

USO DA GENÉTICA NO CONTROLE DO *Aedes Aegypti*

Guilherme Nicoletti de Almeida (UNIFIA), Luis Henrique Romano (UNIFIA)

RESUMO

O *Aedes aegypti* é reconhecido mundialmente por ser um vetor hematófago dos vírus do gênero flavivírus. A grande população dos vetores, resultam em surtos de doenças como a Dengue, Zika vírus e Chikungunya. A falta de vacinas legalizadas e os riscos associados às abordagens tradicionais de controle, além da baixa eficácia, destacam a necessidade de soluções inovadoras, como o uso da biotecnologia. Pelo fato de que a transmissão depende da sequência hospedeiro, vetor e um ser suscetível, o controle efetivo dessas transmissões envolve a redução dos vetores, destacando-se a abordagem genética. Os mosquitos transgênicos, como os desenvolvidos pela OXITEC, e conhecidos como “*Aedes do bem*”, apresentam genes letais que reduzem significativamente a população selvagem, pesquisas realizadas em Piracicaba- SP e Juazeiro – BA. Outra estratégia de inserção da bactéria *Wolbachia* nos mosquitos, também se mostrou promissora. A bactéria bloqueia a reprodução do vírus da dengue e reduz a população de *Aedes aegypti* pela incompatibilidade citoplasmática. Pesquisas realizadas em Niterói – RJ comprovam grande supressão dos mosquitos selvagens, além da redução dos casos de doenças relacionadas.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*, *Wolbachia*, Mosquitos transgênicos e Vetores.

INTRODUÇÃO

As arboviroses são doenças presente em todo mundo, classe patológica que engloba a transmissão de arbovírus, sendo eles os transmitidos pela espécie artrópodes, estima-se que haja mais de 500 espécies de arbovírus sendo que a maioria parte deles, são causadores de doenças em humanos através picada de hematófago, que são os vetores da doença. O Brasil, pela sua grande extensão, e principalmente por apresentar um clima tropical, favorece os vetores, bem como contribui para disseminação de doenças. (LOPES, Et.al, 2014).

Dentre vetores de arbovírus, se destaca o *A. aegypti* e *A. albopictus*, que são os principais transmissores da patologia. A transmissão ocorre quando um mosquito pica um indivíduo infectado e depois carrega o vírus para outra pessoa, vale ressaltar que os humanos se tornam grandes hospedeiros dos vírus dessa classe. (PATTERSON; SAMMON; GARG, 2016).

Dentre as patologias, a Dengue se destaca principalmente na região da América, segundo o OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde), o número de casos de Dengue na região tem crescido conforme as décadas, passando de 1,5 milhão de eventos na década de 1980 para 16,2 milhões na década de 2010 a

2019. (“DENGUE - OPAS/OMS”, [s.d.]).

Há vestígios de cerca de 200 anos, da existência da dengue, mas sem origem específica, e tem causado surtos epidêmicos desde então. Quando apresenta sintomas, geralmente são a febre, mal-estares no corpo. O *Aedes aegypti* além da dengue transmite também a Chikungunya, que então é uma arbovirose tropical, onde na maioria dos casos apresenta febre alta com início súbito, dores no corpo, cefaleia, dor articular intensa e erupções cutâneas. (LIMA; SILVA; SOUZA, 2021)

Além das patologias citadas, encontrasse presente a transmissão por esse vetor do Zika vírus, descoberto por volta de 1947 em sangue de um macaco da espécie rhesus no continente Africano, apresentou seu primeiro caso no Brasil, em 2015. Comprova-se que, em mulheres grávidas acometidas pelo vírus apresentarão grandes riscos com relação a malformação do feto, como a microcefalia. (OLIVEIRA; COSTA VASCONCELOS, 2016).

Devido ao alto número de contágio e riscos associados as doenças, uma das medidas utilizadas para o controle epidemiológico é administrar a população dos vetores, é utilizada de diversas metodologias como de forma mecânica, onde busca dificultar lugares que são propício a ovo deposição, além de químicos onde utiliza inseticidas e larvicidas que tem potencial de levar os mosquitos a óbito até em sua fase adulta, mas em contra partida, pode ser tóxico aos seres humanos e para o ambiente, quando utilizados em altas doses, o que faz jus a pesquisas de novas substâncias não tóxicas. Outro método que de controle é o biotecnológico, que vem de longos estudos e buscam a alteração genética do mosquito ou inserção de bactérias nos mesmos, método que visa suprir a baixa eficácia de outras formas de controle. (PEÑA; PAMPHILE; OLIVEIRA, 2022)

Dessa forma, com destacada importância epidemiológica e por não apresentar vacinas legalizadas para população até o presente momento, esta revisão bibliográfica tem objetivo de informar como a metodologia com base genética, pode ser utilizada para o controle dos vetores, além de demonstrar como ocorre a transmissão e como a alteração genética pode reduzi-la. Principalmente no hematófago *Aedes aegypti*, uma vez que as tentativas de redução desses vetores sempre foram um desafio.

METODOLOGIA

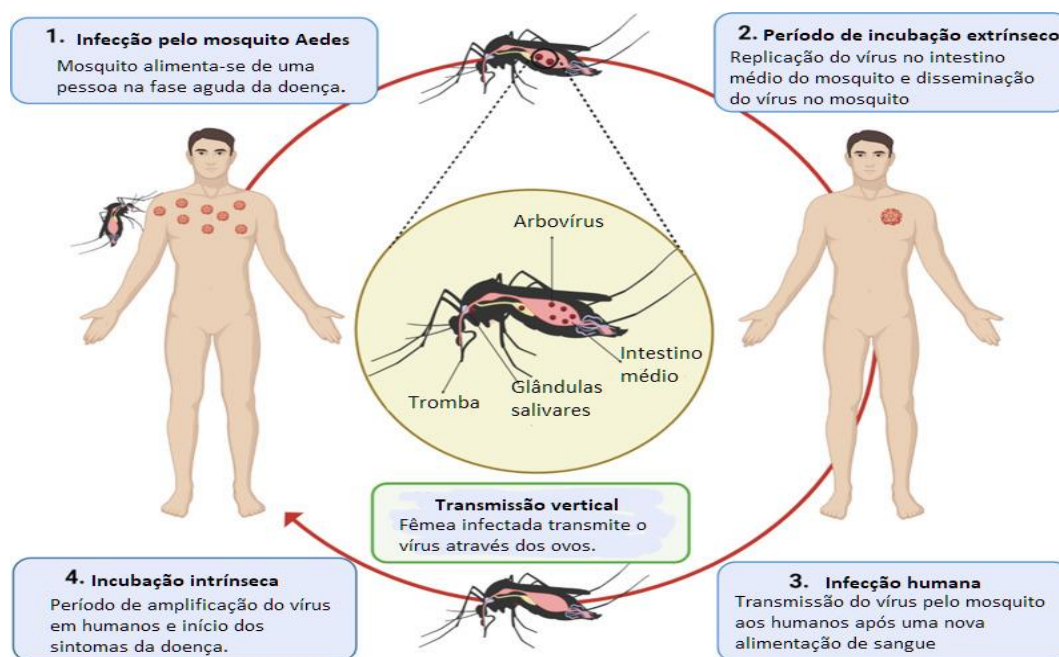
O presente artigo consiste em uma revisão bibliográfica na qual foram utilizados 32 artigos como base de estudos, no qual foram selecionados 21 deles. Para busca do material, foram utilizadas revistas eletrônicas como PubMed, PLOS, Nature, ASM Journals, dentre outras, onde foram utilizados como método de inclusão material com a presença das palavras-chaves Genética, *Aedes Aegypti*, mosquitos transgênicos, vetores de arboviroses. Com ênfase em textos condizentes a genética, optando para aqueles a partir do ano de 2014.

REVISÃO DE LITERATURA

O *Aedes aegypti* se tornou um vetor de doenças, mundialmente conhecido e reconhecido pela ONU por causar doenças hemorrágicas, febris, neurológica, uma vez que ele é capaz de transmitir o gênero flavivírus, sendo eles a Dengue (DENV), Zika Vírus (ZIKV), Vírus do Nilo Ocidental (WNV) e o vírus da febre amarela (YFV). A classe de Alphavirus também é transmitida pelo artrópode, sendo ela a Chikungunya (CHIKV). Dentre as classes citadas, as mais importantes de forma epidemiológica são a Dengue, Zika vírus e Chikungunya. (HARAPAN et al., 2020).

A transmissão destas doenças depende de uma sequência específica sendo ela, hospedeiro, vetor e um ser suscetível, como pode ser observado na figura 1. Entretanto é válido ressaltar que não são todos os *Aedes aegypti* que são capazes de transmitir o vírus, apenas aqueles que entram em contato com o sangue contaminado, especificadamente a fêmea sendo a única que realiza o ato de picar para se alimentar. (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2021).

Figura 1 - Modelo de transmissão do vírus através do *Aedes Aegypti* (adaptada)



Fonte: GÓMEZ, et al. (2022).

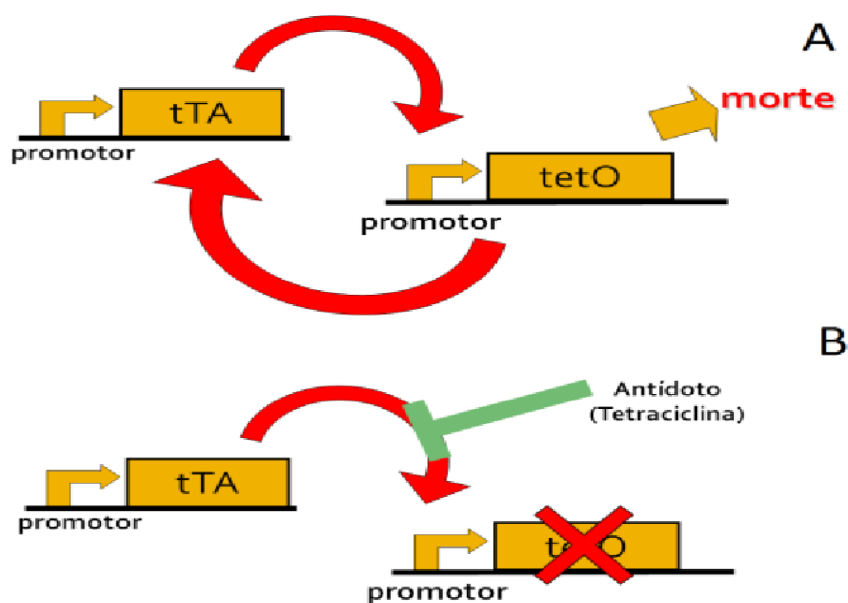
Uma vez que a transmissão ocorre através dos vetores, a melhor forma de controle das proliferações da doença, é a redução dos mesmos, dessa forma, foram utilizadas diversas inovações tecnológicas, e dentre elas a utilização dos mosquitos transgênicos, tem grande proposta. Divididas em algumas etapas, a forma de controle genética tem objetivo de reduzir ou eliminar a espécie de vetor, por meio de genes letais ou com a capacidade de tornar os insetos estéreis, também, visão transformar ou

substituir a população, por meio da introdução de um gene efetor para diminuir ou bloquear a transmissão do vírus na população selvagem. A forma de criação em massa e libertação no meio ambiente utiliza muito a sexagem o qual aumenta a população macho e reduz a população fêmea que é a transmissora. (LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA et al., 2016).

Desenvolvida pela OXITEC, empresa de biotecnologia criada em 2002, dentro do grupo Oxford, a linhagem de *Aedes* modificados, no qual foi denominada como OX513A, e popularmente conhecido como “*Aedes* do Bem” onde os mosquitos machos modificados em sua forma genética, ao acasalar com a linhagem selvagem, geravam descendentes portadores de genes letais, que não resistiria a vida adulta. Na linhagem são encontradas duas proteínas adicionais que impedem a vida adulta e outra que faz com que mosquito brilhe sob uma luz específica do microscópio. (QUEIROZ, 2019).

A alteração genética nos mosquitos, se baseia em fazer com que eles, expressem a proteína tTA (transativador), que por sua vez em excesso, é tóxico e leva as larvas a morte, não progredindo para vida adulta, O antídoto para o gene letal é a tetraciclina, sendo ela uma forma de controle, utilizada durante os estudos, que evita a morte do mosquito, como pode ser observado na figura 2. (WALLACE, 2013)

Figura 2 – Alteração genética que leva o mosquito a morte e ação do antídoto Tetraciclina.



Fonte: (OLIVEIRA; CARVALHO; CAPURRO, 2011)

Pesquisa realizada de 2010 até 2015 em Juazeiro – BA que apresentava uma situação socioeconômica relativamente baixa e com alto índice de dengue, nela, foi utilizada a cepa OX513A, que apresentou uma taxa de supressão de 95% (IC 95%: 92,2%-97,5%) baseado em dados de armadilhas para adultos e

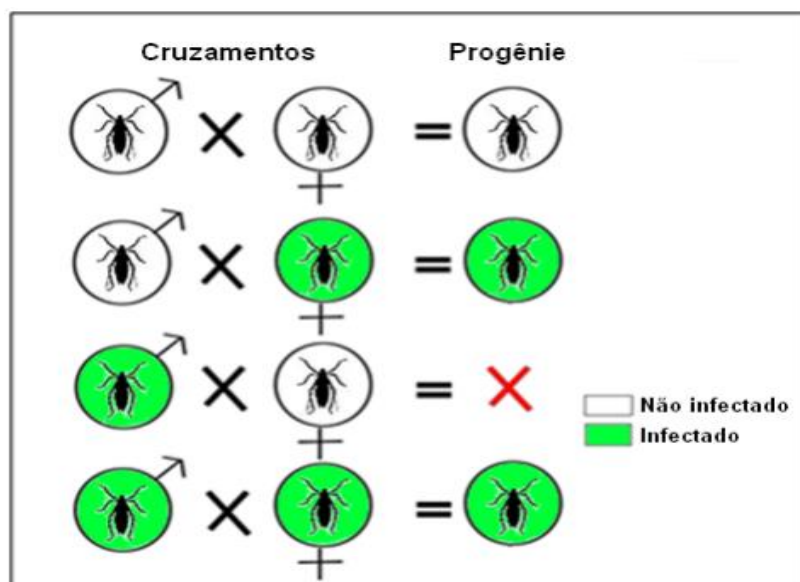
81% (IC 95%: 74,9-85,2%) com base em índices de ovitrampa, o que demonstrou a eficácia do mosquito gentiamente modificado. Nas Ilhas Cayman, foi realizada uma pesquisa relativamente parecida, em 2010 e apresentou uma redução entorno 80% dos *Aedes aegypti* selvagens, o que reduz consequentemente os casos de dengue, Zika vírus e Chikungunya. (CARVALHO et al., 2015)

Em Piracicaba- SP, foi liberado o Aedes do bem em 2015 e até 2016 apresentou uma redução significativa de dengue em 91%, e apresentou redução relativa de larvas selvagens em cerca de 81%. (KOSMANN, OXITEC ,2017).

Além do método RIDL (Release of Insects carrying a Dominant Lethal gene) do português (liberação de insetos portadores de um gene letal dominante), a estratégia de utilizar os mosquitos com inserção bacteriana, também é promissora, a bactéria utilizada é a *Wolbachia*, que tem potencial de bloquear a transmissão do vírus da dengue. (MONTEAGUDO; PRADO, 2016).

A inserção das cepas da *Wolbachia* nos mosquitos, são por micro injeções e sua presença intracelular tem o objetivo de suprir a replicação dos principais arbovírus no mosquito, que consequentemente reduzira a transmissão. Além do retardo na replicação viral as bactérias podem reduzir a população do *Aedes aegypti*, pela incompatibilidade citoplasmática como pode ser observado na figura 3 onde o cruzamento das fêmeas não infectadas com machos infectados não geram descendentes viáveis, logo, é valido ressaltar que quando ambos sexos estão infectados, os descendentes também serão portadores. (ROSS et al., 2021).

Figura 3 - Modelo replicação e incompatibilidade citoplasmática.



Fonte: SILVA GONÇALVES (2014).

Durante o ano de 2017 a 2019 foi realizado a implementação da cepa wMEL de mosquitos com a

Wolbachia, em Niterói – RJ, e estudo mostrou que apresentou uma redução de 69% na incidência de dengue (IC de 95% 54%, 79%), uma redução de 56% na incidência de Chikungunya (IC de 95% 16%, 77%) e uma redução entorno de 37% na incidência de Zika (IC de 95% 1%, 60%), (PINTO et al., 2021).

Quando o método transgênico, é comparado aos inseticidas, o mesmo se torna mais interessante para o meio ambiente, o uso de inseticidas como o Malathion, substância muito utilizada na agrícola no controle de ectoparasitas, e também utilizado como tentativa de matar os mosquitos, tem potencial cancerígeno em humanos, além de acabar levando a óbitos grupos de outras espécies de insetos necessários para a cadeia da fauna e flora, como as abelhas. (SILVA et al., 2020).

CONCLUSÕES

Desse modo, fica evidente que o controle de arboviroses é um desafio mundial, pois não apresenta uma prevenção por vacinas legalizada por exemplo, sendo assim utiliza-se do controle vetores como tentativa de profilaxia, com isso, os mosquitos transgênicos são uma grande proposta, pois a biotecnologia possui, a vantagem das alterações genéticas específicas, sendo revolucionária, atacando a fonte do problema, diferenciando-se das formas de controle tradicionais, Além de não ser impactante para meio ambiente, e outras espécies necessárias, não apresentando riscos tóxicos, como ocorre com inseticidas.

Outro ponto a ressaltar é a eficácia dos métodos discutidos, na busca dos transmissores, pois os mosquitos geneticamente modificados, liberados na natureza, tendem a localizar as fêmeas pelo instinto, sendo mais eficaz na identificação dos focos.

Sua autossustentação, também se destaca, pois, seu sistema de reprodução tende a sempre aumentar a presença dos mosquitos transgênicos que conseqüentemente forma um ciclo constante de controle. A pesquisa encontrou evidências da qualidade do método, no qual foi possível obter uma relativamente grande redução dos mosquitos selvagens e, como consequência, a redução também da transmissão das doenças relacionadas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

CARVALHO, D. O. et al. Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 9, n. 7, p. e0003864, 2 jul. 2015.

DE LIMA, L. P.; DA SILVA, E. M.; DE SOUZA, A. S. B. *Aedes aegypti* e doenças relacionadas: Uma revisão histórica e biológica / *Aedes aegypti* and related diseases: A historical and biological review. Brazilian Journal of Animal and Environmental Research, v. 4, n. 3, p. 3429–3448, 30 jul. 2021.

DE OLIVEIRA, C. S.; DA COSTA VASCONCELOS, P. F. Microcephaly and Zika virus. Jornal de Pediatria, v. 92, n. 2, p. 103–105, mar. 2016.

Dengue - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em:

<<https://www.paho.org/pt/topicos/dengue#:~:text=A%20dengue%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a>>.

GÓMEZ, M. et al. *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* microbiome/virome: new strategies for controlling arboviral transmission? *Parasites & Vectors*, v. 15, n. 1, 9 ago. 2022.

HARAPAN, H. et al. Dengue: A Minireview. *Viruses*, v. 12, n. 8, p. 829, 30 jul. 2020.

KOSMANN, C. *Aedes do Bem - Uma ferramenta efetiva no combate ao mosquito transmissor da dengue, Zika e Chikungunya - OXITEC*. Disponível em:

<https://multimedia.fnp.org.br/biblioteca/apresentacoes/item/download/471_2a4760220e5d61e7def846b5b48b8a56>. Acesso em: 16 set. 2023.

LAURA DE SENE AMÂNCIO ZARA, A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016.

LOPES, Nayara; NOZAWA, Carlos; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua*, v. 5, n. 3, p. 55-64, set. 2014. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000300055&lng=pt&nrm=iso> acessos em 25 jul. 2023.

MARIO MONTEAGUDO, E.; VANESSA GONÇALVES PRADO, I. *Aedes aegypti*: uma análise da situação brasileira com foco no uso da biotecnologia como ferramenta de controle e erradicação do mosquito. [s.l.] UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS 10-10

MONTEAGUDO, E.; PRADO, I. *Aedes aegypti*: uma análise da situação brasileira com foco no uso da biotecnologia como ferramenta de controle e erradicação do mosquito. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=510449>>. Acesso em: 28 set. 2023.

OLIVEIRA, S.; CARVALHO, D.; CAPURRO, M. Mosquito transgênico: do paper para a realidade. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revbiologia/article/view/114811>>. Acesso em: 8 out. 2023.

PATTERSON, J.; SAMMON, M.; GARG, M. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. *Western Journal of Emergency Medicine*, v. 17, n. 6, p. 671–679, 1 nov. 2016.

PEÑA, L. C.; PAMPHILE, J. A.; OLIVEIRA, J. A. A. DOS S. mosquito *aedes spp.* vetor de importantes arboviroses: do controle clássico ao biotecnológico, uma breve revisão. *Revista Valore*, v. 7, n. v. 7, 16 set. 2022.

PINTO, Sofia Bastos et al. Eficácia da implantação de mosquitos infectados por *Wolbachia* na redução da incidência de dengue e chikungunya em Niterói, Brasil: um estudo quase experimental. *PLoS Negl Trop Dis.*, v. 7, e0009556, 2021. doi: 10.1371/journal.pntd.0009556.

QUEIROZ, J. controle da dengue através da estratégia de liberação de *aedes aegypti* geneticamente modificados: avaliação de impacto a partir do método de controle sintético. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/28230/1/Controledengueatraves_Queiroz_2019.pdf>.

ROSS, P. A. et al. A wAlbB *Wolbachia* Transinfection Displays Stable Phenotypic Effects across Divergent *Aedes aegypti* Mosquito Backgrounds. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 87, n. 20, 28 set. 2021.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. *Aedes 2022 | Doenças Transmitidas* | Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Disponível em: <<https://www.saude.mg.gov.br/aedes/doencastransmitidas/page/1826-aedes-2022-doencas-transmitidas?layout=print>>. Acesso em: 12 set. 2023.

SILVA, C. P. DA et al. Os riscos ambientais no Brasil devido ao uso do defensivo Malathion Emulsão Aquosa - EA 44% no controle de *Aedes Aegypti* (Linnaeus, 1762) (díptera; culicidae): uma revisão. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, v. 11, n. 6, p. 638–646, 6 jul. 2020.

SILVA GONÇALVES, D. Detecção da bactéria *Wolbachia* em insetos através da técnica LAMP (amplificação isotérmica mediada por loop). [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.cpqr.fiocruz.br/texto-completo/D_115.pdf>. Acesso em: 5 out. 2023.

WALLACE, H. Mosquitos Geneticamente Modificados: Preocupações Atuais. [s.l: s.n.]. Disponível em: < <https://br.boell.org/pt-br/2014/10/23/mosquitos-geneticamente-modificados-preocupacoes-atuais> >. Acesso em: 28 set. 2023.