

DOI 10.47633/oriolus1.1-9

CINDY D. GONZÁLEZ CUELLAR, JOSÉ ALFONSO FLORES LEAL, MARIANA L. JIMÉNEZ MARTÍNEZ, MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ AHUJA, IRAM PABLO RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, GERARDO J. TRUJILLO RODRÍGUEZ\*.

Laboratorio de Fisiología Molecular y Estructural, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León. Pedro de Alba, Ciudad Universitaria, 66455 C.P., San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

# Micro ARN y su rol en la resistencia a insecticidas

en el mosquito transmisor  
del dengue y otros virus,  
*Aedes aegypti*.



Micro ARN: pequeños reguladores con gran impacto



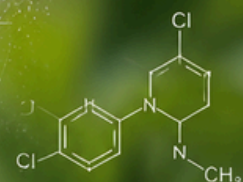
Claves en la adaptación del mosquito a insecticidas



Implicaciones para el control vectorial y la salud pública



Ciencia molecular para enfrentar enfermedades emergentes



## Resumen

El mosquito *Aedes aegypti*, principal transmisor del virus del dengue en América, ha desarrollado múltiples mecanismos de resistencia a insecticidas, lo que dificulta su control. Este manuscrito explora el papel de los microARN (miARN), pequeñas moléculas de ARN que regulan la expresión génica, en la generación de dicha resistencia.



## Introducción

Los micro RNA (miRNA) son moléculas de ácido ribonucleico pequeñas (de 18 a 30 nucleótidos) que tienen diversas funciones en los organismos, se infiere que estas moléculas son el origen de la regulación de todos los sistemas controlados por genes (Vázquez-Ortiz et al., 2006).

La resistencia a los insecticidas es un problema a nivel mundial que afecta al humano de manera directa (insectos de importancia médica) y de manera indirecta (insectos plaga de importancia agrícola), por lo tanto, en este escrito nos enfocaremos en un insecto del primer grupo. Los insectos de importancia médica, conocidos como insectos vectores, transmiten patógenos causantes de enfermedades que afectan al ser humano, dentro de los insectos de importancia médica se encuentran los mosquitos, los cuales pertenecen al orden Diptera y son los animales involucrados en el mayor número de muertes humanas, con un número aproximado de 700 mil muertes registradas a nivel global por año (OMS, 2025; WHO, 2024).

El mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector del virus del dengue, en América dicho mosquito porta los tres tipos de resistencia a insecticidas, el metabolismo elevado (enzimas detoxificantes), mutaciones en el sitio blanco (mutaciones resistencia al derribo) y repelencia a insecticidas (Hernandez & Pietrantonio, 2025).

Estudios mencionan que la actividad de los micro ARNs está relacionada en distintos procesos del mosquito *Ae. aegypti* como en la metamorfosis, el desarrollo de las alas, la digestión sanguínea, la producción de huevos, diferenciación sexual, entre otros (Rodríguez-Sánchez et al., 2021).

Esto nos permite pensar que la resistencia a insecticidas podría estar regulada por la misma actividad de ARN, lo que indica que podrían ser objetivos adecuados en el desarrollo de nuevas estrategias de control de insectos, por lo que es necesario explorar la expresión de dichas moléculas ante la exposición a los insecticidas. En este escrito se presentan los resultados obtenidos de distintos trabajos utilizando la secuenciación masiva de los miARN de *Ae. aegypti* frente a la exposición a insecticidas.

## Metodología

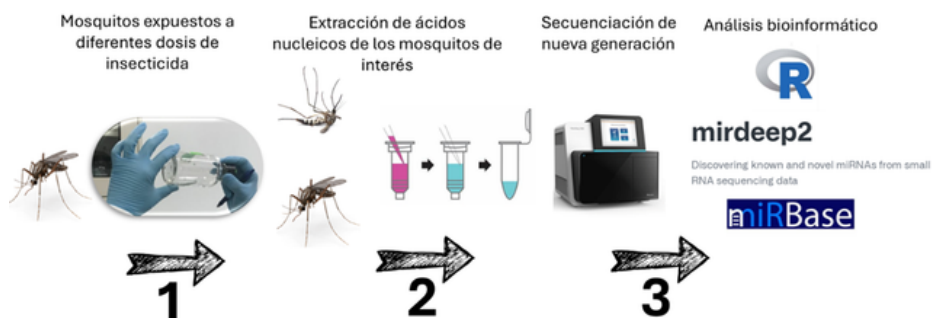
Existen diversas formas de observar la expresión de un micro ARN, la secuenciación masiva de nueva generación es la más utilizada hoy en día, si combinas esta prueba con las diferentes pruebas para evaluar la susceptibilidad en mosquitos, se puede obtener la lectura de diferentes enfoques.

Un claro ejemplo de esto sería realizar la prueba de susceptibilidad en botella de la CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) con diferentes concentraciones de insecticida "CL<sub>50</sub>, CL<sub>90</sub>, DD" (Concentración letal media, concentración letal 90, dosis diagnóstica) (CDC, 2026); posteriormente seleccionar los individuos de interés "mosquitos sobrevivientes, mosquitos muertos, mosquitos derribados, etc" para después extraerles el ARN total, esto se puede llevar a cabo con algún kit de extracción o por métodos clásicos como extracción con Trizol®.

Por último, ese ARN debe ser secuenciado para determinar cuáles fueron los micro ARN que más se expresaron en las condiciones a las que se sometieron,

esto con la finalidad de poder correlacionar la expresión con la situación expuesta (Rodríguez-Sánchez et al., 2021). En este punto los experimentos terminan y se prosigue con los análisis de ARN, esto se lleva a cabo por diversas empresas especializadas en el

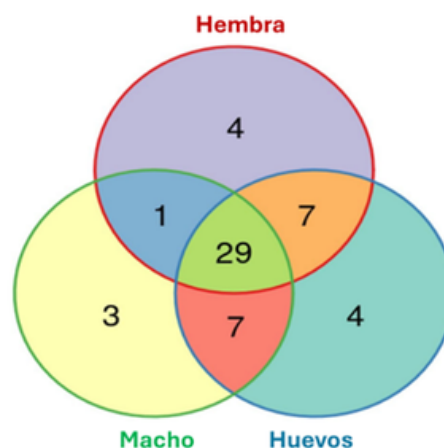
servicio de secuenciación de ácidos nucleicos, dichas empresas proveen de información detallada a partir de la secuenciación, la cual es analizada por bioinformática con distintas herramientas como miRdeep2 y miRBase, R (Figura 1).



**Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología,** donde se aprecian los tres pasos para obtener las lecturas de los micro ARN, comenzando con la exposición a insecticidas con la prueba de susceptibilidad que se desee o sea de mayor conveniencia. El bioensayo en botella establecido por la CDC (1), posterior a la exposición se lleva a cabo la extracción de ácidos nucleicos de los insectos de interés, ya sean estos los mosquitos sobrevivientes o los mosquitos muertos (2), y por último se lleva a cabo la secuenciación de la fracción pequeña del ARN para posteriormente ser analizados con las herramientas bioinformáticas (3).

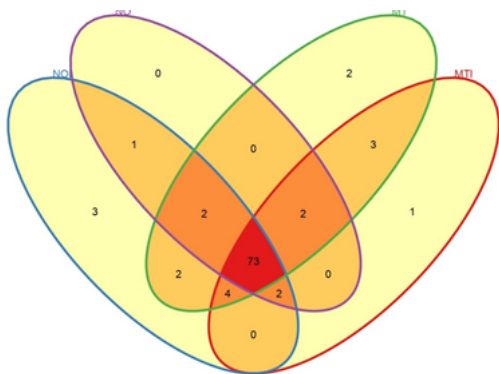
## Resultados

Los resultados obtenidos a partir de estos estudios varían dependiendo de los enfoques planteados por los autores, según su objetivo de estudio. Sin embargo, la información es igual de valiosa en cada uno de los trabajos publicados, por ejemplo, si observamos los resultados obtenidos por Rodríguez-Sánchez et al. (2021) en la **Figura 2**. Podemos apreciar las interacciones que existen en tres enfoques del ciclo de vida de *Ae. aegypti*, aunque estos enfoques no tienen relación con la exposición a insecticida es necesario entender el tipo de resultados que se obtienen. Por lo que, explicaremos a detalle el diagrama de Venn, donde podemos observar que existen 29 micro ARN que se encuentran en todos los enfoques (hembras, machos y huevos), cuatro micro ARN exclusivos de hembra, tres micro ARN exclusivos de macho y cuatro micro ARN exclusivos de huevos. Esto nos indica que esas moléculas exclusivas de cada enfoque están regulando dichos enfoques, esto es importante de entender ya que al exponer a los diferentes insecticidas se espera divisar diferentes lecturas de micro ARN.



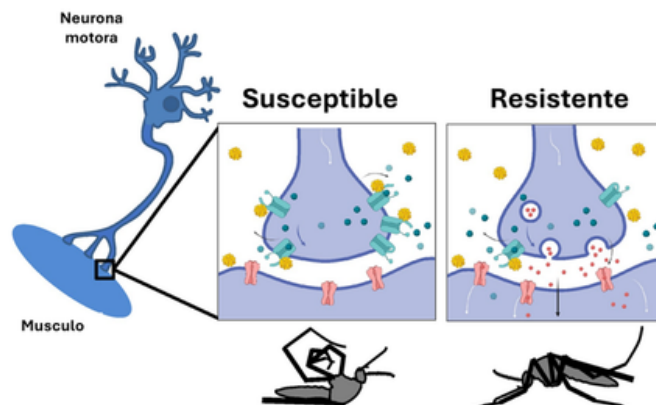
**Figura 2. Diagrama de Venn,** el diagrama obtenido y modificado a partir del trabajo publicado por Rodríguez-Sánchez et al. (2021) nos muestra el número de micro ARN en cada uno de los enfoques y sus interacciones entre enfoques, hembra de color morado con cuatro micro ARN exclusivos, un miARN compartido entre hembra-macho, siete miARN compartido entre hembra-huevo, en color amarillo tres miARN exclusivos de macho, siete miARN exclusivos de macho-huevo, en color azul cuatro miARN exclusivos de huevo y en el centro de color verde 29 miARN que se encuentran en todos los enfoques.

Por otro lado, en la **Figura 3** podemos observar otro diagrama de Venn publicado en el trabajo de Trujillo-Rodríguez et al. (2025), donde podemos observar micro ARN con distintos enfoques relacionados a la exposición a insecticidas. La imagen contiene cuatro enfoques, los primeros dos (lado izquierdo) corresponden a mosquitos de laboratorio los cuales están libres de patógenos y de cualquier tipo de resistencia, es lo que llamamos una cepa control, la cual es llamada Nueva Orleans (NO), Esa cepa se mantuvo en estado basal y se le aplicó insecticida (NOI), y del lado derecho se encuentra una cepa silvestre proveniente de una localidad de Veracruz, México llamada Martínez de la Torre (MT) la cual presenta resistencia a algunos insecticidas. De la misma manera que a la cepa control NO se le aplicó insecticida a la cepa silvestre (MTI).



**Figura 3. El diagrama de Venn modificado de la publicación de Trujillo-Rodríguez et al. (2025).** Muestra la interacción entre dos cepas de mosquitos, NO y MT en estado basal y posterior a la exposición a insecticidas, se puede observar en la imagen micro ARN exclusivos de los enfoques, lo que significa que posiblemente esas moléculas estén regulando algún mecanismo biológico en ese momento.

Por otra parte, podemos observar en la **Figura 4**, el desenlace de la regulación mediada por miARN, ya que al generar dicha regulación se genera cambios morfológicos en zonas de importancia para en el uso de los insecticidas, la modificación de proteínas que funcionan como receptoras es uno de los caminos que otorgan la resistencia a insecticidas y esta mediada por la regulación de miARN (Kubik et al., 2021).



**Figura 4. Esquema de célula nerviosa.** La figura muestra la interacción de los neuro receptores y transmisores en el mosquito, en la parte izquierda se puede observar la interacción “normal” entre los neuro receptores (proteínas celestes) y el insecticida (partículas amarillas), ocasionando un desequilibrio en los gradientes de concentración iónicos causando el derribo o la muerte en el mosquito.

Por otro lado, en la parte derecha se puede observar como un mosquito resistente regulado por los miARN presenta menor número neuro receptores por ende el insecticida no actúa de manera “normal” manteniendo el equilibrio iónico y evitando el derribo o la muerte del mosquito (imagen modificada y basada en el trabajo publicado de Kubik et al., 2021).

## Discusión

Existen distintos reportes de la actividad de los miARN como moléculas reguladoras de genes, la mayoría de ellos están relacionados con insectos de importancia agrícola. Sin embargo, el interés de estas moléculas se está inclinando hacia los insectos de importancia médica. Ya que, al fungir un papel vital en las actividades fisiológicas, son capaces de participar en la interacción huésped-patógeno, modulando respuestas inmunitarias. Por lo tanto, mediante el conocimiento de sus patrones de expresión, otorgar un mejor entendimiento de mecanismos de resistencia, haciendo de su estudio de suma importancia para generar información veraz y certera en este tópico (Abbas et al. 2023).

Retomando los resultados publicados por Rodríguez-Sánchez et al., (2021), la descripción de la exclusividad de cada miARN con respecto a su enfoque es de gran importancia para el día del mañana poder correlacionar la regulación génica con distintas situaciones dando las herramientas necesarias para modificar mecanismos biológicos a nuestra conveniencia. Así como la información generada por Trujillo-Rodríguez et al. (2025), donde se muestran la presencia de micro ARN exclusivamente en mosquitos expuestos al insecticida.

Existen trabajos donde se explica como la regulación por miARN modifica la resistencia a insecticidas (Zhu et al., 2021), los autores mencionan que la regulación génica mediada por el miR-8525-5p promueve la resistencia al insecticida en *Plutella xylostella*, un insecto de importancia agrícola; esta molécula no se ha reportado en *Ae. aegypti* aún, sin embargo, no se descarta la aparición de dicha molécula en el mosquito. Asimismo pudieran existir otros miARN que realicen la misma regulación generando resistencia en el mosquito.

En el trabajo realizado por Kubik et al. (2021) se explica como la participación del miR-33 modula la resistencia a insecticidas, generando cambios morfológicos en los neuro receptores en *Ae. aegypti*, conocer y entender esta información es de vital importancia ya que podemos alterar la regulación generada por ese miARN, regresándole la susceptibilidad a los insecticidas al mosquito.

Aunque existen diversos estudios que describen y caracterizan el papel de algunos miARN en la fisiología de insectos, actualmente persisten limitaciones para identificar con precisión las funciones específicas de cada uno. Esto se debe, en gran medida, a la complejidad de la regulación génica mediada por los miARN, cuya expresión puede variar en función del estadio de desarrollo del insecto, el tipo de tejido y las condiciones ambientales. Asimismo, las herramientas bioinformáticas disponibles aún presentan limitaciones en la predicción de genes blanco, lo que incrementa la probabilidad de obtener resultados imprecisos (Lai et al., 2023; Lucas et al., 2015; Pinzón et al., 2017).

No obstante, estas dificultades, lejos de representar únicamente una barrera, constituyen una oportunidad para el desarrollo de nuevas estrategias metodológicas que permitan mejorar la identificación y caracterización funcional de los miARN.

## Conclusión

Conocer el perfil de micro ARN es de vital importancia en el control integrado de vectores; hoy en día, las enfermedades transmitidas por vectores van en aumento y se deben establecer nuevas estrategias de control para apoyar a las ya existentes y generar un nuevo y mejorado control integrado de vectores.

## Referencias

- Abbas, M. N., Kausar, S., Asma, B., Ran, W., Li, J., Lin, Z., Li, T., & Cui, H. (2023). MicroRNAs reshape the immunity of insects in response to bacterial infection. *Frontiers in Immunology*, 14, 1176966. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1176966>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Global manual for evaluating insecticide resistance using the CDC bottle bioassay. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases.
- Hernandez, J. R., & Pietrantonio, P. V. (2025). Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti*: Genetic mechanisms worldwide, and recommendations for effective vector control. *Parasites & Vectors*, 18(1), 409.
- Kubik, T. D., Snell, T. K., Saavedra-Rodriguez, K., Wilusz, J., Anderson, J. R., Lozano-Fuentes, S., Black, W. C., IV, & Campbell, C. L. (2021). *Aedes aegypti* miRNA-33 modulates permethrin-induced toxicity by regulating VGSC transcripts. *Scientific Reports*, 11(1), 7301. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86665-6>
- Lai, E. C., et al. (2023). microRNAs in action: Biogenesis, function and regulation. *Nature Reviews Genetics*, 24, 816–833.
- Lucas, K. J., et al. (2015). MicroRNA expression profiles in *Aedes aegypti*. *BMC Genomics*, 16, 512.

- Pinzón, N., et al. (2017). MicroRNA target prediction programs predict many false positives. *Genome Research*, 27(2), 234–245.
- Rodríguez-Sánchez, I. P., Saldaña-Torres, D. R., Villanueva-Segura, O. K., Garza-Rodríguez, M. L., Gómez-Govea, M. A., Liang, G., Ramírez-Ahuja, M. L., Martínez-Fierro, M. L., Delgado-Enciso, I., Martínez-de-Villarreal, L. E., Zhou, Y., Flores-Suárez, A. E., Chen, X., Reséndez-Pérez, D., Zhang, C. Y., & Ponce-García, G. (2021). miRNAs of *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) conserved in six orders of the class Insecta. *Scientific Reports*, 11(1), 10706. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90095-9>
- Santamaría, E., Munstermann, L. E., & Ferro, C. (2003). Aproximación al método CDC para determinar susceptibilidad a insecticidas en vectores de leishmaniasis. *Biomédica*, 23(1), 115–121.
- Sparks, T. C., & Nauen, R. (2015). IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, 122–128.
- Trujillo-Rodríguez, G., Jiménez-Martínez, M. L., Flores-Contreras, E., González González, E., Ramírez-Ahuja, M. D. L., Garza-Veloz, I., et al. (2025). miRNA expression response of *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) to imidacloprid exposure. *Insects*, 16(5), 460.
- Vázquez-Ortiz Guelaguetza, P., Piña Sánchez, P., & Mauricio Salcedo. (2006). Grandes alcances de los RNAs pequeños: RNA de interferencia y microRNA. *Revista de Investigación Clínica*, 58(4).
- World Health Organization. (2024, September 26). Vector-borne diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
- Zhu, B., Li, L., Wei, R., Liang, P., & Gao, X. (2021). Regulation of GSTu1-mediated insecticide resistance in *Plutella xylostella* by miRNA and lncRNA. *PLoS Genetics*, 17(10), e1009888. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009888>