



Wolbachia, una bacteria útil para eliminar infecciones por virus y parásitos

María de la Mata Fernández

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Julio 2020.

INTRODUCCIÓN

- *Wolbachia pipientis* es una bacteria Gram - intracelular obligada.
- Se han descrito diferentes supergrupos que infectan específicamente a determinados organismos.

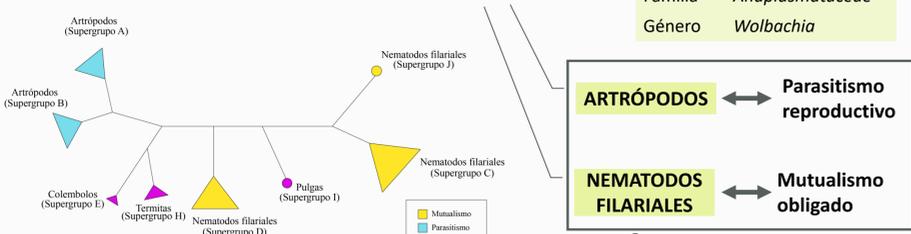


Figura 1. Árbol filogenético no enraizado de los principales supergrupos de *Wolbachia*.^{1,2}

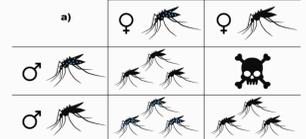
Enf. que afectan a países en vías de desarrollo
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Interesante herramienta
Enfermedades transmitidas por vectores (artrópodos)
CONTROL
Filariasis

WOLBACHIA EN ARTRÓPODOS

- Capacidad de modificar la reproducción de los artrópodos.
- *Wolbachia* podría bloquear algunos patógenos (virus, parásitos).

IC unidireccional entre machos infectados con *Wolbachia* y hembras no infectadas



Puede inducir cuatro fenotipos reproductivos:

- Incompatibilidad citoplasmática (IC)
- Muerte de los machos
- Partenogénesis
- Feminización

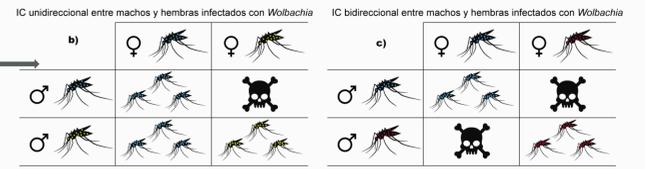


Figura 2. Diferentes tipos de incompatibilidad citoplasmática en mosquitos.³

WOLBACHIA EN NEMATODOS FILARIALES

- Si se elimina *Wolbachia* → filarias
 - Relacionada estrechamente con la patogénesis y respuesta inmunitaria en las filariasis.
- Retraso en el crecimiento
 - Esterilidad
 - Muerte

OBJETIVOS

- Estudiar las relaciones entre *Wolbachia* y los artrópodos y filarias.
- Explicar los diferentes métodos de control de vectores de transmisión de enfermedades basados en el uso de *Wolbachia*.
- Conocer las terapias anti-*Wolbachia* para el tratamiento de las filariasis, la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas y el desarrollo de nuevos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONTROL DE VECTORES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

ESTRATEGIA DEL REEMPLAZO POBLACIONAL

Principalmente se ha aplicado en poblaciones de mosquitos *Aedes aegypti*, transmisores del virus del dengue, zika y chikungunya.

Wolbachia

- Induce la IC
- ⓧ la transmisión del virus
- ↓ la esperanza de vida de los mosquitos

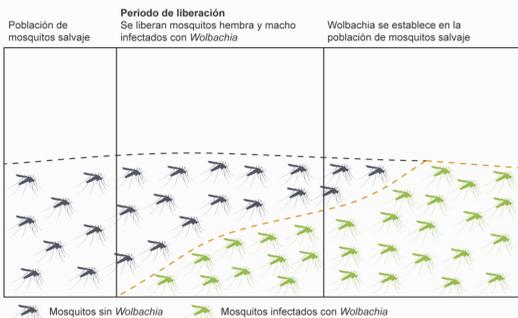


Figura 3. Representación de la estrategia de Reemplazo Poblacional.⁴

TÉCNICA DEL INSECTO INCOMPATIBLE

Ha demostrado su efectividad en poblaciones de diferentes especies del género *Aedes*.

- Eliminación casi completa → islas (Pacífico y China)
 - ↓ significativa del número de ♀
- 78% Miami
95% Fresno



Figura 4. Representación de la Técnica del Insecto Incompatible.⁶

La efectividad de la técnica puede mejorar:

- Procesos automatizados de producción y liberación de ♂
- Combinación con TIE*
- Realizar liberaciones en los años siguientes

Microsporidios → Plasmodium en mosquitos Anopheles.

* Técnica del insecto estéril

WOLBACHIA COMO DIANA FARMACOLÓGICA EN LAS FILARIASIS

ANTIBIOTICOTERAPIA ANTI-WOLBACHIA

ⓧ *Wolbachia* → ⓧ filarias

Doxiciclina → eficaz en filariasis linfática y oncocercosis⁷

¿Rifampicina?

- ✓ Estudios en humanos → resultados +
- ✓ Efecto sinérgico + albendazol → ↓ duración tto

- ✓ Ensayos → ↓ 90% *Wolbachia*
- ✓ Macrocilicida
- ✓ ↓ microfilaremia
- ✓ ↓ síntomas y duración tto
- ✓ Económico
- ✗ Contraindicado: niños y embarazadas/lactancia

BÚSQUDA DE NUEVAS DIANAS Y FÁRMACOS ANTI-WOLBACHIA

Análisis comparativos genómicos, transcriptómicos y proteómicos

Conocer mejor las bases del mutualismo *Wolbachia* ↔ filarias

Descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas y nuevos fármacos



Encontrar tratamientos para la filariasis activos frente a *Wolbachia* y que se puedan implantar en programas de MDA*

- Posibles dianas farmacológicas → ⓧ síntesis del grupo hemo

↓ movilidad micro/macrofilarias

- Nuevos fármacos en estudios preclínicos

↓ derivados de tilosina A

- Efectividad → *invitro* e *invivo*
- Buen perfil de seguridad
- ↓ duración tto

Fármaco	Diana	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Estado actual
Doxiciclina	Subunidad ribosomal 30S	Bloqueo de la síntesis de proteínas por el bloqueo de la unión del aminoacil-RNA al ribosoma	Embarazo y niños menores de 9 años	Estudios clínicos en humanos
Rifampicina	RNA polimerasa	Inhibición de la RNA polimerasa	Desconocidas	Estudios clínicos en humanos
Moxifloxacino	DNA girasa	Inhibición de la DNA girasa y de la replicación celular	Embarazo y niños	Estudios clínicos en humanos
Coralopironina A	RNA polimerasa	Bloqueo de la síntesis de RNA	Desconocida	Estudios preclínicos
Rapamicina	bTOR	Inhibición de bTOR, el cual controla la autofagia	Embarazo	Estudios preclínicos
Globomicina	LspA	Acumulación de pro-iloproteínas en la membrana citoplasmática	Desconocida	Estudios preclínicos
Berberina	FtsZ	Bloqueo de la citocinesis bacteriana	Desconocida	Estudios preclínicos
Succinil acetona	ALAD	Bloqueo de la ruta de síntesis del grupo hemo	Desconocida	Estudios preclínicos

Figura 5. Resumen de los compuestos en estudio para la terapia anti-*Wolbachia*.⁸

CONTROL DE OTROS ARTRÓPODOS

Se ha propuesto la implementación de estas técnicas para el control de otros artrópodos:

- *Cimex lectularius*
- *Glossina spp.*

CONCLUSIONES

Wolbachia ha demostrado ser una herramienta útil en la eliminación y prevención de enfermedades producidas por artrópodos y filarias.

A pesar de estos buenos resultados, todavía es necesario:

1. Mayor comprensión de los procesos moleculares implicados en las relaciones entre *Wolbachia* y los artrópodos y filarias.
2. Mejorar el conocimiento de las técnicas de control de vectores y ampliar sus aplicaciones.
3. Encontrar nuevos fármacos con actividad frente a *Wolbachia* que sean seguros, eficaces, baratos y sencillos de administrar → ↓ incidencia filariasis.

↑ interés y financiación en la investigación de estas enfermedades que afectan a países desfavorecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez MS. Wolbachia, una pandemia con posibilidades. Rev la Soc Entomol Arg. 2013;72(3-4):117-137.
2. Werren JH, Baldo L, Clark ME. Wolbachia: Master manipulators of invertebrate biology. Nat Rev Microbiol. 2008;6(10):741-751.
3. Sicard M, Bonneau M, Weill M. Wolbachia prevalence, diversity, and ability to induce cytoplasmic incompatibility in mosquitoes. Curr Opin Insect Sci. 2019;34:12-20.
4. Flores HA, O'Neill SL. Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes. Nat Rev Microbiol. 2018;16(8):508-518.
5. O'Neill SL. The Use of Wolbachia by the World Mosquito Program to Interrupt Transmission of Aedes aegypti Transmitted Viruses. En: Hilgenfeld R, Vasudevan SG, editores. Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies. 1.a ed. Springer Singapore; 2018. p. 355-360. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1062). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-8727-1>
6. Marris E. Bacteria could be key to freeing South Pacific of mosquitoes. Nature [Internet]. 2017;548(7665):17-18. Disponible en: <https://www.nature.com/news/bacteria-could-be-key-to-freeing-south-pacific-of-mosquitoes-1.22392>
7. Tamarozzi F, Halliday A, Gentil K, Hoerauf A, Pearlman E, Taylor MJ. Onchocerciasis: The role of Wolbachia bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. Clin Microbiol Rev. 2011;24(3):459-468.
8. Sulaiman WAW, Kamtchum-Tatuene J, Mohamed MH, Ramachandran V, Ching SM, Lim SMS, et al. Anti-Wolbachia therapy for onchocerciasis & lymphatic filariasis: Current perspectives. Indian J Med Res. 2019;149(6):706-714. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496523/>