

Las Biotecnologías al servicio de la Agricultura y la Biodiversidad

Organismes génétiquement édités (OGE) et modifiés (OGM), outils pour la santé

Catherine Regnault-Roger

Professeur des Universités émérite à l'UPPA (E2S)

Membre de l'Académie d'Agriculture de France & Académie nationale de Pharmacie

Membre du Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies

Délégation de
l'Académie d'agriculture de France

Costa Rica 11-15 Nov 2019



Academia Nacional de Ciencias

Costa Rica

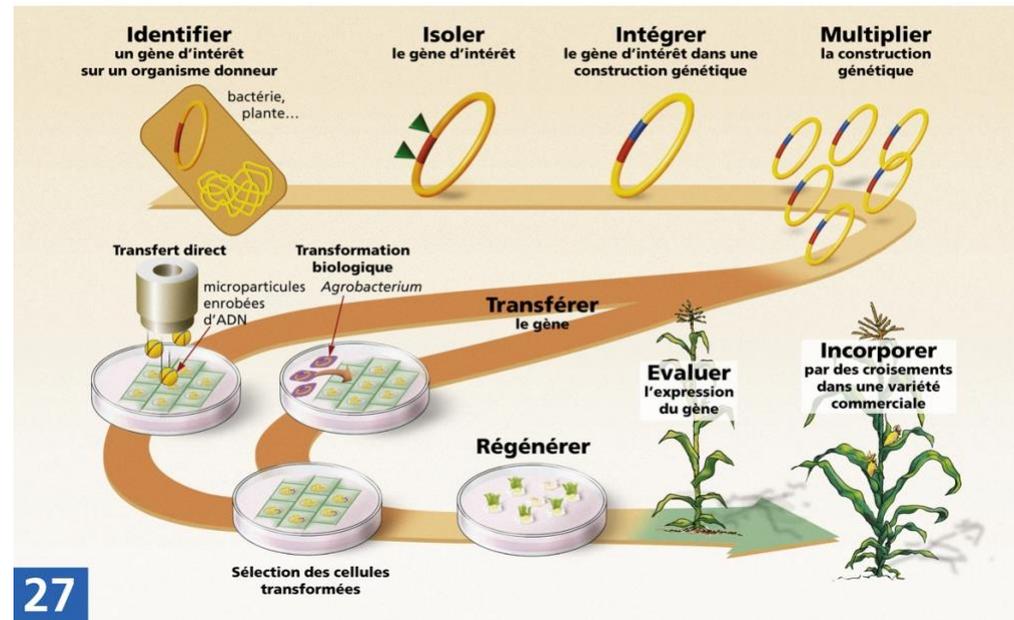
Conférence 11 Nov 2019

OGM réglementé par l'Union Européenne (UE)

Directives européenne 90/220/CEE puis 2001 /18/CE :
« un OGM est un organisme biologique dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui **ne s'effectue pas naturellement** par multiplication et/ou par recombinaison naturelle »



Les étapes de la transgénèse



Technique visée et réglementée
la transgénèse

Les nouvelles techniques *New Breeding Techniques*

Un ensemble de techniques hétéroclites parmi lesquelles:

- *Oligonucleotide Directed Mutagenesis (ODM)*,
- *Zinc Finger Nuclease Technology (ZFN)*, *Cisgenesis*,
- *Greffe*,
- *Agro-infiltration*,
- *RNA-dependent DNA methylation (RdDM)*, *Reverse Breeding*,
- *Synthetic Genomics*
- *Base editing*

Certaines de ces techniques bien que récentes sont déjà dépassées:

- *ingénierie des protéines complexe*
- *coût est élevé*
- ✓ **Méganucléases** (aujourd'hui dépassée **50 000 €/intervention**)
- ✓ **Zinc finger nucléase (ZFN)** décrites 1996 (**5000€/ intervention**)
- ✓ **TALE Nucléase (TALEN: découverte 2009; (1000€/intervention)**
- ✓ **CRISPR/Cas** , découverte en 2012 (**10€/intervention**)

⇒ Ré-écriture ou édition du génome

⇒ **Organismes génétiquement édités**

GEO (*Genetically Edited Organism* ou *Genetically Engineered Organism*)

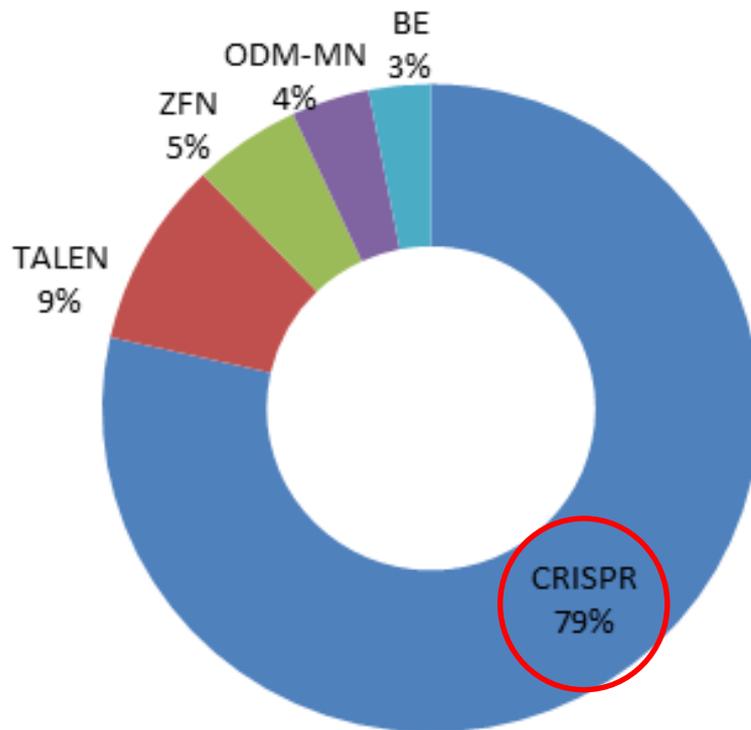


Figure 3 : Publications de recherche consacrées aux différentes NPBT par techniques.

A partir de données publiées par [Modrzejewski D. et al. \(2019\), Environ Evid 8:27](#)

1996-2018

Légende :

CRISPR: *Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats*

TALEN: *Transcription activator-like effector nuclease*

ZFN: *Zinc Finger Nuclease Technology*

ODM-MN : *Oligonucleotide Directed Mutagenesis-
New Breeding Techniques Meganuclease*

BE : *Base Editing*

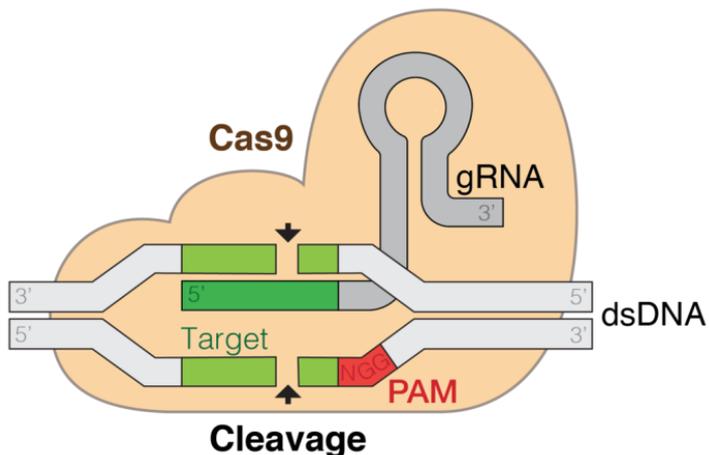
CRISPR/Cas 9 = une rupture technologique

Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats

Un ARN guide (gARN) associé à une protéine Cas (9) synthétisée par la bactérie permet de cliver l'ADN à un endroit précis (coupure double brin) ⇒ modification du gène

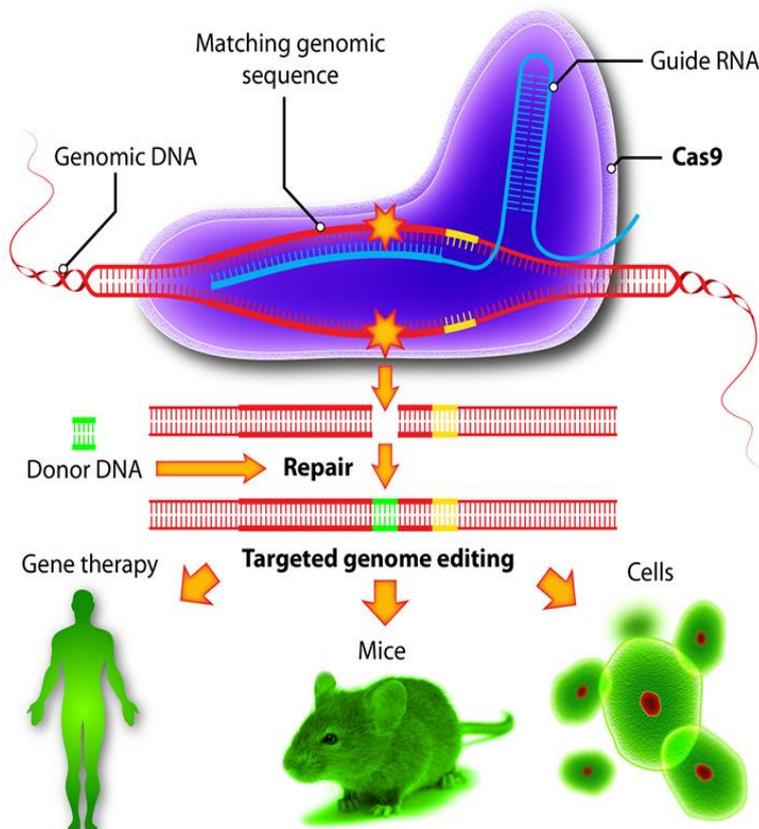


Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna co-inventrices de la technique d'édition génomique publié dans Science en **2012** ont étudié le système de défense des bactéries contre les phages.



CRISPR/Cas 9

une rupture technologique



Technique:

- Facile à mettre en œuvre, gain de temps
- Plus précise que mutation (irradiation, chimique) ⇒ sélection allégée
- Pas « chère » mais nécessite cependant un environnement de **labo hightech** et un personnel expérimenté.

essais poisson zèbre et cellules humaines dès 2013

Applications des OGM et OGE en santé humaine

L'utilisation des OGM & OGE à des fins thérapeutiques fait l'objet d'un **large consensus** à tel point que **l'opinion publique a oublié** que certaines maladies ont été améliorées par les biotechnologies.

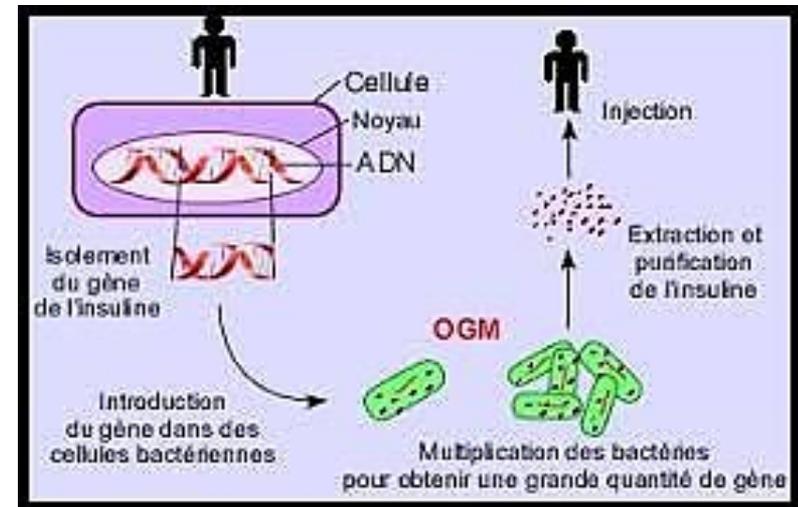
Ces progrès résultent de différentes approches :

- production de **protéines pharmaceutiques**,
- **transplantation d'organes animaux** chez l'homme,
- lutte contre les **vecteurs de maladies infectieuses**,
- **thérapie génique** pour des maladies génétiques rares.

Applications en santé humaine : quelques exemples historiques

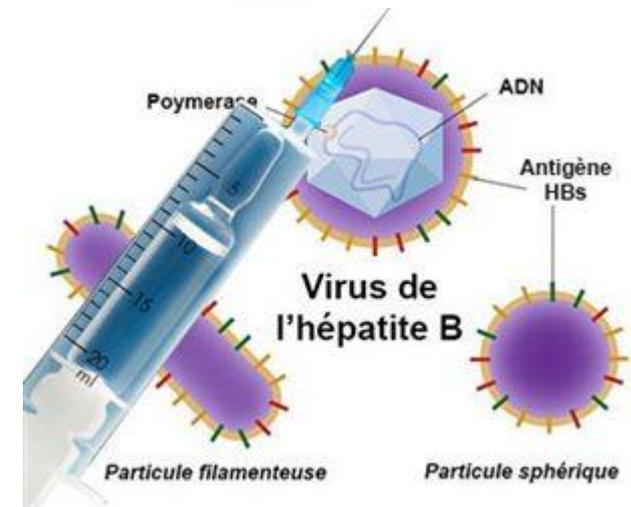
modification génétique de **micro-organismes cultivés ou cellules** ensuite en incubateur pour une production industrielle d'hormones humaines.

- **synthèse d'insuline humaine** (diabète) par *Escherichia coli* GM commercialisée **en 1982**. Auparavant, insuline de porc - accidents thérapeutiques.
- **hormone de croissance: depuis 1988** avant extraite des hypophyses de cadavres humains infection par divers virus ou **prions**, glycoprotéines anormales = responsables de la **maladie de Creutzfeldt-Jakob**, encéphalopathie spongiforme subaiguë (ESS) ou de la **maladie de la vache folle (ESB)**



Applications en santé humaine : quelques exemples historiques

- **production d'Erythropoïétine (EPO).** hormone naturelle rénale qui stimule la fabrication de l'hémoglobine et des globules rouges, et qui est impliqué dans le transport de l'oxygène (indication **anémie et insuffisance rénale**). Depuis 1983, une protéine recombinante humaine utilisée en hôpital
- **production de vaccins.** depuis 1983 (hépatite B, grippe, variole, rage, hépatite A et la poliomyélite, le tétanos ou le vaccin HPV (contre le papillomavirus humain), sont produits par génie génétique à partir de cultures cellulaires ou de levures. Amélioration de la sécurité vaccinale



Production de protéines humaines et produits pharmaceutiques

- ❖ à partir de lait d'animaux génétiquement modifiés (OGM)

-lait de chèvres depuis 2006 :
facteur anticoagulant (antithrombine III) traitements des accidents ou prévention des thromboses veineuses.



lait de lapines en 2010 :

- Une glycoprotéine traitement de l'angioedème héréditaire , une maladie génétique rare.
- En 2017, une protéine contre le choc septique

Production de protéines humaines et produits pharmaceutiques

- ❖ À partir des **plantes génétiquement modifiées** cultivées dans des serres ou en plein champ ou cellules végétales transformées en fermenteur.
 - **la carotte** : taliglucérase alfa contre la **maladie de Gaucher** maladie génétique rare (sphingolipidose due à un déficit enzymatique)
 - **le tabac** : production d'**anticorps anti-Ebola**
 - **le riz « doré »** modifié pour produire du β -carotène pour compenser les avitaminoses A et lutter contre la **xérophtalmie** (perte de la vision).

Controverse sociale; en 2016 manifeste de 107 Prix Nobel adressé à l'ONU dénonçant la campagne de *Greenpeace*

« **comme crime contre l'humanité** »



Lutte contre les vecteurs de maladies infectieuses

Zika, Chikungunya, Dengue, Malaria



CRISPR-Cas9 associée au forçage génétique (*gene drive*) modifie le génome de **moustiques vecteurs de l'agent du paludisme**, en les rendant stériles.

Disparition des populations de moustiques en sept à onze générations (*Imperial College London*) premier succès de laboratoire; recherches ultérieures d'adaptation sur le terrain en conditions réelles

- **Débat éthique** entre la nécessité d'éradiquer des populations de moustiques pour lutter contre le paludisme
- 216 millions de personnes ont été atteintes de paludisme et 445 000 en sont mortes en 2016 (OMS)

Transplantation d'organes animaux chez l'homme

- Le nombre de patients qui ont besoin d'une transplantation d'organe croît plus vite que la disponibilité des organes humains.
- La greffe d'organes de porc pourrait être un palliatif.
- De nombreux antigènes déclenchent des rejets avec une intensité variable chez le patient : **CRISPR-Cas9** permet de **diminuer les antigènes porcins responsables du rejet des organes de porc.**



Thérapies géniques

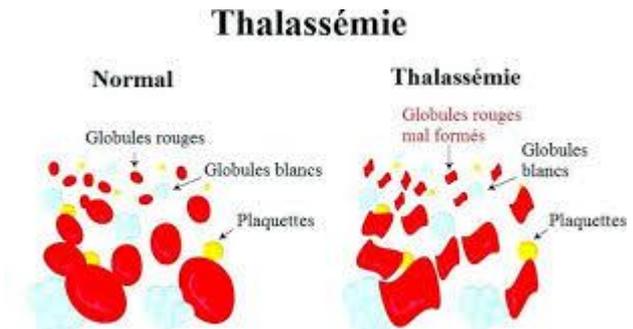
- **Leucémie lymphoblastique aigüe** traitée par des cellules immunologiques modifiées par **TALEN** (société Collectis) sur de deux jeunes enfants au *London's Great Ormond Street Hospital (UK)* en 2015



- essais **anticancéreux** en cours en **Chine** et aux **États-Unis**, utilisant des cellules génétiquement éditées par **CRISPR-Cas**.

Thérapies géniques

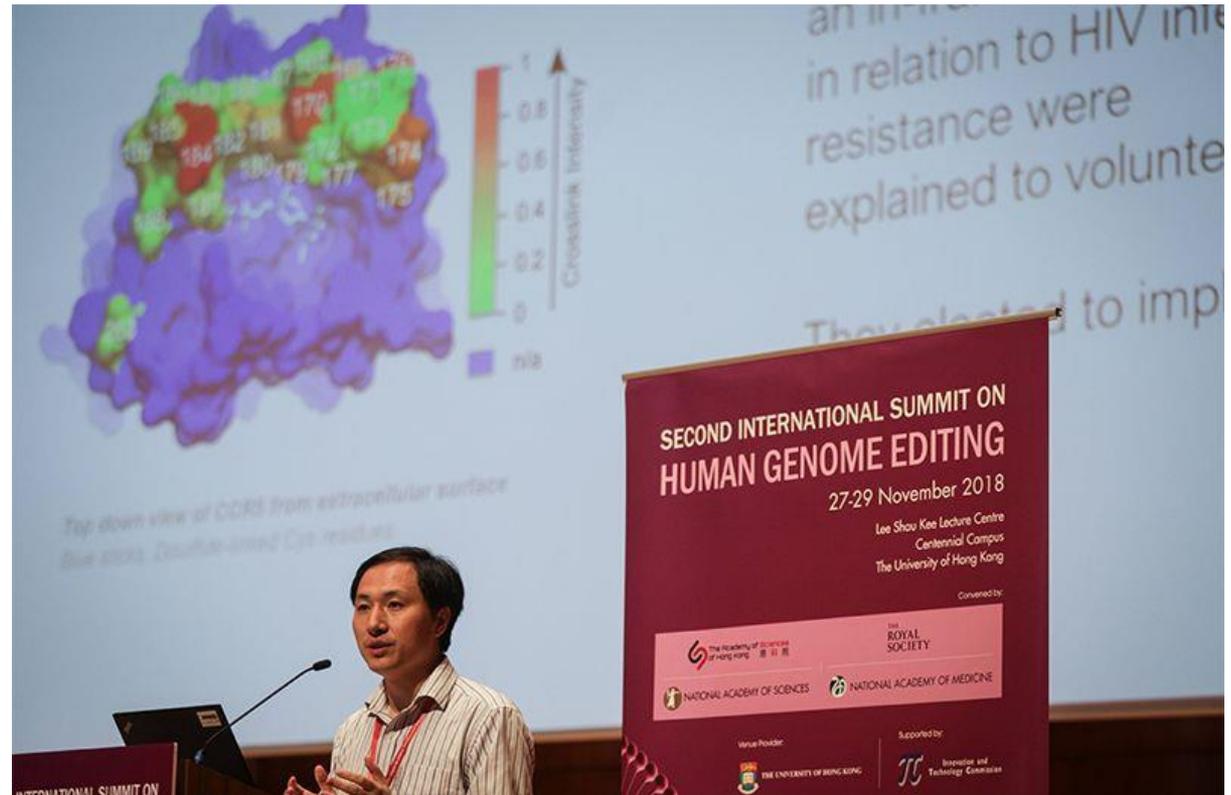
- En France, l'Institut des maladies génétiques *Imagine* : essais avec CRISPR-Cas pour traiter deux anomalies génétiques de l'hémoglobine (la *béta-thalassémie* et la *drépanocytose* (100 millions porteurs sains ou malades dans le monde)



- En Californie : injection de cellules génétiquement éditées ZFN pour traiter le *syndrome de Hunter*, une maladie génétique dégénérative rare et orpheline - déficit enzymatique accumulation dommageable de sucres complexes dans les tissus pulmonaires, cérébraux et cardiaques.

Thérapies géniques

- **En Chine** : thérapie génique germinale: augmenter la **résistance au SIDA** (Dr Jiankui He) par **CRISPR Cas9** sur embryon, naissance de 2 jumelles (27 nov 2018)



Comité consultatif d
de l'OMS (mars 2019)
Pour l'élaboration de
normes mondiales pour
l'encadrement et la
surveillance de la
correction du génome
humain

Applications OGM & OGE en santé animale

Applications de **la transgénèse** chez les animaux :
des différences biologiques entre espèces animales et la variabilité
d'expression des gènes chez l'hôte receveur, les rendent complexes.

⇒ faible nombre de projets (~quarantaine) entre 1985 et 2015

Ex: **pisciculture**, 25 ans pour mettre au point un saumon transgénique
contenant une quantité accrue d'hormone de croissance pour une
croissance accélérée de l'animal et moins de consommation de nourriture
(société américaine *Aquabounty Technologies*)



diminuer les maladies & la mortalité

les nouvelles techniques NBT permettent d'obtenir des modifications génétiques ciblées, plus précises et surtout des résultats plus rapides pour améliorer la santé animale.



- Ex: la peste porcine africaine: un gène de résistance à cette maladie a été identifié chez des lignées de porcs africains. Sélection génétique conventionnelle trop longue et trop coûteuse.

En 2013, les techniques TALEN et ZFN ont permis de modifier en une seule opération le gène sensible en incorporant l'allèle du gène résistant à la maladie: réponse à cette maladie porcine ?

- Introduction par CRISPR/Cas9 chez le porc d'un gène manquant pour obtenir une meilleure thermorégulation et faire face au froid ;
⇒ réduit la mortalité des porcelets en hiver et augmente le bien-être animal;

augmenter le bien-être animal

Vaches sans corne:

- limiter les blessures des bêtes et des vachers ⇔ écornage (méthodes physiques éprouvantes pour les animaux et les hommes)
- Sans corne : la **race Angus**, gène dominant sans corne qui se transmet aux descendants.
- Avec cornes: la **race Holstein** (forte productivité laitière) ou des races à viande **Aubrac/ Salers**
- La technique **TALEN** a été permis d'obtenir rapidement des vaches Holstein sans corne,
 - perspectives = amélioration significative du bien-être animal.



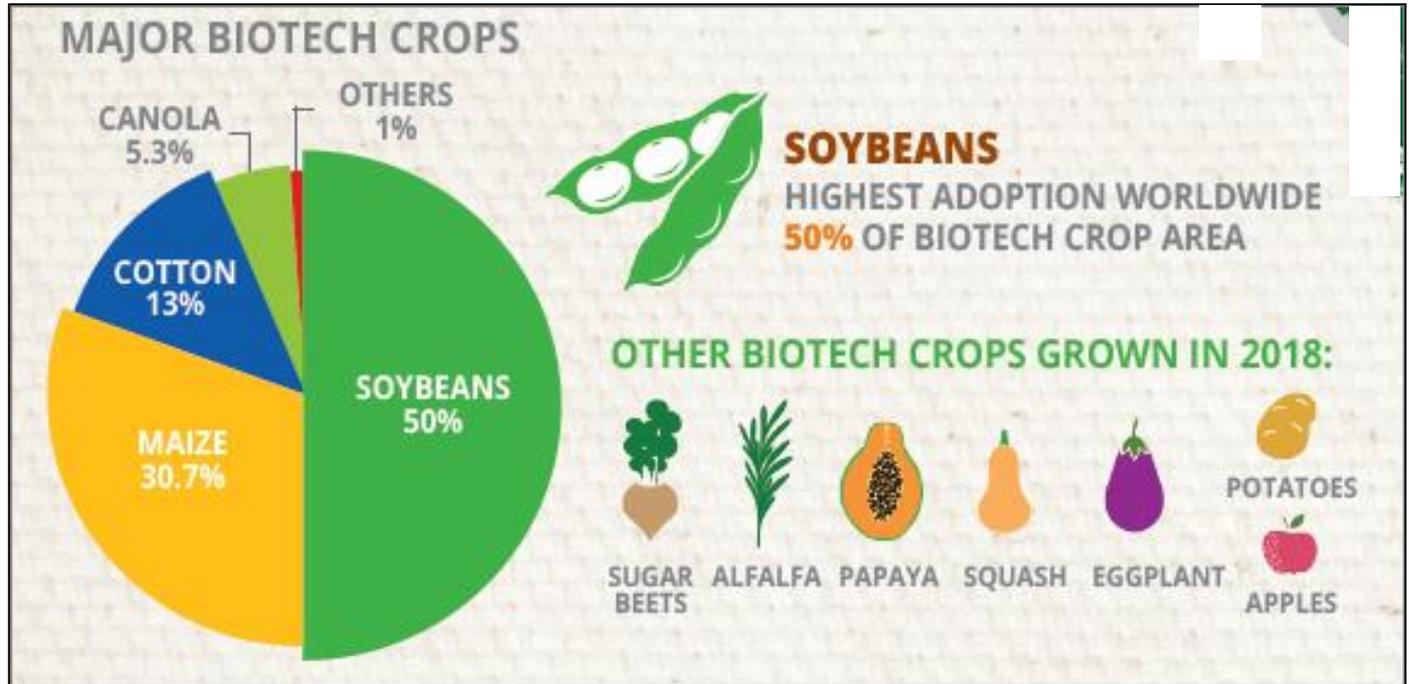
Applications en santé végétale

2018

191.7 MILLION HECTARES
BIOTECH CROPS

Source: ISAAA

En 1983
première
plante
transgénique,
un tabac



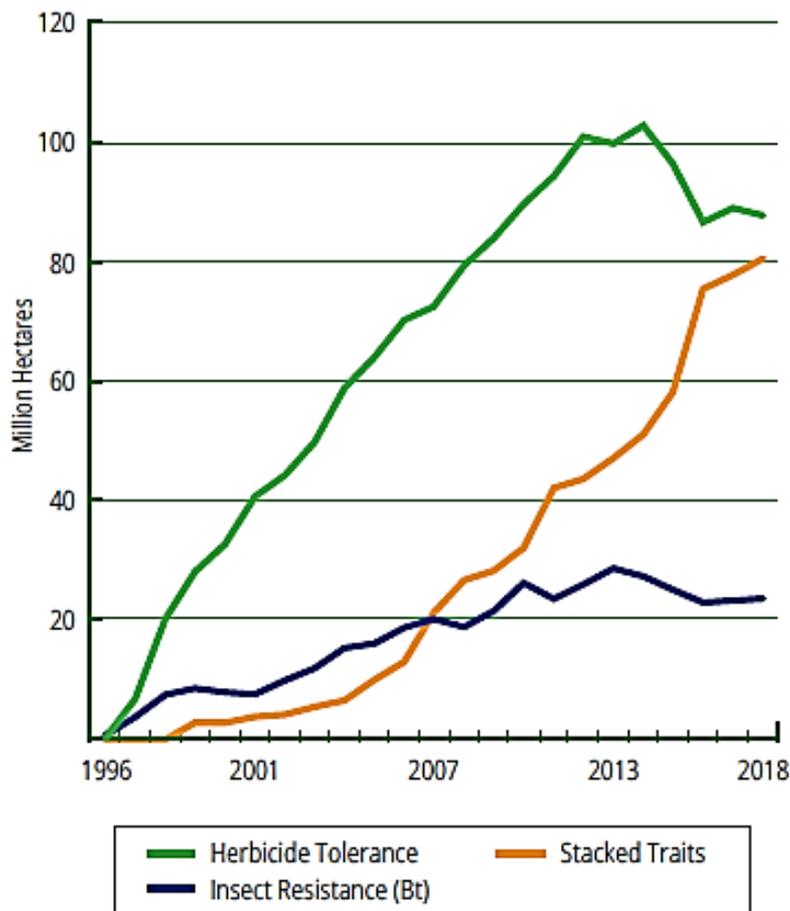


Figure 18. Global Area of Biotech Crops, 1996 to 2018: by Trait (Million Hectares)

Source: ISAAA, 2018

- Mono-herbicide tolérant: 45% des surfaces
- Mono -résistance à des insectes: 12%
- Empilage: 42%

Depuis 2013, **tolérance à la sécheresse** (caractère empilé)

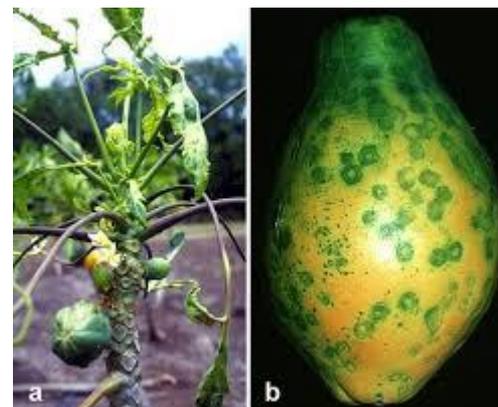
- 50 000 ha **USA** en 2013
- 275 000 ha en 2014
- 810 000 ha en 2015
- 1,2 million ha en 2016
- 2 millions ha en 2018

- tolérance herbicide
- résistance insectes
- empilage

Aujourd'hui en santé végétale

Lutter contre des maladies ou des insectes

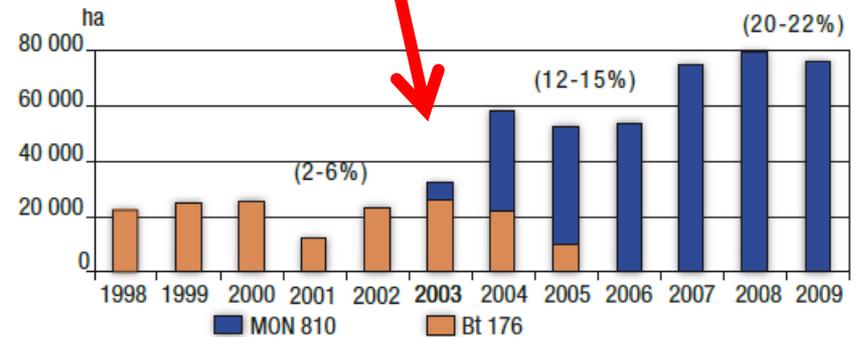
- ✓ Maïs: pyrale, sésamie, chrysomèle;
 - ✓ Pomme : tavelure;
 - ✓ manioc, papayer, prunus : virus
 - ✓ (ex: le *Papaya ringspot virus* et sharka)
 - ✓ Bananier: Fusarium
 - ✓ pomme de terre : mildiou
-
- **Répondre aux changements climatiques :**
 - ✓ déficit en eau (sécheresse),
 - ✓ taux élevé de salinité des sols ou au gel;
 - Améliorer la **qualité sanitaire des récoltes**
 - Ex: **Maïs MON 810**



Le maïs Bt Mon 810

Cultivé en Espagne depuis 2003 sans incident (15 ans)

Figure 1 - Surface (ha) cultivée en Espagne avec des variétés de maïs Bt dérivées des événements Bt176 et MON810 durant la période 1998-2009 (le pourcentage de maïs Bt par rapport à la surface totale de maïs est indiqué entre parenthèses).



Maïs Bt en Espagne, douze ans déjà

Expérience acquise et travaux réalisés sur les risques de résistance des foreurs cibles et les effets sur les organismes non cibles

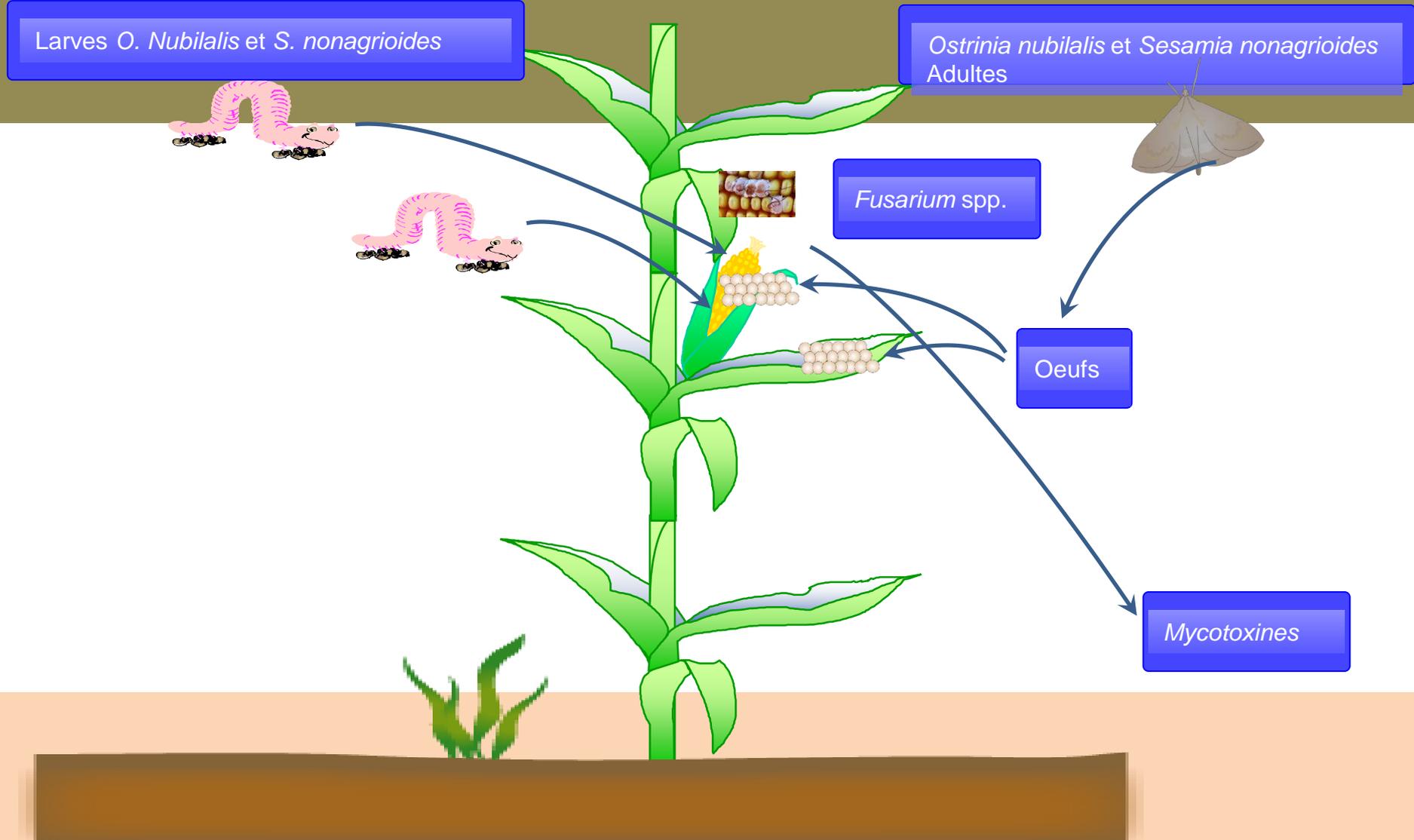
phytoma

* Departamento de Biología Medioambiental, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Ramiro de Maeztu 9, Madrid 28040, Espagne.

** Centre UdL-IRTA, Universitat de Lleida, Rovira Roure 191, Lleida 25198, Espagne.
Unidad Asociada UdL-CIB "Sostenibilidad de cultivos genéticamente modificados".

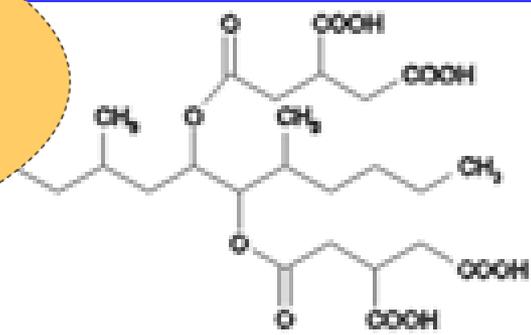
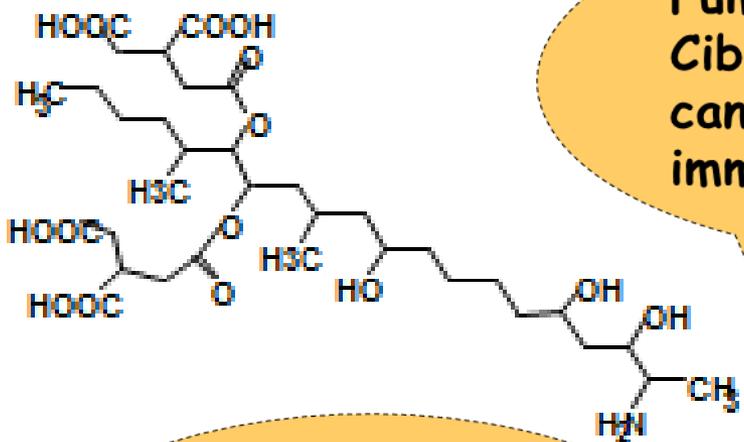
Pedro Castañera*, Félix Ortego*, Pedro Hernández-Crespo*, Gema P. Farinós*,
Ramón Albajes**, Matilde Eizaguirre**, Carmen López**, Belén Lumbierres** et Xavier Pons**

Une relation interspécifique à incidence sanitaire: plante-lépidoptères foreurs- mycoflore pathogène- mycotoxines



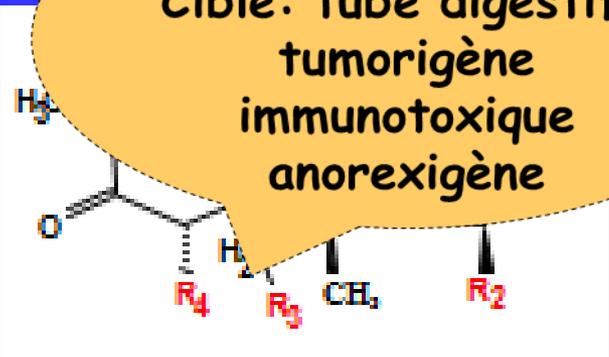
Structures moléculaires de fusariotoxines

Fumonisines
Cibles : reins et foie
cancérogène
immunotoxique



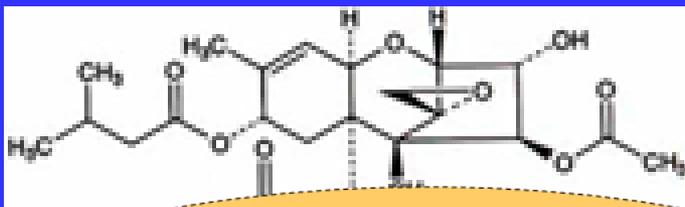
Fumonisine B₂

DON
Cible: tube digestif
tumorigène
immunotoxique
anorexigène

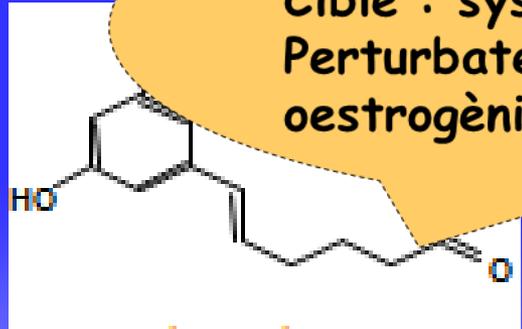


Trichothécènes B

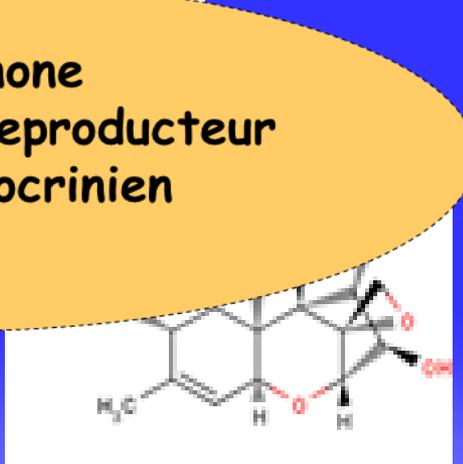
	R1	R2	R3	R4
Déoxynivaléol	OH	H	OH	OH
3-AcétylDON	OAc	H	OH	OH
15-AcétylDON	OH	H	OAc	OH
Nivaléol	OH	OH	OH	OH
Fusarénone	OH	OAc	OH	OH



Zéaralénone
Cible : système reproducteur
Perturbateur endocrinien
oestrogénique



Zéaralénone

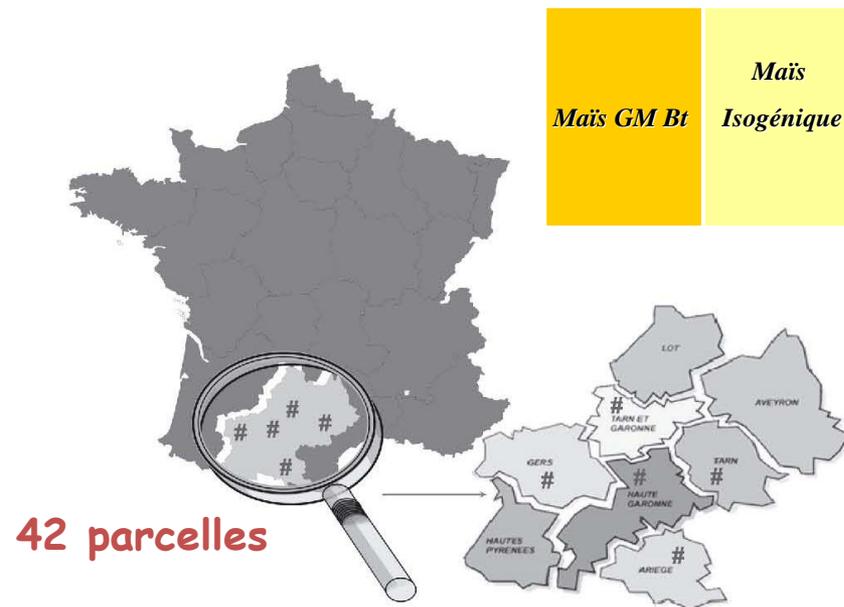


Toxine HT-2

le Mon 810 améliore la sécurité sanitaire des récoltes

diminue la pression des bioagresseurs

diminue les teneurs en résidus pesticides et en mycotoxines



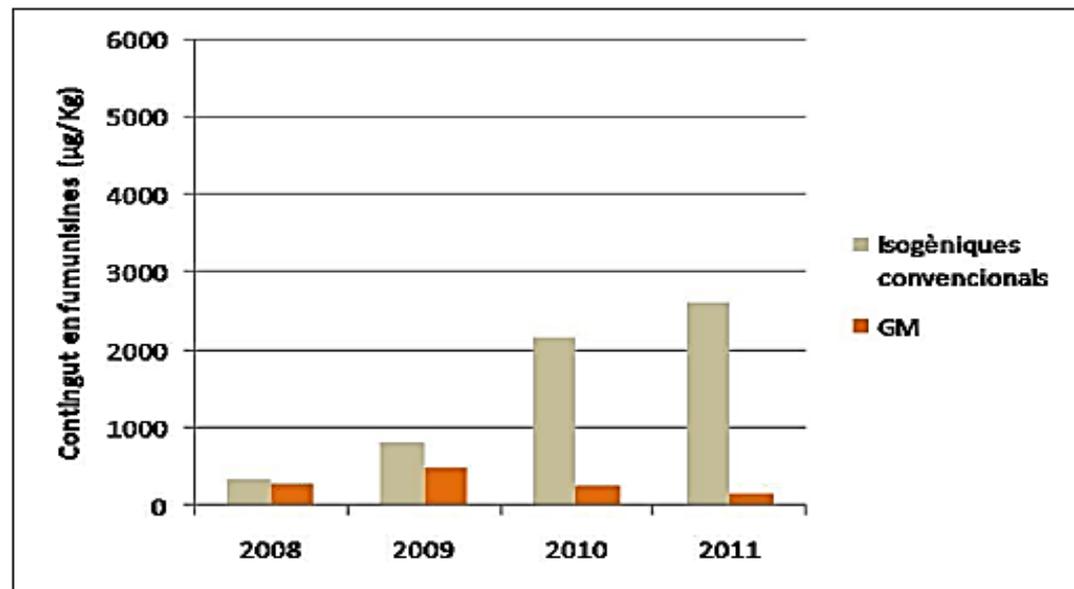
Partenaires : Ministère Agriculture (DGAI),
FREDON M-P, UPPA (2005-2006)

Maïs MON 810 : Lépidoptères ↘ 99%

55% du maïs conventionnel contre 7% du maïs GM MON 810 dépassent les seuils réglementaires en mycotoxines et ne seraient pas commercialisables

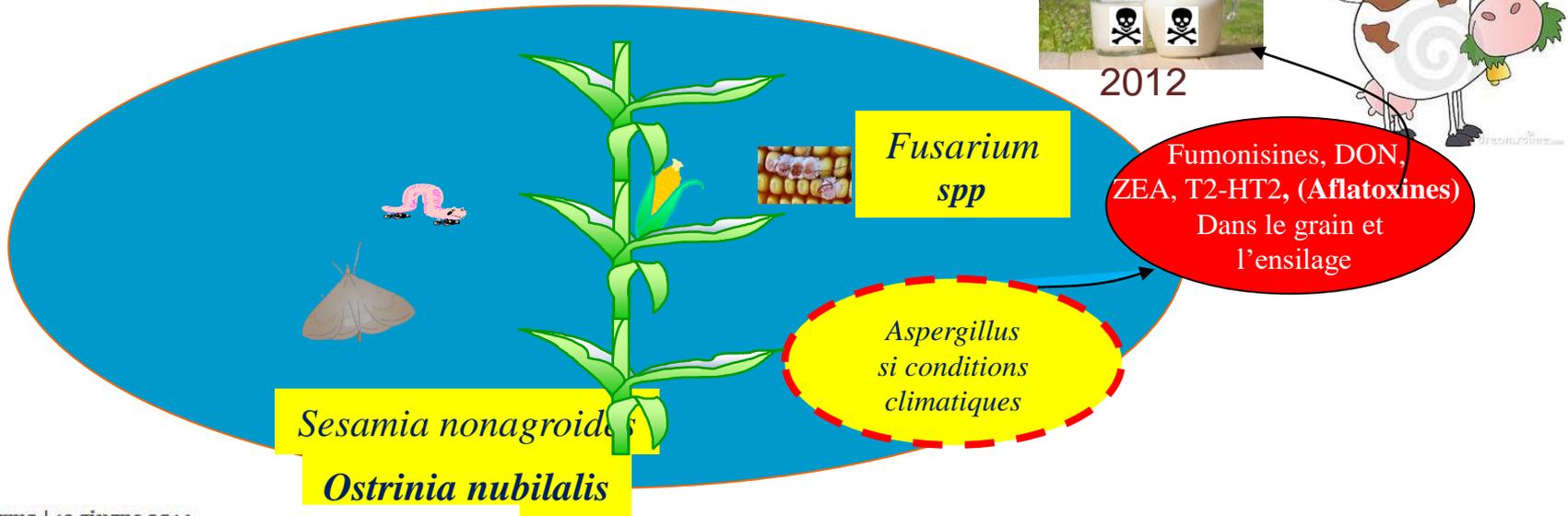
Fumonisines

Comarques littorales de Girona et surfaces irrigués de Lleida



Observations dans les champs cultivés en Espagne

Sécurité alimentaire pour l'homme



di Silvia Bia | Parma | 19 giugno 2014



Journal
10 juin 2014



Home | Blog | Fatto TV | Shop ▾

dalle indagini degli inquirenti, negli ultimi mesi però le analisi sono state contraffatte. In particolare, sono stati alterati i parametri sulla presenza di **aflatossina**, una sostanza potenzialmente cancerogena per l'uomo che si può formare nel mais in periodi di particolare siccità, passando poi nel latte attraverso la catena alimentare. Secondo l'Unione europea, l'aflatossina può essere

Sécurité alimentaire pour l'animal

PAPER

Effect of insertion of Bt gene in corn and different fumonisin content on growth performance of weaned piglets

Filippo Rossi,¹ Mauro Morlacchini,²
Giorgio Fusconi,² Amedeo Pietri,¹
Gianfranco Piva¹

¹Istituto di Scienze degli Alimenti e della Nutrizione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Piacenza, Italy

²Centro Ricerche per la Zootecnica e l'Ambiente, Piacenza, Italy

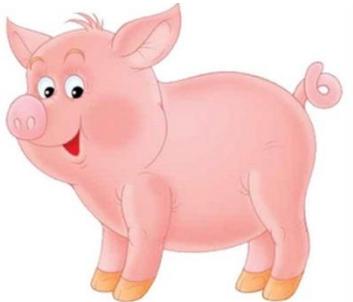
Italian Journal of Animal Science 2011; volume 10:e19



4x 32 porcelets : 16 ♂ + 16 ♀

2 lots nourris (0-35j) avec:

- ✓ une variété de maïs avec fumonisine (témoin)
- ✓ la même variété Bt (moins de fumonisine)



Résultats :

- ✓ poids supérieur des porcelets nourris au maïs Bt
- ✓ moins de troubles digestifs

Impact sur l'environnement

- économie d'intrants
- moins d'énergie consommée et moins de gaz à effet de serre (TCS)
- maïs Bt : moins d'insecticides pour les parcelles
- Amélioration de la biodiversité sur les parcelles : plus d'insectes dans les maïs et les coton Bt.
- Préservation de la biodiversité (papayers d'Hawaï, prunier) et du sol

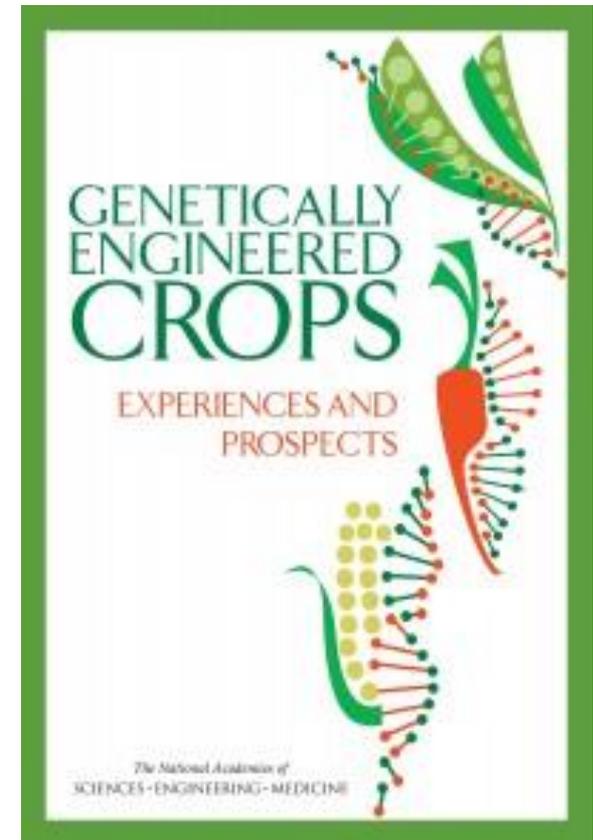


Techniques culturales simplifiées, semis direct

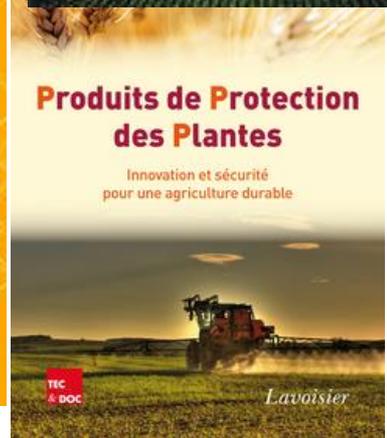
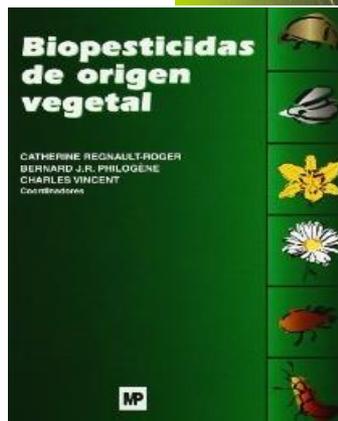
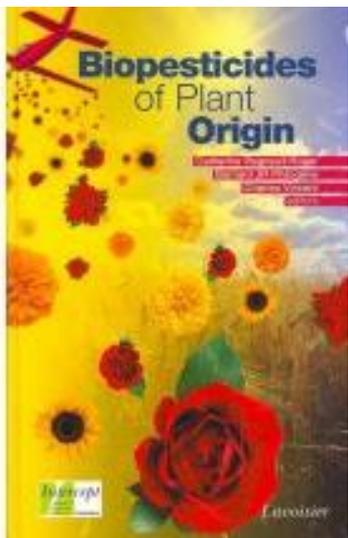
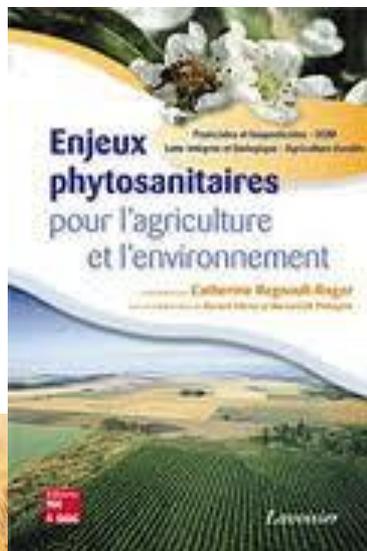
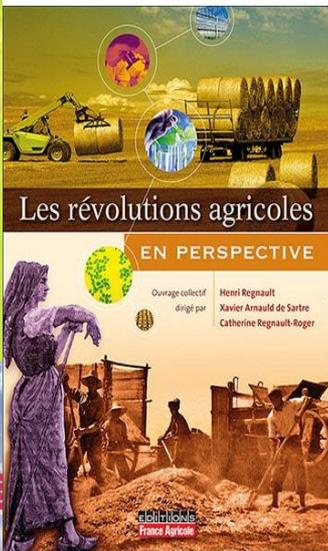
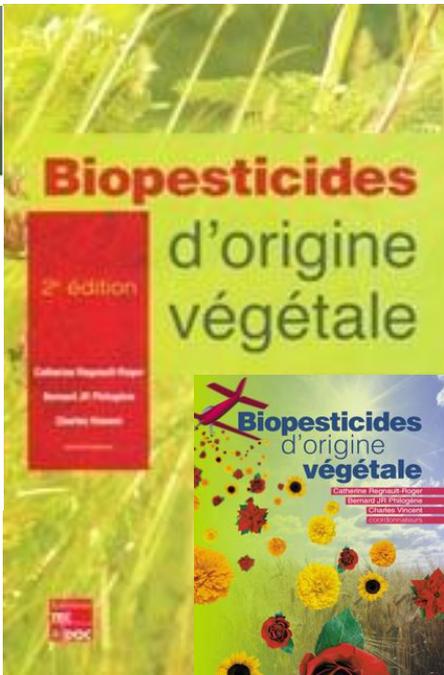
Plus de labour préalable, plus de hersage, un seul passage. réduction des coûts.

Conclusion

- 3 académies américaines ***National Academies of Sciences-Engineering-Medicine***
- 1000 publications scientifiques sur les cultures produites par génie génétique; recul de 20 ans
- la culture des Plantes génétiquement modifiées dans le respect des bonnes pratiques agricoles ne présente **pas plus de toxicité et d'écotoxicité** que celle des plantes conventionnelles ;
- au contraire, elle s'accompagne d'**améliorations environnementales**



Avril 2016



gracias por su atención

Catherine Regnault-Roger@univ-pau.fr

