

**Genes Hox y homeóticos en *Aedes aegypti*: expresión, mutaciones y hallazgos recientes.
Una revisión narrativa****Hox and homeotic genes in *Aedes aegypti*: expression, mutations and recent findings.
A narrative review**

Sara Noemi Peralta Duarte¹, Wendy Alejandra Sarasua González¹,
Luis Francisco Marín Insfrán^{1,2} & Diego Antonio Mena Canata^{1,2}

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Biología.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Biología, Genética de Población y Evolución.

*Autor de correspondencia: luismarin@facen.una.py.

Resumen: El presente trabajo consistió en una revisión narrativa sobre los genes Hox y otros genes homeóticos en *Aedes aegypti*, debido a su papel fundamental en el desarrollo corporal y funciones clave del mosquito. Su análisis permite comprender cómo su expresión y mutaciones pueden afectar funciones esenciales como el vuelo, la alimentación y la reproducción, directamente relacionadas con su capacidad vectorial. El objetivo fue recopilar estudios publicados y no publicados entre 1970 y 2024 en bases de datos como MEDLINE, Scopus, SciELO, BVS y literatura gris, fueron incluidos artículos en inglés, español y portugués, 6 de esos artículos fueron relevantes para nuestra revisión. Los genes homeóticos clave identificados incluyen proboscipedia (pb), palp-antenna (pa) y el gen homeobox SIX4, cuyas mutaciones y alteraciones en la regulación tienen consecuencias funcionales sobre el mosquito. Los resultados mostraron que los genes homeóticos controlan la morfología, reproducción y desarrollo del mosquito. Los autores describieron mutaciones que afectan estructuras como palpos, antenas y proboscide, y que la baja expresión de estos genes tras el segundo ciclo gonotrófico (CG) reduce la fertilidad. También se destacó que el microARN-309 regula el desarrollo ovárico inhibiendo el gen SIX4, mediante CRISPR/Cas9. Se concluye que hay escasa literatura reciente y se recomienda aprovechar herramientas de investigación genómica como: RNA-seq, transcriptómica, edición genómica (CRISPR/Cas9, TALENs, ZFNs) y herramientas de control vectorial como: impulsores genéticos (gene drives), mosquitos transgénicos, para profundizar el estudio de estos genes y favorecer estrategias de control del vector.

Palabras clave: control vectorial; morfología de insectos; regulación génica; homeodominio; edición genómica; impulsores genéticos.

Abstract: This work consisted of a narrative review on Hox genes and other homeotic genes in *Aedes aegypti*, due to their fundamental role in body development and key biological functions of the mosquito. Their analysis helps to understand how their expression and possible mutations can affect essential functions such as flight, feeding, and reproduction, which are directly related to the mosquito's vectorial capacity. The objective was to compile published and unpublished studies from 1970 to 2024 in databases such as MEDLINE, Scopus, SciELO, BVS, and grey literature, articles in English, Spanish, and Portuguese were included, identifying 6 relevant articles. Key homeotic genes identified include proboscipedia (pb), palp-antenna (pa), and the homeobox gene SIX4. The results showed that homeotic genes control the morphology, reproduction, and development of the mosquito. Mutations affect structures such as palps, antennae, and proboscis; low expression after the second gonotrophic cycle reduces fertility; and microRNA-309 regulates ovarian development by inhibiting SIX4 via CRISPR/Cas9. It is concluded that recent literature is scarce and the use of genomic research tools like: RNA-seq, genome editing and vector control manipulation tools like: gene drives, GM mosquitoes is recommended.

Keywords: vector control; insect morphology; gene regulation; homeodomain; genome editing; gene drives.

Introducción

La especie *Aedes aegypti*, perteneciente a la subfamilia *Culicinae*, es un mosquito ampliamente reconocido por su papel como vector de enfermedades virales como el dengue, zika y Chikunguña.

Actualmente, es uno de los modelos más utilizados en estudios científicos orientados a la investigación epidemiológica, la biología del vector y el desarrollo de posibles estrategias de control (Bhatt *et al.*, 2013; Rodrigues-Alves *et al.*, 2020).

Editor responsable: Andrea Weiler de Albertini*.

Recibido: 14/07/2025

Aceptado: 06/05/2026

*Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Dirección de Investigación, San Lorenzo, Paraguay.



2078-399X/2026 Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay.
Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>).

Varios estudios están siendo destinados a la genética del desarrollo del vector, tales como los genes homeóticos, que desempeñan un papel importante en la morfología a lo largo de las etapas embrionarias de esta especie, comparándola con otros artrópodos modelo como *Drosophila melanogaster*. En cambio, *Aedes aegypti* tiene un desarrollo más complejo y un genoma de mayor tamaño (Matthews *et al.*, 2018; Behura *et al.*, 2011).

Los genes homeóticos o homeoboxes (Hox) pertenecen a una familia de genes que codifican factores de transcripción reguladores críticos del desarrollo embrionario temprano. Los genes Hox codifican proteínas de homeodominio con un perfil estructural característico de unión al ADN para controlar la expresión de genes diana aguas abajo durante el desarrollo, y así conferir una identidad posicional y especificación durante la formación de segmentos embrionarios. Además de su papel en el patrón corporal durante el desarrollo temprano, los genes Hox también funcionan en la organogénesis al activar genes dentro de los linajes celulares objetivos necesarios para la formación de órganos durante la embriogénesis (David *et al.*, 2024).

Matthews *et al.* (2018) llevaron a cabo la secuenciación del genoma completo de *Aedes aegypti* y el análisis del ensamblado del genoma, identificando todos los genes Hox esperados como copias únicas. Sin embargo, se observó una separación entre los genes *labial* y *proboscipedia*, ubicando a *labial* en un cromosoma diferente. Esta disposición también se confirmó en *Culex quinquefasciatus*, lo que sugiere que esta reorganización ocurrió antes de la divergencia de estas dos especies. Una característica única de esta organización es que tanto *labial* como *proboscipedia* parecen estar cerca de los telómeros (Matthews *et al.*, 2018).

Estudiar los genes Hox y homeóticos en *Aedes aegypti* es fundamental porque estos genes regulan el desarrollo corporal del mosquito, definiendo la identidad de sus estructuras segmentarias durante el crecimiento. Comprender su expresión y las mutaciones documentadas y experimentalmente generables permite identificar alteraciones morfológicas que podrían impactar en funciones clave

como el vuelo, la alimentación o la reproducción. El presente artículo busca responder: "¿Qué se conoce actualmente sobre la expresión, función y mutaciones de los genes Hox y homeóticos en *Aedes aegypti*, según la literatura científica disponible?". El objetivo general es recopilar y analizar la información científica actual sobre estos genes en *Aedes aegypti*, haciendo énfasis en mutaciones descritas y hallazgos más relevantes de su biología.

Materiales y metodología

Diseño del estudio

Se realizó una revisión narrativa para la compilación de información científica actualizada sobre la presencia, expresión y función de genes Hox y homeóticos en *Aedes aegypti*, siguiendo los lineamientos de Ferrari (2015) para revisiones narrativas en ciencias biomédicas.

Población o muestra

La muestra estuvo compuesta por publicaciones científicas, resúmenes extendidos y tesis sobre la presencia, función o alteración de los genes en la especie. Se incluyeron estudios publicados entre 1970 y 2024. La selección se limitó a *Aedes aegypti*, incluyendo análisis comparativos con otras especies cuando aportaban información relevante.

Métodos de recolección de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE/PubMed, Scopus, SciELO, BVS y repositorios de literatura gris. Se incluyeron artículos en inglés, español y portugués. Los operadores booleanos utilizados fueron: ("*Aedes aegypti*" AND "Hox genes") OR ("*Aedes aegypti*" AND "homeotic genes") OR ("*Aedes aegypti*" AND "homeobox") OR ("homeotic mutation" AND "*Aedes aegypti*") OR ("*Aedes aegypti*" AND "gene expression" AND "morphology"). La revisión narrativa es un diseño metodológico ampliamente utilizado para sintetizar el conocimiento disponible sobre un tema específico, siguiendo los lineamientos de Ferrari (2015).

Criterios de Inclusión

Se incluyeron artículos que abordaban de manera

directa los genes Hox y homeóticos en *Aedes aegypti*, incluyendo estudios de mutación espontánea o inducida, análisis de expresión génica, estudios de genoma y estudios comparativos con otras especies de dípteros.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron artículos que no se enfocaban directamente en genes Hox y/o homeóticos en *Aedes aegypti*, así como revisiones sin datos primarios sobre la especie.

Análisis de datos

Se trata de un estudio descriptivo. El análisis se realizó de manera cualitativa, agrupando los estudios según: (a) genes homeóticos en la morfología de *Aedes aegypti*, y (b) estudios sobre la regulación de los genes Hox y homeóticos.

Resultados

Genes Hox identificados en *Aedes aegypti* y su función

Matthews *et al.* (2018) llevaron a cabo la secuenciación y ensamblado del genoma completo de *Aedes aegypti* e identificaron todos los genes Hox esperados presentes como copias únicas. Estos genes, conservados evolutivamente en los metazoos, codifican factores de transcripción con un dominio de unión al ADN denominado homeodominio, que controla la identidad segmentaria durante la embriogénesis. Entre los genes Hox identificados destacan: labial (lab), proboscipedia (pb), Deformed (Dfd), Sex combs reduced (Scr), Antennapedia (Antp), Ultrabithorax (Ubx), abdominal-A (abd-A) y Abdominal-B (Abd-B). Un hallazgo relevante de ese estudio es la separación cromosómica entre los genes lab y pb, ubicados en cromosomas diferentes, disposición que también fue confirmada en *Culex quinquefasciatus*, sugiriendo que dicha reorganización se produjo antes de la divergencia de ambas especies y que estos genes se encuentran próximos a las regiones teloméricas (Matthews *et al.*, 2018).

Behura *et al.* (2011) [Tabla 1] realizaron un análisis genómico comparativo de los genes de de-

sarrollo entre *Drosophila melanogaster* y mosquitos vectores como *Aedes aegypti*, *Anopheles gambiae* y *Culex quinquefasciatus*. Sus hallazgos demostraron que los genes Hox son altamente conservados entre los dípteros, aunque existen diferencias en la organización genómica y en la expresión de genes aguas abajo. Esta conservación sugiere que los mecanismos moleculares fundamentales del desarrollo segmentario son compartidos entre estos insectos, aunque las adaptaciones ecológicas y reproductivas hayan generado divergencias funcionales. En este contexto, la secuenciación del genoma de *Anopheles gambiae* constituyó un hito para la genómica de vectores, al revelar la organización genómica de los genes homeóticos en mosquitos anofelinos y sentar las bases para estudios comparativos con *Aedes aegypti* (Holt *et al.*, 2002). Asimismo, la secuenciación del genoma de *Culex quinquefasciatus* permitió confirmar que la reorganización del clúster Hox —en particular la separación de *lab* y *pb*— es una característica compartida entre culícidos y no exclusiva de *Aedes* (Nene *et al.*, 2007).

Pace *et al.* (2016) [Tabla 1] ampliaron el marco comparativo al analizar la composición y organización genómica de los clústeres Hox en artrópodos representativos de cada subfilo. Sus resultados mostraron que, si bien la organización general del clúster Hox es conservada en los artrópodos, existen variaciones en la posición y número de genes dentro del clúster en diferentes taxa. En el caso de *Aedes aegypti*, la disrupción del clúster (con lab y pb en cromosomas separados) representa una excepción a la colinealidad típica de los genes Hox, lo que plantea preguntas sobre sus implicaciones en la regulación de la expresión génica (Fig. 1).

Mutaciones homeóticas y sus efectos morfológicos

Roberts (1973) [Tabla 2] describió el primer mutante homeótico reportado en *Aedes aegypti*: proboscipedia. Esta mutación afecta el gen pb, responsable de especificar la identidad del segmento labial durante la embriogénesis. El gen *proboscipedia* pertenece al complejo Antennapedia (ANT-C), un grupo de genes Hox que especifican la identidad de

Tabla 1. Estudios sobre la Regulación de los Genes Hox y Homeóticos.

Autores	Título	Descripción ampliada	Año
Behura, S.K.; Haugen, M.; Flannery, E. <i>et al.</i>	<i>Comparative Genomic Analysis of Drosophila melanogaster and Vector Mosquito Developmental Genes</i>	Análisis genómico comparativo de genes del desarrollo entre <i>Drosophila melanogaster</i> y mosquitos vectores (<i>Aedes aegypti</i> , <i>Anopheles gambiae</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i>). Se identificaron ortólogos conservados de los genes Hox y se documentaron diferencias en la organización genómica y en la regulación de genes aguas abajo. El aporte al tema es establecer que los mecanismos moleculares del desarrollo segmentario en dípteros son compartidos, pero con adaptaciones específicas en vectores, lo que sirve de marco de referencia para interpretar las peculiaridades del clúster Hox en <i>Aedes aegypti</i> .	2011
Pace, R.M.; Grbić, M. & Nagy, L.M.	<i>Composition and genomic organization of arthropod Hox clusters</i>	Comparación de la disposición genómica y características generales de los genes Hox en taxones representativos de cada subfilo de artrópodo. En <i>Aedes aegypti</i> , la ruptura del clúster (lab y pb en cromosomas distintos) representa una excepción a la colinealidad típica de los Hox, planteando preguntas sobre el impacto en la regulación de la expresión génica. La figura comparativa de la organización del clúster Hox entre artrópodos (crustáceos, quelicerados, miriápodos, hexápodos) demuestra que la disrupción en <i>Aedes</i> es excepcional y evolutivamente significativa.	2016
Zhang, Y.; Zhao, B.; Roy, S. <i>et al.</i>	MicroRNA-309 targets the Homeobox gene SIX4 and controls ovarian development in the mosquito <i>Aedes aegypti</i>	Desarrollo ovárico en <i>Aedes aegypti</i> . SIX4 es un gen homeobox de la familia SIX (Sine oculis), esencial para la diferenciación folicular ovárica y el vitelo génesis. El miR-309 actúa degradando el ARNm de SIX4 en células foliculares. El sistema CRISPR/Cas9 fue utilizado para generar líneas con pérdida de función de miR-309, confirmando la sobreexpresión de SIX4 y la consecuente malformación folicular. Este eje miR-309/SIX4 es un mecanismo postranscripcional clave en la biología reproductiva del mosquito.	2016

los segmentos de la cabeza y del tórax anterior, ampliamente estudiado en *Drosophila melanogaster* y conservado en dípteros (Kaufman *et al.*, 1990). En individuos afectados, las piezas bucales del labio, que normalmente forman la probóscide funcional, experimentan una transformación homeótica hacia estructuras análogas a patas torácicas. Este fenómeno, denominado homeosis, implica que un órgano adopta la identidad de otro debido a la alteración en la expresión de un gen Hox. La consecuencia funcional es la pérdida de la capacidad de alimentación en el mosquito, ya que la probóscide queda reemplazada por estructuras no funcionales para la succión de sangre, afectando directamente

la capacidad vectorial de la especie. Petersen *et al.* (1976) [Tabla 2] reportaron un segundo mutante homeótico en *Aedes aegypti*: *palp-antenna (pa)*. Esta mutación recesiva ligada a un locus específico del cromosoma 2 afecta la especificación de la identidad del segmento antenal. En los individuos mutantes, los palpos maxilares —estructuras sensoriales ubicadas junto a la probóscide— experimentan una transformación parcial hacia estructuras de tipo antenal, mientras que en algunos individuos las antenas exhiben características de palpos. La alteración en la identidad de estos apéndices sensoriales no solo tiene implicaciones morfológicas, sino también funcionales, ya que los

palpos y antenas son órganos quimiorreceptores esenciales para la detección del hospedador y la localización de sitios de ovipositora. Así, la mutación *pa* puede comprometer severamente la capacidad de orientación y búsqueda de hospedador del mosquito (Petersen *et al.*, 1976).

La transformación homeótica de palpos en antenas evidencia el principio de que los genes Hox actúan como reguladores maestros de la identidad segmentaria: una ganancia o pérdida de función en un único gen Hox es suficiente para reprogramar la identidad morfológica de un apéndice completo (McGinnis & Krumlauf, 1992). Este mismo principio había sido documentado previamente en otros mutantes de *Drosophila*, como *Antennapedia*, en el que las antenas son reemplazadas por patas (Carlson, 1971), reforzando la conservación funcional de estos mecanismos entre dípteros.

Análisis transcriptómico y ciclos gonotróficos

David *et al.* (2024) [Tabla 2] realizaron un análisis transcriptómico de embriones de *Aedes aegypti* de 1 a 2 horas de duración a lo largo de dos ciclos gonotróficos (CG). El ciclo gonotrófico (CG) es

el proceso biológico que comprende la toma de sangre, la digestión, la maduración de los ovocitos y la ovipositora, y que se repite a lo largo de la vida reproductiva del mosquito. Los investigadores compararon los perfiles transcriptómicos de embriones provenientes del primer y segundo ciclo gonotrófico mediante RNA-seq, identificando cambios diferenciales en la expresión de genes maternos depositados en el ovocito.

Entre los genes con expresión reducida en el segundo CG se encontraron genes homeóticos reguladores de la embriogénesis, incluyendo miembros del complejo Antennapedia (ANT-C) y del complejo Bithorax (BX-C). El mecanismo de expresión negativa está asociado a una reducción en la deposición materna de ARNm en los ovocitos durante el segundo ciclo reproductivo, lo que compromete el desarrollo embrionario temprano. La respuesta fenotípica asociada fue una disminución estadísticamente significativa en la fertilidad del mosquito a partir del segundo CG, manifestada como una menor tasa de eclosión de los huevos y un aumento en la mortalidad embrionaria temprana (David *et al.*, 2024).

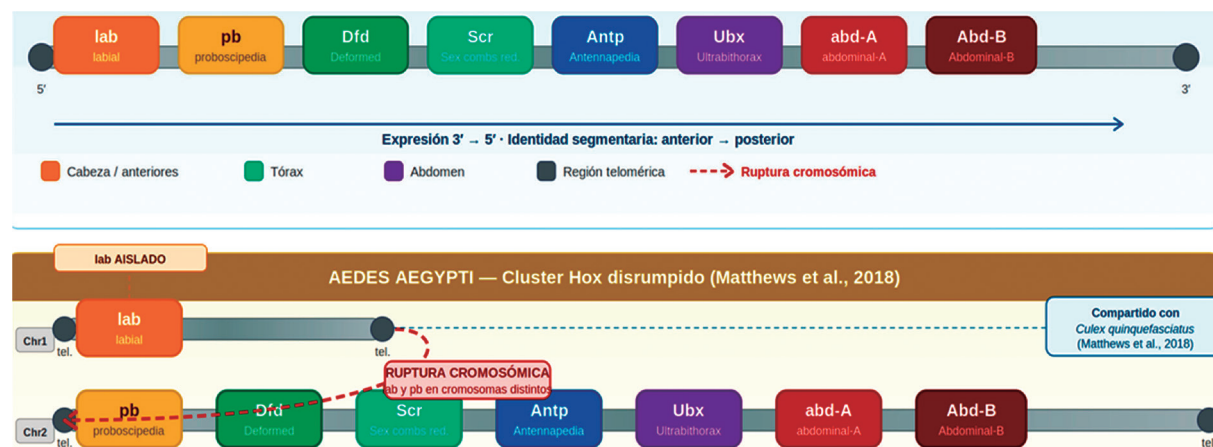


Figura 1: Comparación de la organización del clúster Hox entre la disposición colineal típica (panel superior azul, representativa de *Drosophila melanogaster* y la mayoría de artrópodos) y la organización disruptiva de *Aedes aegypti* (panel inferior amarillo). En la organización colineal, los ocho genes Hox se disponen sobre un único cromosoma en el mismo orden en que se expresan a lo largo del eje anterior-posterior: *lab* (labial) y *pb* (proboscipedia) controlan estructuras cefálicas; *Dfd*, *Scr* y *Antp* determinan identidad torácica; y *Ubx*, *abd-A* y *Abd-B* especifican segmentos abdominales. En *Ae. aegypti*, el gen *lab* queda aislado en el Cromosoma 1, mientras que *pb* y los genes restantes continúan en el Cromosoma 2. La flecha roja discontinua indica la ruptura cromosómica. Esta reorganización, también presente en *Culex quinquefasciatus*, se produjo antes de la divergencia de ambas especies y ambos genes se ubican próximos a regiones teloméricas (Figura adaptada de Matthews *et al.*, 2018; Pace *et al.*, 2016).

Tabla 2. Genes Homeóticos en la Morfología de *Aedes aegypti*.

Autores	Título	Descripción ampliada	Año
Roberts, J.R. Jr.	<i>Proboscipedia, A Homeotic Mutant in Aedes aegypti (L.) (Diptera: Culicidae)</i>	El mutante proboscipedia afecta el gen pb (proboscipedia), responsable de la identidad del segmento labial. La mutación se ubica en el locus pb del clúster Hox. En individuos mutantes, las piezas bucales del labio (probóscide) se transforman homeóticamente en estructuras análogas a patas torácicas. Esta homeosis elimina la capacidad de succión de sangre, afectando directamente la capacidad vectorial del mosquito.	1973
Petersen, J.L.; Larsen, J.R. & Craig, G.B. Jr.	<i>Palp-antenna, a homeotic Mutant in Aedes aegypti</i>	El gen mutante es palp-antenna (pa), con mutación recesiva en el cromosoma 2. Afecta la determinación de identidad del segmento antenal. Los palpos maxilares adquieren características antenales y viceversa. Dado que palpos y antenas son quimiorreceptores para detección del hospedador y sitios de ovipostura, la mutación pa compromete la orientación y búsqueda del hospedador del mosquito.	1976
David, O.G.; Arce, A.V.; Costa-da-Silva, A.L.; Bellantuono, A.J. & DeGennaro, M.	<i>Fertility decline in Aedes aegypti mosquitoes is associated with reduced maternal transcript deposition and does not depend on female age</i>	Mediante análisis transcriptómico con RNA-seq, los autores compararon embriones de 1-2 horas del primer y segundo ciclo gonotrófico (CG). Se identificaron genes homeóticos diferencialmente expresados del complejo ANT-C y BX-C con expresión reducida en el 2.º CG. El mecanismo de expresión negativa es una menor deposición materna de ARNm en los ovocitos, lo que resulta en una tasa de eclosión reducida y mayor mortalidad embrionaria (respuesta fenotípica). El CG (ciclo gonotrófico) es el ciclo completo de alimentación-digestión-maduración ovárica-ovipostura.	2024

Regulación por microARN y papel del gen SIX4

Zhang *et al.* (2016) [Tabla 1] demostraron que el microARN-309 (miR-309) regula el desarrollo ovárico en *Aedes aegypti* mediante la inhibición del gen homeobox *SIX4*. El gen *SIX4* pertenece a la familia de genes homeobox *SIX* (Sine oculis homeobox), que codifican factores de transcripción implicados en el desarrollo de estructuras sensoriales, musculares y gonadales en distintos organismos.

En *Aedes aegypti*, *SIX4* cumple un rol esencial en la diferenciación y maduración de los folículos ováricos durante la oogénesis. Los autores utilizaron la tecnología CRISPR/Cas9 para generar mosquitos con pérdida de función de miR-309, observando una sobreexpresión de *SIX4* y una consecuente alteración en el desarrollo ovárico, con folículos malformados e incapacidad de completar el vitelo génesis. El mecanismo propuesto es que

miR-309 actúa degradando el ARNm de *SIX4* en las células foliculares durante etapas específicas del desarrollo ovárico, lo cual es necesario para la progresión normal de la oogénesis. Este hallazgo posiciona al eje miR-309/*SIX4* como un mecanismo de control postranscripcional clave en la biología reproductiva del mosquito vector (Zhang *et al.*, 2016). La regulación postranscripcional de genes homeobox por microARNs es un mecanismo conservado en metazoos: los microARNs actúan uniéndose a secuencias complementarias en la región 3' UTR de los ARNm diana, promoviendo su degradación o inhibiendo su traducción (Bartel, 2004).

La identificación del eje miR-309/*SIX4* en *Aedes aegypti* representa, por tanto, una extensión de principios regulatorios universales al contexto específico de la biología reproductiva del vector, con potencial aplicación en estrategias de control poblacional basadas en la interferencia con el vitelo

génesis (Raikhel *et al.*, 2002).

Discusión

Comparación con otros estudios

Los resultados de esta revisión confirman el papel central de los genes homeóticos en la morfología y reproducción de *Aedes aegypti*, en línea con los estudios clásicos de Roberts (1973) y Petersen *et al.* (1976). Más recientemente, David *et al.* (2024) observaron que la expresión de estos genes disminuye tras el segundo ciclo gonotrófico, lo que se asocia a una menor fertilidad. Behura *et al.* (2011) y Pace *et al.* (2016) sitúan los hallazgos en un marco evolutivo comparativo con otros artrópodos, mostrando similitudes entre *Drosophila* y *Aedes*. Zhang *et al.* (2016) proporcionan evidencia funcional moderna al demostrar que miR-309 regula SIX4 mediante CRISPR/Cas9, sugiriendo un mecanismo conservado de control postranscripcional.

Desde una perspectiva genómica estructural, la disrupción del clúster Hox en *Aedes aegypti*, con labial y proboscipedia en cromosomas separados y próximos a regiones teloméricas, representa una excepción notable a la colinealidad típica de los artrópodos y plantea interrogantes fundamentales sobre los mecanismos de regulación en cis que sostienen la expresión correcta de estos genes (Matthews *et al.*, 2018; Pace *et al.*, 2016; Duboule, 2007). La confirmación de esta reorganización en *Culex quinquefasciatus* (Nene *et al.*, 2007) indica que dicho evento ocurrió antes de la divergencia de ambas especies y sugiere que los culicidos han adquirido mecanismos reguladores alternativos para mantener patrones de expresión funcionalmente equivalentes (Andrey & Mundlos, 2017; Sexton *et al.*, 2012).

En cuanto a las consecuencias funcionales documentadas, las mutaciones homeóticas estudiadas, proboscipedia (Roberts, 1973) y palp-antenna (Petersen *et al.*, 1976), demuestran que la pérdida de función de un único gen Hox es suficiente para transformar estructuras completas y comprometer directamente la capacidad vectorial de *Aedes aegypti*, sea mediante la pérdida de la probóscide funcional o la alteración de quimiorreceptores esen-

ciales para la detección del hospedador (McGinnis & Krumlauf, 1992). Este principio, conservado entre los dípteros (Kaufman *et al.*, 1990), sitúa a los genes Hox como blancos moleculares de alto valor estratégico para el desarrollo de herramientas de control vectorial.

En el nivel transcriptómica, los resultados de David *et al.* (2024) revelan que los genes del complejo Antennapedia (ANT-C) y del complejo Bithorax (BX-C) muestran una reducción significativa en la deposición materna de ARNm durante el segundo ciclo monostrófico, asociada a menor tasa de eclosión y mayor mortalidad embrionaria temprana, lo que extiende el rol de los genes Hox más allá de la embriogénesis inicial hacia la regulación de la calidad reproductiva a lo largo de los ciclos de vida del mosquito.

Adicionalmente, el eje miR-309/SIX4 descrito por Zhang *et al.* (2016) ilustra como la regulación postranscripcional mediada por microARNs, mecanismo universal en metazoos (Bartel, 2004), opera sobre genes homeobox para controlar etapas críticas de la oogénesis, con implicaciones directas sobre el vitelo génesis y la fertilidad (Raikhel *et al.*, 2002).

Desde la perspectiva del control vectorial, la convergencia de los hallazgos revisados señala múltiples puntos de intervención potencial: (a) la inhibición de la alimentación sanguínea mediante la disrupción dirigida del gen pb; (b) la interferencia con la quimio recepción mediante la alteración del gen pa; (c) la reducción de la fertilidad mediante la modulación del eje miR-309/SIX4; y (d) la afectación del desarrollo alar a través de Ubx y abd-A (Zevgolis, 2025). La implementación de estas estrategias requerirá el uso combinado de edición genómica (CRISPR/Cas9, TALENs, ZFNs), impulsores genéticos con sistemas de reversión para mitigar riesgos ecológicos (Akbari *et al.*, 2015) y mosquitos transgénicos de liberación controlada (Rodrigues-Alves *et al.*, 2020).

No obstante, la escasez de estudios funcionales específicos sobre genes Hox en *Aedes aegypti* constituye la principal limitación del campo y hace imprescindible intensificar los esfuerzos investi-

gativos, particularmente mediante transcriptómica por RNA-seq en distintas etapas del ciclo de vida, análisis de accesibilidad de cromatina (ATAC-seq) y caracterización funcional sistemática de cada gen Hox bajo condiciones ecológicamente relevantes (Behura *et al.*, 2011; Rezsahazy *et al.*, 2015).

Posibles explicaciones para los hallazgos

Las alteraciones morfológicas y reproductivas pueden atribuirse al rol conservado de los genes Hox como reguladores maestros de la identidad segmentaria. La disminución de su expresión tras ciclos reproductivos sucesivos, como reporta David *et al.* (2024), podría deberse a una estrategia adaptativa que prioriza la inversión reproductiva en ciclos tempranos o a un agotamiento progresivo de recursos maternos. La conservación funcional entre *Drosophila* y *Aedes* sugiere que la arquitectura genómica y la regulación de estos genes están relativamente preservadas entre dípteros, con adaptaciones ecológicas específicas. La ruptura del clúster Hox en *Aedes* podría tener implicaciones en la regulación por *cis*-elementos, dado que la colinealidad del clúster ha sido propuesta como mecanismo que facilita la regulación coordinada (Duboule, 2007).

Estudios en vertebrados han demostrado que la ruptura física del clúster Hox puede alterar dominios de cromatina topológicamente asociados (TADs), comprometiendo la regulación por elementos en *cis* (Andrey & Mundlos, 2017). En insectos, si bien los TADs están menos caracterizados, estudios en *Drosophila* han evidenciado que la organización tridimensional del genoma influye en la regulación de los genes Hox (Sexton *et al.*, 2012), lo que sugiere que la disrupción observada en *Aedes aegypti* podría haber requerido la adquisición de nuevos elementos reguladores para mantener la expresión correcta de *lab* en su nuevo contexto cromosómico.

Desde la perspectiva de la genómica funcional, el análisis de la accesibilidad de cromatina mediante ATAC-seq en regiones flanqueantes a *lab* y *pb* en *Aedes aegypti* podría revelar si existen potenciadores alternativos que compensen la pér-

dida de regulación en *cis* derivada de la separación cromosómica (Rezsahazy *et al.*, 2015).

Herramientas modernas de investigación y control vectorial basadas en genes Hox

La manipulación de genes Hox y homeóticos presenta un potencial significativo para estrategias innovadoras de control vectorial. Desde la perspectiva de herramientas de investigación, la edición genómica, que incluye CRISPR/Cas9, TALENs y ZFNs, permite la pérdida de función dirigida de cualquier gen Hox, posibilitando caracterizar sistemáticamente sus fenotipos. El RNA-seq, como empleado por David *et al.* (2024), revela redes de regulación génica globales durante el desarrollo.

Desde el punto de vista de las herramientas de manipulación y control vectorial, la disrupción de genes Hox específicos podría afectar: (a) la morfología de la probóscide (gen *pb*), reduciendo la alimentación sanguínea; (b) la quimio recepción (gen *pa*), afectando la búsqueda del hospedador; (c) la fertilidad (eje miR-309/SIX4, Zhang *et al.*, 2016); y (d) el desarrollo alar (*Ubx*, *abd-A*), reduciendo el radio de acción del mosquito (Zevgolis, 2025).

Los impulsores genéticos (gene drives) basados en CRISPR/Cas9 permiten propagar modificaciones genéticas a través de poblaciones silvestres a velocidades superiores a la herencia mendeliana, con el objetivo de suprimir poblaciones o modificar su capacidad vectorial (Rodrigues-Alves *et al.*, 2020). Sin embargo, su implementación es actualmente tema de discusión internacional debido a las preocupaciones sobre irreversibilidad, propagación transfronteriza no controlada e impactos ecológicos.

Alternativas como impulsores de supresión localizada o con sistemas de reversión están siendo desarrollados para mitigar estos riesgos (Akbari *et al.*, 2015). La tecnología de mosquitos GM (ej. OX513A de Oxitec) ofrece un enfoque más controlable desde el punto de vista ecológico y regulatorio (Rodrigues-Alves *et al.*, 2020).

Limitaciones del estudio

Una limitación importante es la escasa cantidad de estudios específicos sobre genes homeóticos

en *Aedes aegypti*, especialmente en las últimas décadas. Los estudios más relevantes sobre mutaciones homeóticas (Roberts, 1973; Petersen *et al.*, 1976) provienen de la década de los 70, cuando los métodos se limitaban a la genética clásica sin herramientas moleculares. Los análisis comparativos de Behura *et al.* (2011) y Pace *et al.* (2016) aportan información sobre conservación evolutiva pero no experimentos funcionales específicos para *Aedes*. El número reducido de artículos (6) refleja la escasez real de literatura y no fue el resultado de una exclusión arbitraria; la búsqueda exhaustiva con los operadores booleanos descritos no arrojó artículos adicionales que cumplieran los criterios de inclusión.

Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación

Se recomienda: (a) realizar análisis transcriptómicos completos por RNA-seq en distintas etapas del ciclo de vida; (b) aplicar edición genómica (CRISPR/Cas9, TALENs) para caracterizar funcionalmente todos los genes Hox; (c) explorar el potencial de gene drives y mosquitos GM basados en genes Hox, considerando cuidadosamente sus implicaciones ecológicas; y (d) estudiar la expresión de genes Hox bajo condiciones ambientales variables. Estos esfuerzos contribuirán al desarrollo de estrategias de control vectorial más eficaces y sostenibles (Rodrigues-Alves *et al.*, 2020; Zevgolís, 2025).

Conclusión

La revisión realizada permitió identificar que los genes Hox y otros genes homeóticos, incluyendo proboscipedia (pb), palp-antenna (pa) y el gen homeobox SIX4, desempeñan un papel esencial en el desarrollo morfológico y reproductivo de *Aedes aegypti*, influyendo directamente en su capacidad vectorial. Las mutaciones en estos genes provocan transformaciones estructurales con consecuencias directas sobre la alimentación, la quimio recepción y la reproducción. La reducción de su expresión tras el segundo CG se asocia a menor fertilidad, y el eje miR-309/SIX4 representa un mecanismo clave de regulación postranscripcional.

La escasa literatura subraya la necesidad de investigaciones que empleen herramientas de investigación genómica (RNA-seq, edición genómica) y herramientas de control vectorial (gene drives, mosquitos GM), distinguiendo claramente sus finalidades, para fortalecer el conocimiento sobre estos genes y favorecer estrategias de control del vector con adecuada evaluación de su impacto ecológico (Rodrigues-Alves *et al.*, 2020; Zevgolís, 2025).

Desde una perspectiva genómica estructural, la disrupción del clúster Hox en *Aedes aegypti*, con labial y proboscipedia en cromosomas separados y próximos a regiones teloméricas, representa una excepción notable a la colinealidad típica de los artrópodos y plantea interrogantes fundamentales sobre los mecanismos de regulación en cis que sostienen la expresión correcta de estos genes (Matthews *et al.*, 2018; Pace *et al.*, 2016; Duboule, 2007). La confirmación de esta reorganización en *Culex quinquefasciatus* (Nene *et al.*, 2007) indica que dicho evento ocurrió antes de la divergencia de ambas especies y sugiere que los culicidos han adquirido mecanismos reguladores alternativos para mantener patrones de expresión funcionalmente equivalentes (Andrey & Mundlos, 2017; Sexton *et al.*, 2012).

En cuanto a las consecuencias funcionales documentadas, las mutaciones homeóticas estudiadas, proboscipedia (Roberts, 1973) y palp-antenna (Petersen *et al.*, 1976), demuestran que la pérdida de función de un único gen Hox es suficiente para transformar estructuras completas y comprometer directamente la capacidad vectorial de *Aedes aegypti*, sea mediante la pérdida de la probóscide funcional o la alteración de quimiorreceptores esenciales para la detección del hospedador (McGinnis & Krumlauf, 1992).

Este principio, conservado entre los dípteros (Kaufman *et al.*, 1990), sitúa a los genes Hox como blancos moleculares de alto valor estratégico para el desarrollo de herramientas de control vectorial. En el nivel transcriptómico, los resultados de David *et al.* (2024) revelan que los genes del complejo Antennapedia (ANT-C) y del complejo Bithorax (BX-C) muestran una reducción significativa en la

deposición materna de ARNm durante el segundo ciclo gonotrófico, asociada a menor tasa de eclosión y mayor mortalidad embrionaria temprana, lo que extiende el rol de los genes Hox más allá de la embriogénesis inicial hacia la regulación de la calidad reproductiva a lo largo de los ciclos de vida del mosquito. Adicionalmente, el eje miR-309/SIX4 descrito por Zhang *et al.* (2016) ilustra como la regulación postranscripcional mediada por micro-ARNs, mecanismo universal en metazoos (Bartel, 2004), opera sobre genes homeobox para controlar etapas críticas de la ovogénesis, con implicaciones directas sobre el vitelo génesis y la fertilidad (Rai-khel *et al.*, 2002).

Desde la perspectiva del control vectorial, la convergencia de los hallazgos revisados señala múltiples puntos de intervención potencial: (a) la inhibición de la alimentación sanguínea mediante la disrupción dirigida del gen pb; (b) la interferencia con la quimio recepción mediante la alteración del gen pa; (c) la reducción de la fertilidad mediante la modulación del eje miR-309/SIX4; y (d) la afectación del desarrollo alar a través de Ubx y abd-A (Zevgolis, 2025).

La implementación de estas estrategias requerirá el uso combinado de edición genómica (CRISPR/Cas9, TALENs, ZFNs), impulsores genéticos con sistemas de reversión para mitigar riesgos ecológicos (Akbari *et al.*, 2015) y mosquitos transgénicos de liberación controlada (Rodríguez-Alves *et al.*, 2020). No obstante, la escasez de estudios funcionales específicos sobre genes Hox en *Aedes aegypti* constituye la principal limitación del campo y hace imprescindible intensificar los esfuerzos investigativos, particularmente mediante transcriptómica por RNA-seq en distintas etapas del ciclo de vida, análisis de accesibilidad de cromatina (ATAC-seq) y caracterización funcional sistemática de cada gen Hox bajo condiciones ecológicamente relevantes (Behura *et al.*, 2011; Rezsóhazy *et al.*, 2015).

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento

Fuente de financiamiento propia.

Literatura citada

- Akbari, O.S., Bellen, H.J., Bier, E., Bullock, S.L., Burt, A., Church, G.M., Cook, K.R., Ducheck, P., Edwards, O.R., Esvelt, K.M., Gantz, V.M., Golic, K.G., Gratz, S.J., Harrison, M.M., Hayes, K.R., James, A.A., Kaufman, T.C., Knoblich, J., Malik, H.S., Matthews, K.A., O'Connor-Giles, K.M., Parks, A.L., Perrimon, N., Port, F., Russell, S., Ueda, R. & Wildonger, J. (2015). Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science*, 349(6251): 927–929. <<https://doi.org/10.1126/science.aac7932>>.
- Andrey, G. & Mundlos, S. (2017). The three-dimensional genome: regulating gene expression during pluripotency and development. *Development*, 144(20): 3646–3658. <<https://doi.org/10.1242/dev.148304>>.
- Bartel, D.P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2): 281–297. <[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)>.
- Behura, S.K., Haugen, M., Flannery, E., Sarro, J., Tessier, C.R., Severson, D.W. & Duman-Scheel, M. (2011). Comparative genomic analysis of *Drosophila melanogaster* and vector mosquito developmental genes. *PLoS ONE*, 6(7): e21504. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021504>>.
- Bhatt, S., Gething, P.W., Brady, O.J., Messina, J.P., Farlow, A.W., Moyes, C.L., Drake, J.M., Brownstein, J.S., Hoen, A.G., Sankoh, O., Myers, M.F., George, D.B., Jaenisch, T., Wint, G.R.W., Simmons, C.P., Scott, T.W., Farrar, J.J. & Hay, S.I. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446): 504–507. <<https://doi.org/10.1038/nature12060>>.
- Carlson, J.G. (1971). A study of chromosome aber-

- rations and the heredity of radioresistance in *Drosophila melanogaster*. *Advances in Radiation Biology*, 4: 1–75. <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-035404-7.50007-6>>.
- David, O.G., Arce, A.V., Costa-da-Silva, A.L., Bellantuono, A.J. & DeGennaro, M. (2024). Fertility decline in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) mosquitoes is associated with reduced maternal transcript deposition and does not depend on female age. *PLOS ONE*, 19(1): e0295925. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295925>>.
- Duboule, D. (2007). The rise and fall of Hox gene clusters. *Development*, 134(14): 2549–2560. <<https://doi.org/10.1242/dev.001065>>.
- Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4): 230–235. <<https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>>.
- Holt, R.A., Subramanian, G.M., Halpern, A., Sutton, G.G., Charlab, R., Nusskern, D.R. & Hoffman, S.L. (2002). The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, 298(5591): 129–149. <<https://doi.org/10.1126/science.1076181>>.
- Kaufman, T.C., Seeger, M.A. & Olsen, G. (1990). Molecular and genetic organization of the Antennapedia gene complex of *Drosophila melanogaster*. *Advances in Genetics*, 27: 309–362. <[https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(08\)60029-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(08)60029-2)>.
- Matthews, B.J., Dudchenko, O., Kingan, S.B., Koren, S., Antoshechkin, I., Crawford, J.E., Glassford, W.J., Herre, M., Redmond, S.N., Rose, N.H., Weedall, G.D., Wu, Y., Batra, S.S., Brito-Sierra, C.A., Buckingham, S.D., Campbell, C.L., Chan, S., Cox, E., Evans, B.R., Fansiri, T., Filipović, I., Fontaine, A., Gloria-Soria, A., Hall, R., Joardar, V.S., Jones, A.K., Kay, R.G.G., Kodali, V.K., Lee, J., Lycett, G.J., Mitchell, S.N., Muehling, J., Murphy, M.R., Omer, A.D., Partridge, F.A., Peluso, P., Presser Aiden, A., Ramasamy, V., Rašić, G., Roy, S., Saavedra-Rodriguez, K., Sharan, S., Sharma, A., Smith, M.L., Turner, J., Weakley, A.M., Zhao, Z., Akbari, O.S., Black, W.C. IV, Cao, H., Darby, A.C., Hill, C.A., Johnston, J.S., Murphy, T.D., Raikhel, A.S., Sattelle, D.B., Sharakhov, I.V., White, B.J., Zhao, L., Lieberman Aiden, E., Mann, R.S., Lambrechts, L., Powell, J.R., Sharakhova, M.V., Tu, Z., Robertson, H.M., McBride, C.S., Hastie, A.R., Korlach, J., Neafsey, D.E., Phillippy, A.M. & Vossell, L.B. (2018). Improved reference genome of *Aedes aegypti* informs arbovirus vector control. *Nature*, 563(7732): 501–507. <<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0692-z>>.
- McGinnis, W. & Krumlauf, R. (1992). Homeobox genes and axial patterning. *Cell*, 68(2): 283–302. <[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90471-N](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90471-N)>.
- Nene, V., Wortman, J.R., Lawson, D., Haas, B., Kodira, C., Tu, Z.J. & Severson, D.W. (2007). Genome sequence of *Aedes aegypti*, a major arbovirus vector. *Science*, 316(5832): 1718–1723. <<https://doi.org/10.1126/science.1138878>>.
- Pace, R.M., Grbić, M. & Nagy, L.M. (2016). Composition and genomic organization of arthropod Hox clusters. *EvoDevo*, 7(1): 11. <<https://doi.org/10.1186/s13227-016-0048-4>>.
- Petersen, J.L., Larsen, J.R. & Craig, G.B. Jr. (1976). Palp-antenna, a homeotic mutant in *Aedes aegypti*. *Journal of Heredity*, 67(2): 71–78. <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a108682>>.
- Raikhel, A.S., Kokoza, V.A., Zhu, J., Martin, D., Wang, S.F., Li, C. & Segraves, W.A. (2002). Molecular biology of mosquito vitellogenesis: from basic studies to genetic engineering of antipathogen immunity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 32(10): 1275–1286. <[https://doi.org/10.1016/S0965-1748\(02\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S0965-1748(02)00090-5)>.
- Rezsohazy, R., Saurin, A.J., Maurel-Zaffran, C. & Graba, Y. (2015). Cellular and molecular insights into Hox protein action. *Develop-*

- ment, 142(7): 1212–1227. <<https://doi.org/10.1242/dev.109785>>.
- Roberts, J.R. Jr. (1973). *Proboscipedia, a homeotic mutant in Aedes aegypti (L.) (Diptera: Culicidae)*. (Tesis de maestría). Statesboro: Georgia Southern College. [Consulted: 1.iv.1973]. <https://digitalcommons.georgiasouthern.edu/etd_legacy/988/>.
- Rodrigues-Alves, M.L., Melo-Júnior, O.A.O., Silveira, P., Mariano, R.M.S., Leite, J.C., Santos, T.A.P. & Giunchetti, R.C. (2020). Historical perspective and biotechnological trends to block arbovirus transmission by controlling *Aedes aegypti* mosquitoes using different approaches. *Frontiers in Medicine*, 7: 275. <<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00275>>.
- Sexton, T., Yaffe, E., Kenigsberg, E., Bantignies, F., Leblanc, B., Hoichman, M. & Cavalli, G. (2012). Three-dimensional folding and functional organization principles of the *Drosophila* genome. *Cell*, 148(3): 458–472. <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.010>>.
- Zhang, Y., Zhao, B., Roy, S., Saha, T.T., Kokoza, V.A. & Raikhel, A.S. (2016). *microRNA-309* targets the Homeobox gene SIX4 and controls ovarian development in the mosquito *Aedes aegypti*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(33): E4828–E4836. <<https://doi.org/10.1073/pnas.1609792113>>.
- Zevgolís, N.A. (2025). Genetic manipulation of Homeobox genes in female *Anopheles* mosquitoes to curb malaria: A medical entomology perspective. *McGill Journal of Global Health*, 14(1): 51–52. <<https://doi.org/10.26443/mjgh.v14i1.474>>.