



**TARGET
MALARIA** 

A Vector Control Research Alliance

Insieme possiamo sconfiggere la malaria

Stiamo sviluppando un approccio innovativo per
fermare la trasmissione della malaria

Target Malaria è un consorzio internazionale di ricerca, senza scopo di lucro, con l'obiettivo di sviluppare e condividere tecnologie genetiche innovative per il controllo della malaria. Il fine è quello di contribuire a salvare milioni di vite dalla malaria.

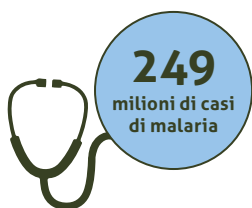
Si stima che ogni anno oltre mezzo milione di persone muoia di malaria, mentre più di 200 milioni contraggono l'infezione. Un terzo della popolazione mondiale è a rischio di entrare in contatto con questa malattia, la cui trasmissione avviene tramite zanzare infette.

La maggior parte delle vittime sono bambini di età inferiore ai cinque anni, prevalentemente coloro che risiedono in Africa.

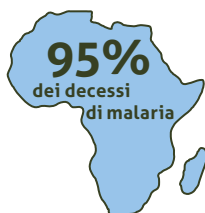
La visione di Target Malaria riflette l'urgente bisogno di trovare soluzioni per prevenire

la malaria, ed attenuare il suo impatto devastante sulle vite umane, famiglie, economie ed intere nazioni.

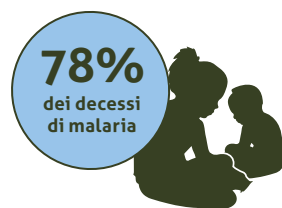
Stiamo conducendo ricerche nel campo delle tecnologie genetiche per sviluppare approcci innovativi al controllo della malaria, con uno specifico focus sulla riduzione del numero di zanzare, le quali agiscono come vettore del parassita responsabile della malaria.



nel mondo



avviene in Africa



avviene tra i bambini

Rapporto sulla malaria nel mondo 2023¹

Gli strumenti attualmente a nostra disposizione, come i trattamenti farmacologici, le zanzariere e gli insetticidi, contribuiscono a mitigare il peso della malaria ma, in molti Paesi, non riescono a debellarla completamente.

Secondo il Rapporto sulla malaria nel mondo 2023¹ dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nonostante gli enormi progressi nella riduzione della malaria a livello globale, c'è stato un rallentamento dal 2015, bloccan-

dosi negli ultimi tre anni. L'OMS ha comunicato che la risposta globale alla malaria ha raggiunto un "bivio": senza l'identificazione di nuovi strumenti, si rischia di mancare gli obiettivi chiave della strategia globale dell'OMS contro la malaria².

Al fine di eradicare questa malattia, Target Malaria si impegna a fornire nuovi strumenti per integrare gli approcci già esistenti ed affrontare le sfide attuali.

Il nostro lavoro

La visione di Target Malaria è quella di un mondo libero dalla malaria. Per raggiungere quest'obiettivo, stiamo lavorando allo sviluppo di zanzare geneticamente modificate. Queste, una volta rilasciate in una popolazione, mirano a ridurre il numero di zanzare in grado di trasmettere la malattia. Questo approccio è integrabile e compatibile con i metodi attualmente utilizzati per il controllo della malaria. Il nostro obiettivo è quello di collaborare attivamente nello sviluppo della tecnologia genetica e di condividerla con i paesi che ne hanno bisogno.

La nostra tecnologia si fonda su un processo genetico osservabile in natura, chiamato **impulso genetico** (o "gene drive" in inglese), il quale consente di diffondere una modificazione genetica all'interno di un'intera popolazione a partire da pochi individui. Nel nostro caso, questa modificazione influisce sulla capacità delle zanzare di riprodursi. L'impulso genetico è una particolare modificazione genetica che viene ereditata da tutta la progenie, aumentando la sua frequenza di generazione in generazione, fino a diffondersi in tutta la popolazione. Poiché è attraverso le zanzare che avviene la diffusione della modificazione genetica, la tecnologia gene drive si configura come un metodo auto-propagante ed economicamente sostenibile per la riduzione delle popolazioni di zanzare. Tale riduzione, a sua volta, comporta una diminuzione della trasmissione della malaria, poiché si riduce il numero di zanzare portatrici della malattia in una popolazione.

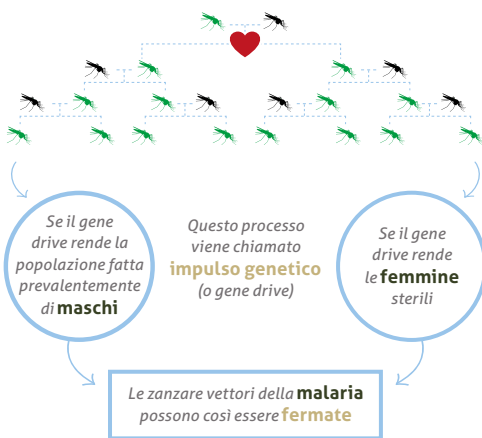
I sistemi gene drive di Target Malaria influenzano la riproduzione delle zanzare *Anopheles gambiae*, prendendo di mira specificatamente i geni coinvolti nella capacità di accoppiamento, deposizione o riproduzione, rendendo queste zanzare sterili.

Se la maggioranza delle zanzare femmine in una determinata popolazione diventa sterile a causa della modificazione genetica, o se si



La tecnica del gene drive (o impulso genetico) aumenta la **propagazione dei geni**

Un gene drive riesce a diffondere una modificazione genetica all'interno di un'intera popolazione a partire da pochi individui



Riducendo la popolazione di zanzare della malaria, miriamo a ridurre la trasmissione della malattia.

verifica un aumento dei maschi nella progenie a discapito delle femmine, la popolazione si ridurrà notevolmente, raggiungendo livelli tali da non permettere la trasmissione della malaria. La tecnologia che stiamo sviluppando consente di diffondere tali modificazioni nella popolazione, a partire da un rilascio iniziale di un numero relativamente limitato di individui modificati.

L'uso dell'impulso genetico (gene drive) è fondamentale in questo contesto, poiché consente alle zanzare modificate di essere introdotte ed integrarsi rapidamente nella popolazione bersaglio. La peculiarità di questo approccio "auto-propagante" deriva dal fatto che le zanzare modificate contribuiscono esse stesse a diffondere la modifica genetica in tempi relativamente brevi.

L'applicazione di questa tecnologia risulta essere economicamente sostenibile da applicare su larga scala per ridurre il numero di zanzare responsabili della trasmissione della malaria. Inoltre, può essere applicata anche in aree rurali difficilmente accessibili, riducendo la necessità di rilasci continui e ripetuti.

Sebbene nel mondo esistano più di 3.500 specie di zanzare, di cui 837 specificamente in Africa, solo tre strettamente correlate tra loro svolgono un ruolo predominante nella trasmissione della malaria: *Anopheles gambiae*, *Anopheles coluzzii* e *Anopheles arabiensis*. La nostra tecnologia si concentra principalmente su queste specie di *Anopheles* e, pertanto, non dovrebbe influenzare altri tipi di zanzare o insetti presenti nell'ambiente circostante.

Le attività di Target Malaria si basano su tre pilastri fondamentali:

La ricerca scientifica

I nostri gruppi di ricerca in Africa, Europa e America del Nord perseguono l'eccellenza, tracciando la strada per una ricerca condotta in modo responsabile nello sviluppo delle tecnologie genetiche. Per raggiungere l'obiettivo, la nostra ricerca necessita del coinvolgimento di un ampio gruppo di esperti, poiché

nessun istituto del consorzio possiede le conoscenze o l'ambiente di ricerca necessari per avere successo da solo. La sostenibilità della nostra ricerca e l'efficacia dei nostri strumenti dipendono dalla condivisione delle conoscenze e dall'investimento in collaborazioni tra discipline e tra istituti.

Coinvolgimento dei portatori d'interesse (stakeholder engagement)

In ogni fase di sviluppo della nostra tecnologia, ci impegniamo a coinvolgere i portatori d'interesse. Ciò garantisce che le comunità, coinvolte direttamente o interessate alla ricerca, possano prendere decisioni informate e consapevoli sulle attività del progetto e che

tali decisioni siano documentate e accessibili. Il progetto utilizza le migliori pratiche etiche per il coinvolgimento dei portatori d'interesse, in modo da consentire alle comunità di prendere decisioni il più consapevoli possibile circa il lavoro e le attività svolte dal progetto.

Il nostro impegno va oltre quanto richiesto dalla legge, poiché consideriamo tale attività come un processo di co-sviluppo e collaborazione che può portare ad un miglioramento della nostra ricerca. Con l'avanzare del nostro lavoro, abbiamo coinvolto un numero sempre

maggiore di portatori d'interesse a livello nazionale, regionale e globale in modo da informarli e confrontarci con loro sulle fasi di sviluppo del progetto, al fine di migliorare continuamente i nostri processi operativi e la tecnologia che intendiamo sviluppare.

Affari regolatori

L'avanzamento attraverso le varie fasi operative del nostro progetto è condotto esclusivamente dopo aver ottenuto le approvazioni necessarie sia normative che etiche a livello nazionale. Seguiamo le linee guida internazionali e procediamo con il nostro lavoro solo dopo aver ottenuto le autorizzazioni richieste dalle autorità competenti nei Paesi in cui operiamo. La sicurezza è per noi

fondamentale. Ciascuna fase e stadio della ricerca sono soggetti a consulenze e valutazione del rischio affidate ad esperti esterni al progetto, garantendo valutazioni indipendenti. Il progetto è pienamente conforme alla normativa nazionale ed internazionale, ed agisce nel rispetto delle linee guida esistenti ed emergenti relative all'impiego delle tecnologie genetiche.



Le varie fasi di sviluppo della nostra ricerca



Target Malaria sta avanzando attraverso diverse fasi di ricerca al fine di consentire ai portatori d'interesse (stakeholder) ed autorità nazionali dei Paesi interessati di acquisire conoscenze in questo nuovo campo di ricerca e comprenderne il potenziale. Ciascuna

fase di sviluppo si basa sui progressi e le competenze acquisite nelle fasi precedenti, insieme a pareri raccolti da vari gruppi di esperti³ ed alle conoscenze condivise tra i diversi gruppi di ricerca ed i Paesi coinvolti.

I nostri diversi ceppi di zanzare geneticamente modificate



Maschi sterili senza impulso genetico
(senza gene drive)



Incremento dei maschi nella progenie
(senza gene drive)



Gene drive
(con impulso genetico)

Maschi sterili senza impulso genetico (senza gene drive)

La prima fase del nostro progetto è iniziata nel 2008 con un ceppo geneticamente modificato di zanzare caratterizzate da maschi sterili, senza impulso genetico, in esperimenti pilota condotti in laboratorio. La zanzara è stata geneticamente modificata per indurre la completa sterilità dei maschi, impedendo loro di generare progenie. Questo primo stadio non era concepito come uno strumento effettivo

per il controllo della malaria, ma rappresentava un passo importante per l'acquisizione di conoscenze, l'avvio di un dialogo con i portatori d'interesse e la creazione di un ceppo di zanzare modificate da utilizzare per valutare i nostri processi, le procedure e la capacità operativa. Nel luglio del 2019, in Burkina Faso, è stato effettuato il primo rilascio su scala ridotta di zanzare maschi sterili.

Incremento del numero di maschi nella progenie (senza impulso genetico/no gene drive)

La fase successiva nello sviluppo della nostra ricerca è stata la creazione di un ceppo geneticamente modificato di zanzara fertile, in grado di accoppiarsi con successo e generare una prole la cui modifica genetica causa un incremento del numero di maschi nella progenie rispetto alle femmine. È importante sottoli-

neare che il maschio della zanzara non punge e, quindi, non trasmette la malaria. Poiché la modificazione genetica è senza impulso genetico, se tali zanzare fossero rilasciate in una popolazione, la modifica si manterrebbe solo per alcune stagioni prima di scomparire.

Zanzare con impulso genetico (gene drive)

Il nostro obiettivo ultimo è quello di creare uno strumento innovativo ed efficace per il controllo dei vettori della malaria che sia complementare con i sistemi di controllo attuali. Per raggiungere questo obiettivo, stiamo sviluppando ceppi di zanzare portatori di una modifica genetica capace di limitare la capacità riproduttiva della popolazione di zanzare, con conseguente riduzione del loro numero complessivo. Questa modifica si avvale della tecnologia gene drive (ad impulso genetico) che permette cioè di essere trasmesso ad un'intera popolazione a partire da un numero limitato d'individui rilasciati. Tale approccio mira a ridurre la popolazione del vettore della malaria, le zanzare

Anopheles, contribuendo così a diminuire il numero di infezioni da malaria in Africa.

La nostra ricerca è ancora in una fase di sviluppo e validazione in laboratorio. Nonostante i risultati ottenuti finora siano promettenti⁴, il processo per importare e rilasciare zanzare con gene drive (o impulso genetico) in Africa è ancora lungo.

I nostri modelli predittivi ed esperimenti (in piccole e grandi gabbie) evidenziano il potenziale di questa tecnologia per ridurre significativamente, nel giro di pochi anni, il numero di zanzare *Anopheles gambiae* con conseguente riduzione della malaria.

Il consorzio

7 istituti con oltre 200 ricercatori ed esperti

- CDC Foundation, USA
- Imperial College London – ICL, Regno Unito
- Institut de Recherche en Sciences de la Santé – IRSS, Burkina Faso
- Polo d'Innovazione di Genomica, Genetica e Biologia – Polo GGB, Italia
- Uganda Virus Research Institute, Uganda
- Università del Ghana, Ghana
- Università di Oxford, Regno Unito

Il finanziamento

Target Malaria riceve finanziamenti da parte della Bill & Melinda Gates Foundation e dall'Open Philanthropy Project Fund, un fondo di consulenza della Silicon Valley Community Foundation. Alcuni laboratori hanno ottenuto ulteriori finanziamenti da diverse fonti a sostegno della loro ricerca, inclusi i finanziamenti da parte del Department for Food Environment and Rural Affairs-DEFRA (Regno Unito), la Commissione Europea, il MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis (Regno Unito), il National Institutes of Health-NIH (USA), l'Uganda National Council for Science and Technology-UNCST, il Ministero della Salute ugandese, il Wellcome Trust (Regno Unito) e la Banca Mondiale.

Per saperne di più, visita il nostro sito web:
targetmalaria.org



**TARGET
MALARIA** 

A Vector Control Research Alliance

- 1 World Health Organization (WHO) World Malaria Report 2023. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
- 2 World Health Organization (WHO) Position Statement Evaluation of genetically modified mosquitoes for the control of vector-borne diseases - 2020. <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240013155>
World Health Organization (WHO) Benefits, future scenarios and feasibility. Executive summary, WHO Strategic Advisory Group on Malaria Eradication - 2019 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-GMP-2019.10>
Feachem, R., Chen, I, Akbari, O. et al. Malaria eradication within a generation: ambitious, achievable, and necessary. The Lancet Commissions Volume 394, ISSUE 10203, P1056-1112 (2019). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)3139-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)3139-0)
<https://www.thelancet.com/commissions/malaria-eradication>
World Health Organization (WHO) Vector Control Advisory Group, Fifth Meeting - 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255824/WHO-HTM-NTD-VEM-2017.02-eng.pdf;jsessionid=2E6C156B21FBFC7C1C42ACB251E6DCD8?sequence=1>
World Health Organization (WHO) Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030 – 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/176712/9789241564991_eng.pdf?sequence=1
The African Union's report on "Gene Drives for malaria control and elimination in Africa". <https://www.nepad.org/publication/gene-drives-malaria-control-and-elimination-africa>
- 3 2014 World Health Organisation (WHO) Guidance framework for testing of genetically modified mosquitoes, the 2016 National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report Gene Drives on the Horizon and most recently, the 2018 Pathway to Implementation of Gene Drive Mosquitoes as a Potential Biocontrol Tool for Elimination of Malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group
- 4 Kyrrou, K., Hammond, A., Galizi, R. et al. A CRISPR–Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. Nat Biotechnol 36, 1062–1066 (2018). <https://doi.org/10.1038/nbt.4245>
Simoni, A., Hammond, A.M., Beaghton, A.K. et al. A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. Nat Biotechnol 38, 1054–1060 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0508-1>