



Mosquitos genéticamente modificados

CÓMO UTILIZAR ESTE RECURSO

Este documento provee antecedentes, preguntas de discusión y respuestas para complementar el cortometraje *Mosquitos genéticamente modificados* de la serie *Científicos trabajando*. La serie de videos *Científicos trabajando* ayuda a comprender mejor la labor cotidiana que realizan los científicos para originar nuevos descubrimientos. La serie se enfoca en los científicos trabajando en el campo y en lo que motiva su trabajo.

Este video puede utilizarse como repaso del procedimiento científico o para enriquecer una discusión sobre la tecnología transgénica. Algunas sugerencias para la implementación de este material en el aula serían dividir la clase en grupos de trabajo y seleccionar preguntas de discusión para asignar a cada grupo o elegir cinco preguntas clave para discutir las con el grupo completo.

Para encontrar información adicional relacionada con la pedagogía e implementación de este material, incluyendo la audiencia sugerida, el tiempo estimado de la clase y las conexiones curriculares, favor de visitar la [página web del recurso](#).

CONCEPTOS CLAVE

- Los investigadores modificaron mosquitos genéticamente para ayudar a prevenir la propagación de un virus.
- Los mosquitos machos GM transmiten un gen letal a su descendencia cuando se aparean con hembras silvestres no GM.

CONOCIMIENTO PREVIO

Los estudiantes deberían:

- estar familiarizados con la idea de que los genes codifican proteínas y que la información genética puede transmitirse a la descendencia.
- tener cierto conocimiento sobre la tecnología transgénica y qué significa que un organismo sea genéticamente modificado.

ANTECEDENTES

Los mosquitos pueden transmitir patógenos que provocan muchas enfermedades humanas como malaria, fiebre amarilla, dengue, chikungunya y fiebre del Zika. Muchas de estas enfermedades pueden ser devastadoras físicamente, incluso fatales. Por ejemplo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen más de 200 millones de casos nuevos de malaria anuales en el mundo, que resultan en más de 400,000 muertes, en su mayoría, de niños menores a 5 años.

La fiebre del Zika es causada por un virus transmitido a los humanos principalmente por la picadura de los mosquitos *Aedes aegypti*. Los síntomas de los humanos adultos infectados típicamente son leves, pero si el virus infecta a una mujer embarazada puede transmitirse al feto y afectar el desarrollo cerebral, causando una condición llamada microcefalia. Para reducir el número de mosquitos *A. aegypti* que podrían portar el virus del Zika, los investigadores de una compañía de biotecnología llamada Oxitec han producido mosquitos *A. aegypti* genéticamente modificados (GM) que, al ser liberados, se aparean con mosquitos silvestres y cualquier descendencia producida muere antes de llegar a la edad adulta.

Los científicos de Oxitec desarrollaron por primera vez su línea de mosquitos GM (llamada OX513A) en 2002, insertando genes de otros organismos en los genomas de los mosquitos (Phuc, *et al.*, 2007). La línea de mosquitos GM OX513A tiene dos genes importantes:

1. un “gen de fluorescencia” de un coral marino colorido (*Discosoma* sp.) que provoca que las larvas de mosquito emitan un brillo rojo bajo luz fluorescente; y
2. un “gen letal” que consiste en una combinación de secuencias de ADN de la bacteria *E. coli* y del virus herpes simplex que provoca que las larvas de mosquito mueran a no ser que reciban un antídoto.

El gen de fluorescencia se utiliza para identificar a los mosquitos GM. El gen letal, llamado de forma más precisa *variante activador transcripcional de tetraciclina* (o *tTAV*, por sus siglas en inglés), codifica una proteína que bloquea la transcripción de varios otros genes que son esenciales para el desarrollo del mosquito. Las larvas de mosquito GM que producen la proteína *tTAV* mueren antes de llegar a la madurez. Sin embargo, la proteína *tTAV* no puede evitar la transcripción de otros genes cuando está unida al antibiótico tetraciclina. Por lo tanto, la tetraciclina actúa como un represor del gen letal o, en otras palabras, como el antídoto. En el laboratorio, las larvas de mosquitos GM son criadas en agua que contiene tetraciclina y se desarrollan hasta la edad adulta de forma normal. Cuando los mosquitos GM son liberados al ambiente y se reproducen con mosquitos silvestres no GM, su descendencia hereda el gen letal. Sin poder obtener la tetraciclina en el ambiente para protegerse, la descendencia muere.

En un estudio, los científicos de Oxitec liberaron mosquitos GM en un vecindario en Brasil. Las liberaciones sostenidas durante un año llevaron a una reducción de 80% a 95% de la población local de *Aedes aegypti* según distintas mediciones (Carvalho *et al.*, 2015). Los científicos escogieron vecindarios densamente poblados para su estudio debido a que las enfermedades transmitidas por mosquitos pueden propagarse más fácilmente por áreas en las que hay muchos humanos y mosquitos. Su hipótesis era que, si podían reducir tanto el tamaño de la población de mosquitos *A. aegypti* como la densidad poblacional de los mosquitos, reducirían la probabilidad de que una persona resultara infectada por un patógeno transmitido por estos mosquitos.

PREGUNTAS DE DISCUSIÓN

PARTE 1: Los mosquitos y el zika

1. ¿Todas las especies de mosquitos portan virus u otros patógenos?

Se han identificado aproximadamente 3,500 especies de mosquitos; 176 de ellas reconocidas en Estados Unidos. La mayoría de estas especies de mosquitos no transmiten enfermedades; solo ciertas especies lo hacen. Estas incluyen especies que pertenecen a los géneros Aedes, Culex y Anopheles.

2. ¿Por qué a los profesionales de la salud les preocupa el virus del Zika?

El virus del Zika se identificó por primera vez en 1947 en Uganda, África, y solo se conocía que causaba síntomas leves como fiebre, sarpullido y dolores de cabeza. En 2015, acaparó la atención del público cuando ocurrió un brote generalizado en Brasil que se esparció por las Américas. El brote se vinculó a casos de microcefalia.

3. ¿Qué es la microcefalia?

La microcefalia es una condición poco común en la cual la circunferencia del cerebro de un bebé es menor que la esperada. La microcefalia puede ocurrir debido a que el cerebro del bebé no se desarrolló apropiadamente durante la gestación y puede ser causada por factores genéticos y ambientales. En ausencia de la infección por zika, una tasa típica de microcefalia es aproximadamente de 2 a 12 en 10,000 nacimientos en Estados Unidos.

Los niños con microcefalia severa pueden sufrir retrasos cognitivos sustanciales, dificultades de aprendizaje y otros problemas neurológicos. Otras consecuencias de la microcefalia incluyen dificultades en la coordinación y el

equilibrio, capacidad disminuida para aprender y funcionar en la vida diaria, convulsiones, audición disminuida y problemas visuales. La microcefalia severa también puede provocar la muerte.

4. ¿Cómo se propaga el virus del Zika?

El virus del Zika se ha detectado en diferentes especies de monos y en humanos. Ambos podrían actuar como reservorios para el virus. Un reservorio es un organismo (o ambiente) en el que el virus se multiplica y desarrolla y del cual depende para su supervivencia en la naturaleza. Los mosquitos son el vector primario para la transmisión del virus de un individuo a otro, aunque también han ocurrido algunos casos de transmisión sexual de un individuo a otro.

5. ¿Cuál especie de mosquito porta el virus del Zika? ¿Qué otras enfermedades portan estos mosquitos? ¿Cuál es su rango geográfico?

El zika se transmite principalmente por el mosquito de las especies Aedes aegypti y A. albopictus. Ambas especies de mosquito también pueden transmitir los virus que causan la fiebre del dengue, chikungunya y fiebre amarilla, y pueden portar nematodos filariales como Dirofilaria immitis, que causa la enfermedad del gusano de corazón en los perros.

Los A. aegypti viven todo el año en climas tropicales y subtropicales y en algunas regiones templadas como el sur de Estados Unidos. Alrededor de un 63% de la población humana habita en regiones donde también habita el A. aegypti. El A. albopictus es nativo de las regiones tropicales y subtropicales del sudeste de Asia, que incluye Asia oriental, India, Japón y varias islas del Pacífico. La especie también se encuentra en Italia y otras regiones de la cuenca del Mediterráneo, partes de África, Madagascar, Brasil, Centroamérica, el Caribe y la mayor parte de Estados Unidos (específicamente la Costa Este y el Medio Oeste). El A. albopictus puede vivir en rangos de temperatura más amplios que el A. aegypti.

6. ¿Cuáles son algunos de los métodos empleados para reducir la propagación de enfermedades transmitidas por mosquitos y cuáles son las ventajas y desventajas de cada uno?

Tabla 1. Métodos comunes para reducir las poblaciones de mosquitos o prevenir las picaduras de mosquitos

Método	Ventajas	Desventajas
Mosquitero	Barato, fácil de instalar, eficiente	Solo provee protección si se usa correctamente; los mosquiteros pueden rasgarse fácilmente
Malla para ventanas	Barata y fácil de instalar	Se daña fácilmente; las mallas se pueden rasgar
Cerrar puertas y ventanas y utilizar aire acondicionado	Fácil de usar	No está disponible en todas partes, moderadamente costoso
Retirar cúmulos de agua cercanos a los hogares para eliminar los sitios de crianza y limitar las áreas de reproducción	Eficaz y barato	Debe revisarse de forma regular, requiere que participen grandes proporciones de la comunidad y es difícil de implementar en áreas con lluvia abundante
Mantener los pastos y arbustos cortos para reducir los espacios de descanso de los mosquitos	Muchas comunidades ya promueven los pastos y arbustos cortos	Requiere mantenimiento y la participación de gran proporción de la comunidad
Vestir ropa tratada con pesticidas o ropa de colores claros y holgada que cubra los brazos y las piernas completamente	Fácil de implementar	Podría ser incómodo y moderadamente costoso

Utilizar repelentes químicos en la piel, como DEET, picaridin, aceite de eucalipto limón (OLE, por sus siglas en inglés) o para-mentano-diol (PMD)	Barato y fácil de aplicar	Debe usarse constantemente y reaplicarse; podría irritar la piel y en grandes cantidades ser tóxico para algunas personas y animales
Aerosoles químicos utilizados ampliamente, como los insecticidas piretroides y otros pesticidas	Relativamente fáciles de aplicar	Deben reaplicarse; deben esparcirse en un área extensa para ser eficaces; tóxicos para muchas otras especies de insectos
Niebla insecticida esparcida alrededor de las edificaciones	Mata a los mosquitos rápidamente	Costoso; debe reaplicarse; tóxico para muchas otras especies de insectos
El químico metopreno para matar a las larvas en el agua estancada y en zanjas	Fácil de aplicar, eficaz y seguro para las mascotas y aves	Debe reaplicarse; imposible tratar todas las áreas de reproducción
Atraer a los mosquitos imitando la química humana y atraparlos en un aspirador	Eficaz	Costoso y no es permanente

PARTE 2: Tecnología de modificación genética

7. ¿Qué es un organismo genéticamente modificado (OGM)?

Un organismo genéticamente modificado (OGM) es cualquier organismo cuyo genoma ha sido modificado por científicos a través de un método de ingeniería genética (por ejemplo, introduciendo mutaciones en el ADN o insertando material genético nuevo).

La producción de los OGMs típicamente involucra tomar un gen (o genes) del ADN de una especie no relacionada e insertar el gen (o genes) en el genoma del organismo objetivo de manera que esté presente en todas las células del organismo. Por ejemplo, en el caso de la línea de mosquitos OX513A, los genes ajenos se introdujeron en los huevos de mosquito para que estuvieran presentes en todas las células de los mosquitos adultos. A los mosquitos de la línea OX513A se les conoce como OGMs, organismos transgénicos o simplemente, transgénicos.

8. ¿Cuáles son algunos ejemplos de OGMs?

La tecnología de modificación genética se ha utilizado para producir medicamentos y cultivos. Por ejemplo, a partir de 1982, las bacterias E. coli han sido modificadas para portar el gen de la insulina humana y producir insulina humana, que luego se administra a pacientes con diabetes. Actualmente, las empresas farmacéuticas utilizan E. coli y levaduras transgénicas para producir más de 17,000 kg/año de insulina, lo que mantiene vivas a decenas de millones de diabéticos en todo el mundo. En 1996, algunos agricultores lograron cultivar una variedad de maíz transgénico resistente al daño generado por insectos. Conocida como maíz Bt, esta planta transgénica produce un insecticida proteico de la bacteria del suelo Bacillus thuringiensis. El maíz Bt ha resultado en una reducción de 35% en el uso de insecticidas en todo el mundo y les ahorra a los agricultores más de mil millones de dólares al año en gastos por pérdidas de cultivos e insecticidas.

9. ¿Cómo funciona el gen letal de los mosquitos GM?

El gen letal no es un gen que ocurra de forma natural. Fue sintetizado artificialmente combinando la secuencia de ADN del gen receptor de tetraciclina de la bacteria E. coli con la secuencia de ADN de un activador transcripcional del virus herpes simplex llamado VP16. El gen letal se conoce más precisamente como variante activadora transcripcional de tetraciclina, abreviado gen tTAV, y resulta en una letalidad dominante reprimible mediante tetraciclina en las células. Pero, ¿cómo funciona?

El gen tTAV codifica la proteína tTAV. En ausencia de la tetraciclina, la proteína tTAV se une al promotor del gen tTAV para activar su transcripción y producir más proteína tTAV en un ciclo de retroalimentación positiva. La expresión elevada del tTAV es tóxica debido a que parte de la proteína (codificada por el gen VP16 del virus herpes

simplex) se une a factores de transcripción clave en las células de los mosquitos, inhibiendo así la expresión génica y matando a las células y finalmente al organismo completo. La proteína tTAV también tiene un área (codificada por el gen receptor de tetraciclina de la E. coli) en donde la tetraciclina se puede unir. Cuando la tetraciclina se une a la proteína tTAV, la proteína ya no puede unirse al promotor del tTAV y se detiene la expresión del gen tTAV. Por lo tanto, la tetraciclina es un antídoto para la toxicidad del tTAV.

Figura 1. Resumen de cómo funciona el gen tTAV en la ausencia y presencia de tetraciclina.

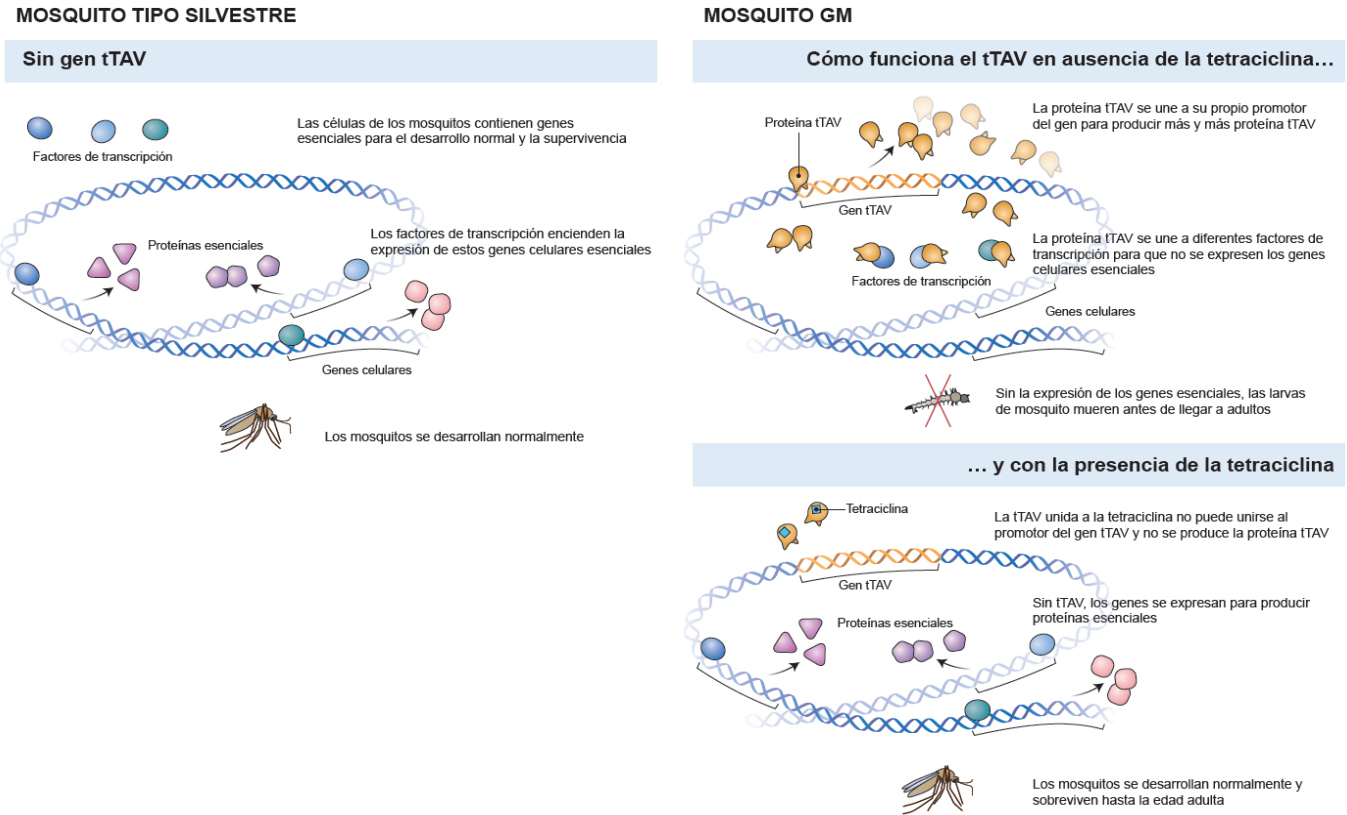


Tabla 2. Resumen sobre cómo tTAV y la tetraciclina afectan a los mosquitos silvestres y GM

Mosquito	¿Está presente la tetraciclina?	Cantidad de proteína tTAV activa en las células	Resultado
<i>Aedes aegypti</i> tipo silvestre	No en cantidades perceptibles en el ambiente	Ninguna, porque el gen tTAV no está presente	Nivel normal de transcripción, células y mosquitos sanos
<i>Aedes aegypti</i> GM (línea OX513A) criado en el laboratorio	Sí, si se les provee en el laboratorio	Muy baja, porque la tetraciclina se une a la proteína tTAV y la inhabilita	Nivel normal de transcripción, células y mosquitos sanos
<i>Aedes aegypti</i> GM (línea OX513A) liberado	No en cantidades perceptibles en el ambiente	Alta (niveles tóxicos)	Transcripción reprimida, muerte de los mosquitos

Mosquitos genéticamente modificados

10. ¿Cómo funciona el gen de fluorescencia roja?

El gen de la fluorescencia roja (DsRed2) viene de una especie de coral marino colorido del género Discosoma que codifica una proteína fluorescente roja. Cuando un láser especial que emite luz de cierta longitud de onda se dirige sobre la proteína fluorescente roja, la proteína se excita y emite luz roja. En los mosquitos transgénicos, la proteína fluorescente indica a los científicos que el mosquito ha sido genéticamente modificado.

11. ¿Cómo se insertaron estos dos genes en el genoma de los mosquitos? ¿Se insertan de forma aleatoria en el genoma?

Los científicos crearon segmentos circulares de ADN llamados plásmidos. Un plásmido contenía tanto el gen letal como el de fluorescencia roja que los científicos querían integrar al ADN del mosquito. Ese plásmido también tenía algunos segmentos de ADN de la mosca de la fruta Drosophila melanogaster requeridos para una expresión génica apropiada, tales como las secuencias del promotor, del potenciador y del terminador. Un segundo plásmido tiene un gen que codifica una enzima que ayuda a integrar al primer plásmido al genoma del mosquito.

Se microinyectaron concentraciones bajas de estos dos plásmidos de ADN en huevos de mosquito. En algunos huevos, el gen letal y el de fluorescencia se integraron al ADN de los huevos. Los científicos utilizaron secuenciación de ADN para identificar las localizaciones de la inserción. Esos estudios muestran que los genes son insertados como una unidad en localizaciones aleatorias a lo largo del genoma.

Cuando los huevos se desarrollan hasta la edad adulta y los mosquitos se reproducen, los padres transmiten los genes integrados a su descendencia. Varios estudios muestran que las secuencias son estables en su posición dentro del genoma durante varias generaciones.

PARTE 3: La línea de mosquitos OX513A

12. ¿Cómo establecieron los investigadores una colonia de mosquitos GM homocigóticos para el gen letal y el de fluorescencia?

Los científicos inyectaron los dos plásmidos a los huevos de mosquito y criaron los huevos en presencia de la tetraciclina. Cuando los huevos llegaron a adultos, los mosquitos adultos fueron apareados con mosquitos tipo silvestre y se rastreó la fluorescencia en su descendencia durante todas las etapas de desarrollo. La descendencia positiva para la fluorescencia, que debería ser heterocigótica para el gen letal y el de fluorescencia, fue apareada nuevamente con sus padres en múltiples ocasiones para crear finalmente una línea de mosquitos GM homocigóticos (OX513A). Estos mosquitos portan dos copias del gen letal y del de fluorescencia.

13. ¿Cómo fueron seleccionados los mosquitos GM machos?

Los mosquitos GM fueron criados hasta llegar a pupas y luego fueron clasificadas mecánicamente para retirar a las hembras. Las pupas macho son más pequeñas que las pupas hembra y, por tanto, pueden separarse según su tamaño. La clasificación mecánica típicamente conlleva menos de un 1% de contaminación con hembras.

14. ¿Por qué solamente se liberan mosquitos GM machos en el ambiente?

Solo se liberan machos GM debido a que los machos no pican a los humanos ni a ningún otro animal, así que no contribuyen a la propagación del virus del Zika ni de otros patógenos.

15. ¿Cuántos mosquitos GM machos se liberan?

En una prueba realizada en Brasil, los científicos de Oxitec liberaron alrededor de 500,000 mosquitos por semana y en una segunda prueba, 1.5 millones por semana (Garziera et al., 2017). La mediana de supervivencia de los mosquitos GM liberados es de 2 días, que contrasta con los 60 días de los mosquitos machos tipo silvestre. Dos días son suficientes para que los machos GM se apareen con hembras tipo silvestre. Sin embargo, el método requiere liberaciones constantes para asegurar una población de machos GM suficientemente grande.

16. ¿Qué sucede cuando los machos GM se aparean con hembras tipo silvestre?

El mosquito macho GM es homocigótico para el gen de fluorescencia y el letal. Cuando el macho GM se aparee con una hembra tipo silvestre, el padre GM transmite una copia de los genes a toda la descendencia. Debido a que la hembra no tiene estos dos genes, toda la descendencia tendrá una copia de cada uno de estos genes. El gen letal y el gen de fluorescencia actúan en un patrón dominante, así que toda la descendencia brillará rojo bajo luz fluorescente y necesitará tetraciclina para sobrevivir. Debido a que la tetraciclina no está presente en grandes cantidades en el ambiente, la descendencia morirá antes de llegar a la edad adulta.

PARTE 4: Seguridad

17. ¿Qué monitorean los científicos para asegurarse de que los mosquitos GM son seguros?

La tecnología de los mosquitos GM es nueva y solamente se ha puesto a prueba en algunas localidades. Sin embargo, los científicos no han encontrado ninguna evidencia de efectos negativos sobre la salud humana o animal. Por ejemplo, han realizado estudios en mosquitos GM para demostrar que los genes insertados no crean ningún producto conocido que actúe como toxina o cause reacciones alérgicas en humanos. Los científicos también hicieron estudios en animales que se alimentan normalmente de mosquitos en el ambiente. Encontraron que no hubo diferencia significativa en el desarrollo, tiempo de vida, tamaño, o tasas de supervivencia de estos animales después de alimentarse de mosquitos GM, en lugar de silvestres. Los científicos también han monitoreado los efectos sobre el ecosistema local en áreas en las que se liberaron mosquitos GM. Cuando las autoridades de salud liberan los mosquitos GM, se aseguran de que el área de liberación no coincida con las áreas de distribución de animales en peligro de extinción.

A algunas personas les preocupa que los mosquitos GM pudieran haber incrementado su capacidad de sobrevivir en una variedad de ambientes, lo que significa que podrían haberse extendido más allá del área en la que esas especies de mosquitos habitan normalmente. Algunos estudios adicionales mostraron que los mosquitos GM responden de la misma manera a los cambios en el medio ambiente que los mosquitos silvestres, lo que apoya la afirmación de que los mosquitos GM estarían limitados a los mismos ambientes que los mosquitos silvestres.

Otra preocupación es que, con el tiempo, los mosquitos pudieran mutar y ser capaces de sobrevivir aún en ausencia de la tetraciclina. Esta es una posibilidad con la liberación sostenida y los científicos deben recolectar y muestrear mosquitos en el campo para recopilar datos. Por ejemplo, los científicos recolectan larvas de mosquitos GM para estudiar la ubicación del ADN insertado en sus genomas y secuenciar el ADN para determinar si ha cambiado de alguna manera.

18. ¿Cuál es la evidencia de que la liberación de mosquitos GM en el ambiente es eficaz en reducir las poblaciones de mosquitos?

*Las pruebas realizadas en Brasil, Panamá y las islas Caimán demostraron que la liberación sostenida de mosquitos GM machos puede reducir drásticamente el tamaño de la población de mosquitos *A. aegypti* silvestres. Estas diferentes pruebas reportaron que las poblaciones de mosquitos se redujeron entre un 80% y un 99%. Aún no está claro qué porcentaje de reducción es necesario para reducir significativamente la propagación de enfermedades como dengue, malaria y zika, porque hay muchas variables que tienen impacto en la propagación de patógenos.*

Punto de discusión adicional

La ética implicada en la toma de decisiones sobre salud pública, especialmente cuando se involucra una tecnología novedosa, es compleja y no hay respuestas fáciles. Es posible que los estudiantes estén familiarizados con intentos previos de limitar las poblaciones de plagas que han tenido consecuencias imprevistas, como el uso extensivo del químico DDT o la introducción de mangostas a Hawái para controlar a las ratas. Usted podría enfatizar a los estudiantes que la información obtenida de la investigación científica podría brindar información a las discusiones, pero que tomar las decisiones implica tener conversaciones razonadas entre las muchas partes interesadas y ponderar opciones diferentes. En muchos casos, las comunidades están directamente involucradas

en la toma de sus propias decisiones acerca de los riesgos y beneficios de introducir una tecnología nueva en su ambiente, como durante la liberación de mosquitos GM en los Cayos de Florida.

REFERENCIAS

- Carvalho, D. O., McKemey, A. R., Garziera, L., *et al.* (2015). Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **9**(7), e0003864.
- Garziera, L., Pedrosa, M. C., de Souza, F. A., *et al.* (2017) Effect of interruption of over-flooding releases of transgenic mosquitoes over wild population of *Aedes aegypti*: two case studies in Brazil. *ENTOMOLOGIA EXPERIMENTALIS ET APPLICATA*, **164**: 327-339.
- Food and Drug Administration (FDA). (2016). Environmental Assessment for Investigational Use of *Aedes aegypti* OX513A. Center for Veterinary Medicine, United States Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services.
- Klingener, N. (2017). Sterile mosquito test moving forward in Keys. WLRN Public Radio and Television. Accessed online: <http://wlrn.org/post/sterile-mosquito-test-moving-forward-keys> 28 July 2017.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2016). *Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects*. Washington, DC.
- Phuc, H. K., Andreasen, M. H., Burton, R. S., *et al.* (2007). Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biology* **5**:11.

CRÉDITOS

Escrito por Paul Strode, PhD, Fairview High School; Paul Beardsley, PhD, Cal Poly Pomona, Laura Bonetta, PhD, HHMI

Revisión científica por Margareth L. Capurro, PhD, ICB – Universidad de São Paulo

Traducido al español por C. Gerardo González R., preparatoria ITESM, CSF; y editado por Jamillah Echeverria, Vialux Media y Zulmarie Pérez Horta, PhD, HHMI.