

Mosquitos genéticamente modificados para combatir el dengue

Geovanni Garro Monge *
ggarro@itcr.ac.cr
Laura Méndez Muñoz **

El dengue es la enfermedad transmitida por vector de más rápida propagación. En los últimos 50 años, con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y de áreas urbanas a áreas rurales⁸ su incidencia ha aumentado 30 veces. Se estiman alrededor de 50 millones de infecciones de dengue anualmente¹⁵. Los mosquitos viven generalmente cerca de asentamientos humanos y prefieren a los humanos como principal huésped para transmitir la enfermedad.

Aproximadamente 2,5 mil millones de personas viven en países endémicos de dengue⁸ y Costa Rica es uno de estos. A partir de 1993 la enfermedad se tornó endémica en el país, para resurgir epidémicamente cada vez que aumenta la población del mosquito vector, lo que usualmente ocurre durante la estación lluviosa¹⁰.

Esta enfermedad ha traído graves problemas a la población y ha estado afectando al país económicamente. Por ejemplo, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) ha invertido más de 5 mil millones de colones en la atención de pacientes con dengue⁷. En el 2013 se registraron más de 50 000 enfermos⁶ y, según la CCSS, ha habido 300% más casos de dengue que en el 2012⁵.

Actualmente no existe un tratamiento específico ni vacuna contra el dengue. La única manera de controlar la enfermedad es controlando la población del vector que la propaga: el *Aedes aegypti*¹⁵.

La falta de éxito para controlar al mosquito con insecticidas químicos se debe a la gran capacidad reproductiva y su flexibilidad genómica. Estas características generan que el mosquito pueda evolucionar y generar resistencia a los insecticidas, además de poder adaptarse a vivir en un ambiente modificado por los humanos. Esto ha llevado a un serio problema de salud en la población⁴.

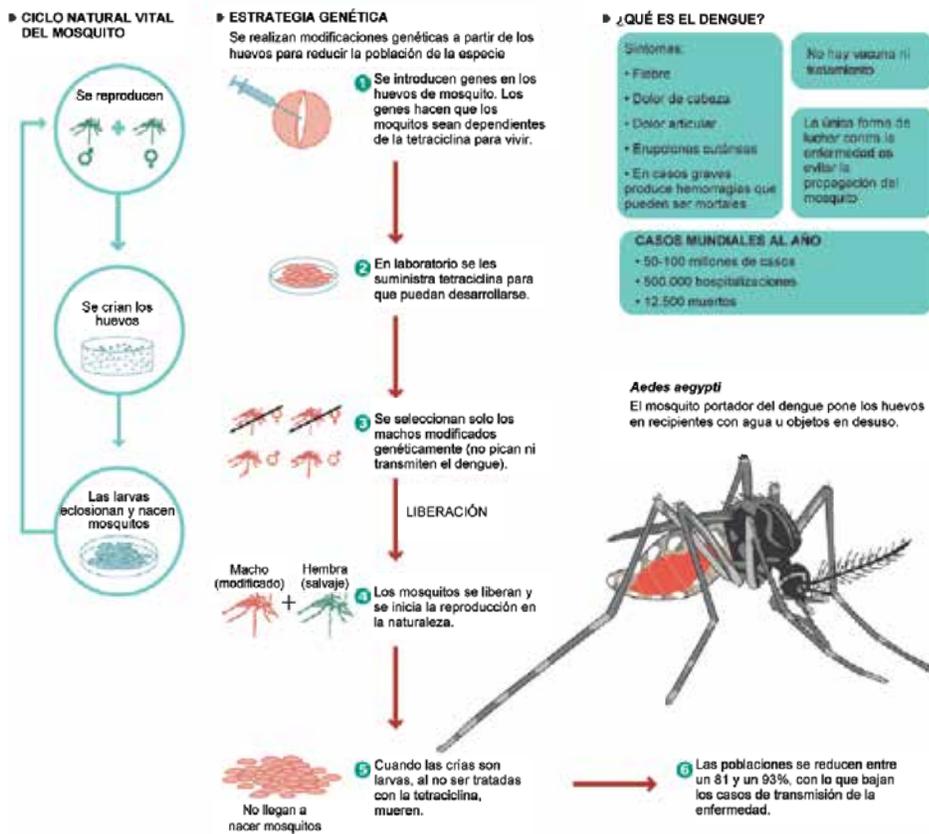


Figura 1. Esquema del mecanismo genético de producción de mosquito transgénico. Fuente: Yolanda Clemente (El País).

Gen letal dominante

Sin embargo, existe otra opción la cual consiste en la liberación de insectos portadores de un gen letal dominante; los insectos no son, en sentido estricto, estériles. Este sistema requiere que una cepa del organismo objetivo lleve un gen condicional, dominante, letal y específico del sexo, en donde la condición permisiva puede ser creada en un laboratorio o fábrica, pero nunca se podría encontrar en la población silvestre¹⁶.

El gen letal es pasado por la descendencia de los mosquitos modificados y así, cuando estos son liberados en un ambiente silvestre y se aparean con las hembras locales, su descendencia portará dicho gen. La descendencia resultante morirá antes de alcanzar la adultez y esto generará una reducción en la población del mosquito¹¹.

Esta tecnología es segura debido a que solo la hembra *Aedes aegypti* propaga el dengue, debido a que los machos y las larvas son incapaces de picar a cualquier ser humano y como toda la descendencia muere, no hay

posibilidad de que alguna hembra con el gen pique a una persona².

La aplicación de estas técnicas ha traído una gran cantidad de ventajas para combatir el dengue, debido a que permite un control de las colonias del mosquito, un bajo costo de producción y una alta tasa de eficiencia⁴.

Brasil

Brasil está particularmente afectado por el dengue. Desde mediados de la década de 1970 el dengue ha crecido a un ritmo alarmante, con un número récord de casos notificados en 2010. El dengue es una prioridad clave para el Ministerio de Salud de Brasil, que ha puesto en marcha un programa nacional para el control del dengue³.

Solo en el 2002, durante la epidemia del dengue, se reportaron alrededor de 800 mil casos de personas infectadas con dengue, de las cuales aproximadamente 60 000 debieron ser hospitalizadas y, de estas, 2 714 personas fueron diagnosticadas con dengue hemorrágico¹.

En Brasil se han realizado pruebas de los mosquitos modificados y se ha demostrado una reducción del 80% de la población de mosquitos en Itaberaba, parte de la ciudad de Juazeiro, Brasil. También se observó una reducción del 96% de la población de mosquitos silvestres en Mandacarú después de solo seis meses. Se mantuvo este nivel de supresión durante siete meses con liberaciones continuadas, a niveles reducidos, para evitar la re-infestación. Casi 3 000 personas fueron protegidas contra el mosquito del dengue durante este período³.

Malasia

Durante el período 2002-2007, el costo económico del dengue en Malasia ha rondado un rango de US\$ 88 millones a US\$ 215 millones, que son aproximadamente US\$ 133 millones anualmente. Esta suma de dinero abarca el equivalente a entre 3% y 7% del gasto del gobierno en atención para la salud⁹.

En un área inhabitada de Pahang, Malasia, se liberaron mosquitos adultos modificados con este gen letal. El estudio fue diseñado para conocer el efecto de la inserción del gen al ADN del mosquito. Como requerimiento para que se pudiesen llevar a cabo estas pruebas, el experimento debió ser aprobado por el Comité Asesor de Modificación Genética (GMAC, por sus siglas en inglés), el cual concluyó que el estudio no afectaría la diversidad biológica de humanos, animales o plantas. El estudio gozó de la aprobación de las autoridades del gobierno local y de las autoridades del estado de Pahang. Además, se llevaron a cabo reuniones organizadas por el Consejo Municipal de Bentong y la Asociación China de Bentong en Malasia (Bentong Malaysian Chinese Association), que tuvieron una gran aceptación por parte de la comunidad local y en las que se educó a la población. Las pruebas realizadas concluyeron que la liberación de los *Aedes aegypti* modificados fue segura. Además, demostró que la cepa de mosquitos machos modificados presenta una esperanza de vida similar a los machos silvestres¹².

Gran Cayman

Las islas de Gran Cayman pertenecen a Reino Unido y están ubicadas en altamar entre Cuba y las costas de Honduras. El proyecto del uso del mosquito *A. aegypti* con el gen OX513A en la isla más grande de Gran Ca-

yman inició en 2009. En ese mismo año se realizó la liberación de 3,3 millones de mosquitos modificados en un área de 16 hectáreas, en 80 liberaciones¹⁴.

La segunda parte inició en el 2010. Ese año se dio una liberación de 3,3 millones de mosquitos machos transgénicos en un área total de 55 hectáreas. Esta segunda liberación tomó un tiempo total de 23 semanas. La liberación de mosquitos transgénicos estériles debería tener grandes repercusiones sobre la población de machos nativos temporalmente: el aumento de machos en las zonas de liberaciones; una reproducción de hembra-macho transgénico; y el decaimiento de los machos silvestres de la zona. La población de mosquitos -OX513A y nativos- fue monitoreado con trampas para mosquitos adultos y larvas, y las trampas también se usaron para monitorear el número de mosquitos OX513A en las áreas de liberación. Las larvas se recolectaron y se buscaron las que estaban marcadas con genes fluorescentes, para estudiar la población de larvas descendientes de machos transgénicos y silvestres.

Los resultados mostraron que después de la liberación completa de los 3,3 millones de mosquitos transgénicos, la población de los mosquitos silvestres se redujo un 80%, 11 semanas después de la liberación y el porcentaje se mantuvo durante siete semanas¹⁴.

Bibliografía

1. Bosco Siqueira J, Turchi Martelli C, Coelho G, Rocha Simplício A, Hatch D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. 2005; *Emergency Infection Diseases*. 11(1): 48-53.
2. Brazil evaluates RIDL[®] for dengue. Oxitec. Disponible en: <http://www.oxitec.com/may-2011-newsletter/>. Consultado 2 septiembre del 2013.
3. Brazil trials achieve 96% suppression of the dengue mosquito. Oxitec. Disponible en: <http://www.oxitec.com/oxitec-newsletter-june-2013/>. Consultado el 12 de setiembre del 2014.
4. Bruno A, Castro A, Natal D, Toledo M, Control of vector populations using genetically modified mosquitoes. 2009; *Rev. Saúde Pública* 43(5), 869-874.
5. Casos de dengue aumentaron en 300% en comparación con el 2012. Teletica. Disponible en: <http://www.teletica.com/Noticias/6833-Casos-de-dengue-aumentaron-en-300-en-comparacion-con-el-2012.note.aspx>. Consultado 21 de abril de 2014.

comparacion-con-el-2012.note.aspx. Consultado 21 de abril de 2014.

6. Casos de dengue aumentan en la región Brunca. Rodríguez I, La Nación. Disponible en: http://www.nacion.com/nacional/salud-publica/Dengue-Ministerio_de_Salud-Region_Brunca-enfermedades_infecciosas_0_1393860707.html. Consultado 21 de abril del 2014.
7. CCSS ha invertido más de 5 mil millones de colones en atención por dengue. Teletica. Disponible en: <http://www.teletica.com/Noticias/22244-CCSS-ha-invertido-mas-de-5-mil-millones-de-colones-en-atencion-por-dengue.note.aspx>. Consultado 21 de abril del 2014.
8. Dengue: Guías para diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Boletín de la Organización Mundial de la Salud, 2009. 152p.
9. Han Lim L, Vasanth S, Birgelenc L, Murtolae T, Gonge H, Field R et al. Immediate cost of dengue to Malaysia and Thailand: An estimate. *Dengue Bulletin* 2010; 34: 65-76.
10. Hernández F, García JD. *Aedes*, dengue y la posibilidad de un enfoque diferente de lucha. 2000; *Revista Costarricense de Salud Pública* 9: 1409-1429.
11. How it works. *Dengue*. Oxitec. Disponible en: <http://www.oxitec.com/health/how-it-works/>. Consultado 31 de agosto del 2013.
12. Lacroix R, McKemey AR, Raduan N, Kwee Wee L, Hong Ming W, Guat Ney T et al. Open Field Release of Genetically Engineered Sterile Male *Aedes aegypti* in Malaysia. 2012; *PLOS ONE* 7(8): 1-9.
13. Mosquitos transgénicos contra el dengue. El País. Disponible en: http://elpais.com/elpais/2014/04/27/media/1398625867_873972.html. Consultado el 3 de octubre del 2014.
14. Subbaraman N. Science snipes at Oxitec transgenic-mosquito trial. *Nature Biotechnology*. 2011; 29(1), 9-11.
15. The need. *Dengue*. Oxitec. Disponible en: <http://www.oxitec.com/health/the-need/>. Consultado 30 de agosto del 2013.
16. Thomas D, Donnelly CA, Wood RJ, Alphey L. Insect Population Control Using a Dominant, Repressible, Lethal Genetic System. *Science* 2000; 287 (5462), 2474-2476.

*Giovanni Garro Monge es investigador del Centro de Investigación en Biotecnología (CIB), del Instituto Tecnológico de Costa Rica.
**Laura Méndez Muñoz es estudiante de bachillerato en ingeniería en biotecnología, del Instituto Tecnológico de Costa Rica. ■