



JAMES GATHANY / CDC

Una solución genética

En la ciudad de Juazeiro, en Bahía, soltarán mosquitos transgénicos para combatir el dengue

Evanildo da Silveira

Para los animales, el acto sexual es el camino hacia la perpetuación de la especie. Pero ese objetivo primordial se está invirtiendo en el caso del *Aedes aegypti*, el mosquito transmisor del dengue. Mediante la manipulación genética, una población de machos criados en laboratorio recibió un gen modificado que produce una proteína que mata a la prole producto del cruzamiento con hembras normales existentes en cualquier ambiente. Esta estrategia puede redundar en la eliminación de un gran número de individuos de la especie, con la consiguiente disminución de la fumigación con insecticidas destinados a matar a los mosquitos y, por otro lado, en una merma de la incidencia de la enfermedad entre los seres humanos.

La primera liberación en la naturaleza de estos insectos genéticamente modificados en Brasil fue aprobada en diciembre de 2010 por la Comisión Técnica Nacional de Bioseguridad (CTNBio). La acción de suelta del linaje transgénico del *Aedes aegypti*, desarrollado por la empresa británica Oxford Insect Technologies (Oxitec), se llevará a cabo en la ciudad de Juazeiro, estado de Bahía. La bióloga Margareth Capurro, del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB) de la Universidad de São Paulo (USP), en asociación con la empresa Moscamed Brasil, instalada en dicha ciudad bahiana, será la responsable de la operación.

El dengue es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, especialmente en los países tropicales como Brasil. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 50 millones de personas contraen la enfermedad anualmente, lo que causa 550 mil internaciones hospitalarias y 20 mil muertes. En la actualidad, la única forma de

controlarla es mediante la eliminación de su transmisor, el mosquito *Aedes aegypti*. Los insectos transgénicos desarrollados por Oxitec podrán convertirse en una opción para esa tarea. Los machos del linaje OX513A, tal la denominación que le dio al mismo la empresa, son liberados para copular con hembras silvestres. Los descendientes de esos apareamientos heredan la proteína letal y mueren en la fase de larva o crisálida. Para que su producción sea posible en laboratorio, fueron programados para sobrevivir cuando reciben el antibiótico tetraciclina. Sin ese antídoto, que reprime la síntesis de la proteína letal, no habría sobrevivientes para soltarlos en la naturaleza. La cepa transgénica contiene un marcador genético fluorescente que se vuelve visible en las larvas cuando reciben luz ultravioleta. Esto asegura un mayor control de la calidad de la producción y de la dispersión en campo. La liberación continua y en cantidades suficientes de estos insectos genéticamente modificados en ambientes infestados haría que, con el tiempo, se reduzca la población de mosquitos silvestres a un nivel ubicado por debajo del necesario como para transmitir la enfermedad.

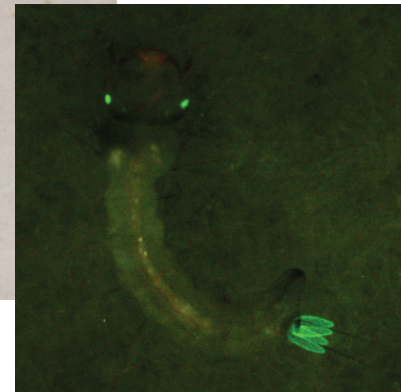
La historia del trabajo de Margareth con estos mosquitos empezó en un encuentro casual, durante una conferencia en 2007, con el científico británico Luke Alphey, de la Universidad de Oxford, fundador de Oxitec. Alphey le propuso que probase en Brasil los transgénicos que él había desarrollado. En esa oportunidad, la investigadora brasileña estimó que el experimento no sería factible, debido a obstáculos burocráticos y legales. Pero poco después cambió de idea y resolvió llevarlo adelante.

Y fue entonces que solicitó la autorización de la CTNBio, encargada de la reglamentación de transgé-

La eliminación de las hembras en la fase de la larva constituye una estrategia que comienza a probarse



EDUARDO CESAR



DANIELO CARVALHO/ICB / USP

nicos en el país, para importar los insectos. “La importación fue concedida el día 21 de septiembre de 2009”, recuerda Margareth. “Una semana después recibimos, proveniente de Oxitec, y sin cargo, un sobre con 5 mil huevos”. La investigadora empezó a criar *Aedes aegypti* transgénicos en el insectario de su laboratorio del ICB. Pero, para soltarlos y probarlos en la naturaleza, debería criarlos masivamente. Asimismo, también sería necesario contar con un lugar adecuado, aislado y con incidencia de mosquitos silvestres para su liberación. Fue entonces cuando el ex profesor de la USP y fundador de Moscamed, Aldo Malavasi, se ofreció para producir los mosquitos transgénicos en su biofábrica y le sugirió soltarlos allí mismo, en caseríos aislados de Juazeiro. Y Margareth aceptó la propuesta. Para ponerla en práctica, se suscribió un convenio entre la empresa y la USP. Moscamed tampoco está cobrando el trabajo. “Con esas pruebas, ganamos en visibilidad y capacitación técnica, al tiempo que podemos contar con una alternativa para el control de esos insectos”, justifica Malavasi. Su empresa tiene experiencia en la cría masiva de insectos. Produce machos estériles por irradiación de cobalto de la mosca de la fruta del Mediterráneo (*Ceratitís capitata*) y de la mosca bichera o gusanera (*Cochliomyia hominivorax*), que se sueltan en las plantaciones de frutas de la región de Juazeiro y en Petrolina, Pernambuco, en el valle del río São Francisco, para competir con los machos silvestres por las hembras.

INSECTOS EN MASA

Cuando se produce la cópula, no nacen nuevas moscas. Con el tiempo, las poblaciones de esos insectos disminuyen. “Como criamos insectos masivamente desde

hace ya algún tiempo, llegaremos con esta experiencia y la infraestructura de Moscamed a la multiplicación de mosquitos transgénicos”, explica Malavasi. “Para eso hemos construido un laboratorio destinado a trabajar con transgénicos que ya fue aprobado por la CTNBio.”

El equipo de Moscamed seleccionó los sitios favorables para las pruebas de campo en la región de clima semiárido de los alrededores de Juazeiro. “Son cinco barrios aislados por plantaciones, caminos o áreas deshabitadas, con alta incidencia de *Aedes aegypti*”, comenta Margareth. “En un solo tanque de agua de una casa encontramos alrededor de 300 larvas del mosquito”. La investigadora menciona otra ventaja de los lugares escogidos. “Debido a la actuación de Moscamed en la zona, la población local está acostumbrada a la liberación de insectos en el ambiente”, explica. “Por eso no demostrará recelo por los mosquitos que vamos a liberar”. En este sentido, Margareth hizo hincapié al decir que solamente se soltarán machos, que no pican y no transmiten la enfermedad. Con la autorización de la CTNBio en manos, el próximo paso consistirá en la realización de un estudio de dispersión, a los efectos

EL PROYECTO

Promoción de la mortalidad en *Aedes aegypti* infectados con el virus del dengue nº 08/ 10254-1

MODALIDAD

Ayuda Regular a Proyecto de Investigación

COORDINADORA

Margareth Capurro – USP

INVERSIÓN

R\$ 347.263,34 (FAPESP)

de evaluar el tamaño de las poblaciones locales de *Aedes aegypti*. Esto es necesario para calcular cuántos transgénicos deberán soltarse. Margareth explica que por cada macho silvestre deben liberarse entre 5 y 10 transgénicos. La investigadora no espera una disminución significativa de las poblaciones silvestres ante las primeras liberaciones de insectos producidos en laboratorio. “Para que eso suceda, se hace necesario que se suelten transgénicos durante al menos dos veranos”, explica.

A juzgar por los resultados obtenidos en otros lugares del mundo en donde se soltaron mosquitos producidos por Oxitec, existen buenos motivos para esperar que la experiencia tenga éxito en Brasil. Pruebas realizadas el año pasado en las Islas Cayman, en el Caribe, con 3 millones de mosquitos genéticamente modificados, mostraron que se registró una supresión del 80% de la población salvaje en el sitio donde se realizó la liberación. En Malasia se registraron resultados similares. Esto motiva a otros países a realizar también experimentos con los transgénicos de la empresa británica. Oxitec informa en su sitio web que Francia, la India, Singapur, Tailandia, Estados Unidos y Vietnam han aprobado la importación de insectos.

El camino elegido por Oxitec para desarrollar mosquitos genéticamente modificados es tan sólo uno de los varios conocidos en el mundo. Un ejemplo de ello fue dado a conocer a comienzos de 2010, merced a un artículo publicado en

la revista científica *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), firmado por un equipo de científicos internacionales que incluye al biólogo brasileño Osvaldo Marinotti, ex investigador de la USP y actualmente profesor de la Universidad de California de Irvine (UCI), Estados Unidos. En lugar de criar machos de la especie *Aedes aegypti* que le dejan una herencia genética mortal a sus descendientes, desarrollaron una hembra transgénica que es incapaz de volar. Para ello se valieron de una diferencia natural entre los sexos.

QUEDAN LOS MACHOS

Los músculos que sustentan la capacidad de volar son más fuertes en las hembras. No se sabe exactamente por qué, pero se supone que esto se deba al hecho de que son los mosquitos del sexo femenino los que chupan la sangre de otros animales, incluido el hombre, y cargan los huevos. Las hembras transportan así más peso y por eso requieren más fuerza en sus alas. A nivel genético esa diferencia se explica, ya que los músculos que dan impulso al vuelo de las hembras dependen de una proteína llamada actina 4, que es codificada (producida) por un gen mucho más activo en ellas que en los machos. Los machos poseen ese mismo gen, pero menos expresado. Y tienen otro tipo de actina que actúa en los músculos responsables del vuelo. A sabiendas de esto, los científicos proyectaron un gen que produce una sustancia tóxica para la actina 4, que impide que esa proteína, presente en las células de los músculos del vuelo, desempeñe su función. El resultado de ello son hembras que se desarrollan normalmente hasta la fase de larva, pero que al llegar a adultas, son incapaces de volar. Por eso no logran salir del agua y se mueren sin reproducirse ni alimentarse de sangre. Y así, no dejan descendientes ni transmiten el dengue. Los machos transgénicos logran volar, pero eso no ocasiona problemas, pues no se alimentan de sangre, sino de néctar y jugos vegetales. También siguen siendo activos sexualmente y se cruzan con las hembras silvestres, y así le pasan a su descendencia el gen que impide que los mosquitos del sexo femenino vuelen.

Otras líneas de desarrollo de mosquitos transgénicos constituyen el foco de los estudios de la propia profesora Margareth. Una para el transmisor de la malaria y otra para el del dengue. En



EDUARDO CESAR

Aedes: el macho, a la izquierda, es inofensivo. La hembra transmite el dengue

El uso de mosquitos transgénicos lleva a una disminución del empleo de insecticidas. Así, los insectos dejan de adquirir resistencia a esos venenos

el primer caso, ella extrae un gen de garrapata, que es responsable por la producción de un péptido, un fragmento de proteína que es antimicrobiano, llamado microplusina. “Este gen es alterado para luego insertárselo a un mosquito”, explica la investigadora. “Una vez en el genoma del insecto, pasa a producir microplusina, que elimina al protozoo *Plasmodium*, el microorganismo unicelular agente de la malaria, antes que sea transmitido al ser humano.”

En el caso del mosquito de la dengue, en el marco de un proyecto financiado por la FAPESP, Margareth manipula el genoma del insecto de manera tal que, cuando la

hembra transgénica es infectada por el virus del dengue, al alimentarse con sangre, se producen proteínas que aceleran el proceso de muerte celular (apoptosis), que causa también la muerte del propio insecto. “La presencia del virus del dengue desencadena la activación de la proteína inductora de la apoptosis ocasionando la muerte celular en todos los tejidos de los mosquitos infectados, llevando a la hembra a la muerte, lo que resulta en un 100% de bloqueo de la transmisión viral”, explica Margareth. Para insertar esos mosquitos transgénicos en la naturaleza existen algunas técnicas de introducción génica que se están testeando. Una de ellas recibe el nombre de Medea, porque induce mediante sistemas biotecnológicos la muerte de crías no transgénicas producto del cruzamiento de hembras normales con machos con genoma manipulado. “Solamente la prole que carga el transgen sobrevive. La introducción del transgen en una población de mosquitos, vía Medea, se produce en tan sólo ocho generaciones.”

Si las investigaciones y el tiempo muestran que esas estrategias de empleo ingeniería genética para crear mosquitos transgénicos son eficientes para controlar enfermedades como el dengue y la malaria, se contará también con otra ventaja. Esa forma de control disminuirá la necesidad de uso de insecticidas y larvicidas. A corto plazo, estos venenos pueden ser más baratos, pero con el tiempo los insectos adquieren resistencia a ellos. Por eso el uso de mosquitos transgénicos y estériles parece constituir una buena opción para el futuro. ■