

Sección: Hot Science

Neuropéptidos de mosquito: controlando la fisiología de un vector de enfermedades mortales

Mosquito neuropeptides: controlling the physiology of a deadly disease vector

Karla Karina Guzmán-Rabadán
Salvador Hernández-Martínez*

Centro de investigaciones sobre enfermedades infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Morelos, México.

*Autor para la correspondencia: shernand@insp.mx

RESUMEN

El mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector global de dengue, zika y chikungunya. Históricamente, su control se ha basado en el uso de insecticidas; sin embargo, estos han generado resistencia en ellos, y daños ambientales. Ante esto, el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) investiga alternativas ecológicas. Este artículo describe una propuesta innovadora de control basada en el uso de allatotropina (AT), un neuropéptido presente en muchos insectos, pero de secuencia de aminoácidos específica en mosquitos. El objetivo es incrementar la concentración de AT con una sintética, para desestabilizar su fisiología sin afectar el ambiente ni la salud humana.

Palabras clave: Neuropéptido, disruptor endocrino, Aedes aegypti.

SUMMARY

Aedes aegypti mosquito is the primary global vector of dengue, Zika and chikungunya. Historically, its control has relied on use of insecticides; however, these have led to resistance in the mosquitoes and ecological damage. In light of this, National Institute of Public Health (INSP) is investigating ecological alternatives. This article describes an innovative control proposal based on the use of allatotropin (AT), a neuropeptide naturally found in many insects, but with specific amino acid sequence in mosquitoes. The aim is to increase the concentration of AT with a synthetic, to destabilize its physiology without affecting the environment or human health.

Keywords: Neuropeptide, endocrine disruptor, Aedes aegypti.

Introducción: un enemigo de 400 millones de años

Aunque muy molestos, no todos los mosquitos que zumban cerca de tu casa y te pican pueden enfermarte, de hecho, existen 3,500 especies y solo unas cuantas representan un peligro. En México, y la mayor parte del mundo, los principales responsables de transmitir enfermedades como el dengue, zika, chikungunya y fiebre amarilla son las especies *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*.

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (2024), el problema es alarmante, se estima que tan solo por dengue hay entre 100 y 400 millones de infecciones anuales a nivel mundial. En México, en 2024 se registraron cerca de 121,000 casos de dengue, de los cuales hubo 362 defunciones. Este diminuto insecto es, sin duda, un problema gigante en la salud pública.

Los mosquitos han habitado la Tierra desde hace 400 millones de años, por lo que su presencia no es nueva. *Ae. aegypti* llegó a las costas americanas a finales de siglo XV, probablemente como “polizón” en los barcos de los navegantes europeos. Desde entonces, se adaptó perfectamente a las costumbres humanas, convirtiéndose en vector de enfermedades en el Golfo y el Pacífico. En México los primeros registros de epidemias de fiebre amarilla causada por *Ae. aegypti* son de 1648 [1].

El reto: cuando los métodos de control convencionales ya no son eficientes

Durante décadas, la estrategia principal para el control de estos insectos ha sido el uso de insecticidas mediante campañas de fumigación, no obstante, estas sustancias químicas ha generado mosquitos resistentes y daños colaterales como contaminación ambiental, afectaciones a la salud humana y a otros ani-

males [2].

Por ello, actualmente la ciencia busca alternativas como la liberación de machos estériles, mosquitos modificados genéticamente, la infección de éstos con la bacteria *Wolbachia*, desarrollo de vacunas, entre otras. En el INSP, una de las líneas de investigación se centra en algo distinto y fascinante: el estudio de un neuropéptido, la allatotropina (AT, mensajero químico producido en el cerebro y cordón nervioso ventral (CNV) de los mosquitos). El objetivo es identificar un compuesto propio del mosquito factible de ser utilizado en su contra; es decir, darle al mosquito “una cucharada de su propia medicina”.

La biología detrás del “piquete”

Si se pretende controlar biológicamente a los mosquitos, es importante conocer su biología. *Ae. aegypti* es una especie doméstica debido a su estrecho vínculo con los asentamientos humanos, tanto en entornos urbanos como rurales [3].

Tiene capacidad para colonizar debido a que se reproduce en recipientes artificiales que contenga agua, como jarrones, floreros, llantas, tanques, botes etc. Además, recipientes naturales como huecos de árboles, charcos y terrenos inundables, axilas de plantas (ángulo entre la parte superior del tallo y una hoja), entre otras, también funcionan como sitios de reproducción. Tienen preferencia por recipientes de boca ancha en tonalidades oscuras y que estén a la sombra. La presencia de mosquitos es un indicador de que en las cercanías se están reproduciendo, esto debido a que no se alejan grandes distancias del lugar en donde nacieron.

Si bien ambos sexos se alimentan de néctar de frutos, las hembras requieren de una fuente rica en proteínas (sangre) para que sus huevos maduren, y por tanto puedan reproducir.

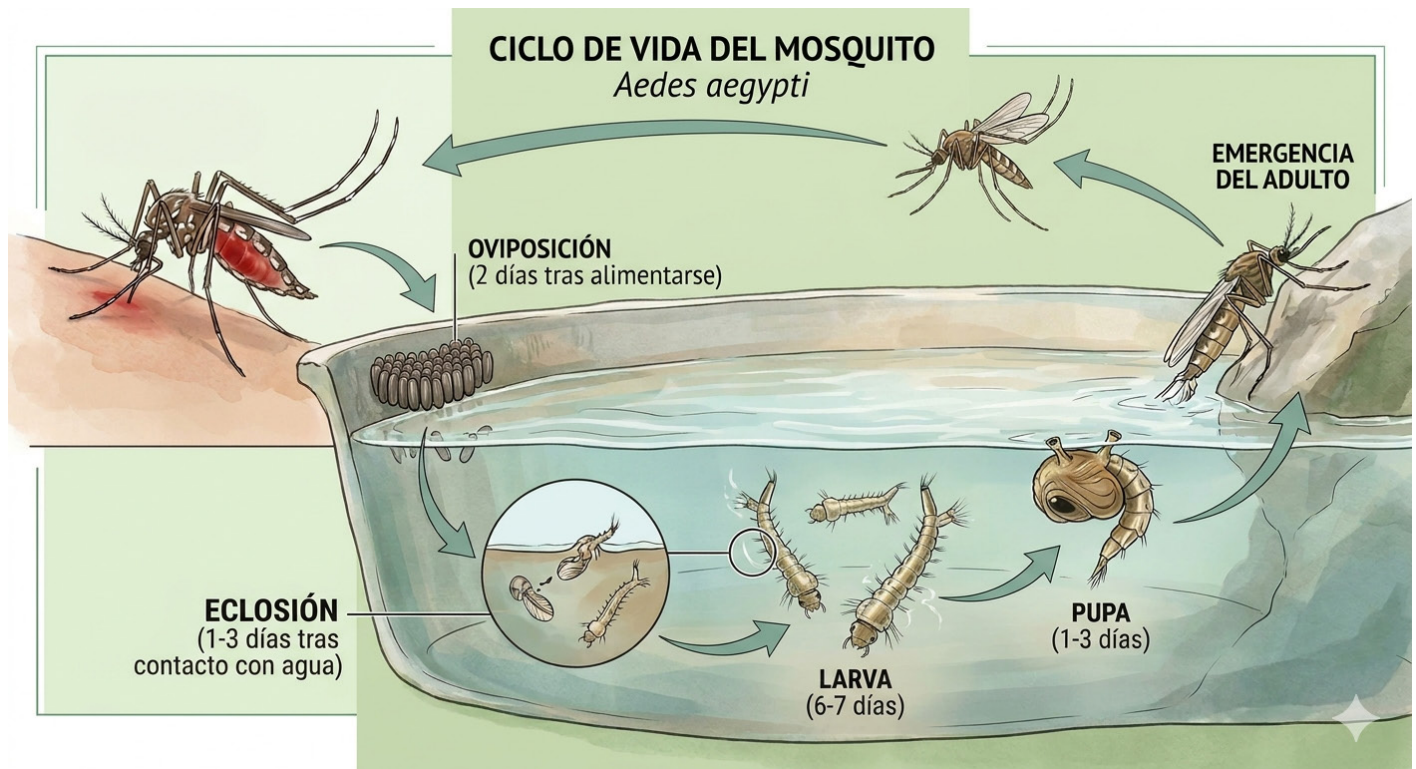


Figura 1. Ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti*. Tras alimentarse de sangre, la hembra deposita sus huevos, los cuales eclosionan entre 1 y 3 días después de tener contacto con el agua. El ciclo continúa con la fase de larva (6 a 7 días) y la pupa (1 a 3 días), hasta la emergencia del adulto, cuya esperanza de vida es de aproximadamente un mes. Ilustración creada con apoyo de IA.

cirse, es decir, solo ellas pican.

Las hembras mosquito son expertas rastreadoras, localizan a su presa mediante el CO_2 que exhala, calor y olor corporal. Oviponen entre 50 a 150 huevos, los cuales parecen semillas diminutas, al principio son blancos y blandos y al cabo de unas horas se tornan negros.

Los huevos de los mosquitos *Ae. aegypti* son sorprendentemente resistentes; pueden mantenerse viables hasta por un año, en condiciones de sequía esperando a que el agua los “despierte”. Una vez que eclosionan, emerge una larva, la cual presenta 4 estadios de desarrollo que en total duran de 5 a 7 días. Posteriormente, se transforman a pupa (la cual dura aproximadamente 2 días), en esta fase ya no se alimenta y sufre cambios muy drásticos (metamorfosis) para pasar de estadio acuático a uno aéreo, que es cuando emergen de la pupa, entonces su exoesqueleto es blando y

no pueden volar, hasta transcurridos unos minutos (Figura 1) [3].

¿Qué se hace en el laboratorio de fisiología de vectores?: Estudio de la allatotropina como candidato para el control de mosquitos

Los mosquitos sintetizan neuropéptidos que actúan como hormonas clásicas, neurotransmisores (sustancias químicas producidas por el cerebro que actúan como mensajeros, transmitiendo información entre las neuronas) y como neuromoduladores (regulan la actividad neuronal). Estas sustancias son distribuidas a todo el cuerpo del mosquito a través del sistema nervioso y son responsables de un sin número de respuestas fisiológicas controlando así todas sus funciones vitales [4]. Uno de estos neuropéptidos es la AT.

La AT es esencial en la vida de los insectos, como los mosquitos porque regula positivamente la producción de hormona juvenil, la cual es responsable de que tengan un progreso normal del desarrollo y reproducción. Sin embargo, la AT también modula el ritmo cardíaco [5] (sí, ¡los mosquitos tienen corazón!), ayuda en la absorción de los nutrientes [6], regula las contracciones del oviducto (encargado de transportar los óvulos maduros desde los ovarios al exterior) e intestino posterior, y recientemente se descubrió que este neuropeptido está involucrado en la modulación de la respuesta inmunitaria del mosquito (humoral y celular). [7]. Por lo tanto, cualquier desregulación en este, alteraría dramáticamente la fisiología del mosquito.

¿Es posible utilizar moléculas propias del mosquito para su control?

En el laboratorio de fisiología de vectores del departamento de infección e inmunidad, CISEI-INSP (Centro de Investigación Sobre

Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública) uno de los proyectos está enfocado en determinar el potencial de la AT como candidato a disruptor endocrino mediante la evaluación de su efecto en la supervivencia, reproducción y respuesta inmune del mosquito *Ae. aegypti*.

La estrategia general contempla ensayos de “ganancia de función” (Figura 2), que consiste en sobre activar los receptores celulares para la AT mediante la inyección de péptidos nativos (sintetizado artificialmente con estructura química idéntica a la AT producida por los mosquitos) y miméticos (modificados químicamente en sus enlaces para hacerlos más estables ante las proteasas, tijeras químicas que rompen los enlaces moleculares).

El objetivo es identificar el péptido mimético que produzca algún efecto en su tasa de supervivencia, disminuir su capacidad reproductiva (lograr que pongan menos huevos o que estos no nazcan) y/o desequilibrar su respuesta inmunológica (sobre-estimulando sus mecanismos de defensa, llevándolos a un

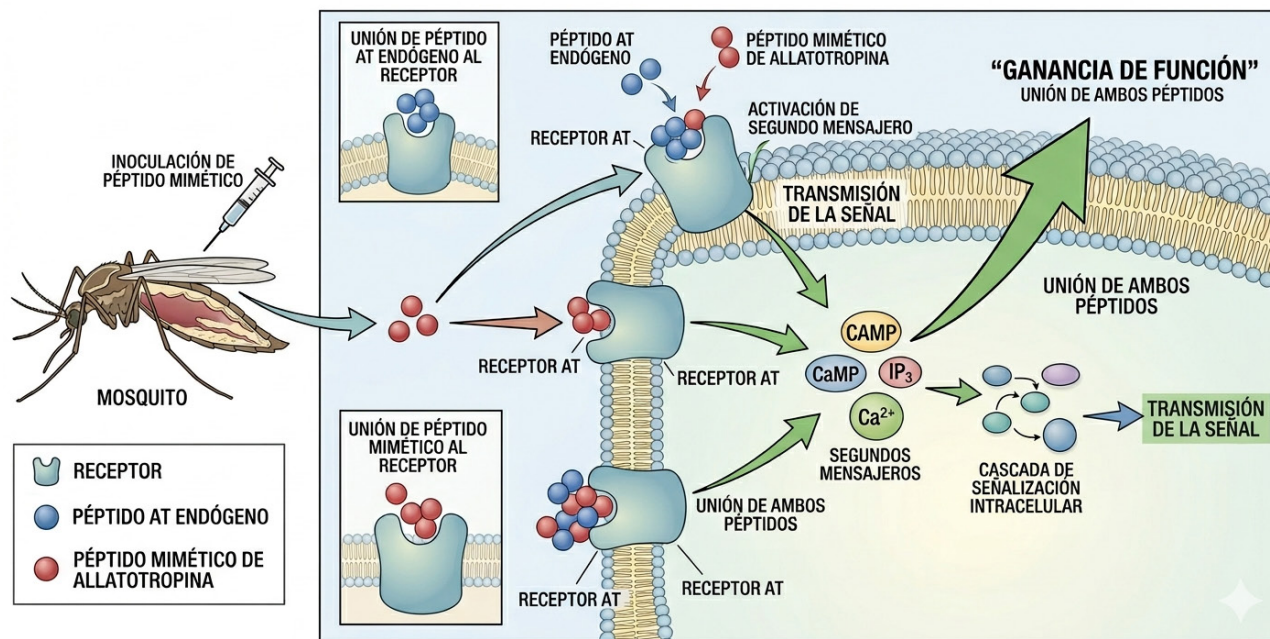


Figura 2. Mecanismo de acción de la allatotropina a nivel celular. El péptido mimético es inoculado al mosquito y éste se une a receptores de AT al igual que lo hace el péptido AT de origen natural producido en el cuerpo del mosquito (“ganancia de función”), una vez realizada esta unión se da pie a la activación de un segundo mensajero y finalmente la transmisión de la señal. Ilustración creada con apoyo de IA.

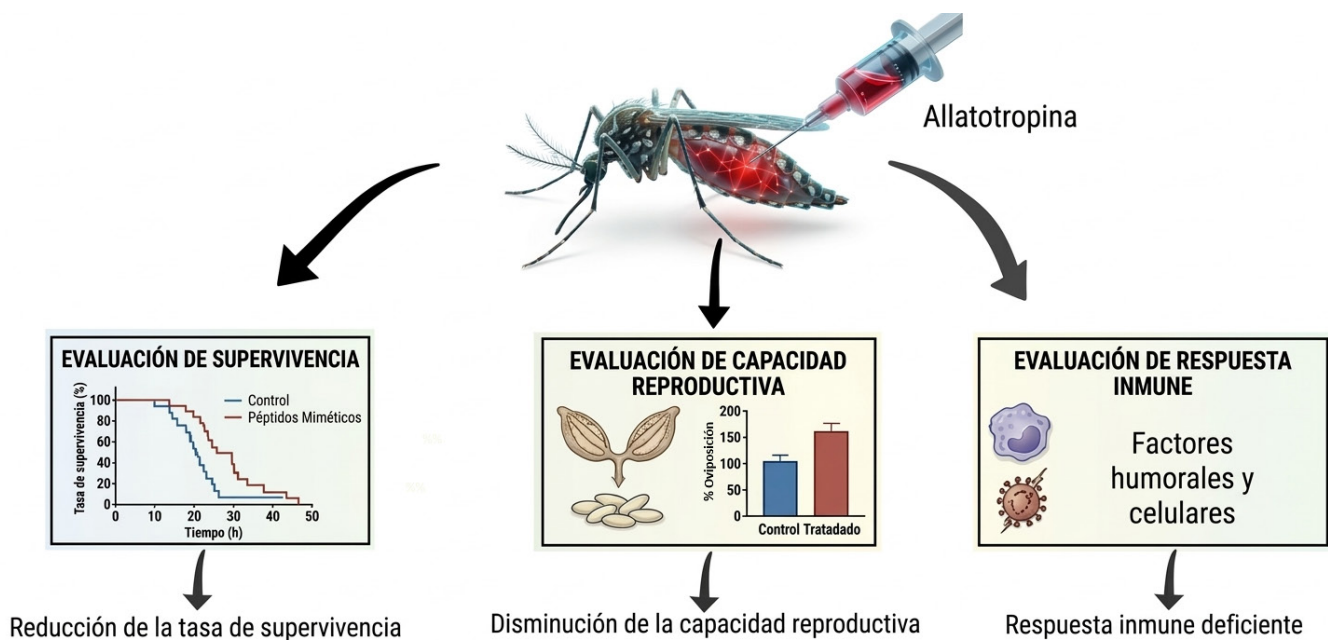


Figura 3. Esquema de acción de los péptidos miméticos y nativos. Los neuropéptidos son inoculados y posteriormente es evaluada la supervivencia, capacidad reproductiva y respuesta inmune en hembras *Aedes aegypti*. Ilustración creada con apoyo de IA.

estado de agotamiento funcional o disfunción metabólica), para que ese péptido sea en un futuro utilizado como un posible agente de control de *Ae. aegypti*. Inicialmente, las evaluaciones se han realizado mediante inyección directa al abdomen del mosquito, en donde circula libremente la hemolinfa (fluido que circula en el cuerpo del mosquito que cumple funciones análogas a la sangre y la linfa en vertebrados) (Figura 3).

Los resultados han sido muy alentadores, ya que al duplicar la concentración de la AT (sumando la presente en el mosquito y la inoculada) en un momento específico de la etapa adulta, la supervivencia disminuyó en un 80% a los 10 días post-inyección. Respecto a la reproducción, aunque no se observaron cambios en el porcentaje de huevos puestos con ningún tratamiento, el porcentaje de eclosión disminuyó hasta un 48% de las hembras inyectadas con los miméticos, ambos datos comparados con los grupos testigo. Estos resultados indican que un desbalance en la concentración de AT afecta la supervivencia de las hembras así como su reproducción.

Lo anterior confirma que hasta el momento uno de los neuropéptidos miméticos evaluados podría ser un candidato potencial para el control de mosquitos.

Limitaciones y desafíos: Del laboratorio a la naturaleza

A pesar del éxito en los matraces, el camino hacia la utilización de una molécula orgánica propia del mosquito tiene sus retos. El mayor desafío es elaborar e identificar el péptido mimético “ideal”, uno que sea lo suficientemente estable para resistir las condiciones del ambiente como la exposición al sol, la lluvia, cambios de humedad, sin perder su efectividad. Otro reto, es dispersarlo en el ambiente donde se desarrollan los mosquitos, para que lo incorporen a su cuerpo.

Independientemente del desarrollo de un compuesto amigable con el medio, a partir de la AT o de algún otro neuropéptido, todo el estudio que se realiza en este trabajo de investigación es un aporte importante en el campo

de la neuroendocrinología de los insectos vectores de enfermedades.

Conclusiones: una nueva esperanza

Esta investigación aún está en sus primeras etapas, los resultados son favorables. La AT se perfila como un potencial candidato para utilizarlo como arma contra los mosquitos; una herramienta sustentable que no envenena el entorno, pero que si desequilibra la fisiología del mosquito limitando su dispersión.

Darle al mosquito “una cucharada de su propia medicina” no solo es un juego de palabras, es la base de una nueva generación de herramientas científicas para proteger la salud de millones de personas.

Referencias

[1] Adame Cerón M. Á., (2000). La conquista de México en la mundialización epidémica. [México]: Ediciones Taller Abierto.

[2] Saavedra-Rodriguez, K., Urdaneta-Marquez, L., Rajatileka, S., Moulton, M., Flores, A. E., Fernandez-Salas, I., Bisset, J., Rodriguez, M., McCall, P. J., Donnelly, M. J., Ranson, H., Hemingway, J., & Black, W. C., 4th (2007). A mutation in the voltage-gated sodium channel gene associated with pyrethroid resistance in Latin American *Aedes aegypti*. *Insect molecular biology*, 16(6), 785–798. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2007.00774.x>

[3] Carrada-Bravo , T., Vázquez-Vázquez , L., & López-García , I. . (2014). La ecología del dengue y el *Aedes aegypti*. Investigación preliminar. Tercera parte. *Salud Pública De México*, 26(3), 297-311. Recuperado a partir de <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/542>

[4] Predel, R., & Eckert, M. (2000). Neurosecretion: peptidergic systems in insects. *Die Naturwissenschaften*, 87(8), 343–350. <https://doi.org/10.1007/s001140050737>

[5] Hillyer J. F. (2018). Insect heart rhythmicity is modulated by evolutionarily conserved neuropeptides and

neurotransmitters. *Current opinion in insect science*, 29, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2018.06.002>

[6] Hernández-Martínez, S., Mayoral, J. G., Li, Y., & Noriega, F. G. (2007). Role of juvenile hormone and allatotropin on nutrient allocation, ovarian development and survivorship in mosquitoes. *Journal of insect physiology*, 53(3), 230–234. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2006.08.009>

[7] Hernández-Martínez, S., Sánchez-Zavaleta, M., Brito, K., Herrera-Ortiz, A., Ons, S., & Noriega, F. G. (2017). Allatotropin: A pleiotropic neuropeptide that elicits mosquito immune responses. *PloS one*, 12(4), e0175759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175759>