

## FONDO PARA EL FOMENTO Y APOYO A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA EN BIOSEGURIDAD Y BIOTECNOLOGÍA

### CONVOCATORIA PARA LA EXPOSICIÓN DE PROPUESTAS A LAS DEMANDAS DE BIOTECNOLOGÍA CIBIOGEM 2018

La Comisión Intersecretarial de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados (CIBIOGEM), a través de la Secretaría Ejecutiva y el Consejo Consultivo Científico, convoca a instituciones de investigación, personas físicas y morales a presentar su mejor propuesta para el **Desarrollo de estrategias genéticas para el control de la transmisión de enfermedades virales en México asociadas a *Aedes spp.***, de acuerdo a los requisitos de esta Convocatoria.

### DEMANDA ESPECÍFICA

**Desarrollo de estrategias genéticas para el control de la transmisión de enfermedades virales en México asociadas a *Aedes spp.***

#### Justificación

Las hembras de mosquitos *Aedes spp.* son responsables de transmitir una gran cantidad de enfermedades arbovirales al humano, como la fiebre amarilla, el dengue y, de acuerdo a reportes recientes, zika y chikungunya. Estos mosquitos se encuentran estrechamente relacionados con el humano y ampliamente distribuidos en las regiones tropicales de todo el mundo. Por ejemplo, el dengue se ha considerado una enfermedad transmitida principalmente por este vector, afectando a un gran número de individuos. La problemática reside en que no existen medicamentos eficaces contra esta enfermedad, la cual puede presentar cuadros severos con episodios hemorrágicos e incluso letales. En México la prevención y control del dengue ha comenzado a ser un tema prioritario en salud pública. Las estrategias básicas de prevención están enfocadas al control del vector, principalmente mediante el uso de insecticidas a los cuales, desgraciadamente, estos vectores han desarrollado resistencia. No obstante, una alternativa que se ha estado utilizando con éxito en diferentes países, desde hace algunos años, se ha centrado en la liberación de insectos modificados genéticamente para detener la propagación del vector y de esta manera disminuir la incidencia y prevalencia del dengue. Tal es el caso de *Aedes aegypti* OX513A desarrollado por la compañía OxiTec y probado por la FDA para la liberación en Brasil después de concluir que no representaba riesgo para la salud humana y ambiental.

• **Objetivo General:**

Generar mosquitos genéticamente modificados utilizando construcciones *de novo* o sin conflicto de patente, para el control de enfermedades virales transmitidas por *Aedes spp.* tomando en cuenta los parámetros establecidos por la FDA para su liberación en las dos fases de evaluación (experimental y de campo).

• **Objetivos particulares, metas e indicadores:**

1. Desarrollar mosquitos *Aedes spp.* modificados genéticamente, utilizando construcciones sin conflicto de patente o construcciones *de novo*, biológicamente seguros y capaces de reducir significativamente de manera especie-específica las poblaciones de mosquitos silvestres transmisores de enfermedades virales o mosquitos-GM para la introgresión de genes efectores anti-patógenos en las poblaciones de vectores silvestres<sup>1</sup> o mosquitos que produzcan descendencias monosexuales (solo machos) o mosquitos que no permitan la replicación del virus.
2. Seleccionar líneas GM de *Aedes spp.* cuya caracterización molecular demuestre inserción única del transgén sin fragmentos de vector y evaluar su estabilidad genética.
3. Evaluar la alergenicidad o toxicidad de las proteínas introducidas. Aplica solo en el caso de construcciones *de novo* en donde no exista información al respecto.
4. Implementar una técnica eficiente para separación entre hembras y machos.
5. Desarrollar un método eficaz y rápido para identificar los mosquitos-GM.
6. Seleccionar los criaderos o las zonas de los criaderos más productivos, potenciales a ser controlados por esta estrategia, identificando los nichos para sobrevivencia de *Aedes spp.* así como la posible dispersión esperada.
7. Evaluar la probabilidad de dispersión del ADN modificado de los mosquitos hacia otros organismos sexualmente compatibles que se encuentren presentes en los nichos en los que se planean liberar.
8. Estimar la cantidad de insectos suficientes para que mediante su liberación en masa, la estrategia proporcione el resultado esperado.
9. Analizar la aptitud (competitividad reproductiva y vigor) de los mosquitos modificados genéticamente con relación a las poblaciones silvestres en las zonas de interés.

---

<sup>1</sup> Para los propósitos de cría en masa y liberación de la cepa transgénica del gen letal deberá ser suprimible con una condición permisiva tal como un aditivo o una variable ambiental ausente en la naturaleza, pero presente en el laboratorio de producción de los mosquitos-GM.

10. Validar experimentalmente en condiciones de confinamiento (combinación de barreras físicas y naturales) en laboratorio y semi-campo, el desempeño y la efectividad de los mosquitos genéticamente modificados.
11. En función de lo anterior, generar planes de manejo dirigidos a disminuir en campo las poblaciones de mosquitos vectores de enfermedades virales o bien su incapacidad para propagar el virus.
12. Los productos de este proyecto podrán ser susceptibles de protección de propiedad intelectual, sin embargo, en todo momento el Fondo podrá solicitar el licenciamiento a título gratuito de las innovaciones que se presenten.

• **Duración del proyecto:**

En función del desarrollo de las actividades propuestas y el punto de desarrollo de la tecnología, se propone que el proyecto tenga una duración máxima de 3 años.

• **Presupuesto:**

El presupuesto solicitado debe estar ampliamente justificado y podrá ser objeto de adecuaciones durante la evaluación.

• **Productos entregables:**

1. Entrega de reportes semestrales durante los periodos de experimentación y a solicitud de la CIBIOGEM, entrevistas personales para discutir los avances del Proyecto.
2. Depósito de las construcciones génicas a la Institución designada por la CIBIOGEM como área de respaldo, para la seguridad en la continuidad del proyecto. Este entregable deberá cubrirse en la primera etapa del proyecto.
3. Depósito de al menos una línea viable del mosquito modificado genéticamente, a la Institución designada por la CIBIOGEM como área de respaldo, para la seguridad en la continuidad del proyecto. Este entregable deberá cubrirse al término de la segunda etapa del proyecto.
4. Solicitud de registro ante el IMPI que demuestre la patentabilidad del producto obtenido para que pueda ser transferido a alguna empresa particular (con prioridad a empresa mexicana) o instancia gubernamental interesada. Este entregable deberá cubrirse en la primera etapa del proyecto.
5. Reporte de los estudios estadísticos y de población que expresen los tiempos y cantidades de mosquitos estimados a ser liberados en zonas endémicas.

6. Presentación de los estudios de confinamiento donde se aprecie los marcadores que serán utilizados para control en campo, así como el número de larvas representativo del estudio.
7. Reporte de resultados de los estudios de semi-campo describiendo cantidades, registros y métodos de control y seguimiento de los mosquitos GM.

## REFERENCIAS:

1. JULIÁN E. GARCÍA-REJÓN, MARÍA ALBA LOROÑO-PINO, JOSÉ ARTURO FARFÁN-ALE, LUIS F. FLORES-FLORES, MILDRED P. LÓPEZ-URIBE, MARIA DEL ROSARIO NAJERA-VAZQUEZ, GUADALUPE NUÑEZ-AYALA, BARRY J. BEATY, AND LARS EISEN. Mosquito Infestation and Dengue Virus Infection in *Aedes aegypti* Females in Schools in Mérida, México. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2011,84(3), pp. 489–496.
2. VILLEGAS-TREJO ALEJANDRO, CHE-MENDOZA AZAEL, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ MARIANA, GUILLERMO-MAY GUILLERMO, GONZÁLEZ-BEJARANO HUGO, DZUL-MANZANILLA FELIPE, ULLOA-GARCÍA ARMANDO, DANIS-LOZANO ROGELIO, MANRIQUE-SAIDE PABLO. Control enfocado de *Aedes aegypti* en localidades de alto riesgo de transmisión de dengue en Morelos, México. *Salud pública Méx [online]*. 2011, vol.53, n.2, pp. 141-151. ISSN 0036-3634.
3. MICHAEL A. ROBERT, MATHIEU LEGROS, LUCA FACCHINELLI, LAURA VALERIO, JANINE M. RAMSEY, THOMAS W. SCOTT, FRED GOULD, AND ALUN L. LLOYD. J. Mathematical Models as Aids for Design and Development of Experiments: The Case of Transgenic Mosquitoes *Med. Entomol.* (2012).49(6): 1177-1188
4. LAURA VALERIO, LUCA FACCHINELLI, JANINE M. RAMSEY, AND THOMAS W. SCOTT. Dispersal of Male *Aedes aegypti* in a Coastal Village in Southern Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 86(4), 2012, pp. 665–676.
5. LUCA FACCHINELLI, LAURA VALERIO, JANINE M. RAMSEY, FRED GOULD, RACHAEL K. WALSH, GUILLERMO BOND, MICHAEL A. ROBERT, ALUN L. LLOYD, ANTHONY A. JAMES, LUKE ALPHEY, THOMAS W. SCOTTFIELD. Cage Studies and Progressive Evaluation of Genetically-Engineered Mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2013, Vol.7, Issue 1, pp.1-12.
6. OxiTec, 2016. Draft Environmental Assessment for Investigational Use of *Aedes aegypti* OX513A. Oxitec Ltd., 71 Innovation Drive, Milton Park, Oxfordshire, OX14 4RQ UK. Pp 1-140.