PLoS Negl Trop Dis* 2014, 8: e2688.
2. McGraw EA, O'Neill SL. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nature Rev Microbiol* 2013, 11: 181-193.
3. Rances E, Ye YH, Woolfit M, McGraw EA, O'Neill SL. The relative importance of innate immunopriming in *Wolbachia*-mediated dengue interference. *PLoS Pathog* 2012, 8: e1002548.