



Factores de relevancia en la dinámica de transmisión de malaria aviar: patrones de alimentación de los mosquitos y capacidad de desarrollo de *Plasmodium* spp.

R. Gutiérrez-López^{1,*}, J. Martínez-de la Puente^{2,3}

(1) CIBIO/InBIO, Centro de Investigação em Biodiversidade e Recursos Genéticos da Universidade do Porto, R. Padre Armando Quintas 7, 4485-661 Vairão, Portugal

(2) Estación Biológica Doñana (EBD-CSIC). Departamento de Humedales. Av. Americo Vespucio 26, 41092 Sevilla, España

(3) Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.

* Autor de correspondencia: R. Gutiérrez-López [rgutierrez@cibio.up.pt]

> Recibido el 30 de marzo de 2020 - Aceptado el 25 de mayo de 2020

Gutiérrez-López, R. Martínez-de la Puente, J. 2020. Factores de relevancia en la dinámica de transmisión de malaria aviar: patrones de alimentación de los mosquitos y capacidad de desarrollo de *Plasmodium* spp. *Ecosistemas* 29(2):1964. <https://doi.org/10.7818/ECOS.1964>

La dinámica de transmisión de los parásitos de la malaria aviar depende de las interacciones entre parásitos y vectores, que están influenciadas por las condiciones ambientales en las que se desarrollan. Ello hace esencial estudiar los factores que determinan las interacciones entre los mosquitos con las aves y los parásitos que les infectan en ecosistemas naturales para comprender la ecología y la evolución de la transmisión de estas enfermedades. Dos procesos determinantes en el éxito de transmisión de estos parásitos son, i) las tasas de contacto entre mosquitos y aves infectadas o susceptibles de infección y ii) la capacidad de desarrollo del parásito en el interior del mosquito pudiendo ser transmitido. Aunque el papel del comportamiento de alimentación de los mosquitos en la dinámica de transmisión de *Plasmodium* aviar y la capacidad de desarrollo de los parásitos de *Plasmodium* aviar en diferentes especies de mosquitos han sido previamente estudiado, pocos trabajos han estudiado conjuntamente estos dos procesos en condiciones naturales. Aquí se expone como diferencias en las tasas de alimentación de los mosquitos y la capacidad de desarrollo de *Plasmodium* aviar van a determinar la dinámica de transmisión de la malaria aviar en ecosistemas naturales, así como se proporcionan futuras líneas de investigación que permitirían estudiar la dinámica de transmisión de *Plasmodium* aviar. La inclusión de los vectores en el estudio de la ecología del parasitismo, permitirá un mejor conocimiento de las complejas interacciones entre hospedador vertebrado, mosquito y parásito en condiciones naturales.

Palabras clave: aves; genómica; malaria; patógenos; Virus del Nilo

Gutiérrez-López, R. Martínez-de la Puente, J. 2020. Relevant factors in the transmission dynamics of avian malaria: mosquito feeding patterns and *Plasmodium* spp. development capacity. *Ecosistemas* 29(2):1964. <https://doi.org/10.7818/ECOS.1964>

The transmission dynamics of malaria parasites depends on the parasites and vectors interactions, which are influenced by the environmental conditions where are developed. Therefore, in order to understand the ecology and evolution of the transmission of these diseases, it is essential to study the factors that determine the interactions between mosquitoes, birds and parasites that infect them in natural ecosystems. There are two processes determining parasite transmission success, i) the contact rates between mosquitoes and infected or susceptible birds, and ii) the capacity of development of the parasite inside the mosquito (vector competence). Different studies have evidenced the role of the mosquitoes feeding behaviour on the transmission dynamics of avian *Plasmodium*. Likewise, the development capabilities of avian *Plasmodium* parasites within species of mosquitoes have been studied. However, both processes together in natural conditions have been scarcely studied. Here, it is exposed how differences in feeding rates of mosquitoes and in the development capacity of avian *Plasmodium* determine the transmission dynamics of avian malaria in natural ecosystems. In addition, future research lines are also exposed, in order to improve the knowledge on the transmission dynamics of avian *Plasmodium*. The consideration of vectors in the studies on the ecology of parasitism will allow a better understanding of the complex interactions between vertebrate host, mosquito and parasite in natural conditions.

Key words: birds; genomic; malaria; pathogens; West Nile Virus

Introducción

Los parásitos de la malaria aviar (phylum: Apicomplexa) son parásitos sanguíneos que infectan a las aves y son transmitidos por insectos vectores (Valkiūnas 2005). Los mosquitos, especialmente los del género *Culex*, son los principales vectores de los parásitos de la malaria aviar del género *Plasmodium*, aunque otros géneros como *Anopheles*, *Aedes* y *Lutzia* también pueden estar involucra-

dos en su transmisión (Santiago-Alarcón et al. 2012). El ciclo de vida de *Plasmodium* aviar se divide en dos fases, una asexual, que tiene lugar dentro del ave, seguida de una fase de reproducción sexual que tiene lugar dentro del mosquito vector (Valkiūnas 2005). El desarrollo del parásito en los vectores generalmente dura de 8 a 22 días tras la alimentación (Valkiūnas 2005), aunque variará en función de otros factores tales como la temperatura (Murdock et al. 2013) y la condición nutricional del mosquito (Koella et al. 2002).

El ciclo de vida de los *Plasmodium* parásitos presenta importantes similitudes con otros grupos de parásitos emparentados, como son los parásitos aviarios de los géneros *Haemoproteus* y *Leucocytozoon*. No obstante, los grupos de insectos involucrados en la transmisión de cada uno de estos géneros de parásitos difiere, con los parásitos del género *Haemoproteus* siendo transmitidos por jejenes del género *Culicoides* y moscas planas, mientras que los parásitos del género *Leucocytozoon* son transmitidos por moscas negras (Valkiūnas 2005; Santiago-Alarcón et al. 2012). En esta revisión, se centrará mayoritariamente en la interacción entre los *Plasmodium* aviarios y sus vectores, debido a que es el grupo más ampliamente estudiado.

Dada la importancia de los insectos vectores en el desarrollo y éxito de transmisión de los parásitos de la malaria aviar; la dinámica de transmisión de estos parásitos va a depender en gran medida de las interacciones que se den entre parásitos, vectores y hospedadores, las cuales, a su vez, pueden verse influenciadas por las condiciones ambientales en las que se desarrollan (Gutiérrez-López 2018). Por ello, es esencial estudiar aquellos factores que determinan estas interacciones en ecosistemas naturales con el fin de comprender la ecología y la evolución de la transmisión de estas enfermedades transmitidas por vectores.

Conocimiento actual

Históricamente, los parásitos de la malaria aviar han sido considerados un excelente sistema modelo para investigar la biología y la transmisión de parásitos del género *Plasmodium*, así como los factores ecológicos, evolutivos y epidemiológicos que afectan al éxito de transmisión de los parásitos sanguíneos por mosquitos (Fig. 1; Ross 1911; Marzal 2012). En este sentido, entre otros factores, existen dos procesos determinantes del éxito de transmisión de estos parásitos: i) las tasas de contacto entre mosquitos y hospedadores vertebrados infectados o susceptibles a la infección y ii) la capacidad de desarrollo del patógeno en el interior del mosquito. Varios autores han estudiado el comportamiento de alimentación de diferentes especies de mosquitos, evidenciando el papel que puede tener este comportamiento para el estudio de la dinámica de transmisión de parásitos, incluidos los *Plasmodium* aviarios (Takken y Verhulst 2013; Cornet et al. 2013; Yan et al. 2018a, 2018b; Gutiérrez-López et al. 2019a).

Igualmente, numerosos trabajos han identificado las capacidades de desarrollo de los parásitos de *Plasmodium* aviar en distintas especies de mosquitos (Ferraguti et al. 2013a; Palinauskas et al. 2016; Gutiérrez-López et al. 2020). Sin embargo, el número de trabajos que han estudiado conjuntamente el comportamiento de alimentación de los mosquitos y el desarrollo de parásitos de *Plasmodium* aviar en estos insectos en condiciones naturales es aun escaso (Martínez-de la Puente et al. 2016). Aquí se expone cómo diferencias en las tasas de alimentación de los mosquitos y la capacidad de desarrollo de *Plasmodium* aviar van a determinar la dinámica de transmisión de la malaria aviar en ecosistemas naturales, y se proporcionan futuras líneas de investigación que permitirían estudiar la dinámica de transmisión de *Plasmodium* aviar.

El comportamiento de alimentación de los mosquitos

El comportamiento de alimentación de los mosquitos es un proceso complejo que engloba varias etapas y que van a afectar y determinar la tasa de contacto ente el mosquito vector y los hospedadores, en este caso las aves infectadas y susceptibles a la infección. Estas interacciones dependen de factores asociados tanto al hospedador vertebrado como al mosquito (Takken y Verhulst 2013). En condiciones naturales, los mosquitos muestran diferentes preferencias de alimentación en cuanto a sus hospedadores. Mientras que algunas especies se alimentan principalmente de mamíferos, otras prefieren alimentarse de aves (especies ornitofílicas), o incluso de anfibios o reptiles (Reeves et al. 2008; Martínez-de la Puente et al. 2014; 2015b). Sin embargo, otras especies muestran un comportamiento más oportunista (Molaei et al. 2007; Muñoz et al. 2012). Del mismo modo, aunque los estudios sobre otros grupos de vectores involucrados en la transmisión de parásitos aviarios son menos numerosos, recientes investigaciones han permitido identificar que tanto los *Culicoides* como las moscas negras presentan marcadas preferencias de alimentación, alimentándose principalmente de la sangre de aves o mamíferos, características que parecen asociarse a su morfología (Malmqvist et al. 2004; Martínez-de la Puente et al. 2015a). Además, los mosquitos pueden presentar apetencias para alimentarse sobre ciertas especies de hospedadores con una mayor tasa que la esperada dada su abundancia. Por ejemplo, en Europa, la pre-

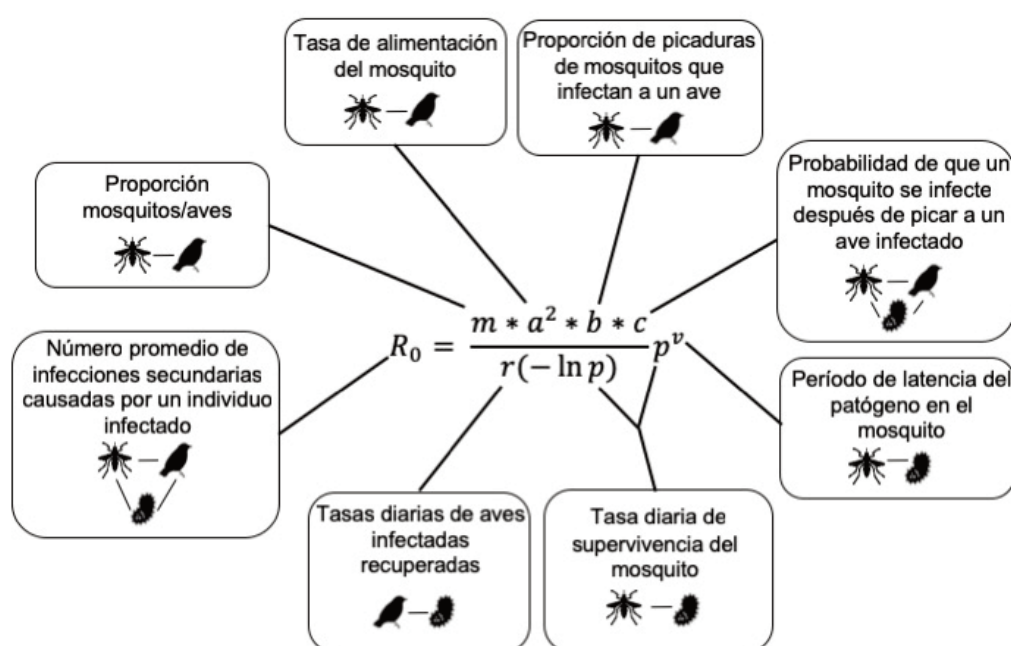


Figura 1. Representación esquemática del modelo del número de reproducción básica (R_0) basado en Ross 1911.

Figure 1. Schematic representation of the model of the basic reproduction number (R_0) according to Ross 1911.

ferencia de *Cx. pipiens* sobre los mirlos (*Turdus merula*) fue mayor que para los estorninos europeos (Rizzoli et al. 2015). No obstante, es importante señalar que estas preferencias de alimentación son dependientes de las comunidades de potenciales hospedadores en el medio, donde cambios en la disponibilidad de las diferentes especies se asocian con cambios en los patrones de alimentación de los mosquitos (Kilpatrick et al. 2006; Hoyer et al. 2017). Además, dentro de la misma especie hospedadora, algunos individuos pueden recibir una mayor tasa de picaduras de mosquitos y, como resultado, pueden desempeñar un papel como dispersadores principales (superspreader) cuando se infectan con parásitos sanguíneos transmitidos por vectores como el *Plasmodium* aviar (Liebman et al. 2014).

Diferentes factores parecen estar involucrados en la heterogeneidad de las picaduras de los mosquitos por sus hospedadores, tales como, el uso de hábitats con mayor abundancia de mosquitos, una emisión mayor de señales atrayentes o un comportamiento defensivo anti-mosquitos menos intenso o menos efectivo (Takken y Verhulst 2013). Además, los hospedadores de mayor tamaño parecen recibir más picaduras de mosquitos, probablemente debido a cantidades más elevadas de señales (por ejemplo, CO₂) liberadas por estos individuos. Varios estudios a nivel inter-específico han demostrado una relación positiva entre la masa corporal del hospedador y la tasa de alimentación en insectos hematófagos (Martínez-de la Puente et al. 2010; Schönenberger et al. 2016). Además, las características morfológicas y fisiológicas específicas del sexo de los hospedadores podrían producir también diferencias en la atracción de los insectos vectores. Esto explicaría las mayores prevalencias de parásitos sanguíneos que generalmente se encuentran en aves macho en comparación con las hembras (Calero-Riestra y García 2016). Sin embargo, pocos estudios han analizado el efecto que puede tener el sexo de las aves en la atracción de los mosquitos y los resultados que se han encontrado han sido contradictorios (Burkett-Cadena et al. 2014; Cozzarolo et al. 2019; Gutiérrez-López et al. 2019a). Según el estudio de Burkett-Cadena et al. (2014), los mosquitos se alimentaban preferiblemente de aves macho, pero esto solo fue encontrado en aquellas especies de mosquitos de carácter mamófilo, es decir, que se alimentaban preferentemente de la sangre de mamíferos. Por contra, en Gutiérrez-López et al. (2019a), encontraron que la especie *Ae. caspius*, con un patrón de alimentación sesgado hacia mamíferos, picó más intensamente (medido como el porcentaje de hembras alimentadas) a las hembras de grujilla (*Corvus monedula*). Este patrón no fue observado cuando esta especie de mosquito se expuso al gorrión común (*Passer domesticus*). Del mismo modo, no se encontraron diferencias en la atracción de mosquitos de la especie *Cx. pipiens* frente a tres especies de aves (Cozzarolo et al. 2019; Gutiérrez-López et al. 2019a). Por tanto, si bien las razones de estas diferencias encontradas entre especies de aves y mosquitos necesitan más estudios, estos resultados sugieren que los diferentes patrones de infección en las aves son probablemente mediados por otros factores como la diferencia en inmunocompetencia entre aves de diferentes sexos (p.e. Lobato et al. 2008). Finalmente, el estado de infección del hospedador por parásitos transmitidos por vectores también puede influir en los patrones de alimentación de los mosquitos, lo que podría determinar el éxito de la transmisión del patógeno (Cornet et al. 2013). Por ejemplo, se ha observado que los humanos infectados por *Plasmodium vivax* fueron más atractivos para los mosquitos vectores (Batista et al. 2014). Sin embargo, los estudios con *Plasmodium* aviar encuentran resultados contradictorios entre ellos. Mientras que Cornet et al. (2013), observa que *Cx. pipiens* se alimenta en mayor medida de aves infectadas en fase crónica que sobre individuos no infectados, otros autores encontraron el patrón opuesto (Lalubin et al. 2012) o incluso la ausencia de diferencias significativas entre las aves infectadas y no infectadas (Gutiérrez-López et al. 2019a). En este sentido, factores como la intensidad de infección (Yan et al. 2018b) o la fase de desarrollo del parásito en el ave (Cornet et al. 2013), parecen ser importantes moduladores de la preferencia de alimentación de los mosquitos.

Por lo tanto, la preferencia de alimentación de los mosquitos y, en concreto, los factores que determinan dicha preferencia de alimentación, van a determinar la ecología y evolución de las dinámicas de transmisión de parásitos de la malaria aviar. No obstante, aun se desconocen los mecanismos ligados a los hospedadores que subyacen estas diferencias en la atracción y éxito de alimentación de los mosquitos, requiriéndose futuros estudios que profundicen en comprender estos mecanismos, ya sea a nivel inter-específico (Yan et al. 2017) o intra-específico (Yan et al. 2018b; Díez-Fernández et al. 2020). Estos estudios deberían considerar igualmente factores como la composición de la comunidad de vertebrados en el medio, lo que podría determinar, en gran medida, los patrones de alimentación de los insectos vectores en el área.

Desarrollo de *Plasmodium* en el mosquito

La capacidad de desarrollo del parásito dentro del mosquito va a estar determinada por factores tanto bióticos como abióticos, incluyendo aspectos genéticos asociados tanto al mosquito como al parásito (Lefèvre et al. 2013). Aunque identificar estos factores es esencial para poder comprender la dinámica de transmisión de los parásitos sanguíneos, ésta sigue siendo una cuestión por resolver. Durante el desarrollo del ciclo sexual, los oocinetos del parásito se anclan en la pared epitelial del intestino del mosquito desarrollando los oocistos, en los cuales van a madurar las fases infectivas del parásito, los esporozoitos. Una vez estos alcancen la madurez, romperán el oocisto y, a través de la hemolinfa, se dispersarán por el cuerpo del mosquito hasta llegar a sus glándulas salivares, donde penetrarán, y se acumularán hasta su inoculación, mediante su saliva, al torrente sanguíneo de la próxima ave de la que se alimente el vector (Valkiūnas 2005). Por lo tanto, el *Plasmodium* va a tener que atravesar varias barreras celulares, incluyendo la pared del intestino y las glándulas salivares, que van a interferir en su desarrollo, suponiendo uno de los principales cuellos de botella en la población de parásitos y actuando como una fuerza selectiva para los mismos (Smith et al. 2014).

En épocas recientes, el uso de herramientas moleculares ha permitido identificar el papel de los mosquitos como transmisores de parásitos de la malaria aviar en condiciones naturales (Njabo et al. 2011; Ferraguti et al. 2013a). Además, estas metodologías se han aplicado al estudio de grupos de insectos vectores de otros hemisferios aviares, tales como los *Culicoides* (Martínez-de la Puente et al. 2011; Ferraguti et al. 2013b; Veiga et al. 2018), las moscas negras (Hellgren et al. 2008) o las moscas planas (Gangoso et al. 2019). Aunque estos estudios proporcionan una valiosa información sobre las interacciones entre parásitos y potenciales vectores, no son suficientes para una correcta identificación de las especies de vectores competentes para los parásitos de la malaria aviar. Esto es debido a que, por ejemplo, la amplificación de material genético de los parásitos puede provenir de formas no infectantes de los mismos (p.e. estadios abortivos de desarrollo de los parásitos en los mosquitos) (Valkiūnas 2011). Por tanto, se hace necesario el desarrollo de metodologías que permitan identificar la presencia de esporozoitos en la saliva de los insectos para valorar con eficacia la competencia o no para el desarrollo de los parásitos. En este sentido, estudios recientes han permitido identificar con mayor precisión las diferencias en el grado de competencia para el desarrollo de los parásitos de la malaria aviar entre especies de mosquitos y/o individuos de la misma especie. Así, por ejemplo, mosquitos de las especies *Ae. caspius* y *Cx. pipiens* expuestos a la picadura sobre aves infectadas muestran claras diferencias en el desarrollo de los parásitos en su interior, de modo que *Ae. caspius* parece completamente refractario al desarrollo de los parásitos, mientras que parásitos de cuatro linajes genéticos completaron satisfactoriamente su desarrollo en *Cx. pipiens* (Gutiérrez-López et al. 2020). No obstante, en este caso, solo 1.4% de los mosquitos de la especie *Cx. pipiens* alimentados sobre aves infectadas desarrollaron y presentaron parásitos en su saliva, sugiriendo la exis-

tencia de factores intra-específicos que pudieran determinar el éxito de desarrollo de los parásitos de la malaria en su interior (Gutiérrez-López et al. 2020). A lo largo de los últimos años, diferentes autores han estudiado la competencia para la transmisión de otros hemospodirios aviáres como *Haemoproteus* por sus vectores, incluyendo *Culicoides* (Bukauskaitė et al. 2015) y las moscas planas (Cepeda et al. 2019). No obstante, en términos generales, dada la alta diversidad de parásitos sanguíneos y de potenciales vectores, los estudios desarrollados hasta el momento se han focalizado en un grupo aún muy pequeño de la diversidad existente. Esto es especialmente evidente cuando se observa que tan solo existe información de los potenciales vectores involucrados en la transmisión de 200 (5%) de los más de 4000 linajes genéticos identificados hasta el momento presentes en Malawi, la mayor y más actualizada base de datos de parásitos de la malaria aviar y géneros emparentados (Bensch et al. 2009).

Otra de las cuestiones principales a ser consideradas desde un punto de vista epidemiológico es el impacto de los parásitos en los mosquitos, por ejemplo, el impacto sobre su longevidad (Ross 1911). Aunque este aspecto había sido discutido tradicionalmente, los parásitos infringen importes costes para sus vectores, lo que puede comprometer su tasa de supervivencia (Ferguson y Read 2002). Así, por ejemplo, el intestino del mosquito es perforado durante el desarrollo de *Plasmodium*, lo que podría aumentar la susceptibilidad a infecciones bacterianas (Vaughan y Turell 1996). Además, se ha observado que los mosquitos presentan respuestas inmunes frente a los parásitos de la malaria humana (Barillas-Mury et al. 2000) comprometiendo su supervivencia (Ferguson y Read 2002). No obstante, los resultados obtenidos al respecto en el caso de los parásitos de la malaria aviar son controvertidos, ya que mientras que Vézilier et al. (2012) observa una mayor longevidad de los mosquitos infectados por *Plasmodium*; en Pigeault y Villa (2018) no encuentran efectos significativos de la infección de *Plasmodium* sobre la supervivencia de los mosquitos. Estas diferencias podrían deberse a discrepancias entre los métodos experimentales usados entre estudios, por ejemplo, en términos de el acceso a recursos nutricionales de los mosquitos (Martínez-de la Puente et al. 2018).

También otros factores tales como la especie de parásito estudiada pueden ser determinantes a la hora de entender los costes de la infección en los insectos vectores. Los estudios hasta el momento se han focalizado en un número reducido de especies de parásitos y vectores (Santiago-Alarcón et al. 2012), donde en los últimos años se han focalizado en ciertos linajes genéticos de las especies (o emparentados con ellas) *Plasmodium cathemerium*, *Plasmodium elegantum* y *Plasmodium relictum* en el mosquito *Culex pipiens* (Palinauskas et al. 2016; Gutiérrez-López et al. 2020). Los resultados sugieren la existencia de marcadas diferencias interespecíficas en la virulencia de los parásitos (Gutiérrez-López et al. 2020). Además, factores como la carga de parásitos (parasitemia) en el ave infectada también podrían determinar los costes en longevidad de los parásitos de la malaria aviar en sus vectores (Gutiérrez-López et al. 2019b). Estudios en otros rasgos de la biología de los insectos, como su éxito reproductor (p.e. el número de huevos que es capaz de poner la hembra de mosquito tras la alimentación), han encontrado asociaciones con el estado de infección de los mosquitos, aunque nuevamente los resultados obtenidos son contradictorios. Mientras que Vézilier et al. (2012) observaba que los mosquitos infectados por *Plasmodium* presentaban una disminución en su fecundidad, Zélé et al. (2018) no encontró relación significativa entre la intensidad de infección del hospedador y el número de huevos que presentaban los mosquitos fecundados.

Por lo tanto, factores asociados al insecto vector y al parásito van a determinar la capacidad de desarrollo y éxito de transmisión de los parásitos de la malaria aviar, afectando a su epidemiología. No obstante, los factores que subyacen estas diferencias en la competencia vectorial de los mosquitos siguen siendo desconocidos para la mayoría de los parásitos, haciéndose necesario un desarrollo de esta línea de investigación en un futuro inmediato.

Futuras líneas de investigación

El comportamiento de alimentación de los mosquitos va a determinar la diferencial tasa de contacto entre los parásitos *Plasmodium* aviáres y las especies de mosquitos, potencialmente afectando a sus procesos coevolutivos. La heterogeneidad encontrada en los patrones de alimentación de los mosquitos y en la capacidad de desarrollo de *Plasmodium* aviáres determinará la dinámica de transmisión de estos parásitos en ecosistemas naturales, factores que son dependientes de las condiciones medioambientales en las que se desarrollen (Lefèvre et al. 2013). No obstante, hasta el momento, los estudios se han centrado en un número reducido de especies modelo, tanto de parásitos como de potenciales vectores. Por tanto, es necesario abordar estos estudios en otras especies de mosquitos, qué en base a sus patrones de alimentación, podrían desempeñar un papel importante en la transmisión de estos parásitos. Tal es el caso de especies que se alimentan frecuentemente de aves como *Culex perexiguus* o *Culex modestus* (Muñoz et al. 2012). Estos estudios además deben comprender otros sistemas parásito-vector, focalizándose en grupos menos investigados como los *Culicoides*. Del mismo modo, se hace necesario que se desarrollen investigaciones en diferentes áreas geográficas, principalmente en zonas tan diversas como los bosques tropicales. En este sentido, de acuerdo con MalAvi, los estudios moleculares que han identificado parásitos en insectos vectores, se han desarrollado en tan solo 20 países, la mayoría de ellos en Europa continental. Igualmente, es necesario conocer mejor los mecanismos que subyacen el desarrollo de los parásitos en los insectos mediante la elaboración de estudios experimentales. En este punto, factores genéticos asociados a procesos fisiológicos y bioquímicos que engloban la interacción de *Plasmodium* con las proteínas de membrana de las células epiteliales del intestino del mosquito van a determinar la capacidad de desarrollo. Además, factores como la microbiota del mosquito, que afecta el desarrollo de los parásitos en los insectos (Ramírez et al. 2012), podrían explicar las diferencias observadas en la capacidad de desarrollo de diferentes especies de *Plasmodium* aviar en mosquitos y los costes de la infección (Martínez-de la Puente et al. 2018). Además, la aplicación de herramientas -ómicas al estudio de las interacciones parásito-vector, como se viene aplicando en el caso de las aves (García-Longoria y Ruiz-López 2020), puede arrojar luz sobre estos mecanismos que subyacen la diferente competencia de las diferentes especies e individuos de mosquitos, entre otros vectores, y los parásitos con los que interaccionan.

Conclusión

La dinámica de transmisión de *Plasmodium* aviar va a estar determinada por interacciones que ocurren entre los vectores y sus hospedadores y parásitos, en donde el comportamiento de alimentación de los mosquitos y la capacidad de transmisión de los parásitos por los mosquitos va a influir considerablemente en la dinámica de transmisión de los parásitos de la malaria aviar. Aunque tradicionalmente el papel de los mosquitos, como el de otros insectos vectores ha sido poco explorado, la inclusión de los vectores en el estudio de la ecología del parasitismo es esencial para comprender los procesos que afectan la transmisión de estos parásitos en la naturaleza. No obstante, aún queda un amplio camino por recorrer ya que las relaciones parásito-vector-hospedador apenas han sido exploradas, especialmente considerando la enorme diversidad de parásitos y potenciales vectores conocida. Estudios en esta línea permitirán identificar aspectos tan relevantes como la especificidad de los parásitos y sus vectores y los factores que determinan los patrones espacio-temporales de infección en las aves silvestres.

Agradecimientos

Agradecemos a los editores la invitación a participar en el monográfico y a los dos revisores anónimos por sus valiosas aporta-

ciones sobre una versión previa del manuscrito. RGL fue financiado por los Fondos Nacionales de Portugal a través de la Fundación para la Ciencia y la Tecnología (FCT), bajo el Proyecto de Investigación “DEEP Research Project PTDC/BIA-EVL/ 29390/2017”. Este estudio estuvo parcialmente financiado por el proyecto PGC2018-095704-B-100 del Ministerio de Ciencia e Innovación cofinanciado por fondos FEDER. JMP recibió financiación del proyecto Leonardo (convocatoria 2017) para investigadores y creadores culturales de la Fundación BBVA. La fundación no acepta responsabilidad de las opiniones, declaraciones y contenidos incluidos en el proyecto y/o los resultados expuestos, que son responsabilidad de los autores.

Referencias

- Barillas-Mury, C., Wizel, B., Han, Y.S. 2000. Mosquito immune responses and malaria transmission: lessons from insect model systems and implications for vertebrate innate immunity and vaccine development. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 30:429-442.
- Batista, E.P.A., Costa, E.F.M., Silva, A.A. 2014. *Anopheles darlingi* (Diptera: Culicidae) displays increased attractiveness to infected individuals with *Plasmodium vivax* gametocytes. *Parasite and Vector* 7:251.
- Bensch, S., Hellgren, O., Pérez-Tris, J. 2009. MalAvi: a public database of malaria parasites and related haemosporidians in avian hosts based on mitochondrial cytochrome b lineages. *Molecular Ecology Resources* 9:1353-1358.
- Bukauskaitė, D., Žiegytė, R., Palinauskas, V., Iezhova, T.A., Dimitrov, D., Ilgūnas, M., Bernotienė, R., Markovets, M.Y., Valkiūnas, G. 2015. Biting midges (*Culicoides*, Diptera) transmit *Haemoproteus* parasites of owls: evidence from sporogony and molecular phylogeny. *Parasites & Vectors* 8:303.
- Burkett-Cadena, N.D., Bingham, A.M., Unnasch, T.R. 2014. Sex-biased avian host use by arbovirus vectors. *Royal Society Open Science* 1:140262.
- Calero-Riestra, M., García, J.T. 2016. Sex-dependent differences in avian malaria prevalence and consequences of infections on nestling growth and adult condition in the Tawny pipit, *Anthus campestris*. *Malaria Journal* 15:178.
- Cepeda, A.S., Lotta-Arévalo, I.A., Pinto-Osorio, D.F., Macías-Zacapa J., Valkiūnas, G., Barato, P., Matta, N.E. 2019. Experimental characterization of the complete life cycle of *Haemoproteus columbae*, with a description of a natural host-parasite system used to study this infection. *International Journal for Parasitology* 49:975-984.
- Cornet, S., Nicot, A., Rivero, A., Gandon, S. 2013. Malaria infection increases bird attractiveness to uninfected mosquitoes. *Ecology Letters* 16:323-329.
- Cozzarolo, C.S., Sironi, N., Glaizot, O., Pigeault, R., Christe, P. 2019. Sex-biased parasitism in vector-borne disease: Vector preference? *PloS One* 14:e0216360.
- Díez-Fernández, A., Martínez-de la Puente, J., Gangoso, L., López, P., Soriguer, R., Martín, J., Figuerola, J. 2020. Mosquitoes are attracted by the odour of *Plasmodium* infected birds. *International Journal for Parasitology*, en prensa: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.03.013>.
- Ferguson, H.M., Read, A.F. 2002. Why is the effect of malaria parasites on mosquito survival still unresolved? *Trends in Parasitology* 18:256-261.
- Ferraguti, M., Martínez-de la Puente, J., Muñoz, J., Roiz, D., Ruiz, S., Soriguer, R., Figuerola, J. 2013a. Avian *Plasmodium* in *Culex* and *Ochlerotatus* mosquitoes from southern Spain: effects of season and host-feeding source on parasite dynamics. *PloS One* 8:e66237.
- Ferraguti, M., Martínez-de la Puente, J., Ruiz, S., Soriguer, R., Figuerola, J. 2013b. On the study of the transmission networks of blood parasites from SW Spain: diversity of avian haemosporidians in the biting midge *Culicoides circumscriptus* and wild birds. *Parasites and Vectors* 6:208.
- Gangoso, L., Gutiérrez-López, R., Martínez-de la Puente, J., Figuerola, J. 2019. Louse flies of Eleonora's falcons that also feed on their prey are evolutionary dead-end hosts for blood parasites. *Molecular Ecology* 28:1812-1825.
- García-Longoria, L., Ruiz-López, M.J. 2020. Importancia de la genómica en aves para entender su interacción con patógenos. *Ecosistemas* 29(2):1969. <https://doi.org/10.7818/ECOS.1969>.
- Gutiérrez-López, R. 2018. *Impact of the interactions between hosts vectors and pathogens on the transmission of avian malaria and flavivirus by mosquitoes*. Tesis de Doctorado. Universidad de Sevilla, Sevilla, España.
- Gutiérrez-López, R., Martínez-de la Puente, J., Gangoso, L., Soriguer, R., Figuerola, J. 2019a. Effects of host sex, body mass and infection by avian *Plasmodium* on the biting rate of two mosquito species with different feeding preferences. *Parasites and Vectors* 12:87.
- Gutiérrez-López, R., Martínez-de la Puente, J., Gangoso, L., Yan, J., Soriguer, R., Figuerola, J. 2019b. Experimental reduction of host *Plasmodium* infection load affects mosquito survival. *Scientific Reports* 9:8782.
- Gutiérrez-López, R., Martínez-de la Puente, J., Gangoso, L., Soriguer, R., Figuerola, J. 2020. *Plasmodium* transmission differs between mosquito species and parasite lineages. *Parasitology* 147:441-447.
- Hellgren, O., Bensch, S., Malmqvist, B. 2008. Bird hosts, blood parasites and their vectors—associations uncovered by molecular analyses of blackfly blood meals. *Molecular Ecology* 17: 1605-1613.
- Hoyer, I.J., Blosser, E.M., Acevedo C., Thompson, A.C., Reeves, L.E., Burkett-Cadena, N.D. 2017. Mammal decline, linked to invasive Burmese python, shifts host use of vector mosquito towards reservoir hosts of a zoonotic disease. *Biology Letters* 13:20170353.
- Kilpatrick, A.M., Kramer, L.D., Jones, M.J., Marra, P.P., Daszak, P. 2006. West Nile virus epidemics in North America are driven by shifts in mosquito feeding behavior. *PLoS Biology* 4:e82.
- Koella, J.C., Sørensen, F.L. 2002. Effect of adult nutrition on the melanization immune response of the malaria vector *Anopheles stephensi*. *Medical and Veterinary Entomology* 16:316-320.
- Lalubin, F., Bize, P., van Rooyen, J., Christe, P., Glaizot, O. 2012. Potential evidence of parasite avoidance in an avian malarial vector. *Animal Behaviour* 84:539-545.
- Lefèvre, T., Vantoux, A., Dabire, K.R., Mouline, K., Cohuet, A. 2013. Non-genetic determinants of mosquito competence for malaria parasites. *PLoS Pathogens* 9:e1003365.
- Liebman, K.A., Stoddard, S.T., Reiner Jr, R.C., Perkins, T.A., Astete, H., Si-huíncha, M., Halsey, E.S., Kochel, T.J., Morrison, A.C., Scott, T.W. 2014. Determinants of heterogeneous blood feeding patterns by *Aedes aegypti* in Iquitos, Peru. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8:e2702.
- Lobato, E., Merino, S., Morales, J., Tomas, G., Martínez-de la Puente, J., Sánchez, E., García-Fraile, S., Moreno, J. 2008. Sex differences in circulating antibodies in nestling pied flycatchers *Ficedula hypoleuca*. *Ibis* 150:799-806.
- Malmqvist, B., Strasevicius, D., Hellgren, O., Adler, P.H., Bensch, S. 2004. Vertebrate host specificity of wild-caught blackflies revealed by mitochondrial DNA in blood. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 271 (Suppl 4): S152-S155.
- Martínez-de la Puente, J., Merino, S., Lobato, E., Rivero-de Aguilar, J., del Cerro, S., Ruiz-de-Castañeda, R., Moreno, J. 2010. Nest-climatic factors affect the abundance of biting flies and their effects on nestling condition. *Acta Oecologica* 36:543-547.
- Martínez-de la Puente, J., Martínez, J., Rivero-de Aguilar, J., Herrero, J., Merino, S. 2011. On the specificity of avian blood parasites: revealing specific and generalist relationships between haemosporidians and biting midges. *Molecular Ecology* 20:3275-3287.
- Martínez-de la Puente, J., Moreno-Indias, I., Enrique Hernández-Castellano, L., Argüello, A., Ruiz, S., Soriguer, R., Figuerola, J. 2014. Host-feeding pattern of *Culex theileri* (Diptera: Culicidae), potential vector of *Dirofilaria immitis* in the Canary Islands, Spain. *Journal of Medical Entomology* 49:1419-1423.
- Martínez-de la Puente, J., Figuerola, J., Soriguer, R. 2015a. Fur or feather? Feeding preferences of species of *Culicoides* biting midges in Europe. *Trends in Parasitology* 31:16-22.
- Martínez-de la Puente, J., Muñoz, J., Capelli, G., Montarsi, F., Soriguer, R., Arnoldi, D., Rizzoli, A., Figuerola, J. 2015b. Avian malaria parasites in the last supper: identifying encounters between parasites and the invasive Asian mosquito tiger and native mosquito species in Italy. *Malaria Journal* 14:32.
- Martínez-de la Puente, J., Ferraguti, M., Ruiz, S., Roiz, D., Soriguer, R. C., Figuerola, J. 2016. *Culex pipiens* forms and urbanization: effects on blood feeding sources and transmission of avian *Plasmodium*. *Malaria Journal* 15:589.
- Martínez-de la Puente, J., Gutiérrez-López, R., Figuerola, J. 2018. Do avian malaria parasites reduce vector longevity? *Current Opinion in Insect Science* 28:113-117.

- Marzal, A. 2012. Recent advances in studies on avian malaria parasites. En: Okwa, D.O. (eds.), *Malaria Parasites*, pp 135–159. InTech. Rijeka, Croacia.
- Molaei, G., Andreadis, T.G., Armstrong, P.M., Diuk-Wasser, M. 2007. Host-feeding patterns of potential mosquito vectors in Connecticut, USA: molecular analysis of bloodmeals from 23 species of *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Coquillettidia*, *Psorophora*, and *Uranotaenia*. *Journal of Medical Entomology* 45:1143–1151.
- Murdock, C.C., Moller-Jacobs, L.L., Thomas, M.B. 2013. Complex environmental drivers of immunity and resistance in malaria mosquitoes. *Proceedings Biological Sciences* 280:20132030.
- Muñoz, J., Ruiz, S., Soriguer, R., Alcaide, M., Viana, D.S., Roiz, D., Vázquez, A., Figuerola, J. 2012. Feeding patterns of potential West Nile virus vectors in south-west Spain. *PLoS One* 7:e39549.
- Njabo, K.Y., Cornel, A.J., Bonneaud, C., Toffelmier, E., Sehgal, R.N.M., Valkiūnas, G., Russell, F., Smith, T.B. 2011. Nonspecific patterns of vector, host and avian malaria parasite associations in a central African rainforest. *Molecular Ecology* 20:1049–1061.
- Palinauskas, V., Žiegnyė, R., Iezhova, T. A., Ilgūnas, M., Bernotienė, R., Valkiūnas, G. 2016. Description, molecular characterisation, diagnostics and life cycle of *Plasmodium elongatum* (lineage pERIRUB01), the virulent avian malaria parasite. *International Journal for Parasitology* 46:697–707.
- Pigeault, R., Villa, M. 2018. Long-term pathogenic response to *Plasmodium relictum* infection in *Culex pipiens* mosquito. *PLoS One* 13:e0192315.
- Ramirez, J.L., Souza-Neto, J., Cosme, R.T., Rovira, J., Ortiz, A., Pascale, J.M., Dimopoulos, G. 2012. Reciprocal tripartite interactions between the *Aedes aegypti* midgut microbiota, innate immune system and dengue virus influences vector competence. *PLoS Neglected and Tropical Disease* 6(3), e1561.
- Reeves, L.E., Holderman, C.J., Blosser, E.M., Gillett-Kaufman, J.L., Kawahara, A.Y., Kaufman, P.E., Burkett-Cadena, N.D. 2018. Identification of *Uranotaenia sapphirina* as a specialist of annelids broadens known mosquito host use patterns. *Communications biology* 1(1), 1–8.
- Rizzoli, A., Bolzoni, L., Chadwick, E. A., Capelli, G., Montarsi, F., Grisenti, M., Martínez-de la Puente, J., Muñoz, J., Figuerola, J., Soriguer, R., Anfora, G., Di Luca, M., Rosà, R. 2015. Understanding West Nile virus ecology in Europe: *Culex pipiens* host feeding preference in a hotspot of virus emergence. *Parasites and Vectors* 8:213.
- Ross, R. 1911. *The prevention of malaria*. John Murray, London, Reino Unido.
- Santiago-Alarcón, D., Palinauskas, V., Schaefer, H.M. 2012. Diptera vectors of avian Haemosporidian parasites: untangling parasite life cycles and their taxonomy. *Biological Reviews* 87:928–964.
- Schönenberger, A.C., Wagner, S., Tuten, H. C., Schaffner, F., Torgerson, P., Furrer, S., Mathis, A., Silaghi, C. 2016. Host preferences in host-seeking and blood-fed mosquitoes in Switzerland. *Medical and Veterinary Entomology* 30:39–52.
- Smith, R.C., Vega-Rodríguez, J., Jacobs-Lorena, M. 2014. The *Plasmodium* bottleneck: malaria parasite losses in the mosquito vector. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 109:644–661.
- Takken, W., Verhulst, N.O. 2013. Host preferences of blood-feeding mosquitoes. *Annual review of Entomology* 58:433–453.
- Valkiūnas, G. 2005. *Avian malaria parasites and other haemosporidia*. CRC press, Boca Raton, Florida, Estados Unidos.
- Valkiūnas, G. 2011. Haemosporidian vector research: marriage of molecular and microscopical approaches is essential. *Molecular Ecology* 20:3084–3086.
- Vaughan, J.A., Turell, M.J. 1996. Facilitation of Rift Valley fever virus transmission by *Plasmodium berghei* sporozoites in *Anopheles stephensi* mosquitoes. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 55:407–409.
- Veiga, J., Martínez-de la Puente, J., Václav, R., Figuerola, J., Valera, F. 2018. *Culicoides paolae* and *C. circumscriptus* as potential vectors of avian haemosporidians in an arid ecosystem. *Parasites and Vectors* 11:524.
- Vézilier, J., Nicot, A., Gandon, S., Rivero, A. 2012. *Plasmodium* infection decreases fecundity and increases survival of mosquitoes. *Proceedings Biological Sciences* 279:4033–4041.
- Yan, J., Gangoso, L., Martínez-de la Puente, J., Soriguer, R., Figuerola, J. 2017. Avian phenotypic traits related to feeding preferences in two *Culex* mosquitoes. *Naturwissenschaften* 104:76.
- Yan, J., Broggi, J., Martínez-de la Puente, J., Gutiérrez-López, R., Gangoso, L., Soriguer, R., Figuerola, J. 2018a. Does bird metabolic rate influence mosquito feeding preference? *Parasites and Vectors* 11:110.
- Yan, J., Martínez-de la Puente, J., Gangoso, L., Gutiérrez-López, R., Soriguer, R., Figuerola, J. 2018b. Avian malaria infection intensity influences mosquito feeding patterns. *International Journal for Parasitology* 48:257–264.
- Zélé, F., Denoyelle, J., Duron, O., Rivero, A. 2018. Can *Wolbachia* modulate the fecundity costs of *Plasmodium* in mosquitoes? *Parasitology* 145:775–782.