

Nota Técnica sobre mosquitos transgénicos para el control del *Aedes aegypti* desarrollado por la empresa Oxitec

14 de agosto de 2014

Antecedentes

Actualmente, la medida más eficaz para frenar la transmisión del dengue es reducir la población de su principal vector *Aedes aegypti*, que hasta el momento es el único vector de la enfermedad en las Américas. Sin embargo, el mecanismo de transmisión del virus del dengue es complejo e involucra otros factores, como la densidad de poblaciones de humanos y vectores, el perfil inmunológico de la población humana, los serotipos circulantes del dengue, el clima y las condiciones ambientales y la presencia o ausencia de otros vectores potenciales como *Aedes albopictus*. Por lo tanto, es esencial que las estrategias para controlar esta enfermedad tengan en cuenta todos estos factores¹.

Así, la Organización Panamericana de Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y sus Estados Miembros, desde el 2003, están realizando un amplio esfuerzo para la implementación de la Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y Control del Dengue (EGI-Dengue), mediante la producción de un documento técnico, donde uno de sus componentes es el Manejo Integrado de Vectores. El propósito de este componente de la estrategia es controlar los criaderos de *Ae. aegypti* y reducir la densidad poblacional del vector.²

Teniendo en cuenta las informaciones descritas arriba, la necesidad del desarrollo de nuevas herramientas para el control del vector del dengue, se convierte en un elemento clave dentro de las actuales estrategias regionales. Desde hace unos años la empresa Oxford Insect Technology (Oxitec) viene desarrollando una cepa modificada genéticamente de la cepa Rockefeller de *Ae. aegypti*, OX513A, como una posible herramienta más para combatir el vector. Esta cepa tiene un transgén que promueve la mortalidad de los *Ae. aegypti* en la etapa larval, donde están los promotores responsables de la expresión del transgén. La cepa tiene un marcador genético expresado por una proteína fluorescente y un sistema de letalidad condicional. Esta fluorescencia hace posible identificar las larvas y machos adultos en laboratorio. El sistema letal condicional está mediado por la presencia o ausencia de tetraciclina. En ausencia de este antibiótico se produce una proteína que es letal para estos insectos, de modo que cuando los machos con ese gen se liberan y se fertilizan las hembras salvajes, la población de *Ae. aegypti* se reduce dado que la descendencia muere en la fase larvaria³.

Situación Actual

Hasta ahora, esta tecnología está en la etapa experimental, y se realizaron pruebas de laboratorio comparando la cepa de tipo salvaje y el transgénico en diversos parámetros biológicos. Científicos en conjunto con la empresa Oxitec llevaron a cabo estudios de campo con la liberación de mosquitos modificados genéticamente en las Islas Caimán (2009), Malasia (2010) y en Brasil (2011)^{4 5 6}.

1 World Health Organization (WHO). (2012). Global strategy for dengue prevention and control (WHO/HTM/NTD/VEM/2012.5)

2 San Martín JL & Brathwaite-Dick O. (2007) La Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue en la Región de las Américas. Rev Panam Salud Pública, vol.21, n.1: 55-63

3 Phuc HK, Andreassen MH, Burton RS, Vass C, Epton MJ, et al. (2007) Lateacting dominant lethal genetic systems and mosquito control. BMC Biology 5:11

4 Harris, A.F., et al. 2011. Field performance of engineered male mosquitoes. Nat Biotechnol. 29:1034-1037.

5 Harris, A.F., et al. 2012. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. Nat Biotechnol. 30:828-830.

6 Lacroix R, et al. (2012) Open Field Release of Genetically Engineered Sterile Male *Aedes aegypti* in Malaysia. PLoS ONE 7(8): e42771. doi:10.1371/journal.pone.0042771

En base a los resultados obtenidos en los estudios realizados en las Islas Caimán, dos publicaciones fueron preparadas. La primera describe y analiza las técnicas utilizadas en el trabajo de campo, uno de los principales resultados fue la evidencia de que los machos modificados genéticamente podrían aparearse con las hembras salvajes y que éstas eran fertilizadas por estos machos. La segunda publicación se enfocó en la supresión de la población silvestre, donde los autores concluyen que hubo una reducción del 80% de la población silvestre de *Ae. aegypti* en comparación con el área control del experimento. El estudio en Malasia concluyó que la cepa modificada genéticamente es similar en comportamiento a la cepa de tipo salvaje en condiciones de campo, siendo una herramienta prometedora para el control de vector de dengue^{7 8 9}.

Los estudios realizados en Brasil aún no han sido publicados, pero con la información obtenida en las reuniones realizadas sobre los experimentos y con el Ministerio de Salud de Brasil, se destacan los siguientes aspectos:

- Este proyecto de estudio forma parte de un convenio de colaboración entre las dos empresas MOSCAMED y Oxitec, con asistencia técnica de la Universidad de São Paulo, con el objetivo de poner a prueba el uso de la tecnología de los mosquitos transgénicos en Brasil.
- El linaje utilizado en las pruebas fue la OX513A, que es patente de Oxitec, con registro en Brasil. Antes de la liberación de los mosquitos se obtuvo la autorización de la Comisión Técnica Nacional de Bioseguridad (CTNBio) en diciembre del año 2010. CTNBio es la institución reguladora del Gobierno del Brasil para la ese tipos de productos.
- La Secretaria de Estado de Salud de Bahía (SESAB) es una importante fuente de financiamiento para el proyecto.
- Los estudios se llevan a cabo en áreas de dos municipios: Juazeiro y Jacobina en Bahía.
- Durante el estudio no se suspendieron las actividades de prevención y control del dengue en las áreas.
- En la Reunión Regional de la Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y Control del Dengue “¿Por qué no podemos controlar el *Aedes aegypti*? Situación actual y próximos pasos”, realizada en Panamá del 19 al 22 de noviembre del 2013, Oxitec presentó datos similares al estudio en Brasil, con una reducción del 85% en la densidad de la población de *Ae. aegypti* y de 81% de reducción en el índice relativo de ovitrampa comparado con un área no tratada, (Itabera/Juazeiro fig1). En otros tres sitios de estudio: Mandacaru (tratado), Canaíba y Maniçoba (control) los datos muestran hasta un 95% de reducción del índice relativo de ovitrampa (fig.2).

⁷ Harris, A.F., et al. 2011. Field performance of engineered male mosquitoes. Nat Biotechnol. 29:1034-1037.

⁸ Harris, A.F., et al. 2012. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. Nat Biotechnol. 30:828-830.

⁹ Lacroix R, et al. 2012. Open Field Release of Genetically Engineered Sterile Male *Aedes aegypti* in Malaysia. PLoS ONE 7(8): e42771. doi:10.1371/journal.pone.004277

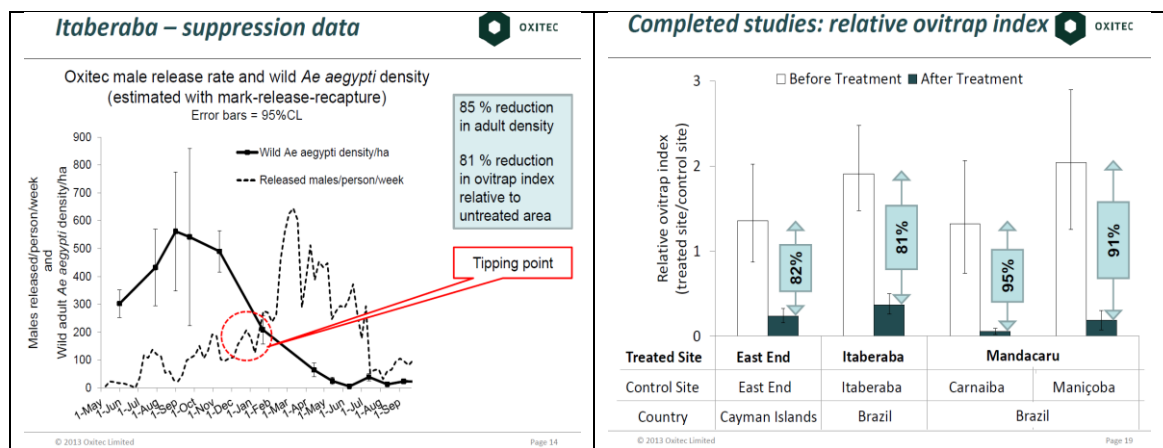


fig.1

fig.2

Se debe señalar que el Programa Nacional de Control del Dengue de Brasil no usa esta estrategia para el control del vector del dengue, *debido que, hasta el momento, no hay un consenso técnico sobre la utilización de esta herramienta para salud pública.*

Un tema importante a tratar en el uso de mosquitos modificados genéticamente se relaciona con su regulación. Mientras que cada país es soberano de regular cualquier actividad en su territorio, los países generalmente siguen las directrices internacionales. En el caso de los organismos modificados genéticamente este es gobernado internacionalmente por el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, y los países que son signatarios de este protocolo deben seguir las reglas y principios. *“El Protocolo ha creado así un entorno viable a la aplicación de la biotecnología en una forma que sea favorable para el medio ambiente, haciendo posible que se obtengan los máximos beneficios del vasto potencial latente en la biotecnología, y que se reduzcan a la vez a un mínimo los riesgos para el medio ambiente y para la salud humana”.* Es importante señalar que la Organización Mundial de la Salud, a través del TDR, publicó recientemente el documento "Insectos Modificados Genéticamente: Ciencia, Uso, Estado y Regulación", que tiene como objetivo apoyar y actualizar a los países en esta área.^{10 11} Además se alienta a todos los países de leer y seguir el documento reciente Marco de Orientación para la prueba de mosquitos genéticamente modificados desarrollado y publicado por la OMS/TDR después de una amplia consulta. El documento se puede descargar desde el sitio web:

<http://www.who.int/tdr/publication/year/2014/guide-fmrk-gm-mosquit/en/>

La OMS mantiene un Grupo Asesor de Control de Vectores (VCAG por sus siglas en inglés) sobre las nuevas herramientas, que fue establecido en el 2013, y es un órgano consultivo sobre las nuevas formas de control de vectores de la malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores. El VCAG se ha encargado de:

- Revisar y evaluar el valor para la salud pública, "prueba de principio" (impacto epidemiológico), de nuevas herramientas, enfoques y tecnologías; y
- Formular recomendaciones sobre el uso de estas nuevas herramientas para el control de vectores en el contexto del manejo integrado de vectores en escenarios de múltiples enfermedades.

¹⁰ ONU, 2000. Protocolo de Cartagena sobre Seguridad da Biotecnologia. <https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-es.pdf>

¹¹ Beech J. C. et al. Genetically Modified Insects: Science, Use, Status and Regulation. Collection of Biosafety Reviews Vol. 6 (2012): 66-124. <http://www.icgeb.org/biosafety/publications/collections.html>

El uso de la herramienta desarrollada por Oxitec debe ser objeto de revisión por parte de este grupo asesor.

Los estudios realizados y la financiación

Los Estados Miembros tienen la libertad y autonomía de decidir cómo realizar o financiar estudios de esta naturaleza. En el caso de Brasil, fue una decisión autónoma del Gobierno de Bahía para apoyar financieramente el proyecto. Es importante tener en cuenta que la financiación externa de las pruebas, puede apoyar en garantizar a que no existan conflictos de intereses.

Brechas en el conocimiento

Es evidente que se han logrado avances significativos en el ámbito científico, sin embargo hay que señalar que todavía hay puntos por resolver, que son esenciales para apoyar a los tomadores de decisiones, entre ellas podemos destacar:

- Hasta la fecha no hay estudios que muestren que el uso de esta tecnología afecta la prevalencia de la enfermedad, o como puede ser afectada la dinámica de transmisión del virus del dengue en áreas endémicas. Los datos disponibles indican que es posible suprimir la población de *Ae. aegypti*;
- ¿Cuál es la cantidad mínima específica de mosquitos transgénicos necesaria para suprimir una población salvaje de una zona? y ¿Qué tiempo se requiere para lograr eso?
- ¿Cómo deben hacer las operaciones de control de brotes o epidemias en áreas con liberación de los mosquitos genéticamente modificados?, ya que no se puede aplicar insecticidas (UBV) para controlar el vector en su fase adulta;
- Considerando que el número de mosquitos necesarios para supresión de la población salvaje mantiene relación con el tamaño del área a ser tratada, ¿Cuál sería el modelo posible para producir y liberar mosquitos en cantidad suficiente para obtener la supresión de la población en grandes centros urbanos, donde ocurren más intensamente la transmisión del virus dengue (epidemias y brotes)?;
- ¿Cómo asegurar que los mosquitos transgénicos no van a colaborar con la transmisión de la enfermedad? Ya que la metodología de separación de los machos y hembras es manual y pueden liberarse hasta en un 0.5% hembras transgénicas con potencial capacidad de transmisión del virus y de las larvas, que en presencia de tetraciclina en alimentos o en ambiente pueden sobrevivir hasta un 15% (la tetraciclina es un antibiótico ampliamente usado en agricultura y veterinaria¹²);
- ¿Cuál es el efecto sobre la reducción total del *Ae. aegypti* en un área intervenida con mosquitos transgénicos si no se puede controlar la reintroducción permanente de cepas salvajes de la misma especie en el país (no hay fronteras para los vectores), mediante transportes pasivos de poblaciones migrantes o por alteraciones geográficas en áreas vecinas que no tengan sistemas de control alternativos?;

¹² Wallace H. Mosquitos Genéticamente Modificados: Preocupaciones Actuales. Third World Network. Penang, Malasia, 2013.

- ¿Existe la posible sustitución del nicho ecológico “vacante” del *Ae. aegypti* por otras poblaciones de mosquitos como el *Ae. albopictus*, el cual es un importante vector de dengue en Asia?;
- ¿La ocurrencia de una potencial resistencia en la cepa de mosquitos transgénicos al efecto deletéreo del gen, lo que ocasionaría un aumento de mosquitos transgénicos sobrevivientes?;
- ¿Es posible el aumento de otros insectos, algunos de ellos posibles vectores para el dengue u otras infecciones, en la zona de liberación de la cepa genéticamente modificada, en ausencia de fumigación durante los procesos de liberación? No se puede fumigar mientras se liberen los mosquitos transgénicos;
- ¿Habría un posible “efecto rebote” del vector salvaje en zonas periféricas a la zona de influencia de la liberación del vector, con aumento de la densidad del vector salvaje en las áreas vecinas como consecuencia de su desplazamiento, y que podrían ocasionar un aumento en el número de casos esperados y provocar brotes o epidemias?

Sostenibilidad

Otros aspectos que plantea esta tecnología es su sostenibilidad en el tiempo, al ser sus resultados dependientes de la liberación continua y mantenida de los mosquitos. Esto hace necesario valorar su costo-efectividad frente a otras medidas ya en uso o futuras, y su viabilidad financiera a medio y largo plazo.

Consideraciones finales

1. El 27 y 28 de mayo del 2014, la OPS/OMS por medio de su Programa Regional del Dengue llevó a cabo la Reunión “Estado del Arte para la prevención y control del dengue en las Américas”. Participaron de esa reunión científicos, centros colaboradores, jefes de programas nacionales, representantes de la industria (incluyendo Oxitec), entre otros. Unos de los objetivos de la reunión fueron; a) *Revisar el conocimiento y la experiencia actualmente disponible para la vigilancia, detección, diagnóstico, manejo, tratamiento y prevención del dengue;* b) *Formular conclusiones y recomendaciones que sirvan al Programa Regional de Dengue para modificar y actualizar sus estrategias y planes de cooperación técnica y su papel en la lucha por prevenir y controlar esta enfermedad en las Américas;*
2. En ese marco se realizó la mesa redonda “*Actualización y desarrollo de nuevas tecnologías en el control y prevención del dengue*” donde la tecnología de mosquitos transgénicos fue presentada como una de las herramientas que se están desarrollando;
3. Basados en las discusiones, una de las conclusiones fue que las herramientas de control de vectores existentes son eficaces en la eliminación del *Ae. aegypti*, aunque los cuestionamientos sobre su sostenibilidad y adecuación para el uso basado en la comunidad permanecen. Una de sus recomendaciones fue que la OPS/OMS debe apoyar a los países de la Región en la toma de decisiones para el uso de las nuevas tecnologías para la prevención y control del dengue, siguiendo los protocolos para su

introducción que satisfagan las necesidades de los programas nacionales de dengue (información aún no publicada);

4. Hay varios países con una gran capacidad científico-técnica en control de vectores que están realizando proyectos de investigación en esta área. Se considera muy importante que los resultados de esos estudios sean publicados, evaluados y valorados por la comunidad científica. Como se trata de una innovación en el área de control de vectores, y la OPS/OMS es la Oficina Regional de la OMS para las Américas, se considera igualmente importante que el VCAG pueda evaluar, valorar y hacer sus recomendaciones en cuanto al uso de estas nuevas herramientas para el control de vectores en el contexto del manejo integrado de vectores.

La OPS continuará siguiendo los avances relacionados con el desarrollo de los mosquitos modificados genéticamente y estará en condiciones de publicar una guía de políticas respecto al uso masivo de esta tecnología después de la evaluación de toda la evidencia disponible y las recomendaciones de la VCAG.