

Moustiques mâles biaisés génétiquement modifiés sans impulsion génétique

En 2021, nous avons conclu nos travaux sur les moustiques mâles stériles génétiquement modifiés sans impulsion génétique, à la suite du lâcher à petite échelle, qui a eu lieu en 2019 et de deux années de suivi et de partage des résultats. Notre prochaine phase de recherche porte sur une nouvelle souche de moustiques que nous désignons par l'appellation « mâle biaisé ». Il s'agit d'un moustique génétiquement modifié fertile, sans impulsion génétique. Cette souche persisterait pendant quelques générations si elle existait avec des moustiques sauvages, ce qui limite sa capacité à se propager.

L'objectif de cette phase est d'étudier cette nouvelle souche dans nos insectariums en Afrique, de recueillir des données et de former nos équipes. Nous engagerons le dialogue avec les parties prenantes et établirons des relations transparentes et solides avec les autorités de réglementation.

Décrire les moustiques mâles biaisés

Le moustique mâle biaisé est fertile ; il s'accouplera donc et aura une progéniture viable. Il est génétiquement modifié pour produire une progéniture principalement mâle (jusqu'à 95 % en laboratoire). Les moustiques mâles ne piquent pas et ne transmettent donc pas de maladie.

Puisqu'elle ne porte pas la technologie d'impulsion génétique, la modification ne sera transmise qu'à un nombre limité de générations avant de disparaître de la population. Le mâle biaisé est paternel, c'est-à-dire que bien que les mâles modifiés auront une progéniture majoritairement mâle, les femelles modifiées qui se reproduisent avec des mâles porteurs de cette modification auront une progéniture normale de 50 % de femelles et de 50 % de mâles.



Caractéristiques des moustiques mâles biaisés génétiquement modifiés sans impulsion génétique :

- Pas d'impulsion génétique (le transgène est transmis à 50% de la progéniture)
- Les femelles et les mâles sont fertiles
- Le mâle biaisé est paternel (les mâles ont une progéniture majoritairement mâle, les femelles produisent un nombre égal de mâles et de femelles)
- Dans le cadre d'un lâcher approuvé par les autorités réglementaires, le transgène disparaîtrait de la population dans un nombre de générations limité

Les moustiques mâles biaisés ont été initialement développés au Crisanti Lab de l'Imperial College de Londres (Galizi et al., 2014¹), puis élevés et testés dans nos institutions partenaires : le Polo d'Innovazione di Genomica, Genetica e Biologia (PoloGGB) en Italie et le Center for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis. Des études de sécurité supplémentaires ont également été menées par des organismes de recherche spécialisés indépendants.

Les moustiques sont utilisés pour des études en milieu confiné dans certains de nos insectariums de confinement des arthropodes de niveau 2 (ACL2) en Afrique.

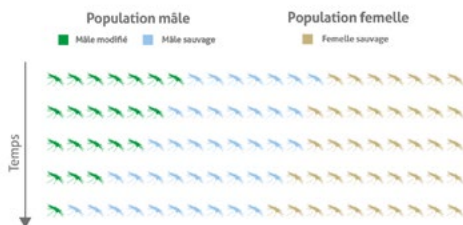
1 Galizi, R., Doyle, L., Menichelli, M. et al. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nat Commun* 5, 3977 (2014). <https://doi.org/10.1038/ncomms4977>

La modification génétique pour créer des moustiques mâles biaisés

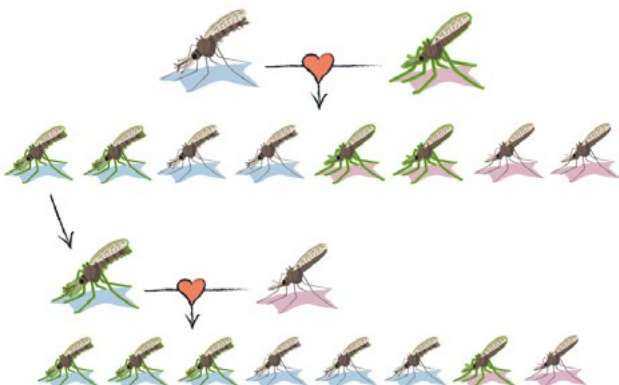
Chez les moustiques, comme chez de nombreux animaux, le sexe est déterminé par une paire de chromosomes sexuels. Les femelles ont deux copies du chromosome X, tandis que les mâles ont un chromosome X et un chromosome Y. Les moustiques ont également deux paires d'autosomes.

Pour produire le moustique mâle biaisé, nous utilisons un gène de nucléase (une enzyme coupant l'ADN) qui est inséré dans une partie spécifique d'un des autosomes du moustique. Quand ce gène est activé pendant la production de sperme, il brise le chromosome X dans la plupart des spermatozoïdes, engendrant un moustique découlant principalement d'un spermatozoïde porteur du chromosome Y intact et produisant ainsi une progéniture principalement mâle.

Lorsqu'une population de moustiques renferme un nombre beaucoup plus important de **mâles** par rapport aux **femelles**, la progéniture femelle aura plus d'occasions de s'accoupler que la progéniture **mâle**. Les **mâles modifiés** produisant une descendance à prédominance **mâle** sont donc **désavantagés** et la modification sera petit à petit éliminée progressivement de la population.



Nous avons identifié deux coûts d'adaptation associés au transgène. Premièrement, les mâles adultes transgéniques ont une fertilité réduite et, deuxièmement, leur progéniture femelle présente un taux de survie réduit des nymphes².



Autosome: Un autosome est tout chromosome qui n'est pas un chromosome sexuel. Les moustiques *Anopheles gambiae* ont deux paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels. Chaque autosome d'une paire est hérité à un taux de 50 %.

Chromosome: Un chromosome est un ensemble organisé d'ADN présent dans le noyau de la cellule. Les gènes sont contenus dans les chromosomes

Nucléase: Une nucléase est une enzyme capable de couper des acides nucléiques, agissant ainsi comme une paire de ciseaux moléculaires qui coupent l'ADN ciblé. .

Test et évaluation de la nouvelle souche

Nous avons d'abord développé notre souche modifiée en milieu confiné en laboratoire à l'Imperial College de Londres (découverte).

Nous avons ensuite évalué la souche modifiée pour caractériser la nature moléculaire de la modification et évaluer la fertilité, la forme physique et le biais mâle.

La souche a ensuite été expédiée à nos institutions partenaires, le Polo d'Innovazione di Genomica, Genetica e Biologia (PoloGGB) en Italie et le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis, pour être étudiée plus avant.

La modification génétique a été transférée (introgressée) en croisant la souche de laboratoire où elle a été initialement générée avec le fond génétique des moustiques *Anopheles coluzzii*, l'espèce prédominante dans de nombreux pays d'Afrique de l'Ouest.

2 <https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1365-2664.13702>

L'introggression est importante pour générer une souche de moustiques aussi similaire que possible à la population locale de moustiques (en termes d'aptitude physique, de résistance aux insecticides, de compétence vectorielle). La seule différence est due à la modification génétique introduite (dans ce cas le phénotype du biais mâle).

Les nouvelles souches de moustiques génétiquement modifiés présentent de nouvelles caractéristiques qui sont toujours examinées en premier lieu dans des laboratoires confinés. À la suite d'une analyse des risques potentiels et de discussions approfondies avec des intervenants externes, nous avons mené un certain nombre d'études d'innocuité et d'efficacité dans des petites et grandes cages et fait des revues de la littérature afin de déterminer :

- La capacité d'élever des moustiques modifiés et de comparer la performance de son cycle de vie par rapport aux moustiques non modifiés
- La capacité des mâles modifiés à concurrencer les mâles non modifiés au sein de populations plus importantes dans un milieu plus complexe sur le plan écologique
- La persistance des moustiques modifiés dans la population, afin de prédire le temps qu'il faudrait après tout lâcher approuvé sur le terrain pour que la modification disparaisse de la population sauvage
- Si la souche mâle biaisé peut transmettre le paludisme ou d'autres maladies plus ou moins efficacement que des moustiques non modifiés similaires
- La mesure dans laquelle le moustique modifié est sensible aux insecticides
- Si le moustique modifié est susceptible d'étendre sa portée géographique habituelle, pour vivre dans de nouvelles zones dotées de conditions environnementales plus extrêmes
- Si le moustique modifié est susceptible de se comporter différemment des moustiques non modifiés, d'une manière qui pourrait perturber les services des écosystèmes ou réduire la densité des espèces valorisées



Ces études en cage impliquent généralement des populations stables dont les générations se chevauchent, comptant jusqu'à 1 000 moustiques au début et conservés sur une durée d'un an maximum

Le processus réglementaire

Les partenaires de Target Malaria en Afrique doivent soumettre, au minimum, un dossier réglementaire, incluant toutes les informations requises pour évaluer les caractéristiques et la sécurité de la souche de moustique, à l'autorité nationale compétente en matière de biosécurité dans leur pays et recevoir son approbation avant de pouvoir importer la souche et l'étudier dans leurs propres installations de recherche. Il se peut que différents pays exigent d'autres étapes d'approbation.

Après l'importation, de nouvelles études en laboratoire rassembleront les données pertinentes qui pourront être utilisées pour obtenir d'autres autorisations réglementaires si ces études indiquent qu'une expérience de lâcher à petite échelle pourrait être pertinente. Les autorités nationales qui accordent les autorisations de travail sur le terrain varient selon les pays partenaires, mais l'autorité nationale de biosécurité est toujours impliquée.

Implication de nos parties prenantes

Target Malaria a commencé à communiquer avec les parties prenantes dans nos pays partenaires en 2012, lorsque nos premiers partenaires africains ont rejoint le consortium. L'approche de Target Malaria en matière d'engagement des parties prenantes accorde la priorité aux personnes directement touchées par nos activités. Par conséquent, conformément à nos activités de recherche, l'engagement a commencé

au sein des communautés locales où nous recueillons des moustiques aux fins d'études entomologiques. Depuis lors, au fur et à mesure que nos travaux et technologies ont progressé, notre engagement a couvert les derniers développements de nos recherches.

Nos équipes dédiées à l'engagement des parties prenantes sont composées de spécialistes de l'engagement des parties prenantes et de spécialistes des sciences sociales, dont le rôle est d'entamer et de maintenir le dialogue avec un large éventail de parties prenantes aux niveaux local, régional et national.



Développements récents

Pour l'instant, notre institution partenaire au Burkina Faso, l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), dirigera la recherche sur la colonie de moustiques mâles biaisés dans son insectarium ACL2 à Bobo-Dioulasso, au Burkina Faso. L'insectarium a été inspecté et certifié par l'Agence nationale de Biosécurité au début de l'année 2022.

À la suite des approbations de l'autorité nationale compétente en matière de biosécurité, à savoir l'Agence nationale de biosécurité (ANB), et des communautés situées à proximité de l'insectarium du Burkina Faso, la souche mâle biaisé génétiquement modifié sans impulsion génétique a été expédiée d'Italie en mars 2022, à destination de l'IRSS. Elle sera étudiée dans le cadre d'expériences en milieu confiné sur plusieurs années.

Notre travail sur la souche mâle biaisé prodiguera à nos équipes les compétences et la formation nécessaires pour les phases futures de notre recherche. Nous espérons que cela nous rapprochera du développement de technologies génétiques pour lutter contre le paludisme en Afrique.