

CARTA AL DIRECTOR

Wolbachia. ¿Una bacteria amiga o enemiga?

Dr. Alexis Morales Valdera¹

RESUMEN

Wolbachia fue descrita por primera vez en 1924 por los científicos Hertig y Wolbach. La encontraron presente en diversos tejidos, sobre todo en los reproductivos, del mosquito común *Culex pipiens*, y por eso a la bacteria se la bautizó como *Wolbachia pipientis*. En este artículo se explican datos muy interesantes sobre esta bacteria y la experiencia del autor acerca de ella durante su misión internacionalista.

DeCS:

WOLBACHIA/patogenicidad

SUMMARY

Wolbachia was first described in 1924 by Hertig and Wolbach. It was found in various tissues, especially in the reproductive tissues, of the common mosquito *Culex pipiens*. For that reason the bacterium was called *Wolbachia pipientis*. Very interesting data on this bacterium are explained in this article, as well as the experience of the author about it during his internationalist mission.

MeSH:

WOLBACHIA/pathogenicity

Sr. Director:

Wolbachia fue descrita por primera vez en 1924 por los científicos Hertig y Wolbach. La encontraron presente en diversos tejidos, sobre todo en los reproductivos, del mosquito común *Culex pipiens*, y por eso a la bacteria se la bautizó como *Wolbachia pipientis*. Aunque era un endoparásito no parecía producir ninguna enfermedad ni nada interesante, así que el descubrimiento se quedó en un nombre más para el catálogo de especies bacterianas.¹

En la década de los 50, uno de los campos más abordados en la investigación biológica era la genética. Y para ello se utilizaba a la mosca *Drosophila melanogaster*. Pero también se intentaba utilizar otros insectos, entre ellos a los mosquitos del género *Culex* y empezaron a observarse cosas raras. Había ocasiones en que si se cruzaban dos cepas de la misma especie de insecto no se generaba descendencia fértil. La razón era que había una incompatibilidad citoplasmática entre los espermatozoides de una y los óvulos de la otra. Pero nadie entendía el porqué de dicha incompatibilidad.

La respuesta llegó en el año 1971 de la mano de los investigadores Janice Yen y Ralph Barr. La culpable de dicha incompatibilidad era la bacteria *Wolbachia*. Si se cruzaban mosquitos macho infectados con hembras infectadas se producía descendencia sin problemas. Si se cruzaban mosquitos macho no infectados con hembras infectadas también se producía descendencia; pero cuando los mosquitos machos infectados se cruzaban con hembras no infectadas, entonces no se producía descendencia. Janice Yen y Ralph Barr trataron a los machos infectados con antibióticos que eliminaban a las *Wolbachias*, y comprobaron que sí se producía descendencia al cruzarles con hembras no infectadas.^{1,2}

Al conocerse que *Wolbachia* era la responsable de la incompatibilidad citoplasmática en los insectos, los investigadores se interesaron por ella y se descubrió que era una pariente de las Rickettsias, y que está relacionada evolutivamente con las mitocondrias presentes en las células eucariotas.

Clasificación científica

Dominio: Bacteria
Filo: Proteobacteria
Clase: Proteobacteria alfa
Orden: Rickettsiales
Familia: Rickettsiaceae
Género: *Wolbachia*

Wolbachia es un tipo de bacteria que infecta los artrópodos, incluso una gran variedad de especies de isópodos, arañas, y muchas especies de nematodos del grupo de las filarias (un tipo de gusano parásito).

¿Para qué le sirve a *Wolbachia* causar la incompatibilidad citoplasmática? Pues para favorecer la reproducción de las hembras infectadas y así conseguir infectar a toda la población de insectos. *Wolbachia* es capaz de transmitirse verticalmente, desde la madre a las crías. Eso explica porqué los mosquitos machos no infectados se reproducían sin problemas con las hembras infectadas: toda su descendencia estará infectada. Y también explica porqué no hay descendencia entre machos infectados y hembras no infectadas. *Wolbachia* está presente en el depósito de esperma del insecto, pero no en los espermatozoides maduros y mata a los huevos fecundados si estos no provienen de una hembra infectada.

Pero la historia de *Wolbachia* no había hecho más que empezar. La incompatibilidad citoplasmática es un fenómeno bastante extendido, no sólo entre los insectos, sino también en gran parte de los otros grupos de artrópodos.³

Entre estos últimos se encuentran diversas especies de filarias, que afectan al ser humano como la oncocercosis o ceguera de río, la

elefantiasis y otras enfermedades dependiendo del tipo de filaria. Y se considera que Wolbachia tiene algo que ver con la patogenicidad causada por dichos parásitos. Al parecer, el sistema inmune reacciona contra las Wolbachias presentes en los tejidos de esos gusanos. También se ha demostrado que la eliminación de la Wolbachia de las filarias causa su esterilidad o su muerte. Por ello, se han diseñado nuevas estrategias para la cura de las enfermedades producidas por estos nematodos basadas en el uso de antibióticos que maten a la Wolbachia en lugar de usar medicamentos anti-nematodos, ya que estos últimos son más tóxicos.

Aunque más de 37 millones de personas están infectadas con el nematodo filarídeo *Onchocerca volvulus* y son más de 90 millones los que se arriesgan a contraer la enfermedad, la oncocercosis se encuentra entre las enfermedades tropicales importantes y desatendidas. Los vermes o gusanos adultos establecen la infección en nódulos subcutáneos (oncocercomas) y producen microfilarias que parasitan la piel y los tejidos oculares.

Onchocerca volvulus, causante de la llamada ceguera de los ríos, y otros nematodos, llevan como compañera inseparable en todo su ciclo vital a Wolbachia, una bacteria endosimbiótica. En estos hospederos la bacteria es transmitida verticalmente de madre a hijo. La relación simbiótica entre Wolbachia y los nematodos filarídeos *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, ha suscitado gran interés porque la bacteria interviene en la ovogénesis, la embriogénesis y la muda de sus hospederos nematodos. Y no menos importante, el origen de la respuesta inflamatoria contra las microfilarias y los gusanos adultos muertos dentro de los tejidos parasitados.^{3,4}

De hecho, los tratamientos con antibióticos dirigidos a eliminar Wolbachia afectan la fertilidad de las filarias hembras adultas (macrofilarias hembras) y bloquean el desarrollo de las microfilarias. La posibilidad de utilizar antibióticos que diezmen a las filarias no por su efecto sobre el parásito sino por su acción sobre el endosimbionte Wolbachia, ha planteado nuevos enfoques terapéuticos para la oncocercosis y las filariasis linfáticas.

Y así lo confirman varios estudios clínicos, que apuntan a un efecto notable de antibióticos como la doxiciclina sobre las macrofilarias hembras adultas de *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*.

También se conoce que moléculas producidas por Wolbachia son la causa de las reacciones inflamatorias en torno a las microfilarias y adultos muertos en los tejidos, que conducen a la enfermedad de la oncocercosis y de las filariasis linfáticas. Una lipoproteína de Wolbachia induce la respuesta inflamatoria por medio de la activación de los receptores "Toll", TLR2/6 y parcialmente TLR2/1. En su genoma Wolbachia alberga los genes *Ltg*, *LspA* pero carece de *Lnt*, por lo cual las proteínas de Wolbachia no pueden ser triaciladas y

devienen fácilmente reconocidas por TLR2/6. Además de su efecto sobre la respuesta inflamatoria innata, las lipoproteínas de Wolbachia, al parecer, median también la inflamación adaptativa característica de la patología de la filariasis.⁴

Wolbachia ha sido considerado como una fuerza impulsora de la evolución probablemente responsable del aislamiento reproductivo de los insectos y de utilidad potencial para esterilizar las poblaciones de plagas agrícolas o para reducir la carga parasitaria de enfermedades transmitidas por insectos.

La malaria es una de las enfermedades infecciosas más importantes a nivel planetario transmitida por insectos. En el pasado, las campañas de erradicación se basaban en uso masivo de insecticidas; un método que aunque pueda ser localmente eficaz tiene considerables efectos nocivos para el medio ambiente.^{2,4,5}

Las infecciones artificiales que se han realizado en laboratorio a mosquitos con Wolbachias parecen funcionar bastante bien, lo que abre la posibilidad de emplear esta estrategia en la lucha contra las mencionadas enfermedades. La infección de Wolbachia podría extenderse en las poblaciones de mosquito gracias a la incompatibilidad citoplásmica y esto no acabaría con los insectos; pero al acortar su período de vida serían incapaces de transmitir las enfermedades, esta estrategia libraría a los humanos de consecuencias realmente graves: malaria y dengue.²

La utilidad de esta bacteria comienza a entenderse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bordenstein SR. Wolbachia-induced incompatibility precedes other hybrid incompatibilities in *Nasonia*. *Nature*. 2001;409:707-10.
2. Nuevo frente en la lucha contra el dengue. *Bol IPK*. 2011;21(04):28.
3. Bandi C, Trees AJ, Brattig NW. Wolbachia in filarial nematodes: evolutionary aspects and implications for the pathogenesis and treatment of filarial diseases. *Vet Parasitol*. 2010;98:215-38.
4. Albonico M, Crompton DW, Savioli L. Control strategies for human intestinal nematode infections. *Adv Parasitol*. 2009;42:277-341.
5. Charlat S, Hornett EA, Fullard JH, Davies N, Roderick GK, Wedell N, et al. Extraordinary flux in sex ratio. *Science*. 2007;317:214.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de I y II Grado en Medicina Intensiva. Master en Urgencias Médicas. E-mail: alexmorales71@gmail.com.