

# Enfermedades transmitidas por mosquitos

Ciertos genes manipulados que bloquean la transmisión de la malaria y el dengue se transportan sobre ADN egoísta y se extienden por las poblaciones naturales

Fred Gould, Krisztian Magori y Yunxin Huang

La malaria mata anualmente a más de un millón de personas, en su mayoría niños menores de seis años. La fiebre del dengue resulta menos letal, pero un brote debilita a millones de personas y desborda con facilidad al personal médico y los hospitales de las ciudades tropicales. Para combatir la malaria y el dengue, la administración sanitaria trata de eliminar los mosquitos, transmisores de ambas enfermedades.

Sin embargo, la escasez de recursos arruina muchos programas de control; tras décadas de fumigaciones sobre el terreno, los insectos desarrollan resistencia a los plaguicidas. Los agentes patógenos evolucionan también: los microorganismos unicelulares que causan la malaria oponen resistencia a los medicamentos contra ella baratos y de uso generalizado como la cloroquina, la primera alternativa para el tratamiento de la malaria. (En el caso del dengue, no hay fármacos para su tratamiento.)

Se cuenta con numerosos grupos de investigación empeñados en el desarrollo de vacunas para esas enfermedades, pero la complejidad biológica de ambos parásitos hace que resulte difícil predecir si la vacunación conferirá una inmunidad amplia. En efecto, la malaria está causada por cuatro especies del protozoo *Plasmodium*; cuatro virus distintos, o serotipos, ocasionan el dengue. Añádase que, si bien los mosquiteros tratados con plaguicidas ofrecen un método asequible para evitar las picaduras nocturnas, los mosquitos portadores del dengue pican durante el día.

Para luchar contra esta triste realidad, varios equipos de investigación (entre ellos el nuestro) exploran una vía distinta para controlar la expansión de las enfermedades transmitidas por mosquitos: mediante la introducción de cambios génicos en cepas silvestres de mosquitos, nos proponemos reducir la capacidad de transmisión de la enfermedad o bien inducir el hundimiento de la población de especies portadoras de enfermedades.

Los biólogos han provocado ya la extinción de otras plagas de insectos mediante métodos genéticos. En el laboratorio, se ha bloqueado la transmisión del dengue y la malaria en mosquitos con fragmentos de ADN modificados por ingeniería genética. Si se introdujesen algunos

de esos genes en la población natural de mosquitos, la picadura del insecto seguiría molestando, pero dejaría de constituir una amenaza.

## Transgenes y adaptación

Si prescindimos de las preocupaciones en torno a la liberación de mosquitos transgénicos (hablaremos de ello más adelante), hay motivo para ser optimistas en lo concerniente a las posibilidades de éxito de esta estrategia. Merced al desarrollo de la biología molecular, los genéticos pueden realizar cambios específicos en los genomas del mosquito. En 2002, el equipo de Marcelo Jacobs-Lorena, entonces en la Universidad Case Western Reserve, modificó mosquitos de la especie *Anopheles stephensi* con genes que bloqueaban el desarrollo de *Plasmodium berghei*, un pariente de los parásitos de la malaria que infectan a los humanos. En marzo de 2006, el equipo liderado por Ken E. Olson, de la Universidad estatal de Colorado, demostró que, con la inserción de un *transgén* específico —un segmento de ADN foráneo, modificado por ingeniería— en el genoma de mosquitos de la especie *Aedes aegypti* se desactivaba el virus del dengue, a las pocas horas de que la hembra del insecto se alimentara con la sangre de una persona infectada. Se han desarrollado también estrategias génicas que matan a los mosquitos portadores de un determinado gen modificado por ingeniería.

Sin embargo, tener en el laboratorio mosquitos que no transmiten el agente patógeno no sirve de gran ayuda a la sociedad. Aun cuando se criasen y liberasen miles de estos mosquitos transgénicos, apenas incidirían en la salud pública, salvo que los transgénicos compitiesen con las cepas locales y terminaran por reemplazarlas.

Si los mosquitos portadores de genes antiparásitos estuvieran más *adaptados* desde el punto de vista evolutivo que los mosquitos carentes de estos genes, es decir, si dejasen mayor descendencia, una fracción creciente de la población natural de mosquitos dejaría de ser huésped para los parásitos en cada nueva generación. Por ejemplo, si los mosquitos infectados con el parásito vivieran menos o tuviesen menos descendencia, un transgén que matase



1. HACE UN SIGLO la malaria persistía asentada en los Estados Unidos, donde todavía, en 1914, unos 600.000 ciudadanos contrajeron la enfermedad. En esta fotografía, tomada en los años veinte, unos trabajadores cavan zanjas en Virginia para drenar el agua estancada, el hábitat de cría preferido por el principal vector de la malaria, el mosquito *Anopheles*. El Centro Federal para las Enfermedades Contagiosas declaró en 1951 que la malaria se había erradicado de los EE.UU. Pero la malaria, el dengue y otras enfermedades transmitidas por mosquitos se mantienen epidémi-

cas en la mayor parte del mundo. A través del efecto directo de la mala salud y de los efectos indirectos de la pobreza, el estancamiento económico y la tensión social, tales flagelos se convierten en culpables de una fracción notable de la miseria humana. Una solución posible consistiría en alterar el ADN de los mosquitos, para que dejaran de transmitir la enfermedad. Los autores pasan revista a las estrategias génicas para la expansión de genes antiparásitos así como algunos de los riesgos con los que se enfrentaría dicho programa.

al parásito podría aumentar la idoneidad de su portador. Para nuestro infortunio, esto no es lo que ocurre: los mosquitos expuestos al virus del dengue o al *Plasmodium* son casi siempre tan idóneos, se encuentran tan adaptados, como los que no están expuestos.

Los transgenes antiparásitos no sólo no logran mejorar la idoneidad, sino que a menudo la reducen. Ello se debe a que, en muchos organismos transgénicos, los transgenes se inseren al azar en el genoma, de forma que alteran genes normales en el punto de inserción. El propio transgén codifica ARN o proteína que cambian la función celular debili-

tando así la adaptación del insecto. Las cepas transgénicas que sufrieren tamaña pérdida de idoneidad se extinguirían si se soltasen en la naturaleza.

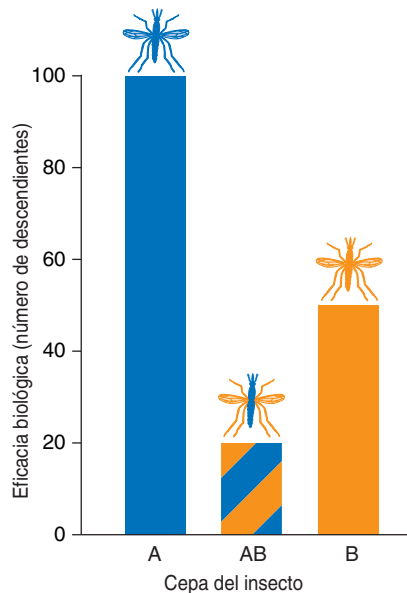
La creación de un mosquito transgénico para luchar contra la enfermedad no constituye un mero ejercicio académico. En fecha reciente, la Fundación de Bill y Melinda Gates donó al norteamericano Instituto Nacional de la Salud más de 35 millones de dólares para el desarrollo de mosquitos transgénicos y combatir las enfermedades que el insecto transmite. La administración sanitaria y organizaciones filantrópicas estadounidenses y extranjeras han contribuido tam-

bién al financiamiento de esa línea de investigación.

Con independencia de la naturaleza del transgén antipatógeno —un gen antiviral o antiprotozoo, un gen letal u otra entidad distinta aún por desarrollar— el éxito del proyecto depende de la capacidad para introducir ese transgén en la población silvestre, aunque éste reduzca la idoneidad de sus portadores. No se dispone todavía de un método para lograr ese propósito, pero estamos en camino. Partiendo de las reglas de la genética de poblaciones, numerosos investigadores domeñan el ADN *egoísta*, que se propaga al margen de la idoneidad general de su huésped,



2. FREDERIC L. VANDERPLANK (arriba) y Alexander S. Serebrovskii (abajo) fueron pioneros en la idea del control génico de las especies que constituían plagas, en los años cuarenta del siglo pasado. Sin embargo, ninguno de ellos obtuvo reconocimiento por sus esfuerzos. Los compañeros de Serebrovskii en la Unión Soviética rechazaron su trabajo debido a la política de la era Lysenko, que despreciaba las teorías de Darwin por considerarse ciencia burguesa sin fundamento. Vanderplank, por su parte, nunca llegó a publicar sus descubrimientos. El concepto de subdominancia, de importancia determinante para el trabajo de ambos científicos, describe las circunstancias en las que un cruce entre cepas (A y B en el gráfico de barras de arriba) da lugar a una progenie (AB) menos adaptada que cualquiera de los progenitores.



creando la ilusión de poner en marcha la selección natural a su antojo.

### Sustitución de cepas

La idea de diseñar un gen que se propague por una población de una determinada plaga sin que comporte ninguna mejora de la adaptabilidad evolutiva no es nueva. Alexander S. Serebrovskii, de la Universidad de Moscú, y Frederic L. Vanderplank, del Departamento de Investigación de Tanganica, plantaron el germen conceptual de ese método en los años cuarenta del siglo pasado. Se percataron, cada uno por su lado, de que, en ciertas circunstancias, la competencia entre dos cepas de insectos que se entrecruzaban no favorecía al grupo con mayor idoneidad. Esta dinámica corresponde a un escenario génico de *subdominancia*, que causa que la línea más idónea se extinga.

Para explicar la subdominancia, sirve de ayuda repasar los términos *dominante* y *recesivo*, que describen la herencia de los caracteres. Consideremos el caso de dos parentales de rasgos puros de cepas distintas, que se cruzan entre sí: muchas características de su descendencia se beneficiarán de uno u otro de los progenitores. Supongamos que el parental A procede de una línea que produce 100 huevos y el B procede de una que produce 50. Si los descendientes del cruce de A y B generan cada uno 95 huevos, diremos que la elevada producción de huevos corresponde a un rasgo dominante. Si los descendientes ponen sólo 55 huevos, lo consideraremos un rasgo

recesivo. Pero si la descendencia del cruce de A × B produce menos huevos que cualquiera de los progenitores (en este caso, menos de 50), la producción de huevos se considera un rasgo subdominante. En la mayoría de los cruces entre cepas, los caracteres no muestran subdominancia; sin embargo, el cruce entre cepas alejadas engendra en ocasiones una descendencia que sobrevive o se reproduce peor que cualquiera de los parentales. (En otras palabras, la descendencia goza de menor eficacia evolutiva.)

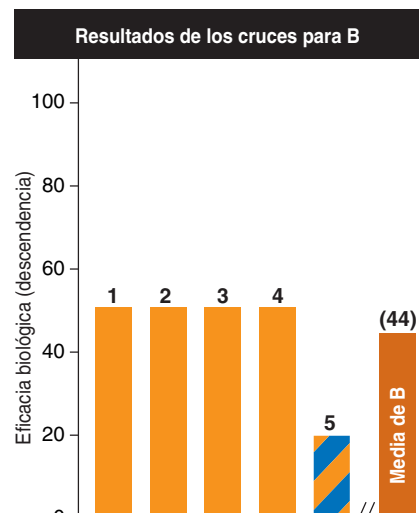
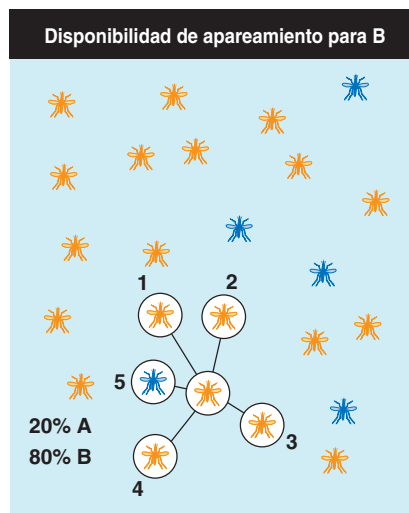
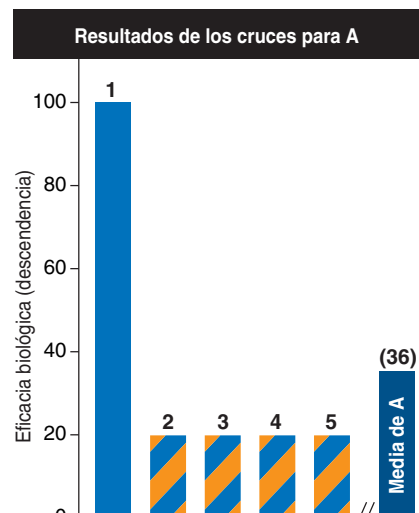
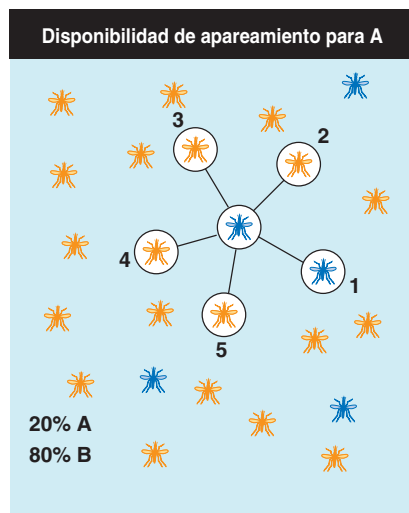
Sin embargo, la idea de que la cepa menos idónea B competiría de forma ventajosa con la cepa A no parece tener sentido en un contexto darwinista. Pero Vanderplank, Serebrovskii y otros se dieron cuenta de que era exactamente lo que acontecía cuando se satisfacían dos condiciones: primera, los descendientes de un cruce se hallaban peor adaptados que cualquiera de los progenitores (subdominancia) y, segunda, el linaje parental menos idóneo era el más abundante. En ese marco, resulta verosímil que los adultos del linaje menos abundante A se reproduzcan con adultos del linaje más común B, produciendo descendencia evolutivamente menos eficaz.

A modo de ejemplo: si el linaje A constituye el 20 por ciento de los insectos en un hábitat determinado y la cepa B alcanza el 80 por ciento, entonces, y en igualdad del resto de condiciones, cuatro de cada cinco individuos del linaje A se aparearán con la cepa B, pero sólo uno de cada cinco individuos del linaje B se apareará con uno de la cepa A. Introduzcamos algunas cifras: si un cruce A × A da una descendencia que produce 100 huevos, un cruce B × B tiene una descendencia que produce 50 huevos y (en condiciones de subdominancia) un cruce A × B genera una descendencia que produce 20 huevos. La producción media de huevos por descendiente hembra de la cepa A será  $(0,80 \times 20) + (0,20 \times 100) = 36$ ; la media por descendiente del linaje B sería  $(0,20 \times 20) + (0,80 \times 50) = 44$ . Aun siendo la cepa A más idónea, la cepa B produce descendencia con una eficacia biológica media superior. Con el tiempo, el linaje B reemplazaría al linaje A.

Vanderplank realizó este experimento a finales de los años cuarenta.

3. EN UN CRUCE ENTRE DOS CEPAS DE INSECTOS, la subdominancia cambia la frecuencia de las cepas: la cepa menos adaptada supera en competitividad a la más idónea, en aparente oposición a las leyes de la selección natural. Este ejemplo muestra una interacción hipotética entre una cepa que produce una media de 100 descendientes (A) y otra que produce 50 (B). Cuando un macho de la cepa A (azul) se aparea con una hembra de la cepa A, sus descendientes (arriba a la derecha, barra 1) gozan de mayor eficacia biológica (dejan más progenie) que los descendientes de un cruce entre un macho y una hembra de la cepa B (naranja) (abajo a la derecha, barras 1-4). Sin embargo, la cepa A constituye sólo el 20 por ciento de la población (izquierda). Por tanto, cuatro de cada cinco apareamientos de los A tienen lugar con individuos de la cepa B. Estos cruzamientos híbridos producen una descendencia con baja eficacia biológica (barras a rayas). Por el contrario, aunque la eficacia biológica de la cepa B sea de suyo menor que la de la cepa A, su elevada abundancia en la población hace que los encuentros de apareamiento con la cepa A sean escasos (sólo uno de cada cinco); pocos miembros de su progenie son híbridos de baja eficacia biológica. Por término medio, la descendencia de la cepa A en este escenario corresponde a 36 de su propia progenie en comparación con una media de 44 de la cepa B. Por tanto, después de una tanda de apareamiento, aumenta la frecuencia de B.

Se sirvió de dos especies sexualmente compatibles de moscas tsetse, insectos transmisores del agente de la enfermedad del sueño. (Ante el riesgo de contraer la enfermedad, se había abandonado esa línea de investigación.) Al cruzar las dos especies, obtuvo una descendencia con baja eficacia biológica. Soltó un gran número de individuos de una especie en el hábitat donde la segunda se hallaba mejor adaptada y poseía una eficacia mayor. Con el tiempo, la primera especie superó a la segunda en capacidad de competencia, lo que acarrió el hundimiento demográfico de ésta. En unos dos años, la especie que se había introducido, poco adaptada al hábitat, había desaparecido casi por entero; la región quedó libre de la



enfermedad del sueño, convirtiéndose en habitable para la gente de allí y el ganado vacuno.

Serebrovskii desarrolló la teoría para la *translocación cromosómica recíproca*, un tipo de mutación en la que un trozo de un cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma. Serebrovskii calculó que hasta los insectos con una eficacia biológica escasa pero portadores de la translocación reemplazarían al *tipo silvestre* —la cepa normal, no mutante, dotada de mayor eficacia biológica— puesto que algunos de los nietos de un cruce entre parentales mutantes y silvestres no heredan una dotación completa de cromosomas (una enfermedad letal). Christopher F. Curtis, de la facultad de higiene y medicina tropical de Londres, señaló que, si la cepa con la translocación portase un gen beneficioso (por ejemplo, uno que confiriese resistencia a la malaria) en el cro-

mosoma translocado, la translocación podría también difundir por la población el gen deseado. Se necesitaba sólo inundar la población natural de la plaga con dicha translocación.

Varios equipos de investigación llevaron a cabo experimentos en el laboratorio y sobre el terreno en los años setenta para someter a prueba las teorías de Serebrovskii y de Curtis. Lograron algunos avances respecto a los estudios de translocación, pero fracasó esa línea de investigación: la reordenación cromosómica incapacitaba al mosquito para sobrevivir en su medio. Se demostró que los productos de la genética clásica eran demasiado toscos para acometer la tarea en cuestión. El interés por esta metodología se esfumó.

### Técnica con dos transgenes

La inhibición no duró mucho. Poco después de la primera adición de

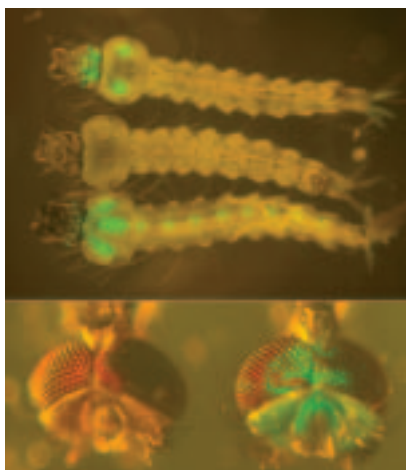
ADN extraño a *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta, se empezó a explorar el potencial que ello suponía para la manipulación génica de especies propagadoras de plagas. El creciente refinamiento de la biología molecular ha permitido realizar modificaciones génicas precisas.

En ese contexto, el grupo de Stephen Davis, de la Universidad de Nueva Gales del Sur, desarrollaron una idea novedosa para un sistema de dos transgenes que se apoya en la subdominancia para la difusión de nuevos genes en el seno de una población. Imaginaron la creación de dos fragmentos distintos de ADN, o *constructos*, que estuviesen integrados en distintos cromosomas. Cada constructo contenía un interruptor de encendido/apagado y un gen que codificaba una toxina biológica. Por defecto, el interruptor se encontraba en posición de “encendido”. El constructo I llevaba también un gen que anulaba la síntesis de toxina por el constructo II; el constructo II contaba con un gen que desactivaba la producción de toxina del constructo I. De este modo, los individuos con ambos constructos, o ninguno, sobrevivían. El tener sólo uno de ellos resultaba letal.

De acuerdo con este modelo, un cruce entre una cepa silvestre y una cepa *homocigótica* para ambos constructos —cada constructo se hallaba pues presente en ambos representantes de un par cromosómico— produciría progenie *heterocigótica* para ambos constructos. (En otras palabras, llevarían sólo una copia del constructo I y una copia del constructo II.) Esta generación sobreviviría. Pero muchos de los de la segunda generación morirían, al heredar sólo uno de los dos constructos, una situación que recuerda el efecto descrito en el modelo de la translocación de Serebrovskii.

Semejante forma de subdominancia obtenida mediante ingeniería es superior a una translocación porque capacita a los transgenes para que se difundan, aun cuando el número de mutantes liberados al medio sea inferior al 30 por ciento de la población. La proporción exacta depende de qué fracción del coste en eficacia biológica se encuentra asociado al transgén.

Además, dado que las cepas manipuladas difieren de las nativas por la



4. ESTOS MOSQUITOS TRANSGENICOS (*verde*) son vectores ineficaces para la malaria. Arriba, una larva silvestre (*en medio*) aparece flanqueada por transgénicos mostrados en vista dorsal (*arriba*) y ventral (*abajo*). El adulto de la derecha también es transgénico.

presencia de dos genes insertados, y no de una reordenación cromosómica completa, los transgénicos serían más viables bajo las condiciones naturales. Tal y como Curtis señalaba en el caso similar de las translocaciones, un gen antipatógeno incluido en los constructos se distribuiría también por la población. El tener el gen antipatógeno en ambos constructos provee una copia de seguridad en el caso de que una mutación aleatoria inutilice una copia.

En teoría, la probabilidad de éxito sería mayor —y menor el número de insectos manipulados que se necesitaría— si la cepa mutante fuese *homocigótica* para dos inserciones independientes del constructo I y dos inserciones independientes del constructo II. Nuestro equipo ha elaborado modelos sobre distintos costes de eficacia biológica y diferentes números de transgenes: hemos observado que las inserciones múltiples de un constructo resultan más eficientes que una sola inserción, mientras el coste por inserción se encuentre por debajo del 10 por ciento. Estos modelos predicen cuántos insectos criados en el laboratorio se requieren para saturar una población natural, cifra que corresponde al *tamaño crítico liberado*. Dicho parámetro se sitúa alrededor del 15 por ciento cuando no hay costes de eficacia biológica asociados con

inserciones múltiples, un reto difícil para los biólogos moleculares.

La propia liberación de una población de mosquitos transgénicos que alcanzara el 15 por ciento de la población local supone una tarea desalentadora. Cuando los entomólogos empezaron a recurrir a la genética para el control de plagas de insectos en los años cincuenta, criaron los insectos en factorías gigantes que producían millones de individuos por semana. Unas operaciones muy costosas. Un programa de mosquito transgénico podría requerir un número menor de insectos al liberarlos durante un período de bajada estacional en la población o tras fumigar con plaguicida para reducir de forma temporal la población de mosquitos.

### Polivalencia del ADN egoísta

Aunque la estrategia de la subdominancia por ingeniería podría funcionar en algunos casos, el verdadero talismán del control génico de insectos sería un transgén que se propagase, desde unos cuantos individuos, a la población entera. El primer indicio de la posibilidad de alcanzar esta meta vino de un *transposón*, o “gen saltarín”, un tipo de ADN egoísta. El transposón codifica una proteína que corta el ADN del transposón liberándolo de su sitio en un cromosoma; luego lo reinserta, al azar, en otra parte del genoma. La maquinaria de reparación del ADN de la propia célula suele rellenar el hueco en la posición original, volviendo a crear la secuencia del transposón. Al final del proceso, la célula huésped cuenta con dos copias del transposón en lugar de una. Si este salto de genes ocurre en una célula que fabrica óvulos o espermatozoides, aumentan las probabilidades de que el transposón se transmita a la progenie. Si el transposón se duplica en cada generación (admitiendo que no perjudica al organismo), se irá asentando en la población hasta que todos los individuos porten una o más copias del mismo.

Este cuadro básico se ha desarrollado, “de forma natural” y por todo el mundo, en las poblaciones de *Drosophila melanogaster* durante los últimos sesenta años. En la actualidad, cualquier mosca de la fruta que se capture de un plátano muy maduro, ya sea en Nueva York o en Nairobi, contiene, a buen seguro, el *elemento P*,

un transposón. Sin embargo, los descendientes de moscas de la fruta aisladas en los laboratorios desde antes de 1950 carecen de este transposón. Aunque se desconoce el origen del elemento P, sabemos que se extiende con prontitud cuando se introduce en una población de laboratorio.

Varios entomólogos han señalado que la “carga” de un gen antipatógeno en un transposón de mosquito conferiría resistencia a la enfermedad a una población entera de mosquitos conforme el transposón saltase de sitio en sitio a lo largo de sucesivas generaciones, aun cuando los mosquitos que portasen estos genes tuviesen una eficacia biológica inferior. No obstante, el éxito de la estrategia no está asegurado. En un experimento realizado con *D. melanogaster* en

el laboratorio de Margaret G. Kidwell, de la Universidad de Arizona, el transposón se extendió, según lo previsto, por la población de moscas virgen, pero se perdió el gen marcador con el que se había cargado. Se concluyó que en algún punto durante el experimento, una o más copias del transposón debían haberse “descargado” del gen añadido. Los transposones libres de carga parecían replicarse con mayor prontitud que sus equivalentes cargados, a los que terminaban por sustituir. Queda claro que será necesario estabilizar la composición génica de cualquier transposón que pretenda utilizarse con fines prácticos.

Además de los transposones, los biólogos moleculares investigan sobre otros tipos de ADN egoísta que

se encargaría de repartir un gen de interés por una población de mosquitos. El grupo que dirige Austin Burt, del Colegio Imperial de Londres, trabaja con una curiosa secuencia de ADN: un *gen de endonucleasa buscadora* (HEG). La HEG tiene la capacidad única de copiarse a sí misma desde un cromosoma al sitio idéntico en el otro cromosoma del par. Logra esta proeza mediante la codificación de una proteína que reconoce las secuencias de ADN en cualquiera de los lados de la HEG. Cuando la proteína, una endonucleasa de alojamiento, reconoce el mismo patrón de ADN en el cromosoma gemelo, u *homólogo*, corta en dos la secuencia. La célula repara la rotura de doble cadena usando como molde el cromosoma que contiene la HEG,

Sin transgén (silvestre)				
		Gen normal 		Eficacia biológica normal
Hipotéticos transgénicos (mutantes)				
		transgén 		Pérdida escasa de eficacia biológica
		transgén 		Pérdida moderada de eficacia biológica
		transgén 		Pérdida sustancial de eficacia biológica
		transgén 		Descendencia no viable

5. LA INSERCIÓN ALEATORIA DE TRANSGENES ejerce efectos muy diversos sobre la eficacia biológica evolutiva (o número de descendientes) en función del sitio de inserción en el genoma. Arriba se observa un gen normal, con regiones del ADN que codifican proteínas (*barras color púrpura*) separadas por ADN no codificante (*trazo fino*). Las inserciones en las zonas no codificantes suelen causar menos perturbaciones de la función génica que las inserciones en las regiones codificantes. Las cuatro filas

de abajo representan ejemplos hipotéticos de diversas inserciones en el mismo gen (*punto naranja*) sobre la misma parte de los tres cromosomas del insecto (*barras grises verticales*). Además de la perturbación causada por la inserción aleatoria, los transgenes recortan también la eficacia biológica al codificar para nuevas proteínas o alterar el momento de síntesis o la abundancia de otras proteínas nativas, comprometiendo así las funciones celulares y fisiológicas.

para restañar el corte del ADN. La reparación incorpora la secuencia completa HEG; la célula se torna homocigótica para la HEG. Si el proceso de corte y reparación del ADN ocurre en una célula que luego forma espermatozoides u óvulos, es posible que casi el 100 por ciento de la descendencia herede la HEG. Si los genes de la endonucleasa de

alojamiento no son ni beneficiosos ni perjudiciales para la eficacia biológica del organismo, se distribuirán entre el resto de la población, aun cuando fuera baja la frecuencia en un principio. Las HEG se hallan en hongos, plantas, bacterias y bacteriófagos. No así en insectos. Uno de los mayores retos para Burt y su grupo consiste en diseñar una HEG

que opere en un animal, objetivo que comparten los farmacólogos en su búsqueda de una nueva herramienta para la terapia génica.

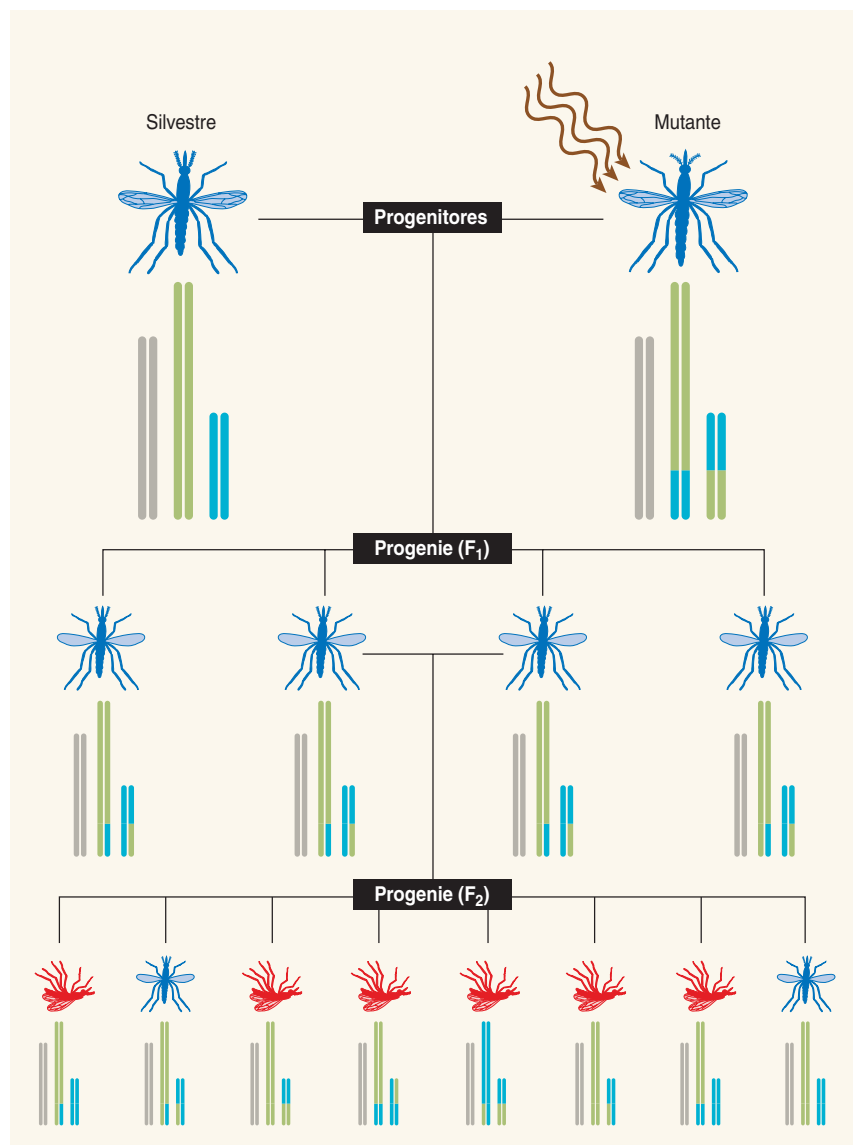
### Wolbachia

En los tipos de ADN egoísta mencionados intervienen genes que residen en cromosomas del núcleo de cada célula de una plaga alterada genéticamente. Un método alternativo recurre a un elemento génico egoísta presente en el citoplasma. El agente responsable de esta herencia heterodoxa es *Wolbachia*, bacteria intracelular que se transmite sólo a través de la línea femenina (como pasa con la mitocondria) y manipula el éxito reproductor del insecto hospedador. Un tipo de *Wolbachia* causa *incompatibilidad citoplásmica* o, en otras palabras, que la progenie de machos infectados con *Wolbachia* y hembras no infectadas resulte inviable. En cambio, los machos infectados crían bien con hembras infectadas. Esta situación confiere una ventaja reproductora a las hembras infectadas, pues se aparean con éxito con machos infectados y con machos sin infectar. Dado que las hembras infectadas transmiten la infección de *Wolbachia* a su descendencia, masculina y femenina (sea cual sea el estado de infección de su pareja), la frecuencia de *Wolbachia* en la población aumenta sin cesar.

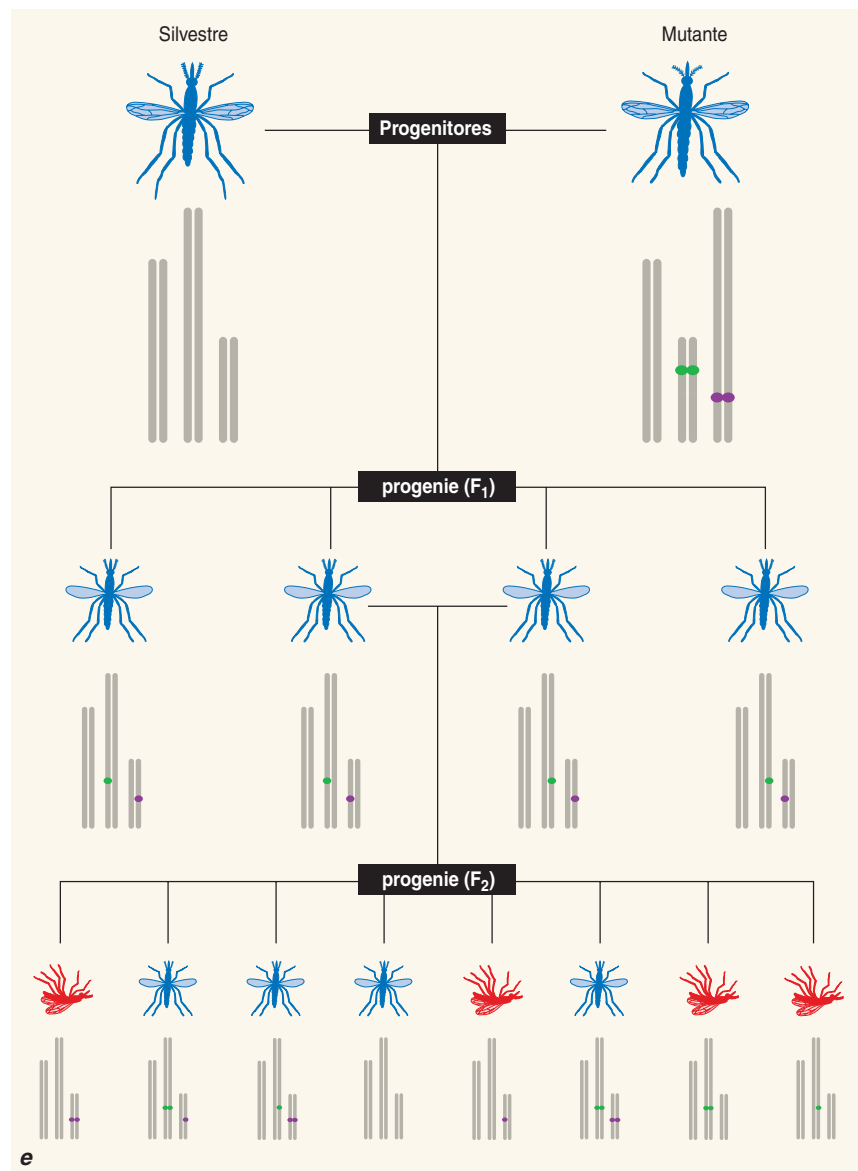
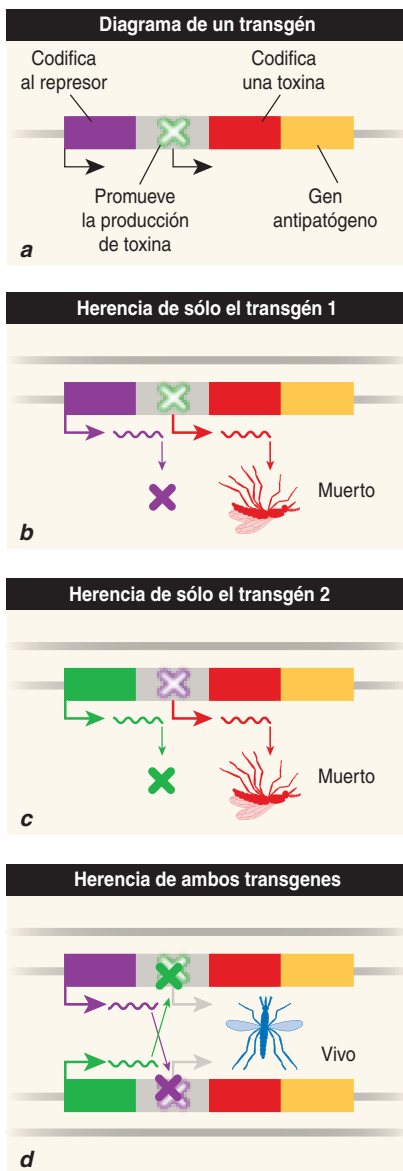
Un grupo liderado por Stephen L. Dobson, de la Universidad de Kentucky, transfirió este tipo de *Wolbachia* a mosquitos de la especie *Aedes aegypti*. Observaron que al parásito le bastaban ocho generaciones para propagarse desde un 20 por ciento al 100 por ciento de una población de laboratorio. La idea de una cepa de *Wolbachia* portadora de un gen antipatógeno resulta harto sugestiva. No obstante, como ocurre con otros métodos, deben superarse varios desafíos antes de poder aplicar el sistema. Los biólogos moleculares necesitan ahondar en la manipulación genética de *Wolbachia*, un proceso que reviste suma dificultad al medrar la bacteria en el interior de las células de otro organismo.

### Simple erradicación

Las estrategias descritas se han diseñado para la diseminación de un gen antiparásito que interrumpiría la



6. UNA TRANSLOCACION CROMOSOMICA RECIPROCA en una cepa de mosquito afectaría a la progenie de la primera generación: los nietos del insecto original alterado genéticamente, o generación F<sub>2</sub>. La fila superior representa el apareamiento inicial entre el mosquito silvestre y el mutante (con translocación). En este último, se han intercambiado un fragmento del cromosoma 2 (azul) y uno del cromosoma 3 (verde). La fila central muestra que la progenie F<sub>1</sub> de un cruce entre estos dos mosquitos posee una cantidad igual de cada segmento cromosómico. El panel inferior muestra que en la generación F<sub>2</sub>, debido al barajado aleatorio de los cromosomas durante la formación de los espermatozoides y óvulos, algunos individuos carecen del número normal de segmentos cromosómicos, lo que provoca su muerte.



transmisión de la enfermedad, que dejaría intacta la población de mosquitos. Aunque, para los entomólogos, se trataría del mejor medio de control genético, el más eficiente, su puesta en funcionamiento tardará al menos 10 años. Una estrategia alternativa consiste en usar herramientas genéticas disponibles para erradicar de forma temporal poblaciones locales de mosquitos.

El Departamento de Agricultura de los EE.UU. se planteó un objetivo similar en 1958, cuando empezó a erradicar la mosca barrenadora de Florida, causante de infecciones en heridas, mediante la liberación de millones de machos adultos esterilizados por radiación. Se lograron proporciones de machos estériles respecto a machos normales de hasta

7. UNA DE LAS ESTRATEGIAS de introducción de genes antipatógeno en una población silvestre se sirve de un par de transgenes (a). Ambos portan un gen que codifica una toxina letal (rojo); cada transgén codifica también un represor que opera sobre el otro (púrpura y verde). El gen antipatógeno deseado (naranja) tiene su propio promotor, que no se ve afectado por represores. Si un mosquito hereda cualquiera de los transgenes de forma individual, el gen de la toxina permanece activo y mata al individuo (b y c). Pero cuando están presentes ambos transgenes, el bloqueo recíproco de la producción de toxina permite que el insecto viva (d). El patrón de herencia y mortalidad de este esquema experimental (e) guarda semejanza con el de las translocaciones cromosómicas de Serebrovskii.

100:1, de forma que las hembras nativas se apareaban con machos irradiados para producir embriones que morían rápidamente. A diferencia de las tácticas descritas, los machos estériles no transmitían genes a la población natural, por lo cual las factorías debían producir más machos para irradiarlos en cada generación.

Aunque requería un trabajo intenso, la estrategia funcionó: en los últimos 40 años, los entomólogos han empujado a las moscas hacia su extinción desde los EE.UU. hasta el canal de Panamá.

Uno de los problemas de la esterilización es que la radiación debilita a menudo a las moscas, hasta el punto

de mermar su capacidad de aparearse. Además, esta técnica es aplicable sólo a plagas de especies en las que la separación de machos y hembras resulta fácil.

Los genéticos moleculares han superado tales obstáculos mediante la ingeniería de un insecto que vivía y se apareaba con normalidad, pero cuya descendencia sobrevivía sólo si se le administraba tetraciclina. Este antibiótico no se usa para ayudar al insecto a defenderse de las bacterias, sino para controlar la activación/deactivación de un transgén letal.

En 1998, el grupo de Walter J. Gehring, de la Universidad de Basilea, creó las primeras cepas de *Drosophila* cuya descendencia sobrevivía sólo si a sus madres se les había suministrado una dieta que contuviese tetraciclina. En 2005, el grupo encabezado por Luke S. Alphey, de la Universidad de Oxford, informó del primer éxito en la aplicación de la técnica Tet-Off a una especie nociva, la mosca de la fruta mediterránea. Si los entomólogos criaran dicha cepa transgénica de plaga en factorías, administrándole tetraciclina, podrían soltar luego los mutantes para que se apareasen con las plagas nativas y produjesen descendencia que no sobreviviría sin la sustancia en cuestión. Esta estrategia, en la que machos y hembras mueren cuando se les priva de tetraciclina, resulta, en potencia, más resolutiva que la clásica irradiación.



En 2000, fruto de dos investigaciones independientes, una dirigida por Alphey y la otra por Maxwell J. Scout, de la Universidad neozelandesa de Massey, se dio un giro a la estrategia de eliminación de la descendencia. Ambos grupos desarrollaron *Drosophila* transgénica, en la que sólo la hembra mostraba dependencia a la tetraciclina. Merced a dicha característica, se criaría en una fábrica un gran número de individuos, para retirar luego la tetraciclina de la dieta en la última generación, dejando sólo machos adultos listos para ser soltados. El método ofrecería una ventaja adicional: toda la descendencia femenina de estos machos moriría en el campo, mientras que la descendencia masculina sobreviviría y transmitiría los genes letales para las hembras a algunos de sus descendientes, que repetirían el mismo patrón.

Paul Schliekelman, de la Universidad de Georgia, desarrolló modelos para estudiar la probabilidad de que cepas específicas de mosquitos con genes letales para las hembras afec-

ten a las poblaciones silvestres. Este trabajo mostró que el rendimiento, en cuanto a reducción de la población nativa, de una cepa que portara múltiples copias multiplicaría de 10 a 100 veces la eficiencia de una cepa que matase machos y hembras.

Igual que con los otros métodos de control génico analizados más arriba, la minimización del impacto de los constructos insertados sobre la adaptación o eficacia biológica del mosquito resulta crítica para el éxito de la campaña. Cuando no hay costes en eficacia biológica, un mayor número de inserciones se traduce en un mayor rendimiento, porque una mayor parte de la progenie portará al menos un gen letal para las hembras. Sin embargo, conforme incrementa el coste en eficacia biológica, el número óptimo de inserciones desciende.

De los modelos de costes de eficacia biológica se dedujo una predicción que contradecía la intuición: a saber, que las primeras cepas transgénicas liberadas debían contar con pocas copias del constructo artificial,



8. LA SOCIEDAD SE ENFRENTA A UNA DECISION DIFICIL en cuanto al uso de la ingeniería genética en la lucha contra las enfermedades transmitidas por mosquitos. ¿Es mayor el temor que suscitan los organismos modificados genéticamente que lo que se espera de un mosquito transgénico en cuanto al alivio del sufrimiento de millones de personas? Es de suponer que la sociedad se mostraría reacia a los mosquitos transgénicos por una de las mismas objeciones que se plantean a los cultivos transgénicos: la preocupación de que los genes manipulados pasen a otras especies. Por ironía de las cosas, en el caso de los mosquitos alterados genéticamente los científicos y los expertos en salud pública temen que los genes antipatógenos no se expandan con amplitud suficiente entre la población de mosquitos. Arriba, una manifestación durante el encuentro que la Organización Mundial del Comercio celebró en Montreal en 2003. A la izquierda, una madre consuela a su hijo, que sufre malaria.

si bien deberían soltarse cepas con un mayor número de constructos a medida que menguara la población.

El equipo que dirige Anthony A. James, de la Universidad de California en Irvine, estudia la posibilidad de aplicar el método de matar las hembras para el control de *Aedes aegypti*, el mosquito vector del dengue. Pero James y otros expertos son conscientes de que, amén de resolver los imponentes problemas técnicos que entraña el desarrollo de estos y otros tipos de mosquitos modificados por ingeniería, deben enfrentarse a una multitud de preocupaciones sociales y éticas derivadas de la liberación de tales organismos transgénicos.

### Contexto social y riesgo

La sola idea de mosquitos manipulados por ingeniería genética provoca temor. Teniendo en cuenta la polémica desatada por los cultivos transgénicos, que no se autoperpetúan, es de esperar que nuestro proyecto de obtener un mosquito más competitivo que los nativos despertará recelos.

La Pew Charitable Fund y otros grupos han empezado a analizar los aspectos sociales, ecológicos y de salud pública que acompañarían a la liberación de un mosquito transgénico. Es necesario que los expertos y la administración sanitaria acometan campañas educativas sobre las propiedades biológicas de los organismos modificados genéticamente. La investigación y la regulación en esta área deberán ponerse al alcance del público para su examen. La suelta de estos mosquitos en países en vías de desarrollo constituye también un desafío. Esperamos que la población se muestre más dispuesta a aceptar este transgénico, considerado el beneficio social que reportará y al hecho de estar en manos de entidades sin ánimo de lucro.

Con todo, para ganar la aprobación, los expertos deben explicar el riesgo real que existe. El nivel de peligrosidad depende del tipo de sistema de transmisión génica y del blanco al que afecte la enfermedad. Por ejemplo, un transposón fabricado por ingeniería sería poco probable que respetara fronteras nacionales, de tal manera que una suelta en un país terminaría por extenderse a los países fronterizos y más allá de éstos. En cambio, si los genes antipatógenos se transportaran

en un constructo de subdominancia, la distribución sería local. (Es poco probable que la población de mosquitos transgénicos en áreas nuevas alcance un tamaño suficiente para sustituir a la cepa local.)

También un éxito excesivo resultaría perjudicial. Por ejemplo, si todos los mosquitos de una región determinada estuviesen libres de dengue, una fracción creciente de la población no habría permanecido expuesta nunca al virus. Si el dengue evolucionase entonces de tal forma que se transportara incluso en un mosquito portador de un transgén, la población humana correría el riesgo de una epidemia.

Para nuestra fortuna, el aumento de la resistencia a plaguicidas, que ejercería un efecto similar, no ha provocado tales rebotes epidémicos; sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de futuros brotes. La suelta de mosquitos transgénicos debería acompañarse de cuidadosos planes de monitorización y contingencia—insecticidas, distintas cepas transgénicas o vacunas (si las hay disponibles)— para lidiar con el riesgo de cepas recién evolucionadas de malaria o dengue.

Se están buscando métodos para la obtención de mosquitos dotados de múltiples medios para bloquear el patógeno. (El “cóctel” de fárma-

cos que se prescribe para combatir el virus del sida cumple la misma función: si se produce una mutación que confiere resistencia a un fármaco, el virus es abatido por otros fármacos, lo que conjura la expansión de dicha mutación.) Dada la plasticidad evolutiva de los microorganismos, no ha lugar a la complacencia.

Ante la incertidumbre, las dificultades y los costes implicados, algunos científicos comprometidos en la lucha contra las enfermedades transmitidas por mosquitos se oponen a esa línea de investigación biotecnológica. Los programas actuales de control de la enfermedad carecen de la financiación necesaria. Tales expertos temen que la expectación creada en torno a la ingeniería genética retire fondos dedicados a técnicas de eficacia comprobada, como los mosquiteros y los plaguicidas. No se equivocan. Las agencias de financiación deberían mantener un equilibrio de prioridades. Los proyectos de técnicas depuradas y avanzadas no deberían crecer a costa de estas otras iniciativas.

En los congresos de entomología sobre el control génico, se comparte el optimismo con la frustración. En este campo se han realizado notables progresos en el último decenio, pero deben superarse todavía importantes obstáculos técnicos y sociales.

### Los autores

**Fred Gould** es profesor del departamento de entomología y genética de la Universidad estatal de Carolina del Norte. A lo largo del último cuarto de siglo se ha centrado en los mecanismos de adaptación de las plagas de insectos a los intentos humanos de controlarlas y al diseño de nuevos métodos para bloquear dicha adaptación. **Krisztian Magori** y **Yunxin Huang** son investigadores posdoctorales en el laboratorio de Gould. Magori obtuvo su doctorado en biofísica por la Universidad Eötvös Lóránd de Budapest. Huang se doctoró en matemática aplicada por la Universidad de Utrecht.

©*American Scientist Magazine*.

### Bibliografía complementaria

A DOMINANT LETHAL GENETIC SYSTEM FOR AUTOCIDAL CONTROL OF THE MEDITERRANEAN FRUITFLY. P. Gong, M. J. Epton, G. L. Fu, S. Scaife, A. Hiscox, K. C. Condon, G. C. Condon, N. I. Morrison, D. W. Kelly, T. Dafa'alla, P. G. Coleman y L. Alphey en *Nature Biotechnology*, vol. 23, págs. 453–456; 2005.

GENE DRIVE SYSTEMS IN MOSQUITOES: RULES OF THE ROAD. A. A. James en *Trends in Parasitology*, vol. 21, págs. 64–67; 2005.

ENGINEERING RNA INTERFERENCE-BASED RESISTANCE TO DENGUE VIRUS TYPE 2 IN GENETICALLY-MODIFIED *Aedes aegypti*. A. W. E. Franz, I. Sánchez-Vargas, Z. N. Adelman, C. D. Blair, B. J. Beaty, A. A. James y K. E. Olson en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, vol. 103, págs. 4198–4203; 2006.

GENETICALLY ENGINEERED UNDERDOMINANCE FOR MANIPULATION OF PEST POPULATIONS: A DETERMINISTIC MODEL. K. Magori y F. Gould en *Genetics*, vol. 172, n.º 4, págs. 2613–2620, abril 2006.