

# De mosquitos y sus (nuestros) males

Dr. Salvador Hernández Martínez  
Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas  
Instituto Nacional de Salud Pública  
Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos  
shernandez@insp.mx

## Introducción

Uno de los más grandes placeres, principalmente durante el verano, es sentarse al atardecer en la playa, frente al mar con una buena bebida bien fría y la buena compañía de amigos (o cuando menos en la terraza de casa). Sin embargo, nunca falta esa compañía poco deseada, que no es invitada y que en el mejor de los casos nos deja un buen número de ronchas y una intensa comezón que en ocasiones dura días... nos referimos a los mosquitos (Fig. 1).



**Figura 1.** Mosquito *Anopheles albimanus*, vector de parásitos de la malaria.

## Enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos

De acuerdo con la Organización Mundial de Salud, por lo menos la mitad de la población mundial se encuentra en riesgo de contraer alguna enfermedad viral (dengue, chikungunya o zika) o parasitaria (por ejemplo, malaria) transmitida por mosquitos; enfermedades infecciosas que se han intensificado en las últimas décadas gracias al calentamiento global, las virales transmitidas por mosquitos conocidos como *Aedes* y la malaria por mosquitos *Anopheles*. Estas enfermedades afectan principalmente a habitantes de zonas tropicales y subtropicales. En el caso de las enfermedades virales, su incidencia se multiplicó por 30 en los últimos 50 años, siendo consideradas en México un problema de salud pública actual.

Las autoridades de salud han realizado grandes esfuerzos para tratar de controlarlas, pero los mosquitos han desarrollado resistencia a los insecticidas más eficientes y los patógenos a los mejores fármacos utilizados para su tratamiento, y en la actualidad no contamos con vacunas efectivas que contribuyan a su prevención.

Lo anterior enfatiza la necesidad de buscar alternativas nuevas, que coadyuven a un control más eficiente de estas enfermedades. En los mosquitos, solo la hembra es hematófaga (se alimenta de sangre) y por tanto es ella la que trasmite a los patógenos, pues requiere de esta alimentación para desarrollar sus huevos. Cuando no toma sangre, al igual que los machos, se alimenta de la savia de las plantas y de néctar de frutos. Los patógenos, durante su desarrollo en los mosquitos, tienen que enfrentar distintas barreras para lograr su transmisión, una de las cuales es el sistema inmunitario del mosquito. El sistema inmunitario no es exclusivo del ser humano, todo ser vivo presenta mecanismos de defensa que le permiten sobrevivir en un mundo hostil y no estéril, en el cual se encuentran microorganismos a la espera de una oportunidad para infectar. Y, sin embargo, algunos virus o parásitos llegan a superar estas barreras (en mosquitos, humanos u otras especies vivas) y causar enfermedad.

## Investigaciones en el INSP relacionadas con enfermedades infecciosas

En el Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI) del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), estamos realizando estudios sobre la biología de los principales mosquitos vectores de estas enfermedades. En México, los mosquitos *Anopheles* se encuentran restringidos a la región sureste (principalmente Chiapas), pero los *Aedes* se encuentran prácticamente en todo el país. En el grupo nos hemos enfocado principalmente a entender cómo funciona la respuesta inmunitaria celular y humoral de

los mosquitos, utilizando herramientas de vanguardia, como lo son la proteómica o la genómica, con el propósito de encontrar los puntos clave (susceptibles de ser modificados genéticamente) para interrumpir la transmisión de las enfermedades. No obstante, antes de llegar a lograr tan ambicioso objetivo, ha sido primero necesario internalizarnos en el diminuto mundo de un mosquito.

¿Cómo podemos explorar el interior de un mosquito para conocer sus mecanismos de defensa? Si en los humanos, las principales células de defensa se encuentran en la sangre, entonces lo más probable es que las células de la "sangre" (conocida como hemolinfa) de los mosquitos sean las responsables de dicha función. El primer reto es obtener "sangre" de mosquito. Actualmente hemos desarrollado una estrategia eficiente que denominamos *perfusión* (Fig. 2), la cual consiste en insertar una micro aguja de vidrio adherida a una jeringa especial, en la parte ventral-anterior del mosquito y al mismo tiempo realizar una pequeña herida en la parte lateral del último segmento del cuerpo. De inmediato hacemos fluir con la jeringa una solución salina, la cual se mezcla con la hemolinfa y es expulsada por la herida que realizamos y, ¡eureka!, en la diminuta gota extraída obtenemos las células de la "sangre" (hemocitos) del mosquito. Actualmente, gracias a esta estrategia, hemos realizado la caracterización morfológica-funcional y citoquímica de los hemocitos. Ahora sabemos que en los mosquitos, todas las células de la "sangre" son nucleadas (no presentan células sin núcleo como los eritrocitos humanos), y que pueden presentar tres o cuatro subpoblaciones de hemocitos con funciones inmunes específicas (Fig. 3). Por ejemplo, una subpoblación de hemocitos realiza funciones específicas de fagocitosis (como nuestros macrófagos), es decir, tienen la función de "comer" (introducir a su interior) y destruir microbios. Otra subpoblación contiene enzimas muy importantes que libera ante la presencia de microbios, para realizar procesos de melanización y encapsulamiento de los mismos. Asimismo, los hemocitos producen distintas moléculas de defensa, como pueden ser péptidos antimicrobianos, lisozimas, lectinas (moléculas que reconocen carbohidratos en la superficie de los patógenos) o moléculas análogas al sistema de complemento de nuestra respuesta inmune.



**Figura 2.** Técnica de perfusión para obtención de la "sangre" de un mosquito *Aedes* ya o zika. Hernández-Martínez y cols., 2015. *Journal of Insect Physiology*, 72:22-27.



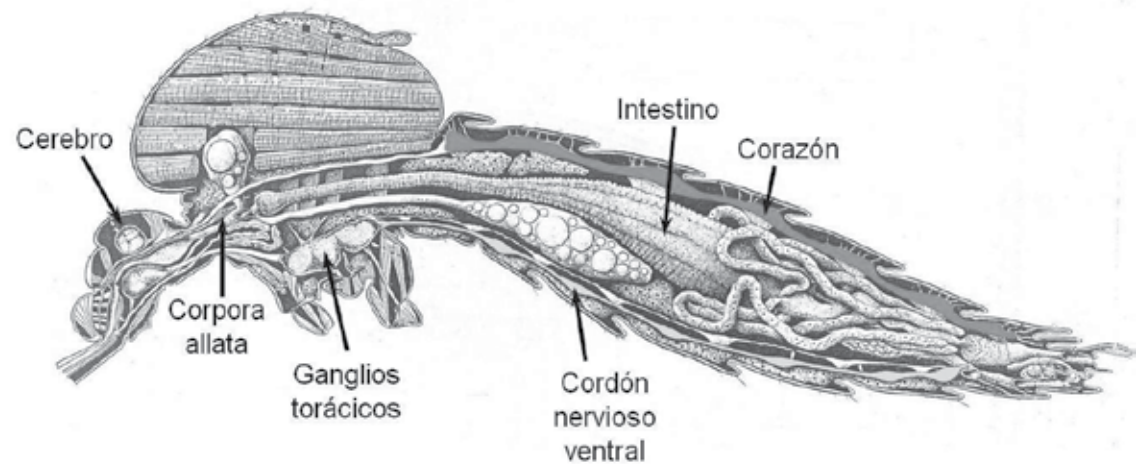
Pero no solo los hemocitos son responsables exclusivos de la respuesta inmune en los mosquitos. Otro órgano con gran importancia en la producción de moléculas antimicrobianas, es el tejido graso. El tejido graso en los insectos, además de cumplir la función tradicional de almacén de energía, también es un gran productor de moléculas de defensa, principalmente diversos péptidos antimicrobianos y ha sido sujeto de estudio por distintos grupos de investigación en el mundo.

Por su parte, el intestino de los mosquitos es de especial interés, debido a que por ser la vía de entrada, es el primer órgano que entra en contacto con los patógenos. Un reto importante para estudiar la respuesta inmune del intestino del mosquito, es su obtención y cultivo *in vitro*. Lo anterior es muy importante para poder evaluar la respuesta del intestino de manera específica y controlada contra distintos patógenos. Actualmente, en nuestro grupo de investigación podemos obtener y cultivar hasta por dos semanas el intestino de los mosquitos, lo cual nos ha permitido realizar distintos estudios de interacción con parásitos y o moléculas de los patógenos. Esto nos ha ayudado a entender cómo es la respuesta inmune del intestino y descubrir moléculas clave que podrían ser determinantes en el es-

tablecimiento o eliminación de la infección. Con el mismo objetivo podemos continuar diseccionando al mosquito, ya sea para proseguir con estudios de respuesta inmune de sus distintos órganos y tejidos o intentando descifrar cómo el sistema neuroendocrino podría estar regulando al sistema inmune y viceversa.

El universo al interior del mosquito es prácticamente infinito; y así, actualmente podemos obtener y cultivar el cerebro de un mosquito para estudiar algunas de las moléculas que produce bajo distintas condiciones (por ejemplo durante la respuesta inmune), así como identificar las neuronas específicas responsables de su síntesis. Otro componente del sistema nervioso central del mosquito es el cordón nervioso ventral, el cual consiste de 8 ganglios abdominales (cada uno es un par fusionado) que inervan todos los tejidos y órganos del abdomen (Fig. 4). Este órgano también es factible de ser extraído completo para estudiar la producción *in vitro* de distintas moléculas. Después del sistema de ganglios ventrales, se encuentran los enormes ganglios torácicos (seis), los cuales controlan los apéndices y las alas a través de inervaciones. De igual manera, estos ganglios inervan estructuras sensoriales en el tórax del mosquito. Un órgano por demás interesante que hemos logrado obtener y cultivar es la glándula endocrina responsable de la producción de hormona juvenil (responsable de controlar el desarrollo de los estadios juveniles del mosquito, la muda, la reproducción, la alimentación..., la vida del mosquito), el corpora allata (cuerpo alado). El corpora

allata se encuentra localizada en la base del cuello del mosquito, presenta un tamaño de solo 50 micrómetros y está formada por no más de 30 células. Con esta glándula endocrina, hemos logrado estudiar la regulación de biosíntesis de hormona juvenil *in vitro* y correlacionar su producción con sus efectos *in vivo*. Por supuesto, una pregunta a la cual no hemos logrado tener una respuesta completa, es cómo la presencia de patógenos puede alterar la biosíntesis de hormona juvenil y su relevancia para el establecimiento de la infección. Existen evidencias de cambios en los niveles de esta hormona durante un proceso infeccioso en otros insectos modelo (por ejemplo, en *Drosophila melanogaster*, la mosquita de la fruta), pero no en mosquitos.



**Figura 4.** Organos internos del mosquito *Aedes aegypti*. Esquema modificado de Boris Jobling, Wellcome Trust, 1985.

Mucho es lo que podemos seguir aprendiendo del mosquito y sus males..., también del corazón. ¡Efectivamente! También ellos tienen su corazoncito y con funciones similares a las del nuestro, pero al mismo tiempo con funciones inmunes de defensa y más, de lo cual comentaremos en la siguiente oportunidad.

#### Lecturas recomendadas

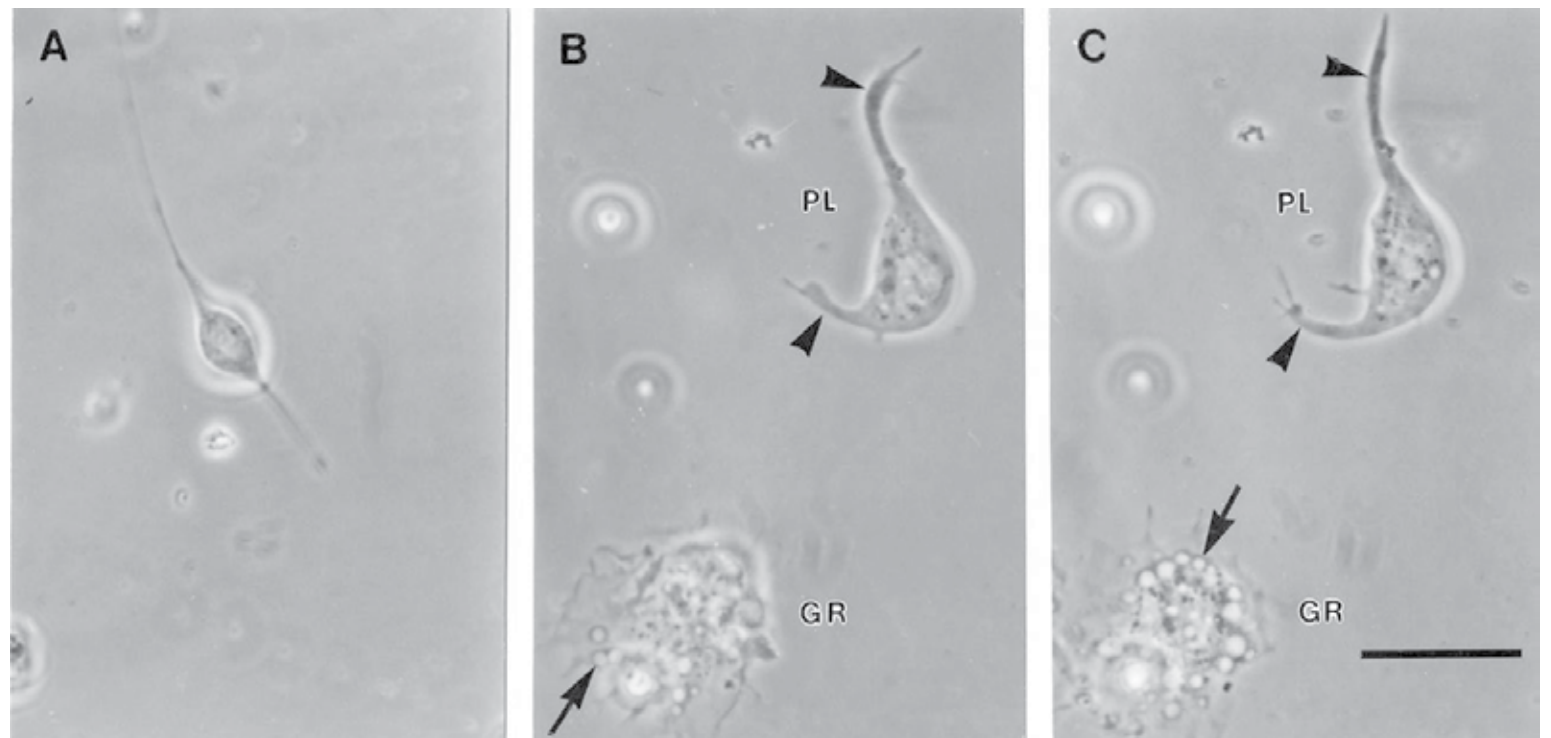
Salvador Hernández, Humberto Lanz, Mario H. Rodríguez, Jorge A. Torres, Adolfo Martínez-Palomo, Víctor Tsutsumi. Morphological and cytochemical characterization of female *Anopheles albimanus* (Diptera: Culicidae) hemocytes. *J. Med. Entomol.* 1999, 36(4): 426-434.

Sotiris Tsakas, Vassilis J. Marmaras. Insect immunity and its signalling: an overview. *Invertebrate Survival Journal.* 2010, 7:228-238.

Salvador Hernández-Martínez, Humberto Lanz-Mendoza, Jesús Martínez-Barnette, Mario H. Rodríguez. Antimicrobial properties of *Anopheles albimanus* pericardial cells. *Cell Tiss Res.* 2013, 351(1): 127-137.

Salvador Hernández-Martínez, Crisalejandra Rivera-Perez, Marcela Nouzova, Fernando G. Noriega. Coordinated changes in JH biosynthesis and JH hemolymph titers in *Aedes aegypti* mosquitoes. *Journal of Insect Physiology.* 2015, 72: 22-27.

Humberto Lanz Mendoza, Salvador Hernández Martínez. Y Darwin tenía razón...la evolución del sistema inmunitario. *Ciencia, Ed. Academia Mexicana de Ciencias.* Abril-Junio. 2015, p.p. 60-66.



**Figura 3.** Hemocitos de la "sangre" de *Anopheles albimanus* observados por microscopía de contraste de fases. A) prohemocito, B-C) plasmotocito (PL) y célula granular (GR).