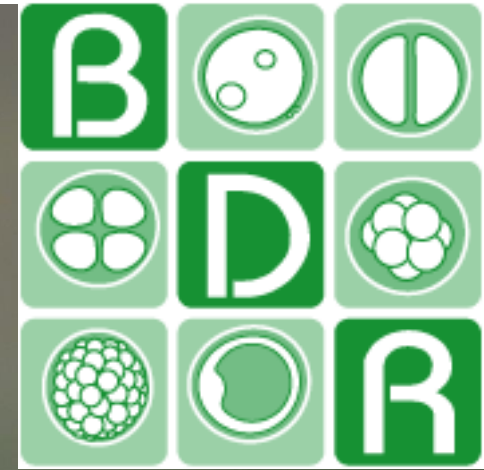


Edition du génome des animaux de rente dans le monde : quelles applications, quelles réglementations ?

Pascale Chavatte-Palmer
Geneviève Jolivet
Eric Pailhoux



Biologie du
Développement
et Reproduction



Edition de génome



Permet de

- **Modifier un gène en changeant une ou plusieurs paires de base dans ce gène**
- **Invalider un gène (Knock out)**
- **Remplacer un gène par un gène de la même espèce ou d'une autre espèce**

Possibilité de modifier les gènes sans introduire de gènes extérieurs à l'espèce

Possibilité d'introduire un gène étranger dans une espèce

Ne laisse pas de trace

Applications en élevage

1/ Prévention des maladies

2/ Amélioration de la qualité des produits

3/ Amélioration du bien-être animal

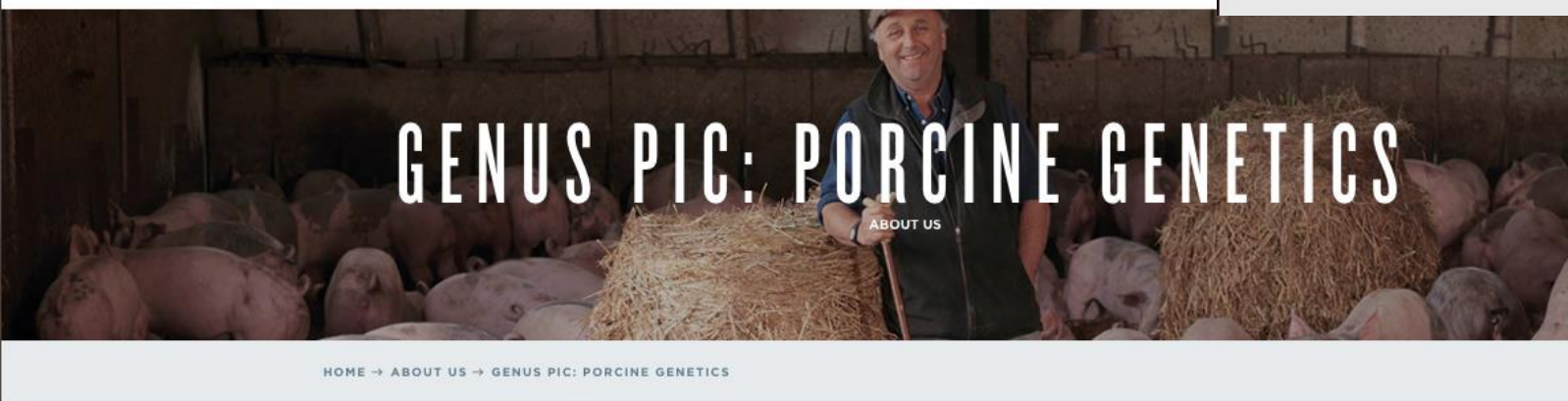
Quelques exemples...

Résistance aux maladies

Le Virus du Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin, SDRP



[About us](#) [Investors](#) [Work for us](#) [Responsibility](#) [Contact us](#)



HOME → ABOUT US → GENUS PIC: PORCINE GENETICS

- At a glance
- Our business model
- Our values
- Our leadership
- Our strategic framework
- Our strategic progress
- Our market
- Genus ABS: Bovine genetics
- Genus PIC: Porcine genetics** →
- In Vitro Brazil - IVF
- Promar International - Consultancy
- Our history

Genus PIC is the international leader in providing genetically superior pig breeding stock and technical support for maximising genetic potential to commercial pork producers.

PIC combines quantitative sciences with leading-edge biotechnology to develop non-GMO breeding stock that allows major producers to breed healthier animals that cost less to produce and provide higher-quality products to consumers.



Operating for over 50 years, PIC's success is attributed to its thorough concentration and significant investment in aspects of genetics, technology and health.

The PIC porcine business sells breeding males, females and semen. PIC owns over 10 pure-bred pig lines, which it is continuing to develop in its two nucleus herds, located in the US and Canada. These animals are crossed and then multiplied in over 300 predominantly sub-contracted multiplication units located in all PIC's markets around the world.



The Roslin Institute CONTROL OF INFECTIOUS DISEASES

Control of Infectious Diseases home

Genetic basis of host resistance

Genome editing and engineering

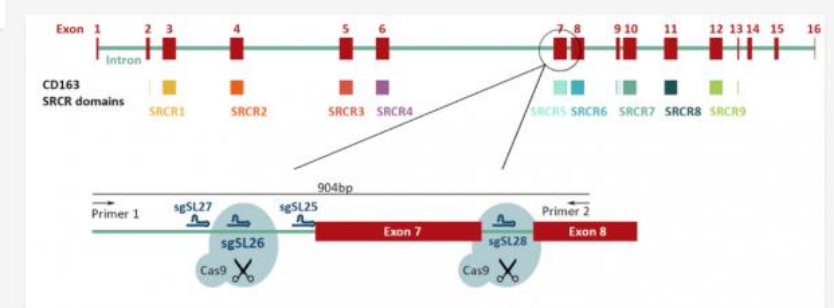
- Oyster farming to benefit from new genetic screening tool
- Breeding for tuberculosis resistant cattle
- GM chickens that don't transmit bird flu

Home > The Roslin Institute > Research > Institute Strategic Programmes > Control of Infectious Diseases > Genetic basis of host resistance > **Genome editing and engineering**

Contact us

Genome editing and engineering

At The Roslin Institute we have used CRISPR to produce pigs that are potentially resistant to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS).



Schematic of genome editing in pigs for PRRSV resistance

Genome editing technologies, such as those based on CRISPR and TALENS, allow precision editing of genes and genomes such that single bases can be changed, as well as whole exons and genes removed, introduced or enhanced. Such techniques will enable validation of causal variation underlying

Roslin institute



Les acteurs

Le Virus du Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin, SDRP

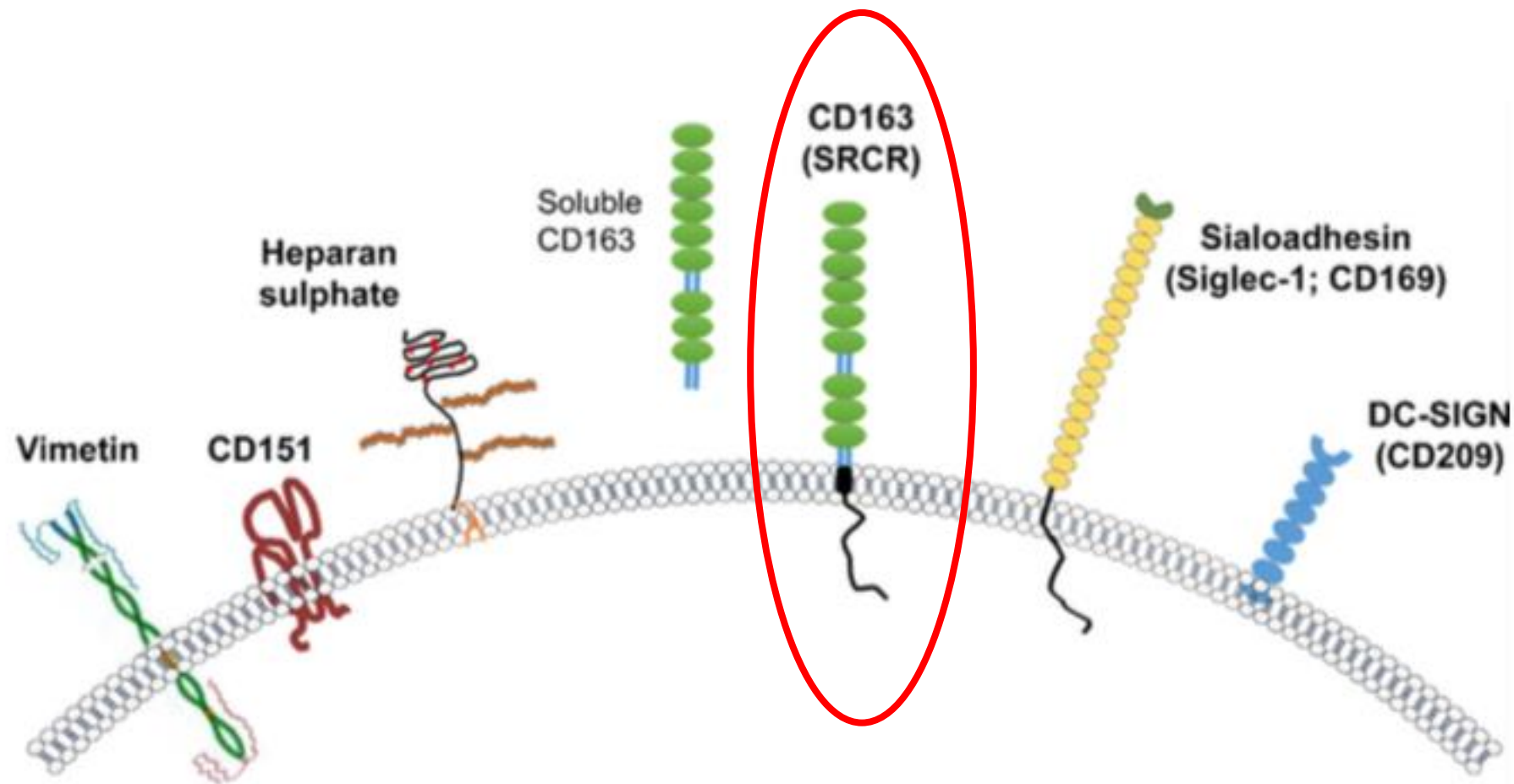
Le SDRP est la plus importante maladie virale porcine au monde.

Il induit des avortements et des difficultés respiratoires responsables de retards de croissance, induisant de lourdes pertes économiques pour l'industrie porcine.



Le Virus du Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin, SDRP

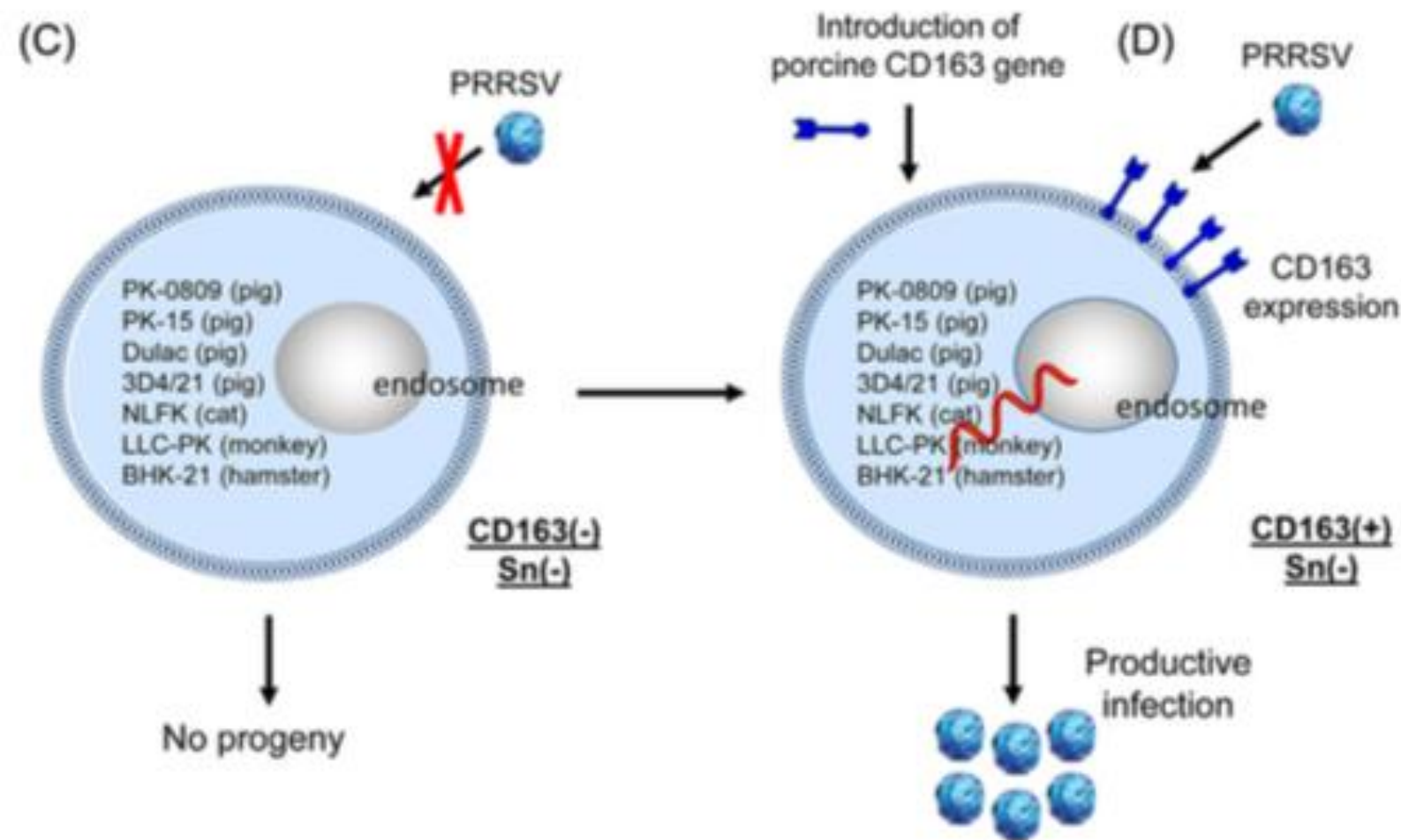
Le virus SDRP a pour cible primaire les macrophages alvéolaires.



Zhang and Yoo, 'PRRS Virus Receptors and Their Role for Pathogenesis'.

Le Virus du Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin, SDRP

Le récepteur CD163 permet la fusion du PPRSV avec le macrophage, et le « scavenger receptor cysteine rich domain 5 » (SCCR5), contrôlé par l'exon 7, est essentiel pour l'interaction avec le virus.



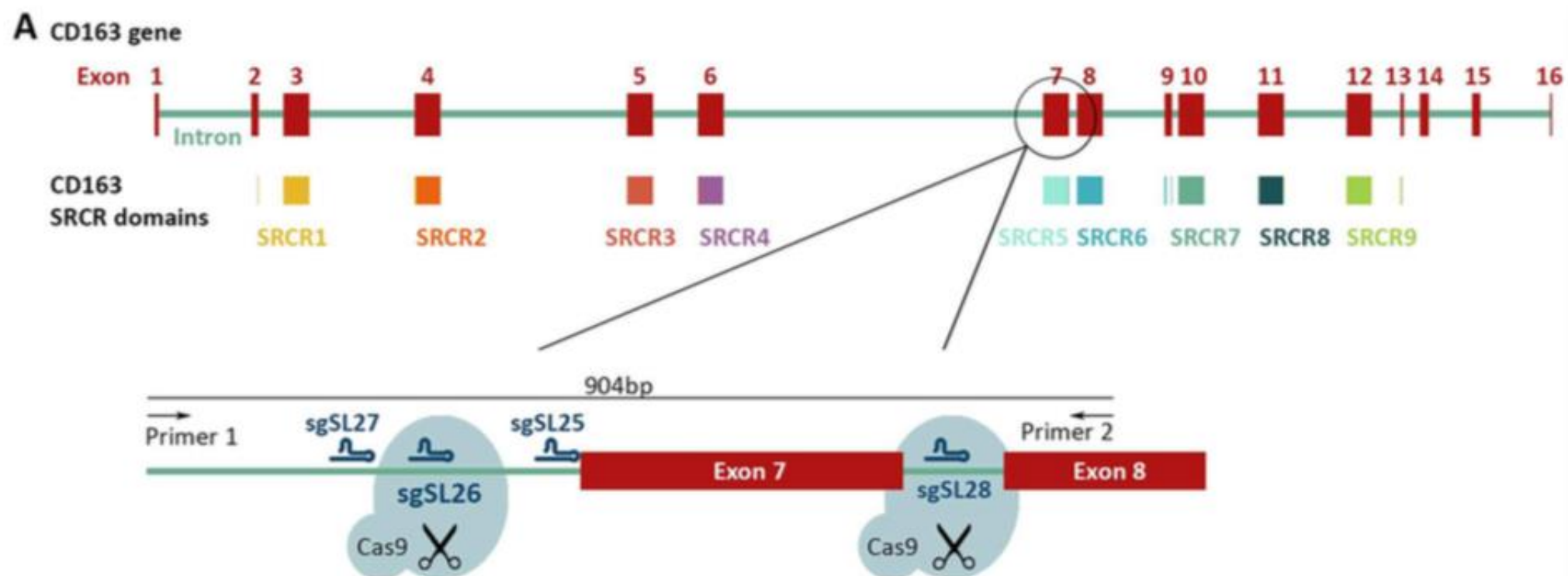
Zhang and Yoo, 'PPRS Virus Receptors and Their Role for Pathogenesis'.

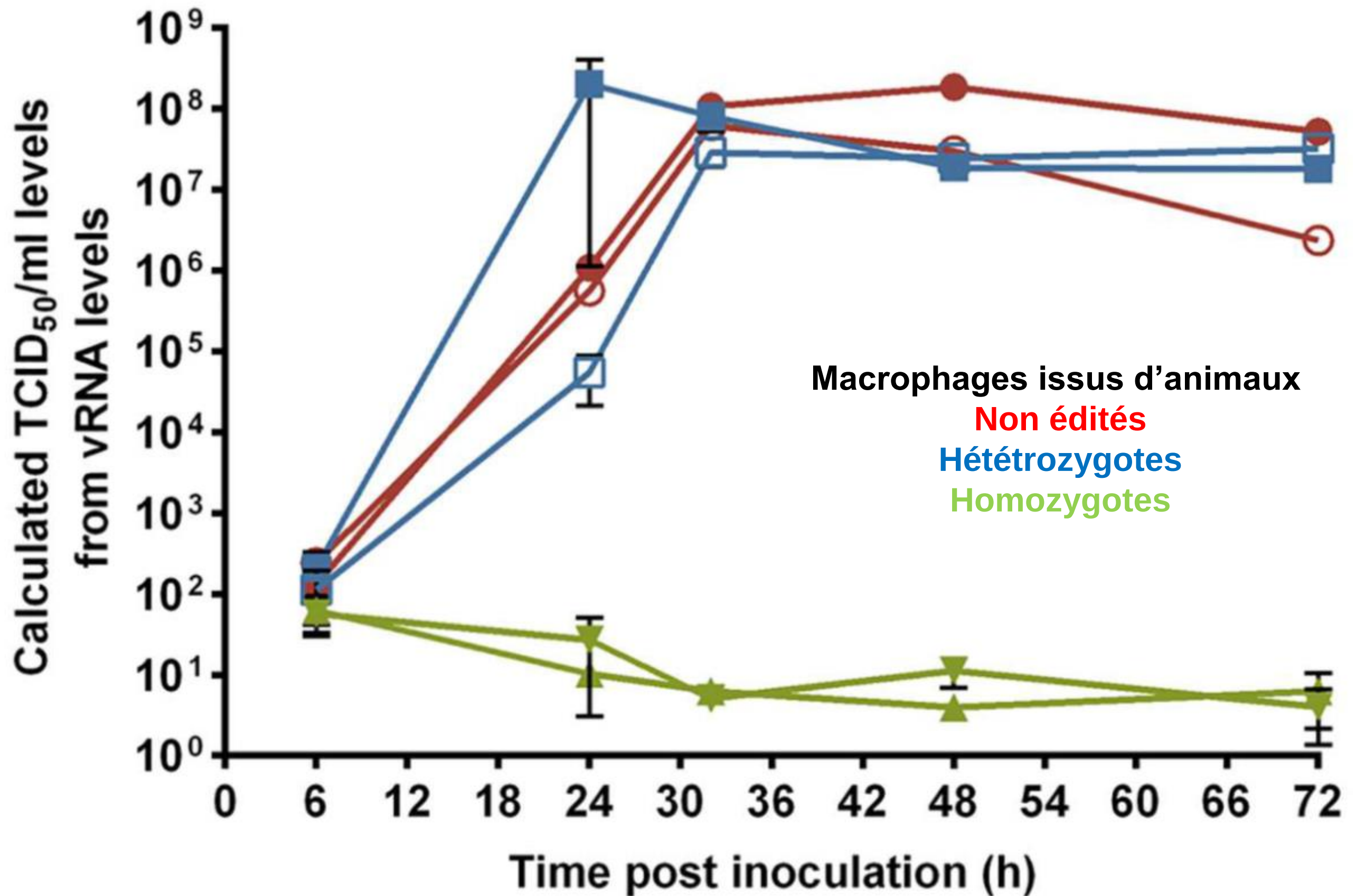
RESEARCH ARTICLE

Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: Macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function

Christine Burkard¹, Simon G. Lillico¹, Elizabeth Reid², Ben Jackson², Alan J. Mileham³, Tahar Ait-Ali¹, C. Bruce A. Whitelaw¹, Alan L. Archibald^{1*}

¹ The Roslin Institute and Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh, Easter Bush, Midlothian, United Kingdom, ² The Pirbright Institute, Ash Road, Pirbright, Woking, United Kingdom, ³ Genus plc, DeForest, Wisconsin, United States of America





Résistance aux maladies

Le Virus Respiratoire Bovin (BRD)



Edition du gène CD18

Washington State University

WSU licenses technology to fight cattle disease

Matthew Weaver • Capital Press
Published on August 4, 2016 11:32AM



Washington State University has licensed gene-editing technology used to breed cattle more resistant to bovine respiratory disease.

Bovine respiratory disease is the primary cause of cattle mortality in the U.S. It is caused by a combination of stress and viral and bacterial infections. Infected animals develop pneumonia that is often fatal. The disease particularly impacts calves, according to WSU.

BRD causes roughly \$1 billion in market losses each year to the industry, said Bryan Slinker, dean of the College of Veterinary Medicine.

"If we can generate cattle both on the dairy and beef side that are resistant to that disease, it would be a huge impact on the industry in limiting those market losses," Slinker said.

Resistant cattle would also reduce the use of antibiotics and the associated costs, Slinker said.

Augmentation de la quantité de viande : KO du gène myostatine

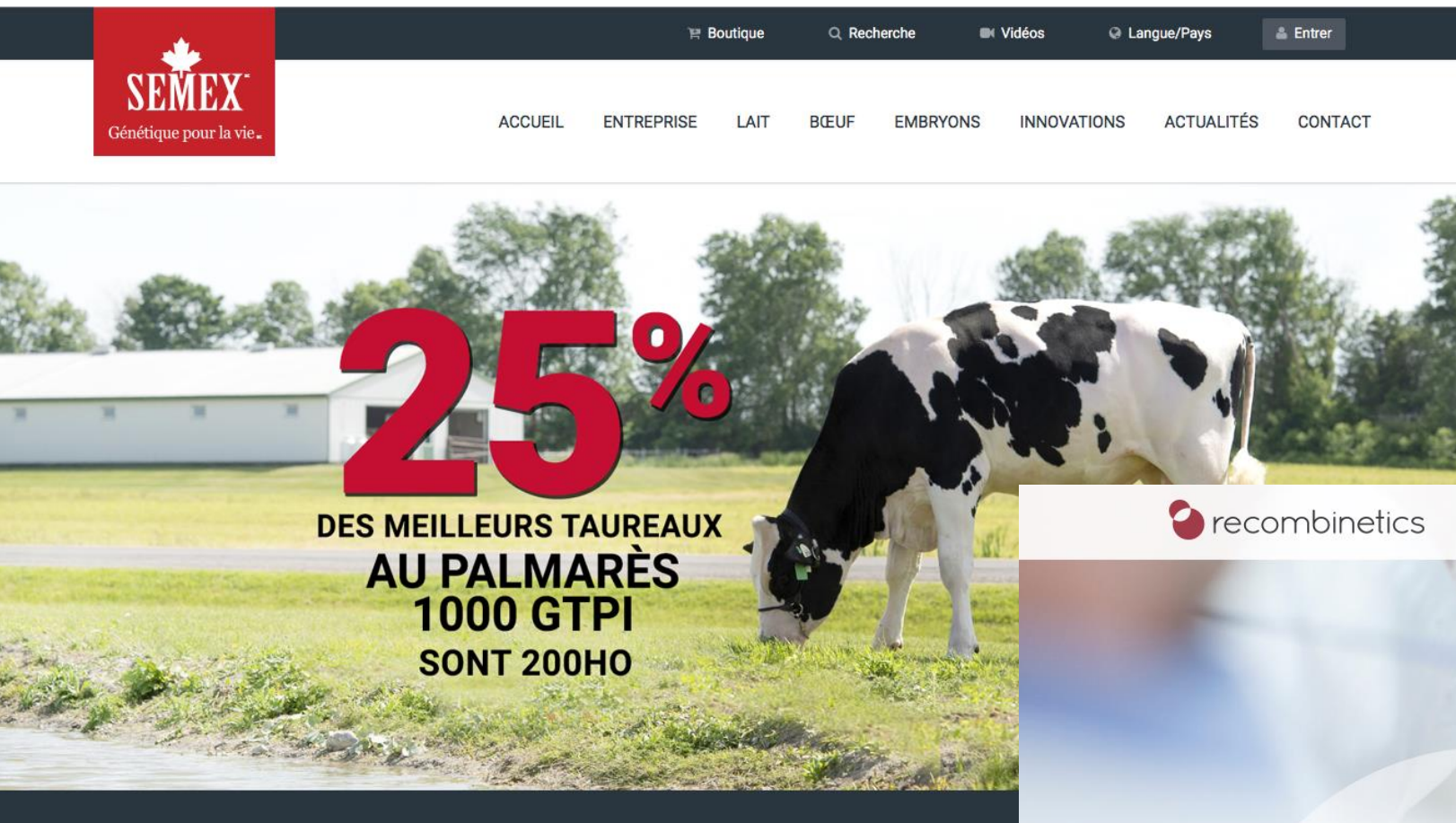


Fig. 2 *MSTN* edited animals. **a** The live born bull (bull #1: *left*) and heifer calf (*right*). **b** The readily observed phenotypic difference between bull #1 (*right*) and the wild-type heifer (*left*). **c** The edited lamb



Bien-être animal

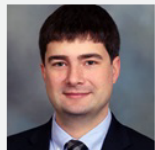
Bovins sans cornes



Polled gene

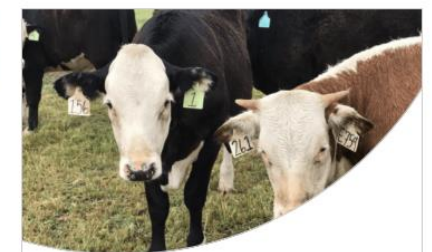
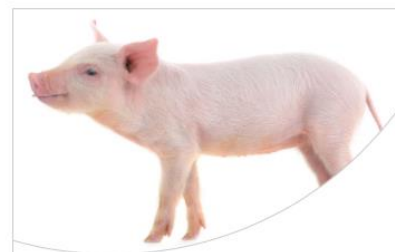
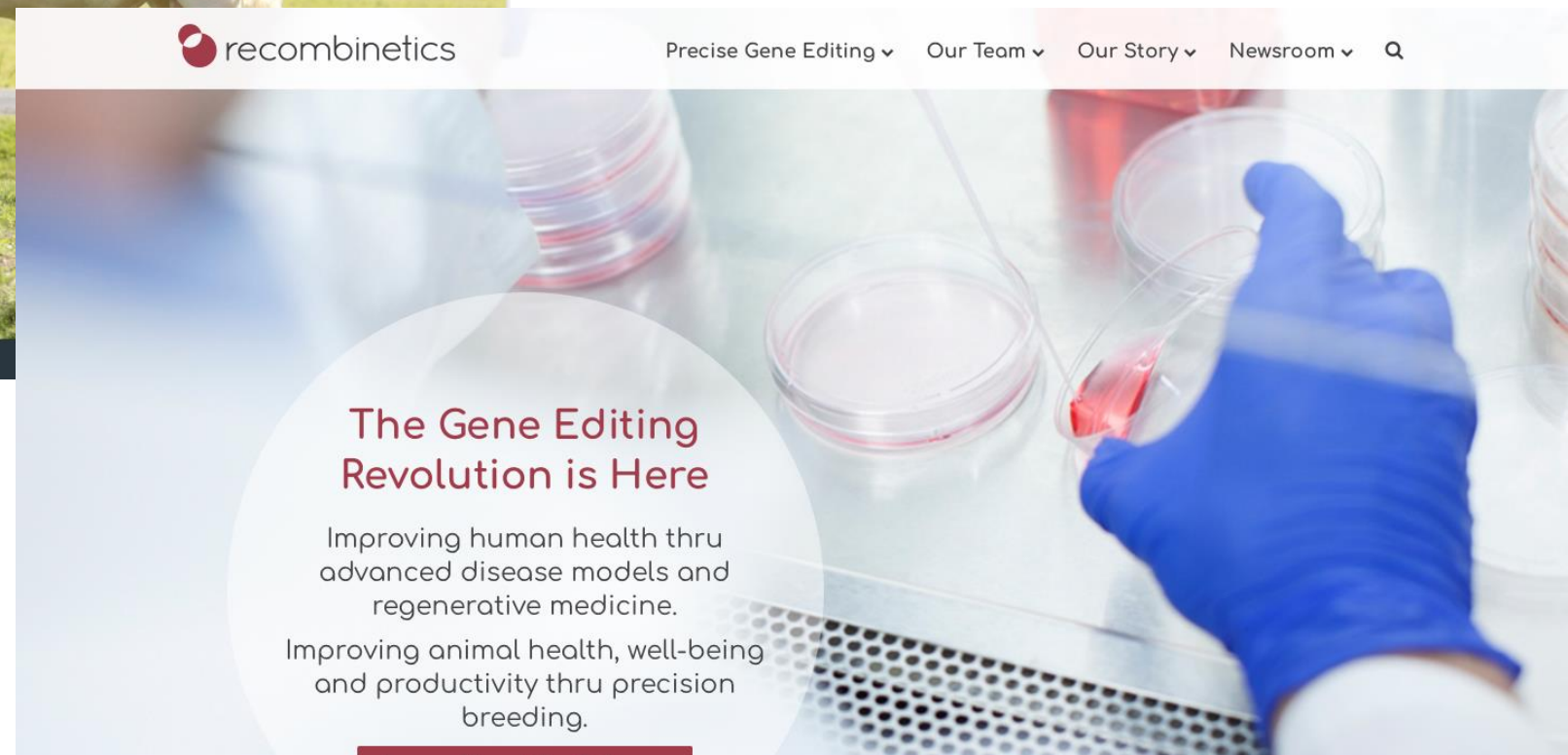
Biotech firm Recombinetics announces dehorned dairy cattle partnership

This article is powered by [Issue Monitor](#)
30 May 2018 | [NEWS](#)



by **Richard Morrison**
richard.morrison@informa.com

A partnership was announced today (May 29) between biotechnology firm Recombinetics and Semex, a Canadian farmer-owned cattle genetics organization, to develop and implement a precision breeding program to introduce dehorned (polled) cattle genetics into existing dairy breeding lines.



Bien-être animal

Production de porcs « naturellement castrés » Gène Nanos2



Precise Gene Editing ▾ Our Team ▾ Our Story ▾ Newsroom ▾ 🔍

Recombinetics and DNA Genetics
Form Alliance to End Surgical
Castrations of Swine by Developing

Intérêt?

- **Transfert de spermatogonies (multiplication des reproducteurs) dans une espèce où le sperme ne se congèle pas)**
- **Pas d'odeur de la viande (cf législation européenne interdisant la castration)**

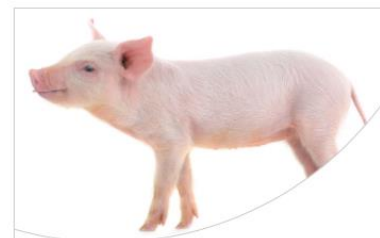
an unsavory taste, that affects the pork product's marketability to consumers.

Currently, castrations are performed surgically or chemically, impacting animal well-being and adding health risks to animals from potential side effects of these management interventions.

Scientists at Recombinetics developed a precision breeding method resulting in male piglets that remain in a pre-pubertal state. This approach will eliminate the need for castration, either surgical or medicinal. To determine the commercial viability of pigs bred to be castration-free, alliance researchers will evaluate findings to investigate feed efficiency, meat quality and best practices for recovery of puberty and fertility. Research is being led by Principal Investigator Tad Sonstegard, Ph.D., Chief Scientific Officer of Acceligen, Recombinetics' agriculture division.

Improving human health thru
advanced disease models and
regenerative medicine.

Improving animal health, well-being
and productivity thru precision
breeding.



BOVINS

Tolérance à la chaleur (*SLICK*)

Résistance à la tuberculose (*insertion de SP110, NRAMP1*)

Résistance à la fièvre aphteuse

Résistance au trypanosome

Résistance aux ectoparasites par production de répulsifs par l'animal

Bovins sans cornes (*Polled allele*)

Augmentation de la production de lait et de viande (*myostatine*)

Résistance aux mammites (*Lysostaphine, lysozome*)

Amélioration de la tendreté de la viande (*Calpain et Capastatine*)

Lait sans beta-globulines (*beta-globuline*)

PORCINS

Résistance au PPRS

Résistance à la fièvre aphteuse

Amélioration de la nutrition des porcelets

Prévention de la production de scatol et autres molécules odorantes

Stérilité pour le transfert de spermatogonies (*gène NANOS*)

Sélection du sexe (*translocation de SRY sur le chromosome Y*)

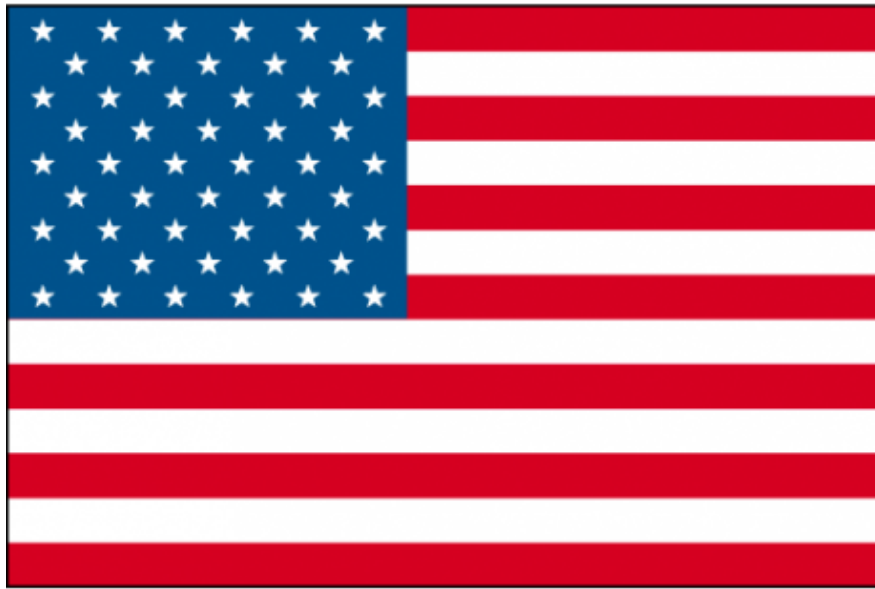
Amélioration de l'efficacité alimentaire

Porc « écofriendly » (*cellulase*)

1. Des applications multiples ... limitées
seulement par l'imagination des scientifiques
2. Un développement et modèle économique
actuellement basé sur
 - des universités écossaise (Roslin, Edinburgh) et
américaines (Texas, Washington, Utah, ...)
 - des entreprises américaines et canadiennes... et
françaises / européennes? Chinoises? Etc....

Cadre légal?

Des points de vue bien différents



Guidance for Industry 187

Regulation of Intentionally Altered

Genomic DNA in Animals

FDA Food and Drug Administration

We note that **the regulated article for such animals is the intentionally altered genomic DNA of the animal**

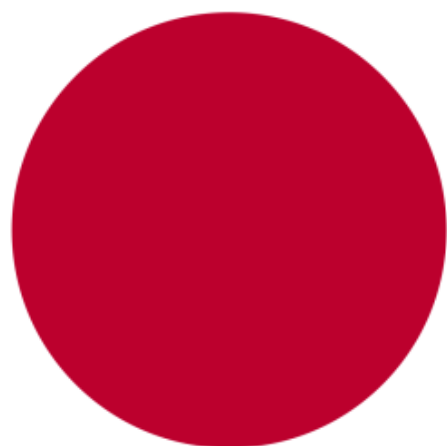
⇒ Évaluation indépendante de la technique utilisée

⇒ l'animal n'est pas l'objet, mais il contient l'objet régulé

Evaluation au cas par cas

Dossier complet avec

- 1. Identification du produit**
- 2. Caractérisation moléculaire de l'ADN modifié**
- 3. Caractérisation génomique des animaux (lieu d'insertion, stabilité)**
- 4. Caractérisation phénotypique des animaux (santé, croissance, reproduction..)**
- 5. Stabilité génotypique et phénotypique**
- 6. Sécurité alimentaire et environnementale**
- 7. Validation des allégations sur l'effet biologique**



Proposition du Ministère de l'environnement (29 août 2018)

Proposition soumise à la
consultation publique jusqu'au 19
octobre 2018

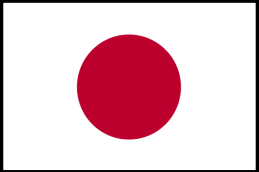


The advisory panel concluded that any living organism with foreign nucleotide(s) remained in the host genome should be regulated regardless of whether the foreign nucleotide(s) is detectable. As a result, only “Site-directed nucleases- 1” will fall outside the scope of existing regulations on genetically engineered organisms in Japan.

L'insertion de nucleotides étrangers à l'espèce doit être soumise à réglementation

Similarly, genome editing without the introduction of any foreign nucleotide (e.g. deletions or self-cloning) will not be regulated. Genome editing with introduction of foreign nucleotide(s) derived from species which could naturally and/or conventionally cross with the host organism (e.g. natural occurrence) also fall outside of the Cartagena Protocol and will not be regulated.

L'insertion de nucleotides d'espèces qui peuvent naturellement être croisées avec l'espèce concernée ne sera pas réglementée



Est-ce que l'organisme a été traité par génome editing?



Non

**Autre
Réglementation**



Oui

Est-ce que l'organisme a contenu des nucléotides synthétisés artificiellement en dehors des cellules hôtes?



Oui



Non

(e.g. Self-Cloning)

No Regulation,
but information
provision to
Japan's
regulatory
agency
required

Est-ce que l'organisme contient des nucléotides synthétisés artificiellement en dehors des cellules hôtes?



Oui



Non

(e.g. Null Segregant)

Est-ce que les nucléotides synthétisés artificiellement proviennent d'une espèce qui pourrait se croiser avec l'organisme hôte?



Oui

(e.g. Natural Occurrence)



Non

**L'organisme doit être considéré comme un OGM et
reglementé en fonction de la législation spécifique aux
OGM**



Déclaration commune sur le *gene editing* signée le 20 septembre 2018 par les ministres de l'agriculture d'Argentine, Brésil, Chili, Paraguay et Uruguay

- Importance pour l'agriculture de relever de nouveaux défis
- l'édition de genome permet de générer des produits équivalents aux produits
- importants Investissements privés et publics dans ce domaine

=> il faut éviter de créer des distinctions arbitraires et injustifiées entre les produits obtenus par édition de génome et les autres

- Les pays de CAS échangent des informations pour une harmonisation des conditions de développement des produits GE et de leur réglementation, sur des bases scientifiques
- Ils travaillent ensemble avec d'autres pays pour éviter les obstacles qui ne sont pas basés sur des arguments scientifiques



Saisie par la confédération paysanne, la Cour de justice de l'Union européenne vient de rendre son verdict, qui va faire désormais jurisprudence : **les organismes modifiés par mutagénèse (quels que soient les gènes modifiés) sont bel et bien des OGM et doivent obéir à la même réglementation en Europe.**

=> Procédure très lourde

L'industrie des biotechnologies et ses lobbies subit, avec cette décision, un revers sérieux. Les défenseurs de l'environnement, comme tous ceux qui veulent garantir l'intégrité des aliments que l'on met dans leur assiette, saluent cette victoire.

Angleterre après le Brexit?

**Merci de leur éclairage aux membres de l'académie : Hélène Jammes (BDR),
Agnès Ricroch (AgrParisTech), Jean-Paul Renard**

**et aux amis d'ici et d'ailleurs, membres de l'IETS : Larissa Rundenko (MIT,
USA), Irina Polajeva (Utah state university), Daniel Salamone (Buenos Aires),
Bruce Whitelaw (Roslin)....**

