

# Polêmica no ar de Jacobina

Artigo sobre descendentes de *Aedes aegypti* transgênicos usados em experimento em cidade da Bahia provoca racha entre seus autores

Diego Freire

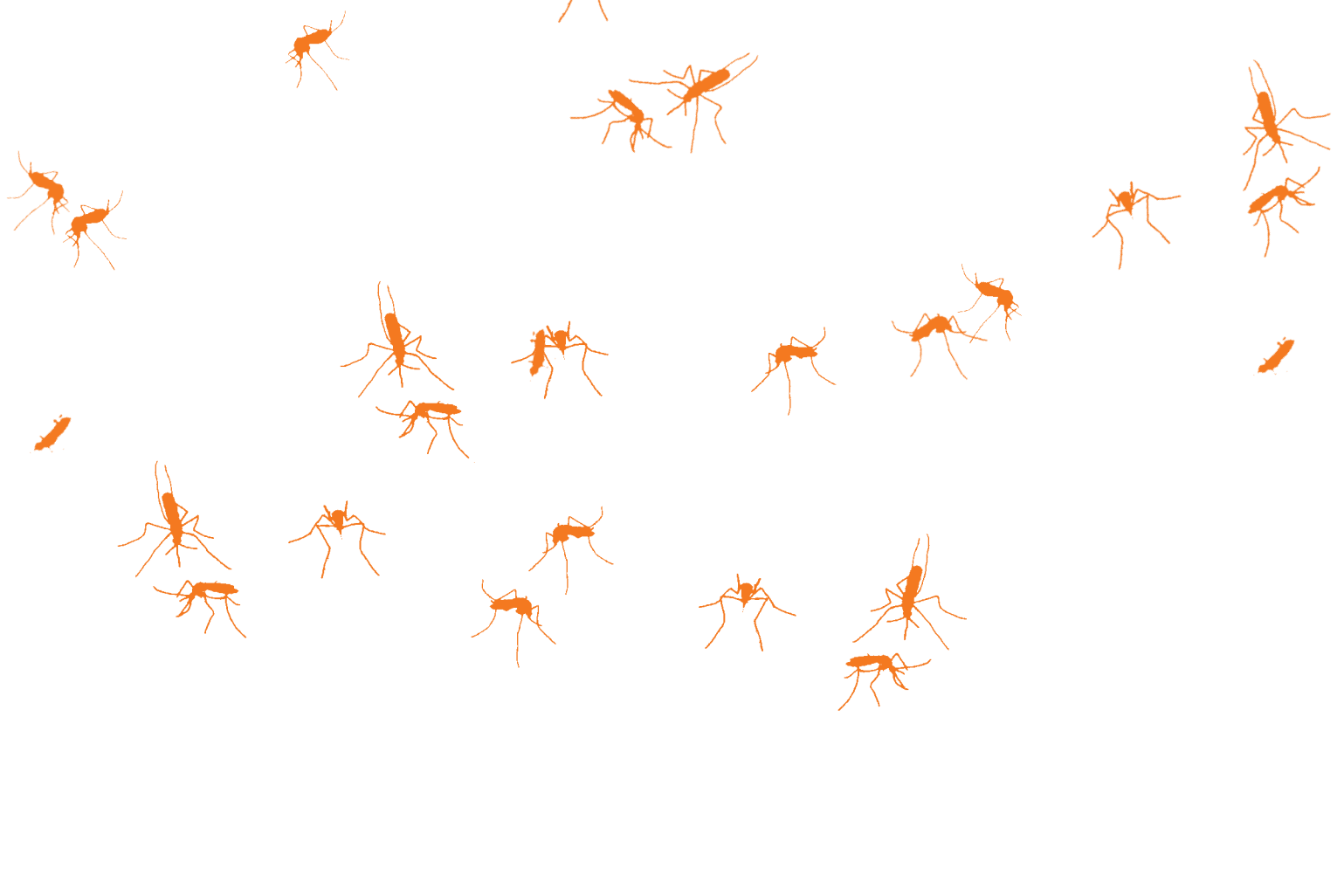
**A**tormentados por surtos de dengue, os 80 mil habitantes do município baiano de Jacobina, no norte da Chapada Diamantina, testemunharam as infestações de *Aedes aegypti* praticamente desaparecerem entre junho de 2013 e setembro de 2015, enquanto durou um experimento que introduziu mosquitos transgênicos entre os encontrados na natureza. A ação foi estudada por sete pesquisadores brasileiros e três dos Estados Unidos e as conclusões, publicadas em setembro em um artigo na revista *Scientific Reports*, são alvo de controvérsia. O motivo: as modificações matam os descendentes, mas a sobrevivência de uma pequena parcela leva ao surgimento de híbridos férteis, cujo DNA é uma mistura do material genético dos *A. aegypti* encontrados naturalmente e dos transgênicos.

No centro da polêmica está o geneticista Jeffrey Powell, da Universidade Yale, coordenador do estudo e responsável pela redação do artigo. Para ele, esses híbridos poderiam ser mais resistentes a inseticidas. Ainda não testada, a hipótese foi apresentada como especulação. A ilação contrariou seis dos autores brasileiros, que fizeram um pedido de retratação ao periódico, ainda em avaliação. “O importante é que, em campo, algo inesperado aconteceu. Quando se desenvolvem linhagens transgênicas que serão liberadas no ambiente, quase todas as informações são pro-

venientes de estudos de laboratório. As coisas nem sempre funcionam da maneira que se espera”, disse Powell em entrevista à revista *Science*.

No estudo, foi avaliada a liberação de uma cepa de *Aedes aegypti* modificada geneticamente, batizada de OX513A. Ela carrega um gene adicionado em laboratório que produz grande quantidade de uma proteína com origem em bactérias, sem função nas células de mosquitos. Ao direcionar os aminoácidos e a maquinaria celular dos insetos para a sua própria fabricação, essa proteína impede a produção de proteínas essenciais à vida do mosquito e ocupa boa parte do espaço, causando o colapso das células. Combinados, os dois efeitos causam a morte celular em poucos dias: o suficiente para que o macho modificado encontre a fêmea, acasale, passe o gene para sua descendência e morra. Nascidos já com o mecanismo de superprodução da proteína, os novos mosquitos devem morrer antes que possam servir de vetor a doenças.

O mosquito transgênico foi desenvolvido pela empresa Oxitec, originalmente britânica e hoje subsidiária da norte-americana Intrexon. Sua liberação ocorreu ao longo de 27 meses, entre junho de 2013 e setembro de 2015, em Jacobina. A cada semana, entre 1,2 milhão e 1,8 milhão de mosquitos machos transgênicos foram soltos próximos a focos de infestação, gradativamente superando a população masculina natural, acasalando com




as fêmeas e transmitindo o gene letal aos ovos. De acordo com o artigo, a liberação dessa cepa em grande número reduziu as populações de *A. aegypti* em até 95% no período do experimento.

**S**eria essa a solução para as recentes epidemias de dengue, zika, chikungunya e febre amarela silvestre enfrentadas por diferentes regiões do país? E, ainda, um meio de impedir o surgimento de surtos de outros vírus transmitidos por *A. aegypti*, como o mayaro? Segundo Powell, questões de segurança genética ainda precisam ser respondidas para que a estratégia seja adotada como política pública – posicionamento do qual nem todos os autores do trabalho compartilham e que levou seis dos brasileiros a fazerem um pedido de retratação. Eles alegam que não tiveram acesso à versão final do texto, com o que chamam de especulações.

Ao estudar a genética dos mosquitos nascidos do cruzamento entre os machos transgênicos e as fêmeas encontradas na natureza, os pesquisadores observaram que porções do genoma da cepa geneticamente modificada foram incorporadas à população-alvo. Cerca de 5% dos mosquitos nascidos do cruzamento não morreram no tempo esperado e chegaram à fase adulta.

Até aí, nenhuma novidade, segundo uma das autoras do artigo que defende a despublicação ou

retificação do trabalho, a bioquímica Margareth Capurro, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). A pesquisadora enfatiza que o surgimento de alguns híbridos não só era previsto como é inócuo. “O problema começa quando o artigo faz especulações a respeito de supostas consequências desastrosas de um processo perfeitamente previsível, a hibridização de uma pequena parcela dos descendentes, em que o gene não funciona como desejado e a morte celular não ocorre prematuramente”, argumenta Capurro. “Esses eventuais mosquitos resultantes do cruzamento com os transgênicos não representam perigo algum, posto que não transmitem mais doenças do que os insetos comuns e seriam até menos resistentes a inseticidas.” A cepa transgênica OX513A foi criada a partir de linhagens de *A. aegypti* do México e de Cuba, mais vulneráveis ao ataque químico que aquelas encontradas no Brasil – uma exigência para aumentar a segurança. Os híbridos sobreviventes carregam parte do material genético dessa cepa. Por isso, segundo a pesquisadora, eles seriam mais facilmente exterminados por inseticidas. Como a especulação de Powell, para quem os insetos sobreviventes poderiam ser mais fortes, a hipótese oposta defendida por Capurro, a de que eles seriam mais fracos, não foi testada em campo e é uma conjectura.



## Estamos perdendo a guerra para *Aedes aegypti* e a ciência é uma importante aliada para nos colocar passos à frente, diz Malavasi

Apesar de chamar a atenção para a sobrevivência de híbridos, o artigo diz que “não está claro como isso pode afetar a transmissão da doença ou outros esforços para controlar esses vetores perigosos” e que “os resultados destacam a importância de se ter um programa de monitoramento genético durante essas liberações para detectar resultados indesejados”. “Essa declaração evidencia que não há motivos para alarde, mas para cuidado e cautela”, comenta o geneticista Aldo Malavasi, fundador e ex-presidente da Biofábrica Moscamed, que produziu, a pedido da Oxitec, os mosquitos utilizados em Jacobina. Malavasi, também coautor do artigo, não defende sua retratação.

A Oxitec não contesta os resultados do estudo liderado por Powell. De acordo com a geneticista Natalia Ferreira, diretora-geral da empresa no Brasil, os mosquitos transgênicos foram submetidos à Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), que aprovou a comercialização da linhagem OX513A. “Trata-se de uma margem segura. Se 5% dos mosquitos híbridos sobreviveram, os outros 95% que poderiam picar as pessoas morreram”, diz Ferreira. “O

sistema de superexpressão da proteína foi menos eficiente nos sobreviventes provavelmente devido à posição da sua inserção no genoma, algo comum em transgenia. Ainda assim, o experimento resultou em insetos mais fracos, já que a proteína continua expressa em quantidade maior que nos mosquitos comuns, diminuindo a viabilidade dos híbridos.”

**C**riador do mosquito geneticamente modificado e cofundador da Oxitec, o geneticista britânico Luke Alphey não vê risco para a reputação da sua criatura. “Em se tratando de ciência, todo questionamento é bem-vindo e, claro, há uma cultura de depreciação da transgenia por conta de muitas práticas nocivas do mercado. Mas, cientificamente falando, o artigo deixa clara a eficácia da estratégia”, afirma o cientista, que vendeu a empresa e hoje se dedica à pesquisa com manejo genético de pragas no Instituto Pirbright, do Reino Unido.

Para Malavasi, o que impede o avanço da estratégia de inserção de mosquitos geneticamente modificados no ambiente não é a segurança da técnica, mas os

custos envolvidos na produção e na logística da soltura dos insetos e a própria natureza desafiadora do *A. aegypti*. Um experimento realizado pela empresa ao longo de quatro anos na cidade paulista de Piracicaba custou R\$ 3,7 milhões à prefeitura local. Para um controle de longo prazo, os custos se tornam constantes e podem ser proibitivos. “Esse é um inseto de ciclo de vida curto que se reproduz aos milhares e exige de nós criatividade. A transgenia é um caminho, mas não o único e deve ser seguido em conjunto com outras estratégias”, pondera o geneticista. Esse tipo de controle de insetos é mais eficaz em territórios pequenos e isolados. Para se tornar dominante, a quantidade de mosquitos modificados precisa ser sempre maior do que a população de insetos presentes na natureza. “Isso não é fácil de conseguir em espaços mais dinâmicos, sujeitos a novas e seguidas infestações. Por isso, é importante que a população reduza os focos, que o poder público siga com o controle químico e a ciência avance rumo a novas estratégias”, comenta.

Pelo lado da ciência, o grupo do ICB-USP há anos trabalha no desenvolvimen-



Jacobina, na Bahia, foi o palco do primeiro experimento de soltura dos mosquitos transgênicos

to de mosquitos com espermatozoides defeituosos que, após o acasalamento, resultariam em ovos estéreis, com a inclusão adicional de um gene “suicida” no genoma do inseto, que o levaria à morte ao entrar em contato com vírus. Em testes no laboratório, essa linhagem não está destinada a entrar no mercado, mas o conhecimento resultante pode no futuro orientar a produção de novas versões comerciais. “*A. aegypti* é um inseto complexo e seu ‘cardápio’ de vírus só cresce. Nós precisamos diversificar as estratégias de combate, não restringir”, defende Capurro. Ela cita ainda o trabalho de pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) com mosquitos infectados pela bactéria Wolbachia, que os leva à morte.

Depois do experimento em Jacobina, a Oxítec testa agora, na cidade paulista de Indaiatuba, sem custos para a prefeitura, uma nova geração de mosquitos geneticamente modificados. Na primeira linhagem, o sistema de superexpressão da proteína era ativado igualmente entre machos e fêmeas, que deveriam ser separados mecanicamente na fase de pupa, estágio intermediário entre a larva e o adulto, quando é possível dife-

renciar o sexo dos insetos. O processo era trabalhoso e envolvia um controle de qualidade minucioso para evitar que fêmeas fossem soltas. Mesmo com o gene defeituoso, elas picam e, se contaminadas, podem transmitir vírus. “Na segunda geração, a ideia é usar o mecanismo de expressão diferencial natural entre machos e fêmeas para que elas morram enquanto são larvas e somente eles cheguem à fase adulta”, conta Ferreira. Os machos não se alimentam de sangue, e portanto não picam.

A novidade diminuiria os custos com a criação dos insetos e a logística de soltura. Isso porque os mosquitos adultos são muito sensíveis a variações de temperatura e impactos mecânicos, não podendo ser transportados para locais mais distantes. “Dessa forma, em cada local onde se vai intervir é necessário ter uma biofábrica. Não é possível produzir mosquitos geneticamente modificados em São Paulo e soltá-los em Manaus, por exemplo. Sabendo-se que, com a tecnologia de segunda geração, apenas os machos vingarão, é possível transportar os ovos, mais resistentes, por longas distâncias”, explica Ferreira, da Oxítec.

Nesse caso, seria possível comercializar kits com ovos de mosquitos montados como caixas de macarrão instantâneo, onde seriam colocadas duas cápsulas: uma com os ovos e outra com os nutrientes necessários às larvas quando eclodirem. Com a adição de água, o ciclo de vida do inseto seria iniciado e, depois de sete a 14 dias, os adultos começariam a voar para fora da caixa, procurando as fêmeas e dando início à sua missão de infiltrados na população natural. “Estamos perdendo a guerra para *A. aegypti* e a ciência é uma importante aliada para nos colocar passos à frente. As estratégias de modificação de insetos vieram para ficar e têm demonstrado sua eficácia e segurança”, diz Malavasi, da Moscamed. ■

#### Projeto

Avaliação e melhoramento de linhagens transgênicas de *Aedes aegypti* para controle de transmissão de dengue (nº 13/19921-9); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisadora responsável Margareth de Lara Capurro-Guimarães (USP); Investimento R\$ 424.544,51.

#### Artigo científico

EVANS, B. *et al.* Transgenic *Aedes aegypti* mosquitoes transfer genes into a natural population. *Scientific Reports*. 10 set. 2019.