

# A genética por trás da oitava praga do Egito

Victor Campos Khuriyeh<sup>1</sup>, Letícia Grillo G. Pereira<sup>1</sup>, Lucas Costa Silva<sup>1</sup>, Yanca Tonhasca Lau<sup>1</sup>, Matheus Salustio C. Petrucci<sup>1</sup>, Lúcia Elvira Alvares<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduandos do Instituto de Biologia (IB), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP

Autor para correspondência - lealvare@unicamp.br

**Palavras-chave:** gafanhotos migratários, gregarização, polifenismo, gene drive



Os gafanhotos são insetos de grande relevância ecológica, pois estão na base da cadeia alimentar de vários ecossistemas. Contudo, em certas condições, podem desenvolver comportamento gregário, formando enxames que geram prejuízos econômicos e sociais, visto que muitas vezes atingem áreas de produção agrícola, principalmente em regiões acometidas por pobreza extrema. A partir desse cenário, surge a necessidade de alternativas que controlem esses enxames, mas que não gerem danos ecológicos, dada a importância dos gafanhotos. Neste artigo, o *gene drive* é apresentado como uma possível alternativa ao combate dos gafanhotos, mas que ainda deve permanecer no âmbito das pesquisas científicas até que seja possível aplicá-lo com segurança em populações naturais.

## As nuvens de gafanhotos são uma novidade?

Em 2020, notícias acerca de uma nuvem de gafanhotos na América do Sul, prestes a entrar no Brasil, chocaram nossa população. O fato que chamou a atenção de tantas pessoas, na realidade, não é tão novidade assim. Os enxames de gafanhotos afetam a humanidade desde os primórdios da agricultura e sempre causaram prejuízos socioeconômicos, relacionados aos recursos alimentares. Há citações de que nuvens de gafanhotos dizimaram colheitas no Egito (Figura 1), nos tempos bíblicos, em 1400 a.C., conforme o relato do livro de Êxodo, no verso 15 do capítulo 10:

*“Eles cobriram a face de toda a terra, de modo que a terra ficou escura e comeram todas as plantas da terra e todo o fruto das árvores que o granizo havia deixado. Não restou coisa verde, nem árvore nem planta do campo, por toda a terra do Egito.”*

Desde então, vários episódios semelhantes ocorreram ao longo da história, em diferentes lugares ao redor do planeta. Por exemplo, nos EUA em 1874, uma nuvem de gafanhotos causou uma perda de 200 milhões de dólares nas colheitas. Em outro episódio, em 1988, enxames de gafanhotos cobriram uma área de cerca de 29 milhões de quilômetros

quadrados, abrangendo 60 países, da África ao Caribe, isto é, cruzando o oceano Atlântico, o que causou um prejuízo de bilhões de dólares. No México, em 2006, os enxames causaram grande comoção pois chegaram a uma região que havia sido afetada pelo furacão Wilma, trazendo ainda mais danos econômicos e sociais à população local. Nos anos de 2019 e 2020, o leste africano foi afetado pelo que os especialistas chamam de “maior invasão de gafanhotos das últimas décadas”, na qual se estima a possibilidade de enxames com dezenas de bilhões de gafanhotos. Esse fato é extremamente preocupante, pois uma população de insetos com cerca de 40 milhões de indivíduos come, em um único dia, o mesmo que 35 mil humanos. Na região atingida, milhões de pessoas já passam fome e os gafanhotos tornaram a situação muito mais difícil. Esse problema não acometeu somente o continente africano nos últimos anos, mas também a América do Sul. A Argentina e o Uruguai relataram problemas com nuvens de gafanhotos, que ameaçavam chegar ao Brasil.

Com a recorrência desse comportamento gregário dos gafanhotos, muito se estuda sobre maneiras de evitar que essas nuvens se formem e provoquem tantos prejuízos nos lugares pelos quais passam. Conhecer os mecanismos genéticos associados à indução do comportamento gregário desses insetos é um passo importante para o desenvolvimento de estratégias de controle dos enxames, para evitar que situações como as descritas neste tópico voltem a ocorrer no futuro.



**Figura 1.**

Ilustração representando a oitava praga do Egito antigo, causada por uma invasão de gafanhotos, conforme relatado na Bíblia. Ilustração elaborada por: Isadora Maria Pace.

## Vida e comportamento

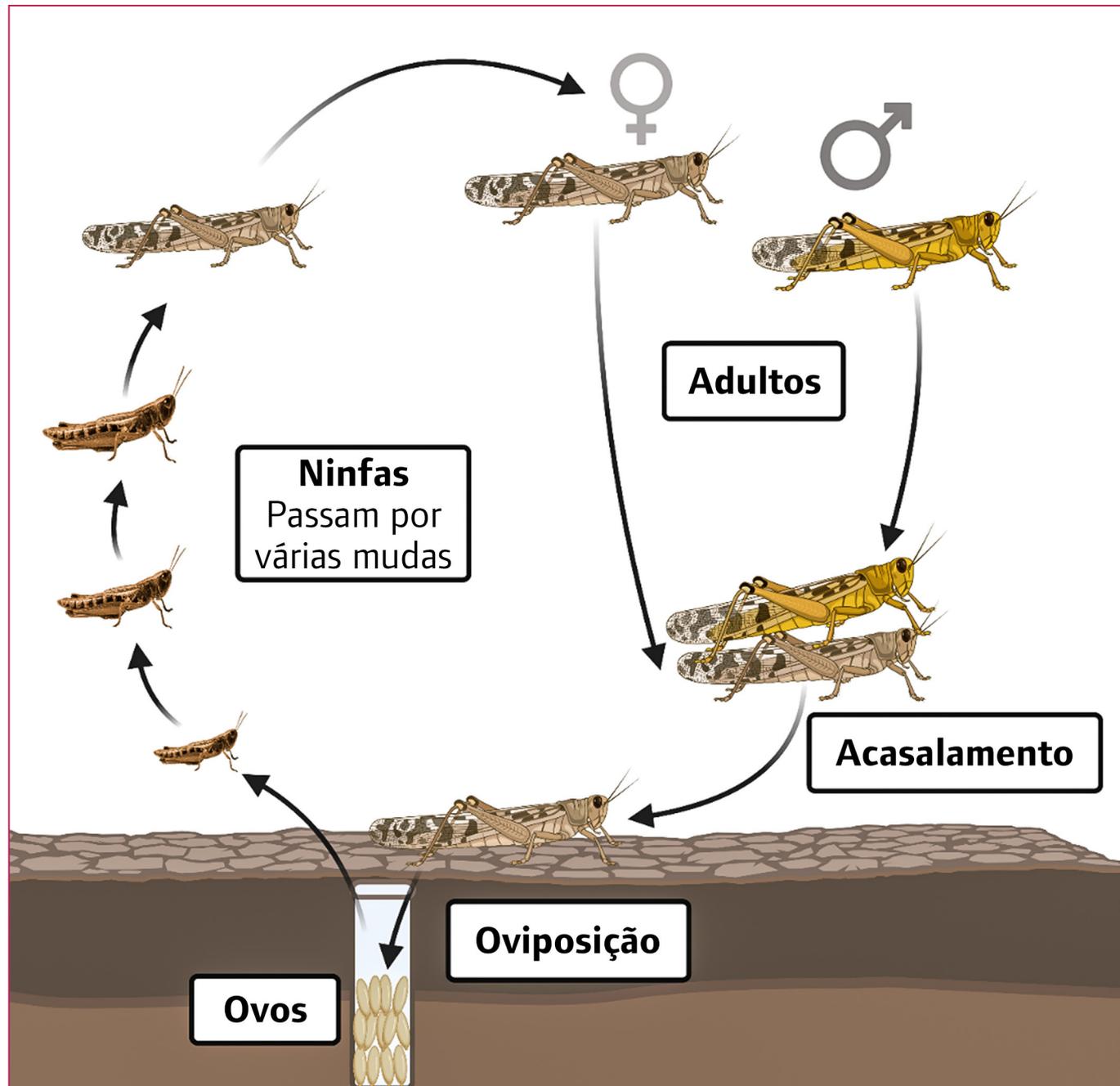
Os gafanhotos são insetos com desenvolvimento hemimetábolo, ou seja, o seu desenvolvimento inclui três estágios diferentes: o ovo, a ninfa e o adulto ou imago (Figura 2). A ninfa, que é a forma jovem do gafanhoto, tem um exoesqueleto fino e já se parece com o adulto, mas ainda não apresenta asas ou órgãos reprodutivos funcionais. Mesmo sendo semelhante ao adulto, a ninfa não é sexualmente madura, precisando passar por sucessivas mudas até se tornar um adulto propriamente dito. Por essa razão, diz-se que esses insetos apresentam metamorfose incompleta. Na metamorfose completa, que ocorre em espécies de insetos com desenvol-

vimento holometábolo, existem, entre o ovo e o adulto, as fases de larva e pupa, que são bem diferentes da forma adulta.

Embora existam cerca de 10.000 espécies conhecidas de gafanhotos, apenas algumas delas têm afligido a humanidade ao longo dos milênios. A espécie que se aproximou do Brasil em 2020 é uma das 50 pertencentes ao gênero *Schistocerca*. Além do gafanhoto da América do Sul (*Schistocerca cancellata*), esse gênero inclui o gafanhoto da América Central (*S. piceifrons*) e o gafanhoto do deserto (*S. gregaria*), este último considerado a maior ameaça migratória do planeta. Há uma quarta espécie, *S. interrita*, que no passado causou problemas no Peru, mas não se sabe muito sobre sua biologia. As demais espécies do gênero *Schistocerca* são gafanhotos sedentários que não enxameiam.

Há ainda outras espécies de gafanhotos migratórios, como *Locusta migratoria*, encontrada na Europa meridional e na África, que é uma das principais pragas agrícolas do continente africano. A *L. migratoria* vem sendo

estudada como um organismo modelo para compreender como mudanças na morfologia, no comportamento e na fisiologia dos gafanhotos ocorrem na transição da fase solitária para a gregária.



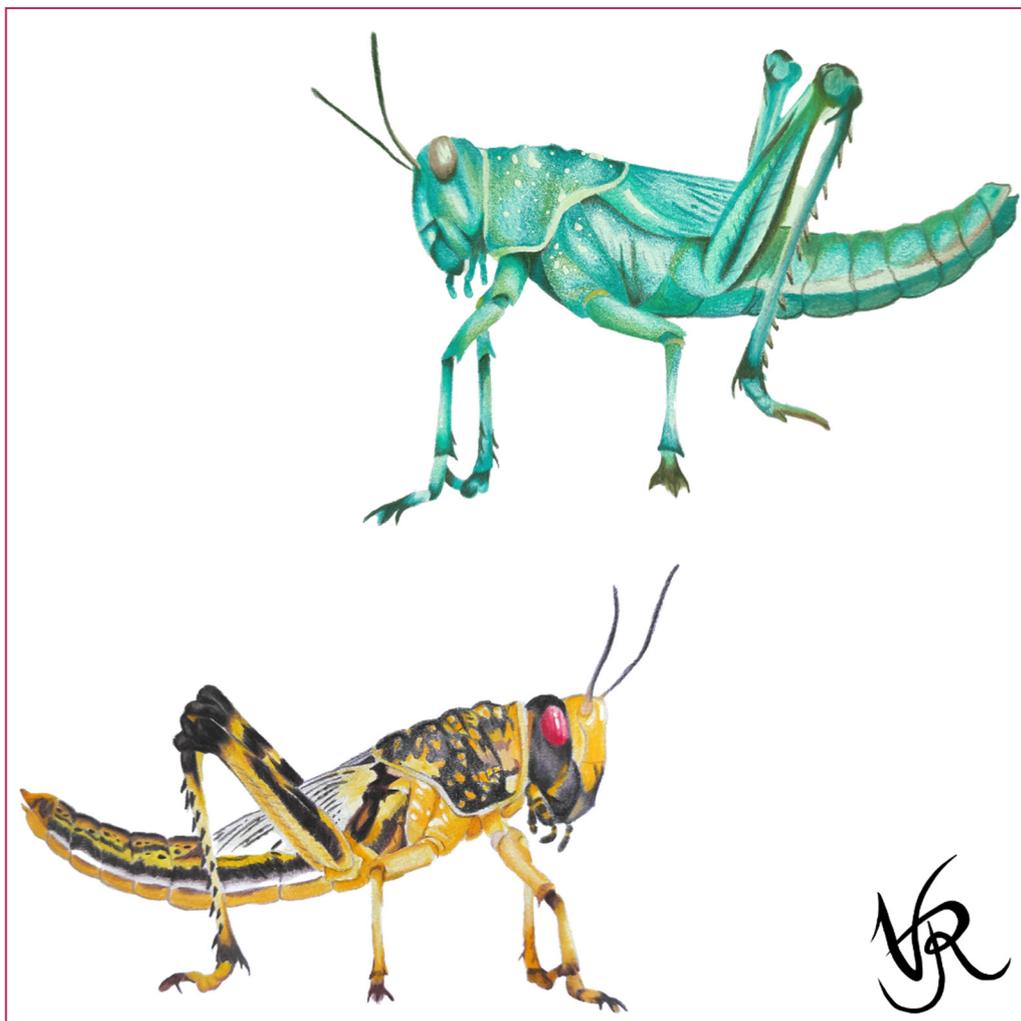
**Figura 2.** Ciclo de vida dos gafanhotos, que apresentam desenvolvimento hemimetábolo. Neste tipo de desenvolvimento, não existem larvas ou pupas, sendo que as ninfas representam os estágios imaturos. Imagem criada com BioRender.com.

## Polifenismo - mudanças radicais no corpo e no comportamento dos gafanhotos

Quando adultos, os gafanhotos passam grande parte da vida isolados, na chamada “fase solitária”. Porém, sob determinadas condições ecológicas e ambientais, com alterações na temperatura, na pluviosidade e na disponibilidade de alimentos, os gafanhotos podem desenvolver o comportamento gregário, típico dos gafanhotos migratórios. Os fenótipos dos gafanhotos solitários e gregários são completamente diferentes, tanto nos aspectos físicos quanto comportamentais. As mudanças extremas que ocorrem nesses insetos em resposta aos

estímulos ambientais são chamadas de polifenismo de fase.

Dentre as mudanças que caracterizam o polifenismo de fase, as principais e mais elucidadas são as de coloração e comportamento. A maioria dos gafanhotos migratórios apresenta mudanças de coloração, por exemplo, de um marrom-acinzentado para uma coloração mais vistosa, como o amarelo (Figura 3). Esse padrão de cores em gafanhotos gregários possivelmente está associado a uma estratégia antipredatória, na qual o destaque do organismo tem a finalidade de sinalizar ao predador a presença de toxinas ou sabor desagradável ao paladar. Há estudos que associam as cores escuras dos gafanhotos gregários a um fator hormonal presente no cérebro e em estruturas cardíacas, chamado de [His<sup>7</sup>]-corazonina, um peptídeo que está associado ao escurecimento de outros insetos da ordem Orthoptera, à qual os gafanhotos pertencem.



**Figura 3.**

Variação de coloração das ninfas de gafanhotos da espécie *Schistocerca gregaria*. Assim como as ninfas, os gafanhotos adultos apresentam colorações distintas. Enquanto a forma solitária possui coloração discreta, que se confunde com o meio ambiente, a gregária apresenta coloração vistosa, facilmente discernível no seu entorno. Na parte superior, foi ilustrada uma ninfa da forma solitária desta espécie de gafanhotos e, na parte inferior, uma ninfa gregária. Ilustração elaborada por: Vitória Reis.

Já em relação às mudanças comportamentais, existem dois estímulos para elas: o mecânico, que ocorre quando as patas traseiras desses insetos são empurradas por outros gafanhotos na disputa por espaço, e o químico, quando gafanhotos sentem o odor de outros gafanhotos próximos por muito tempo. Em laboratório, utilizando pinças por duas horas, pesquisadores reproduziram os empurrões que ocorrem nos enxames, estimulando as patas traseiras de gafanhotos solitários. Com isso, puderam observar o desenvolvimento de comportamento gregário, concomitante com a elevação dos níveis de serotonina no sistema nervoso dos gafanhotos. A serotonina é um importante neurotransmissor, que regula a interação e percepção dos animais com o meio ambiente. No ser humano, por exemplo, baixos níveis de serotonina estão associados à depressão. Nos gafanhotos, os pesquisadores observaram que não basta um aumento generalizado dos níveis de serotonina para induzir o comportamento gregário, mas sim que a elevação da expressão desse hormônio deve ocorrer especificamente nos gânglios nervosos torácicos desses insetos.

## Como ocorre o drástico aumento populacional dos gafanhotos migratórios?

Os gafanhotos buscam por solos úmidos e arenosos para realizar a deposição de seus ovos. Outro pré-requisito para sua reprodução é a proximidade com fontes de alimento - como vegetações - para que as ninfas possam se alimentar até desenvolver a habilidade de voo, quando se tornam, então, aptas à procura de alimento em locais mais distantes.

Os gafanhotos geralmente dispersam após o nascimento, guardando uma certa distância uns dos outros. Contudo, sabe-se que em certas circunstâncias - muita chuva e grande

disponibilidade de alimento - gafanhotos são capazes de multiplicar em até vinte vezes sua população em apenas três meses, fazendo que uma grande quantidade de insetos ocupe o mesmo ambiente. Assim, eles se tornam criaturas gregárias, formando os grandes enxames devastadores de plantações e que podem causar tantos problemas às populações humanas.

## A genética como uma solução promissora

Dada a importância ecológica dos gafanhotos, os quais são, por exemplo, alimento para anfíbios, répteis e aves, a erradicação completa desses insetos pode causar prejuízos aos ecossistemas dos quais fazem parte. Por isso, é importante a busca por métodos de controle que não afetem processos essenciais para o seu ciclo de vida, mas que impeçam a gregarização dos indivíduos e a formação de enxames numerosos.

Uma proposta e uma possível ferramenta para o controle da gregarização dos gafanhotos é o *gene drive*. Esta tecnologia foi criada pelos cientistas como uma estratégia genética engenhosa para modificar características não apenas de um indivíduo, mas de uma população ou até mesmo de uma espécie inteira. O princípio desta técnica é impulsionar a distribuição de um gene de interesse, aumentando sua proporção nos gametas de uma dada espécie (Figura 4). Assim, enquanto na reprodução sexuada normal um alelo que determina uma característica de interesse tem 50% de chance de estar presente em um gameta, utilizando-se o *gene drive* esse alelo é “conduzido” para todos os gametas de um indivíduo, o que faz com que todos os seus descendentes tenham esse alelo. Por esse motivo, a aplicação do *gene drive* só é possível em organismos de reprodução sexuada e, quanto mais rápido for o ciclo reprodutivo da espécie, mais rápida será a distribuição de um alelo de interesse na população e na espécie.

O *gene drive* requer a conexão do gene de interesse (alelo mutante) a elementos genéticos capazes de fazer uma cópia de si mesmos e do alelo de interesse conectado, além de inserir ambos no mesmo locus do cromossomo homólogo (Figura 4). Os elementos genéticos usados para “carregar” os genes de interesse podem ser endonucleases que ocorrem naturalmente no genoma de diferentes espécies ou, então, sequências preparadas por engenharia genética em laboratório, como aquelas do sistema CRISPR/Cas9 (Figura 4). Dessa

forma, o *gene drive* permite que uma característica artificial, projetada em laboratório, se espalhe por toda a população de uma dada espécie, até o ponto em que a característica torne-se comum em toda a população e, com o decorrer do tempo, até mesmo em toda a espécie. Tem-se então que esses elementos genéticos conseguem “burlar” as regras da seleção natural e da herança mendeliana, aumentando em frequência a cada geração, mesmo sem conferir aos indivíduos uma vantagem adaptativa.

### Box explicativo

Por muitos anos, apesar dos pesquisadores visualizarem diversas aplicações para o *gene drive*, tiveram dificuldades de desenvolvê-las em laboratório. O sistema CRISPR/Cas9 é uma técnica revolucionária, que ajudou a reduzir esses obstáculos. O sistema em questão consiste no uso de uma endonuclease (Cas9), uma enzima natural que cliva (corta o DNA), em conjunto com uma molécula de RNA cuja função é atuar como um guia (RNA guia, sintetizado em laboratório). O guia “mostra” à endonuclease qual a sequência específica do DNA que deve ser cortada, permitindo que regiões de interesse no DNA sejam modificadas, removidas ou adicionadas no local onde houve a quebra do DNA. No caso do *gene drive* mediado pelo sistema CRISPR/Cas9, as sequências do alelo mutante e da enzima Cas9 são fornecidas às células do organismo a ser modificado geneticamente, para que elas as utilizem para fazer uma cópia dos mesmos durante o reparo do DNA danificado, através do processo conhecido como “reparo dirigido por homologia”. Nesse processo, tanto o alelo mutante como a própria Cas9 são inseridos no local determinado pelo RNA guia. Portanto, através desse sistema, é possível implementar, com mais sucesso, o *gene drive* para edição do genoma de diferentes espécies. Uma vez no DNA, por si só, o *gene drive* é capaz de espalhar-se por toda uma população de organismos.

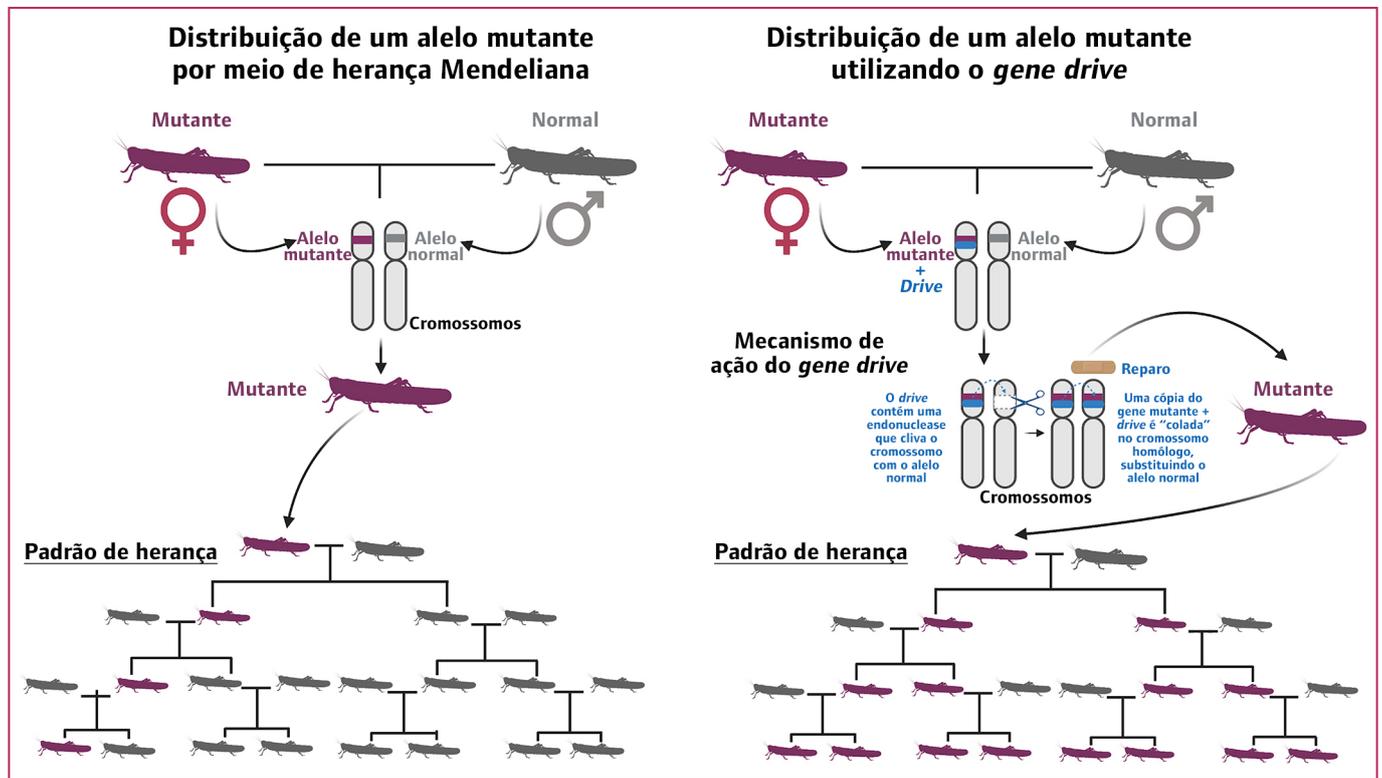
## Genes envolvidos na gregarização como potenciais alvos para o *gene drive*

Quais seriam, então, possíveis genes-alvo a serem modificados com o *gene drive* nos gafanhotos migratórios? Como foi destacado, afetar um gene essencial à fisiologia desses insetos teria impactos que iriam além de evitar a formação de nuvens destruidoras

de plantações e poderiam inclusive levar à extinção de espécies inteiras de gafanhoto. Populações de gafanhotos poderiam ser eliminadas e, com elas, suas funções ecológicas benéficas aos ecossistemas nos quais elas estão inseridas. Além disso, em termos éticos, até que ponto o ser humano pode interferir na natureza? Quando se trata de reduzir populações de espécies ou mudar características das mesmas, as consequências evolutivas e ecológicas podem ser imprevisíveis e, portanto, deve-se ter muita cautela antes de colocar em prática uma ideia que se teve na bancada do laboratório e introduzi-la na natureza de modo indevido e inconsequente.

Isso posto, os *gene drives* poderiam ser produzidos com foco naqueles genes que são necessários na mudança da fase solitária para a fase gregária, ou na manutenção das características gregárias. Dessa forma, os gafanhotos

solitários teriam a sobrevivência assegurada e, mesmo sob influência das mudanças ambientais que são gatilhos para a troca de fenótipo, não chegariam a assumir as características gregárias, ou não conseguiriam mantê-las.



**Figura 4.**

Comparação da distribuição de um alelo mutante, criado em laboratório, por meio da herança Mendeliana normal (à esquerda) e utilizando o *gene drive* (à direita). Por meio da reprodução sexual normal, um alelo mutante tem apenas 50% de chance de ser herdado. Em contraste, com o *gene drive*, o alelo mutante é copiado para o mesmo locus no cromossomo homólogo, de maneira que todos os descendentes sempre irão herdá-lo. Embora outras estratégias possam ser empregadas para impulsionar o alelo mutante na população, o sistema CRISPR/Cas9 é uma das possibilidades mais viáveis. Nesse caso, o *drive* contém os componentes detalhados no Box 1. Imagem criada com BioRender.com.

Estudos realizados na espécie *Locusta migratoria* revelaram que a expressão de genes envolvidos no controle do voo de longa distância e no comportamento alimentar desses gafanhotos é modificada durante a transição da fase solitária para a fase gregária. Portanto, tais genes são potenciais alvos para modificações, visando impedir ou diminuir o processo de gregarização. Um outro estudo mostrou que o silenciamento do gene *Corazonina* (*Crz*), que codifica o hormônio peptídico [His<sup>7</sup>]-corazonina, afeta a coloração característica da fase gregária em *Schistocerca gregaria*, causando um clareamento que se aproxima do padrão da fase solitária. O hormônio é expresso no cérebro, gânglios nervosos e na região cardíaca dos gafanhotos, e se mostrou muito importante no polifenismo de fase, estando presente em quantidades muito maiores durante a fase gregária. A au-

sência desse fator hormonal também impede mudanças morfológicas no corpo dos gafanhotos associadas à gregarização e, portanto, o gene *Crz* também é um candidato possível ao *gene drive*.

O olfato também é um fator importante na gregarização, pois permite que os gafanhotos sintam os demais indivíduos de sua espécie nas proximidades e realizem uma comunicação química, através, por exemplo, de feromônios de gregarização. Nesse contexto, as proteínas ligantes a odores (*OBP - odorant-binding proteins*) são importantes, pois solubilizam e transportam sinais químicos, incluindo odores e feromônios, até os receptores olfativos dos gafanhotos. O gene *LmigOBP4*, que codifica uma dessas proteínas, parece ser um possível alvo para o *gene drive*, pois, quando ele é silenciado durante

a fase gregária, reduz-se a atração entre os gafanhotos e a duração e distância de sua movimentação. Já nos gafanhotos solitários, o silenciamento desse gene não afeta essas variáveis.

Pelas razões mencionadas anteriormente, é necessário pesquisar a fundo a função de cada gene, investigando todos os processos e estruturas que eles influenciam. Somente dessa forma é possível aumentar as chances de que apenas as características desejadas sejam influenciadas pela técnica do *gene drive* e, assim, evitar a ocorrência de efeitos colaterais ecológicos e evolutivos. Além disso, não necessariamente o mesmo alvo será útil para todas as espécies de gafanhotos formadores de enxames: os genomas, apesar de serem semelhantes, apresentam diferenças e, portanto, os resultados do *gene drive* podem divergir. Dessa maneira, possivelmente será necessário selecionar o gene-alvo para inativação pelo *gene drive* de acordo com a espécie que aflige cada região.

Por fim, é importante enfatizar que o *gene drive* pode ter efeitos inesperados, como a

propagação de um gene mutante deletério para espécies próximas àquela para a qual o drive foi desenhado, impactando ecossistemas inteiros de forma inesperada. Portanto, apesar de instigante, a aplicação do *gene drive* deverá permanecer por muitos anos limitada ao ambiente laboratorial, onde há mecanismos de controle e segurança para impedir a disseminação de mutações de forma irrefreada na natureza.

## Para saber mais

CHAMPER J.; BUCHMAN A.; AKBARI O. S.

Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nat Rev Genet.* v. 17, p. 146–159, 2016.

GILLILAND, C. H. Gigantescos enxames de gafanhotos invadem a África Oriental novamente.

*National geographic*, 2020. Disponível em: <<https://www.nationalgeographicbrasil.com/cultura/2020/05/gigantescos-enxames-de-gafanhotos-invadem-a-africa-oriental-novamente>>. Acesso em: 20 de Julho de 2020.

WANG X.; FANG X.; YANG P.; JIANG X. et al.

The locust genome provides insight into swarm formation and long-distance flight. *Nat Commun.* 2014; 5:2957. doi: 10.1038/ncomms3957.

