

La relación endosimbiótica entre la bacteria *Wolbachia* y los artrópodos

Patricia Jiménez-Flrido^{1, 2}, Rosario Planelló³, David Buckley^{1, 2}, José L. Bella^{1, 2}

¹Departamento de Biología (Genética), Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), 28049, Madrid, España.

²Centro de Investigación en Biodiversidad y Cambio Global (CIBC-UAM), Universidad Autónoma de Madrid, 28049, Madrid, España.

³Grupo de Entomología Molecular, Biomarcadores y Estrés Ambiental, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), 28232, Madrid, España.

bella@uam.es

El endosimbionte más prevalente en el mundo animal, y quizás el más abundante del planeta, es *Wolbachia*, con individuos infectados en el 40% de especies de artrópodos (sobre todo insectos) y en algunos nematodos. El predominio de esta bacteria se asocia con su transmisión por vía materna y con la manipulación que a menudo ejerce sobre el sistema reproductivo del hospedador de distintas maneras, como la incompatibilidad citoplasmática, la feminización o la muerte selectiva de los machos, y la inducción de la partenogénesis, como veremos posteriormente.

De esta forma, el sistema reproductivo de ambos sexos constituye el principal objetivo de *Wolbachia*, aunque también se encuentra en los tejidos somáticos (Kaur *et al.*, 2021).

Dada la influencia que ejerce sobre la reproducción de sus hospedadores, *Wolbachia* se considera un parásito oportunista reproductivo en algunas especies. Sin embargo, establece otras relaciones simbióticas, a veces de tipo mutualista

obligado o facultativo, confiriendo ventajas adaptativas que pueden ser esenciales a sus hospedadores. En varios taxones se ha determinado que *Wolbachia* altera también diferentes rutas fisiológicas fundamentales de su hospedador, como el metabolismo, la respuesta inmune y el comportamiento. Además, puede manipular la biología de sus hospedadores mediante la modificación del epigenoma y la expresión génica (Baião *et al.*, 2019; LePage *et al.*, 2014). Sin embargo, todavía queda mucho por descubrir acerca de esta simbiosis, un campo de estudio en auge por su enorme interés tanto en un contexto evolutivo, como sanitario y de control de plagas.

LA BACTERIA *Wolbachia*

Wolbachia pipientis –único integrante de este género– es una alfa-proteobacteria Gram-negativa, que forma parte del orden Rickettsiales, dentro de la familia Anaplasmataceae. Esta bacteria se ha utilizado como modelo para estudiar la simbiosis, ya que mantiene relaciones tanto mutualistas como parasíticas con diferentes especies hospedadoras. Se encuentra exclusivamente en el interior de vesículas citoplasmáticas de las células del hospedador, sin llegar a formar bacteriocitos (células especializadas en albergar bacte-

rias), como ocurre en otros endosimbiontes. Dentro de las células, *Wolbachia* se desplaza utilizando el citoesqueleto del hospedador, algo esencial en la ovogénesis para transmitirse verticalmente y en la embriogénesis para propagarse por las células (Serbus *et al.*, 2008; Werren *et al.*, 2008).

Wolbachia tiene un genoma pequeño (0.96-1.8 megabases) y su secuenciación en diferentes especies hospedadoras ha permitido describir distintas cepas. La notable variación que muestra en el tamaño de su genoma depende de la especie hospedadora, según el tipo y dependencia de la relación simbiótica que mantengan: hay una reducción en torno al 30% en aquellas simbiosis de tipo mutualista obligado, en comparación con las parasíticas. También, se ha descrito una concordancia entre los genotipos mitocondriales con determinadas cepas de *Wolbachia* posiblemente por su transmisión vía materna compartida, así como la presencia de copias de ciertas secuencias del genoma del endosimbionte en las mitocondrias de algunos de sus hospedadores obligados (Sucháčková Bartoňová *et al.*, 2021). Además del impacto sobre las mitocondrias está el efecto sobre el genoma nuclear por el conflicto que genera durante la incompatibilidad citoplasmática. Además, se ha observado en ciertas especies una transferencia estable de ciertos genes de *Wolbachia* al nú-

cleo del hospedador (Funkhouser-Jones et al., 2015). Todo ello apunta a la estrecha coevolución de *Wolbachia* con sus hospedadores.

En el genoma de *Wolbachia* se ha encontrado un elevado número de elementos móviles, a diferencia de lo observado en otras Rickettsiales. Dentro de este “mobiloma” se distinguen el bacteriófago WO, ciertos transposones y algunos plásmidos. El fago WO se encuentra en estado de profago lisogénico en la mayoría de las cepas de *Wolbachia* estudiadas y juega un papel clave en la relación *Wolbachia*-artrópodos, ya que presenta en su genoma una secuencia denominada “módulo de asociación eucariota”, que ocupa un 30-70% de este. En él se localizan los genes que intervienen en la incompatibilidad citoplasmática y la muerte selectiva de los machos, que corresponden con algunos de los fenotipos inducidos clave para su transmisión por vía materna. Además, existe un movimiento de secuencias entre los genomas del fago, *Wolbachia* y los artrópodos, ya que hay casos en los que se han transferido también genes desde el profago al núcleo del hospedador. Por todo ello, se habla de la simbiosis tripartita entre el bacteriófago WO, *Wolbachia* y los artrópodos, por la coevolución que ha dado lugar a esta triple interacción tan íntima (Bordenstein y Bordenstein, 2016).

Respecto a la enorme diversidad genética de *Wolbachia*, la utilización del sistema de Tipificación Multilocus de Secuencias (MLST) sobre diferentes cepas, ha identificado 21 supergrupos filogenéticos de la misma: A-F, H-Q, S-U y V-W, encontrándose la mayoría de las cepas dentro de los supergrupos A y B. Un análisis filogenómico exhaustivo de las relaciones entre supergrupos basado en *whole-genome-shotgun*, sugiere que esta bacteria ha “saltado” entre artrópodos y nematodos al menos dos veces. Su capacidad para infectar universalmente a los artrópodos y adaptarse rápidamente a una amplia gama de hospedadores está restringida a un único linaje monofilético (que contiene los supergrupos A y B). Por tanto, la pandemia actualmente observable de este endosimbionte tiene, probablemente, un único origen evolutivo.

Las cepas de los supergrupos A y B, y en menor medida, E, F y G, están ampliamente extendidas entre los artrópodos terrestres, mientras que C y D se encuentran en ciertos nematodos (filarias), con una relación mutualista obligada. Los supergrupos restantes se limitan a clados más pequeños de artrópodos. Se estima que los supergrupos que infectan a artrópodos y nematodos divergieron hace unos 100 millones de años (Figura 1). La elevada incidencia de infección de *Wolbachia* se explica también por el cambio de hospe-

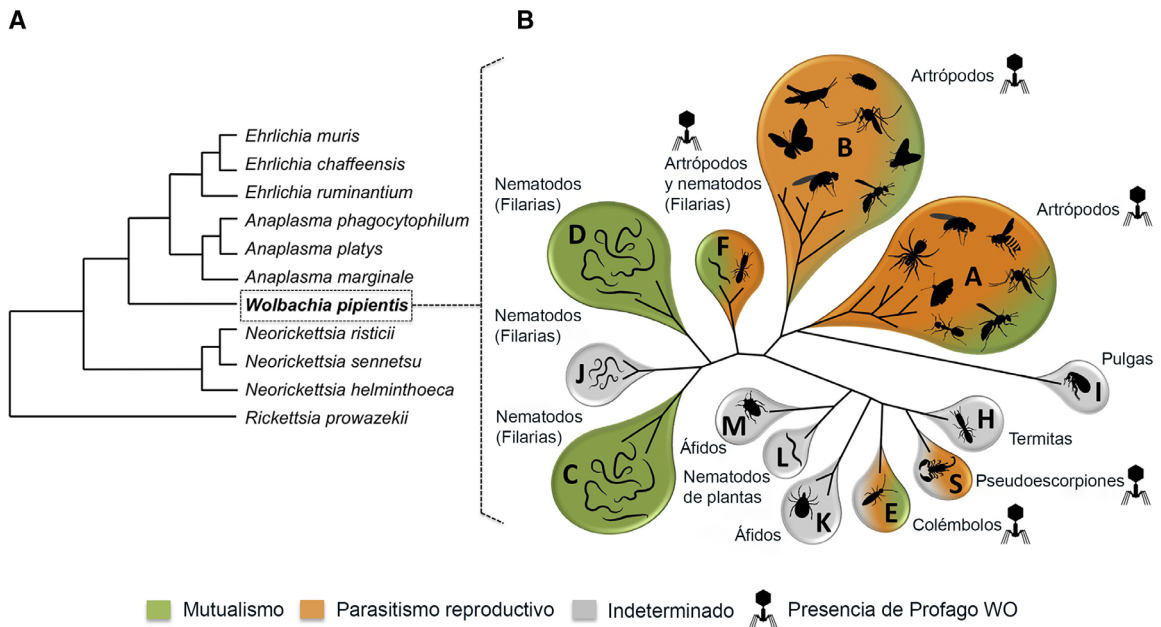


Figura 1. Filogenia y evolución de *Wolbachia* (A y B). Representación esquemática de (A) relaciones filogenéticas de *Wolbachia* y miembros de la familia Anaplasmataceae, con *Rickettsia* como grupo externo, y (B) un árbol filogenético consenso basado en rRNA 16S de los supergrupos de *Wolbachia*. Las posiciones filogenéticas de los supergrupos son hipotéticas, basadas en análisis de genes únicos y multigénicos. Los colores representan el tipo de relación que presentan las especies hospedadoras con cada uno de los supergrupos de *Wolbachia*. El símbolo de fago señala los supergrupos de *Wolbachia* donde se ha observado la presencia de profago WO. Modificado de Kaur et al. (2021), véase también Zug y Hammerstein (2018) para profundizar en el concepto de parasitismo reproductivo.

dador o transferencia horizontal durante su evolución. Esto se ha evidenciado en el medio natural y en el laboratorio a través del canibalismo y la depredación de individuos infectados, el parasitismo, la introgresión híbrida o por compartir nichos ecológicos (Sanaei et al., 2021). Hay, así mismo, evidencia de una transmisión re-

sidual vía paterna que puede suponer en algunos casos hasta el 2% de descendientes infectados.

La distribución de *Wolbachia* en los artrópodos parece ser consecuencia de los cambios de hospedador que se han producido de forma reciente, entre linajes

más o menos cercanos filogenéticamente, así como de las pérdidas de la infección en diferentes especies. Entre las cepas de los supergrupos A y B, que son los más extendidos, es más probable que se produzca esta transferencia horizontal entre artrópodos, incluso entre especies poco relacionadas. Parece que la mayor parte de los cambios de hospedador han ocurrido en el último millón de años y que la pérdida de *Wolbachia* es más frecuente que su adquisición en especies no infectadas. Por ello se debate si *Wolbachia* puede sobrevivir en el medio extracelular, aunque no existe evidencia alguna al respecto (Kaur et al., 2021; Sanaei et al., 2021).

Los mecanismos moleculares detrás de la interacción de *Wolbachia* con su hospedador son más bien desconocidos, debido a la dificultad de su estudio por su modo de vida intracelular exclusivo y a la ausencia en este endosimbionte del proceso de transformación, un mecanismo de transferencia de genes común en bacterias. Las investigaciones que describen cómo *Wolbachia* se dirige y concentra en las gónadas con el fin de transmitirse verticalmente sugieren que esta bacteria puede estar empleando cierto sistema bacteriano de secreción para alterar la fisiología del individuo infectado, ya que es un complejo proteico con la función de entregar carga, como ADN o proteínas, a

otras células, y que está conservado en la filogenia de este endosimbionte.

LA INFECCIÓN DE *Wolbachia* EN LOS ARTRÓPODOS

Como ya se ha indicado, *Wolbachia* es, probablemente, el simbiote de artrópodos más exitoso y extendido en el planeta. Se detecta en aproximadamente al 40% de sus especies, incluyendo a los insectos (parece estar presente en 10^6 especies de hexápodos), ácaros, arañas, escorpiones e isópodos terrestres. Su amplia distribución sugiere que debe de tener un gran efecto sobre la adecuación biológica del hospedador, posiblemente debido al impacto sobre sus sistemas reproductivo e inmune.

Aunque la relación de *Wolbachia* con los artrópodos suele ser de parasitismo reproductivo, hay especies con las que mantiene mutualismo facultativo y, en muy baja frecuencia, también obligado. El facultativo se manifiesta en protección frente a patógenos, aumento de la fertilidad y la longevidad y en el refuerzo del funcionamiento del metabolismo. Cabe señalar que *Wolbachia* puede mantener una relación como parásito reproductivo y mutualista en el mismo individuo. Así, en algunos casos, no se puede establecer

una diferenciación clara entre estas relaciones simbióticas al poder afectar *Wolbachia* al mismo proceso biológico como parásito y mutualista, como ocurre en *Drosophila melanogaster* y *Asobara tabida* (Zug y Hammerstein, 2015).

Las diferencias en la respuesta a la infección por *Wolbachia* y en los fenotipos inducidos por ella se han asociado con la carga del endosimbionte y con el tiempo que lleve establecida esta asociación. Lo primero está condicionado por diversos factores, tanto ambientales (extrínsecos), como aquellos propios del hospedador (intrínsecos). Entre los ambientales se incluyen la temperatura, la dieta o la microbiota del organismo infectado. Por otro lado, la densidad de la bacteria puede verse condicionada por la propia frecuencia estacional de *Wolbachia*, pero también por los mecanismos de control que presenta el hospedador al interferir en la dinámica de su desarrollo (López-Madrigal y Duarte, 2019).

Efectos de *Wolbachia* en la reproducción.

Wolbachia, de transmisión por vía materna, se aloja principalmente en los órganos reproductores de sus hospedadores. Los cuatro fenotipos reproductores más comunes inducidos por esta bacteria en el parasitismo reproductivo son los siguientes, aunque no todos ellos están presentes en todos los linajes, y varios de ellos pue-

den ser inducidos por una misma cepa o en un mismo hospedador (Werren et al., 2008; Kaur et al., 2021):

- **Incompatibilidad citoplasmática.** Es el fenotipo más extendido en artrópodos e implica la muerte embrionaria de todos o de parte de los descendientes de los cruzamientos entre machos infectados con hembras no infectadas, o infectadas con otra cepa diferente de la bacteria (Figura 2) (Zabal-Aguirre et al., 2014). Conlleva dos procesos: la modificación del esperma durante la espermatogénesis en machos infectados y el “rescate” de los embriones que están infectados por la misma cepa. Están involucrados un par de factores “cif” que conducen a una condensación alternativa de la cromatina de los espermatozoides, lo que impide que se produzca la fecundación con hembras no infectadas o que presenten otra cepa diferente. La fecundación sólo se produce por el “rescate” (reversión de la modificación previa) como resultado de la expresión de uno de estos factores en los óvulos de las hembras infectadas por la misma cepa.
- **Feminización de los machos.** Es un fenotipo descrito inicialmente en isópodos que ocurre también en determinados insectos, que implica el desarrollo como hembras funcionales de indivi-

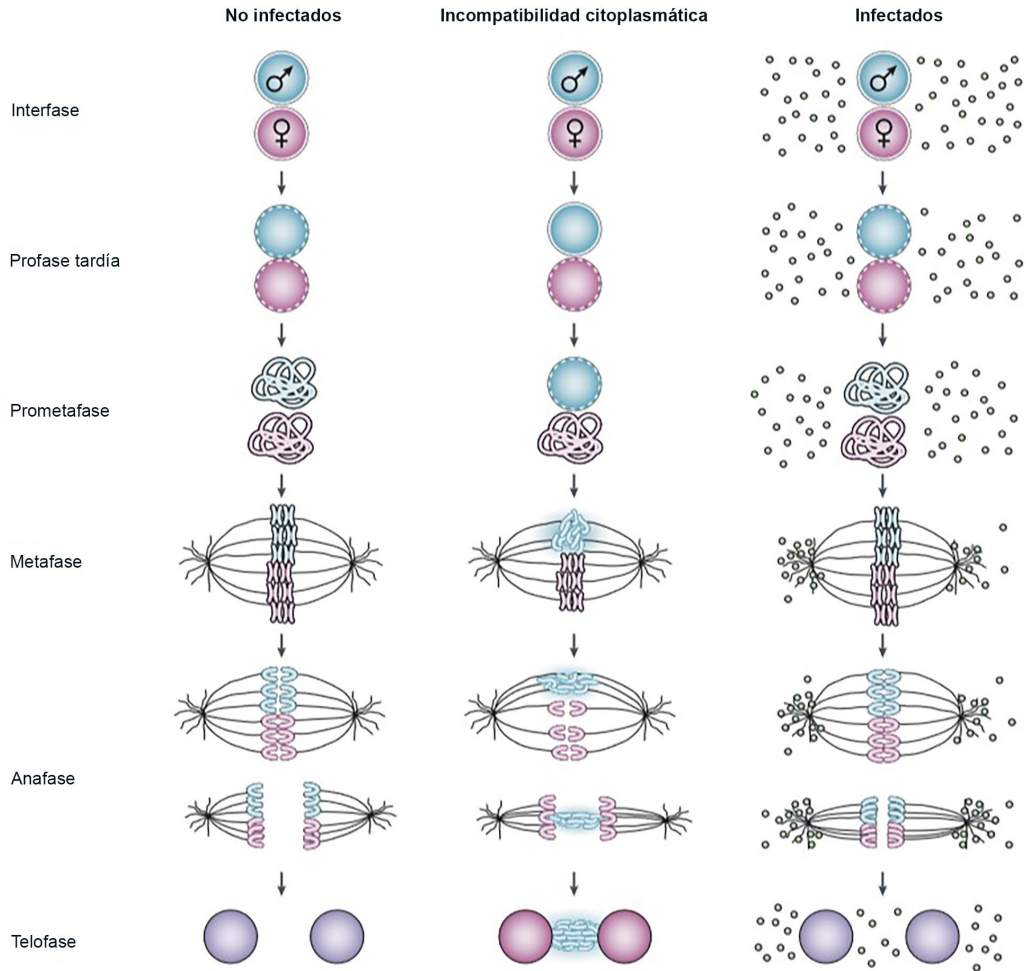


Figura 2. Base citológica de la incompatibilidad citoplasmática inducida por *Wolbachia*. En la primera división mitótica embrionaria en un cruce con incompatibilidad citoplasmática (columna central), ocurre una asincronía en el desarrollo de los pronúcleos paterno (azul) y materno (rosa). La ruptura de la envoltura nuclear y la condensación de la cromatina en los pronúcleos masculinos sucede más tarde que en los pronúcleos femeninos. En la metafase, los cromosomas paternos no están totalmente condensados, y en la anafase estos no segregan correctamente. Por otro lado, en un embrión infectado (columna derecha) se restaura la sincronía pronuclear y el desarrollo normal. La columna izquierda muestra el proceso normal, cuando el cruzamiento es entre individuos no infectados. Modificado de Werren *et al.* (2008).

duos que eran genética y morfológicamente machos, a través de procesos variables según las especies.

- **Muerte selectiva de los machos.** En este fenotipo –identificado en coleópteros, dípteros, lepidópteros y pseudoscorpiones– *Wolbachia* provoca la muerte selectiva embrionaria de los machos que descienden de hembras infectadas. En *Drosophila* se debe a la expresión del gen *wmk* del profago WO de *Wolbachia* durante la embriogénesis.
- **Partenogénesis.** Se ha observado en himenópteros, tisanópteros y ácaros trombidiformes, entre otros taxones que presentan un sistema de determinación del sexo por haplo-diploidía. En estas especies, cuando no están infectadas por *Wolbachia*, los óvulos sin fecundar (haploides) se desarrollan como machos; si están fecundados (diploides), se desarrollan como hembras. Sin embargo, en individuos infectados, los óvulos sin fecundar acaban teniendo un desarrollo diploide, lo que conlleva a que los descendientes sean mayoritariamente hembras.

Todos estos efectos implican la distorsión de la ratio de los sexos, ya que *Wolbachia* favorece que se desarrollen hembras (infectadas) en vez de machos,

promoviendo así su transmisión. Estos procesos inducidos por el endosimbionte pueden tener un papel relevante en la especiación, ya que generan barreras reproductoras entre individuos infectados y no infectados. Un ejemplo de esto se observa en dos especies de avispas parásitas del género *Nasonia*, donde *Wolbachia* impide la formación de individuos híbridos a través de incompatibilidad citoplasmática, lo que resulta en un aislamiento reproductivo completo postcopulatorio (Kaur et al., 2021).

Influencia de *Wolbachia* en el metabolismo.

Como endosimbionte obligado con un genoma pequeño que carece de ciertos genes clave para su metabolismo, *Wolbachia* no puede sintetizar todos los nutrientes necesarios para su supervivencia, dependiendo de su hospedador para obtenerlos. Por tanto, modifica determinadas rutas metabólicas del hospedador en su propio beneficio, como aquellas implicadas en la síntesis de lípidos y esteroides.

Sin embargo, conserva algunos genes relacionados con rutas metabólicas específicas para la producción de cofactores vitamínicos (a menudo vitaminas del grupo B), purinas, hemoproteínas y otros nutrientes, así como, en ocasiones, genes involucrados en vías de señalización concretas como la de la insulina. Esto impli-

ca que *Wolbachia* puede causar variedad de cambios fisiológicos metabólicos en sus diferentes hospedadores, así como el establecimiento de relaciones mutualistas a través del complemento alimenticio y de una mayor capacidad de adaptación en condiciones de estrés nutricional (que afecta a la fecundidad, la fertilidad y la supervivencia del hospedador) (Nikoh et al., 2014; Baião et al., 2019).

Efecto de *Wolbachia* en la respuesta inmune.

A pesar de ser un parásito reproductivo, *Wolbachia* parece que no suprime el sistema inmune del hospedador, sino que lo evade y establece relaciones simbióticas estables; de esta forma, no parece haber una clara respuesta inmunitaria contra la infección. No obstante, la respuesta es muy variable entre las pocas especies analizadas hasta la fecha, y se asocia con la densidad que haya del endosimbionte y con la estabilidad de la simbiosis, que depende del tiempo que lleve establecida, siendo generalmente mayor la respuesta inmune en el caso de hospedadores nuevos (López-Madrigal y Duarte, 2019). Incluso, se ha determinado que, en algunas especies, *Wolbachia* promueve una resistencia frente a diversos patógenos en la que probablemente estén involucrados tanto la bacteria por la pre-activación inmunitaria del hospedador o la competencia por el espacio y/o recursos con el

nuevo patógeno, como los mecanismos del propio hospedador que se activan en la respuesta inmune añadida.

Se han descrito casos en artrópodos, especialmente en insectos vectores de enfermedades contagiosas (como los mosquitos), en los que *Wolbachia* confiere protección antiviral e incluso defensa frente a otras infecciones bacterianas, nematodos parasíticos y al protista *Plasmodium*. Aun así, se trata de un tema debatible ya que la mayor parte de los estudios realizados al respecto muestran que se potencia la protección frente a los patógenos cuando *Wolbachia* se transfiere artificialmente a individuos que no están infectados normalmente, y no tanto en poblaciones naturales. En cualquier caso, se ha determinado que en sus hospedadores naturales con los que mantiene relaciones simbióticas estables, *Wolbachia* modula su sistema inmune al alterar la expresión génica. Además, se sugiere que las respuestas inmunes del hospedador intervienen de forma relevante en el tropismo tisular de *Wolbachia* (Baião et al., 2019; Kaur et al., 2021).

Repercusión de *Wolbachia* en el comportamiento.

La infección por *Wolbachia* puede inducir modificaciones en el comportamiento de sus hospedadores, evidenciando la interacción tan sutil y sofisticada que puede

llegar a establecer. Esto se debe a su capacidad para localizarse en el cerebro u otras regiones del sistema nervioso central, donde altera la expresión de determinados genes que influyen en el comportamiento. Aunque la información acerca de estos efectos es bastante limitada y, en algunos casos, controvertida, diversos estudios han determinado que *Wolbachia* puede perturbar los siguientes procesos en sus hospedadores (Bi y Wang, 2020):

- **El sueño.** Por ejemplo, en *D. melanogaster* aumenta el tiempo total de reposo al incrementar el número de episodios nocturnos, pero disminuye su calidad. Esto se asocia con la sobreexpresión de genes implicados en la síntesis de neurotransmisores relacionados con los ciclos de sueño.
- **La frecuencia de alimentación.** Los cambios comportamentales alimentarios se han investigado en mosquitos por su relevancia en la transmisión de enfermedades infecciosas. En general, la infección artificial con *Wolbachia* disminuye la eficacia de la alimentación con sangre por la reducción de la frecuencia de tomas debido a un defecto en la probóscide de estos individuos.
- **La agresividad de los machos.** La competición entre machos es muy re-

levante en la competencia intrasexual de la reproducción de los insectos, ya que influye en su *fitness* reproductivo. Se ha observado que *Wolbachia* en *D. melanogaster* disminuye los comportamientos agresivos en machos previos al apareamiento, un efecto vinculado a la expresión de neurotransmisores asociados con la agresividad de los machos en insectos.

- **La actividad locomotora.** Ciertos estudios en *Drosophila nigrosparsa*, señalan que *Wolbachia* modifica la actividad locomotora de sus hospedadores ante señales olfativas o térmicas.
- **El comportamiento en el apareamiento.** En *D. melanogaster* y *D. simulans* la tasa de apareamiento es significativamente mayor en individuos infectados con respecto a los no infectados. Una mayor tasa de apareamiento puede tener implicaciones en la proliferación de *Wolbachia* en la población o, según ciertos estudios, suponer una adaptación de los machos infectados para aumentar su éxito reproductivo al disminuir la incompatibilidad citoplasmática (es decir, con objeto de transmitir sus propios genes). Aunque su efecto se haya detectado mayoritariamente en el comportamiento de los machos, *Wolbachia* también ha demostrado influir en la preferencia de apareamiento

de las hembras en avispas parasitoides.

- **La capacidad de aprendizaje y memoria.** En algunas especies, la infección altera significativamente el aprendizaje y la memoria, lo que puede condicionar su supervivencia. Por ejemplo, la retención de recuerdos en avispas parasitoides, que disminuye en algunos casos con la infección de *Wolbachia*, puede vincularse con que una menor memoria aumente la dispersión de los organismos infectados a nuevos ambientes, al olvidar la información sobre entornos anteriores.
- **La termorregulación.** Los simbioses bacterianos que se encuentran en artrópodos tienen la capacidad de alterar la tolerancia térmica de sus hospedadores. *Wolbachia* puede influir en la termorregulación y fisiología de los insectos, como se ha observado en varias especies de *Drosophila* y sus hábitos de preferencia térmica que varían según la cepa del endosimbionte. Por otra parte, *Wolbachia* es una bacteria termosensible, hasta el punto de que en diversos estudios se ha utilizado el choque térmico para suprimir su infección. Por tanto, la temperatura ambiental interviene en la densidad bacteriana y, además, su variación a lo largo del ciclo vital del hospedador afecta a la proporción de individuos infectados en la población.

La información disponible sobre los efectos que provoca *Wolbachia* en el comportamiento de sus hospedadores es bastante limitada, ya que se ha centrado en el estudio de unas pocas especies de insectos, fundamentalmente dípteros del género *Drosophila*. Esto reviste mayor relevancia si consideramos la importancia que puede tener este endosimbionte cuando infecta a vectores de enfermedades, o afectan a artrópodos plaga.

Efecto de *Wolbachia* sobre la expresión génica y el epigenoma.

Es evidente que *Wolbachia* modifica la expresión de genes implicados en rutas fisiológicas concretas de sus hospedadores. Además del estudio de la actividad transcripcional de genes específicos, investigaciones recientes han realizado análisis comparativos de transcriptomas completos en diferentes especies de insectos, lo que ha permitido identificar de manera global genes con expresión diferencial entre individuos infectados y no infectados. Así, esta aproximación “ómica” ahonda en los efectos que la bacteria tiene sobre la reproducción, el metabolismo o la inmunidad, y ha determinado que influye en otros procesos biológicos como la proteólisis, la degradación lisosomal, ciertas funciones musculares, la señalización de feromonas o la percepción visual a través de la alteración de la actividad transcripcional en sus hospedadores (Baião et al., 2019).

La presencia de *Wolbachia* también se ha relacionado con cambios en el epigenoma del hospedador mediante modificaciones sobre el ADN y las histonas que lo acompañan, condicionando su estructura y la expresión génica. Sin embargo, la información disponible es limitada y se ha centrado principalmente en investigar cómo afecta *Wolbachia* a la metilación global del ADN, una modificación epigenética fundamental en los artrópodos que también interviene en la respuesta inmune frente a infecciones bacterianas. En algunas especies de insectos se ha observado un aumento en la metilación en respuesta a la infección, mientras que en otros casos se produce lo contrario. Esta modificación, por otra parte, se ha relacionado con la incompatibilidad citoplasmática que induce *Wolbachia* (LePage et al., 2014). Aun con el uso de estos análisis moleculares, se desconoce el mecanismo preciso responsable tanto de la alteración de la expresión génica, como de la modificación del epigenoma.

***Wolbachia*, VECTOR PARA EL CONTROL BIOLÓGICO DE PLAGAS Y ENFERMEDADES**

La influencia de *Wolbachia* sobre distintos procesos fisiológicos de sus hospedadores, especialmente la reproducción,

junto con su amplia distribución en los artrópodos, han despertado el interés en su investigación para el control de enfermedades humanas y del ganado, así como de plagas agrícolas.

Con respecto a su aplicación en el ámbito sanitario, la Organización Mundial de la Salud recomienda su uso para controlar enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos, como la malaria y especialmente aquellas de origen viral como el dengue y el Zika. Diferentes cepas de *Wolbachia* se utilizan para infectar artificialmente a mosquitos vectores de infecciones, como *Aedes aegypti* a través de organizaciones como el *World Mosquito Program*. En estos nuevos hospedadores, entre otros efectos, *Wolbachia* reduce la replicación de los virus y disminuye su frecuencia de ingesta de la sangre, limitando la capacidad de transmisión de estos patógenos. Así se controlan las poblaciones naturales de mosquitos, lo cual parece ser bastante efectivo en la reducción de la transmisión de enfermedades infecciosas (Dutra et al., 2016). Además, y aunque no se trate de artrópodos, cabe mencionar que las enfermedades causadas por nematodos, entre ellas las filariasis, se están tratando con fármacos que tienen como objetivo a *Wolbachia*, ya que esta bacteria es un mutualista obligado en muchos de estos parásitos.

En cuanto a su utilización como pesticida natural, aún se necesitan estudios para establecer unas estrategias que permitan proteger a los cultivos agrícolas frente a plagas ocasionadas por insectos susceptibles a esta bacteria. En este sentido, hay algunos resultados que apuntan a una reducción de la transmisión del virus del achaparramiento irregular en los cultivos de arroz tras emplear métodos con *Wolbachia* (Gong et al., 2023).

En definitiva, los efectos que causa *Wolbachia* en los artrópodos se están aplicando en el ámbito sanitario y agrícola para controlar diferentes infecciones de patógenos que se transmiten a través de vectores como los mosquitos, como es el caso, con éxito, de poblaciones en EEUU, Singapur, Tailandia, México o Australia. La infección con *Wolbachia* en estos animales se realiza de forma artificial, ya que los vectores no suelen presentar este endosimbionte en el medio natural. Por tanto, seguir investigando acerca de la relación *sensu amplio* que mantiene *Wolbachia* con sus hospedadores también tiene interés aplicado potencial.

CONCLUSIONES

- *Wolbachia* es un endosimbionte ampliamente distribuido en los artrópodos que establece mayoritariamente asociaciones de parasitismo reproductivo, así como ocasionalmente de mutualismo facultativo y obligado.
- Los efectos de *Wolbachia* sobre sus hospedadores afectan a diferentes procesos fisiológicos, especialmente a la reproducción, pero también al metabolismo, al sistema inmune y al comportamiento. Todo ello, se asocia con las alteraciones que provoca en la expresión génica, pero también sobre el epigenoma de sus hospedadores.
- La influencia de *Wolbachia* es variable entre las diferentes especies debido a la carga del endosimbionte y la naturaleza de la relación que mantengan.
- La coevolución de *Wolbachia* con los artrópodos es fascinante, manifestando una estrecha y compleja relación endosimbiótica. Seguir investigando en ello supondrá la obtención de resultados clave tanto en la biología evolutiva, debido a su papel en la especiación, como, potencialmente en el ámbito sanitario y agrícola.

AGRADECIMIENTOS.

Nuestro grupo está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad español (MINECO), a través del proyecto I+D+i PID2019-104952GB-I00. Patricia Jiménez-Florido disfruta el contrato de Formación del Profesorado Universitario (FPU) 22/02220 del Ministerio español de Ciencia, Innovación y Universidades.

BIBLIOGRAFÍA.

- Baião, G.C., Schneider, D.I., Miller, W.J., et al. 2019. The effect of *Wolbachia* on gene expression in *Drosophila paulistorum* and its implications for symbiont-induced host speciation. *BMC Genomics*, 20(1): 465.
- Bi, J. y Wang, Y.F. 2020. The effect of the endosymbiont *Wolbachia* on the behavior of insect hosts. *Insect Science*, 27(5): 846-858.
- Bordenstein, S.R. y Bordenstein, S.R. 2016. Eukaryotic association module in phage WO genomes from *Wolbachia*. *Nature Communications*, 7(1): 13155.
- Funkhouser-Jones, L.J., Sehnert, S.R., Martínez-Rodríguez, P., et al. 2015. *Wolbachia* co-infection in a hybrid zone: discovery of horizontal gene transfers from two *Wolbachia* supergroups into an animal genome. *PeerJ*, 3: e1479
- Gong, J.T., Li, T.P., Wang, M.K., et al. 2023. *Wolbachia*-based strategies for control of agricultural pests. *Current Opinion in Insect Science*, 57: 101039.
- Kaur, R., Shropshire, J.D., Cross, K.L., et al. 2021. Living in the endosymbiotic world of *Wolbachia*: A centennial review. *Cell Host Microbe*, 29(6): 879-893.
- LePage, D.P., Jernigan, K.K. y Bordenstein, S.R. 2014. The relative importance of DNA methylation and *Dnmt2*-mediated epigenetic regulation on *Wolbachia* densities and cytoplasmic incompatibility. *PeerJ*, 2: e678.
- López-Madrigal, S. y Duarte, E.H. 2019. Titer regulation in arthropod *Wolbachia* symbioses. *FEMS Microbiology Letters*, 366(23): fnz232.
- Nikoh, N., Hosokawa, T., Moriyama, M., et al. 2014. Evolutionary origin of insect-*Wolbachia* nutritional mutualism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 111(28): 10257-10262.
- Sanaei, E., Charlat, S. y Engelstädter, J. 2021. *Wolbachia* host shifts: routes, mechanisms, constraints and evolutionary consequences. *Biological Reviews*, 96(2): 433-453. doi: 10.1111/brv.12663

- Serbus, L.R., Casper-Lindley, C., Landmann, F., et al. 2008. The genetics and cell biology of *Wolbachia*-host interactions. *Annual Review of Genetics*, 42: 683-707.
- Sucháčková Bartoňová, A., Konvička, M., Marešová, J., et al. 2021. *Wolbachia* affects mitochondrial population structure in two systems of closely related Palaearctic blue butterflies. *Scientific Reports*, 11(1): 3019.
- Werren, J.H., Baldo, L. y Clark, M.E. 2008. *Wolbachia*: master manipulators of invertebrate biology. *Nature Reviews Microbiology*, 6(10): 741-751.
- Zabal-Aguirre, M., Arroyo, F., García-Hurtado, J., et al. 2014. *Wolbachia* effects in natural populations of *Chorthippus parallelus* from the Pyrenean hybrid zone. *Journal of Evolutionary Biology*, 27(6): 1136-1148.
- Zug, R. y Hammerstein, P. 2015. Bad guys turned nice? A critical assessment of *Wolbachia* mutualisms in arthropod hosts. *Biological Reviews*, 90(1): 89-111