



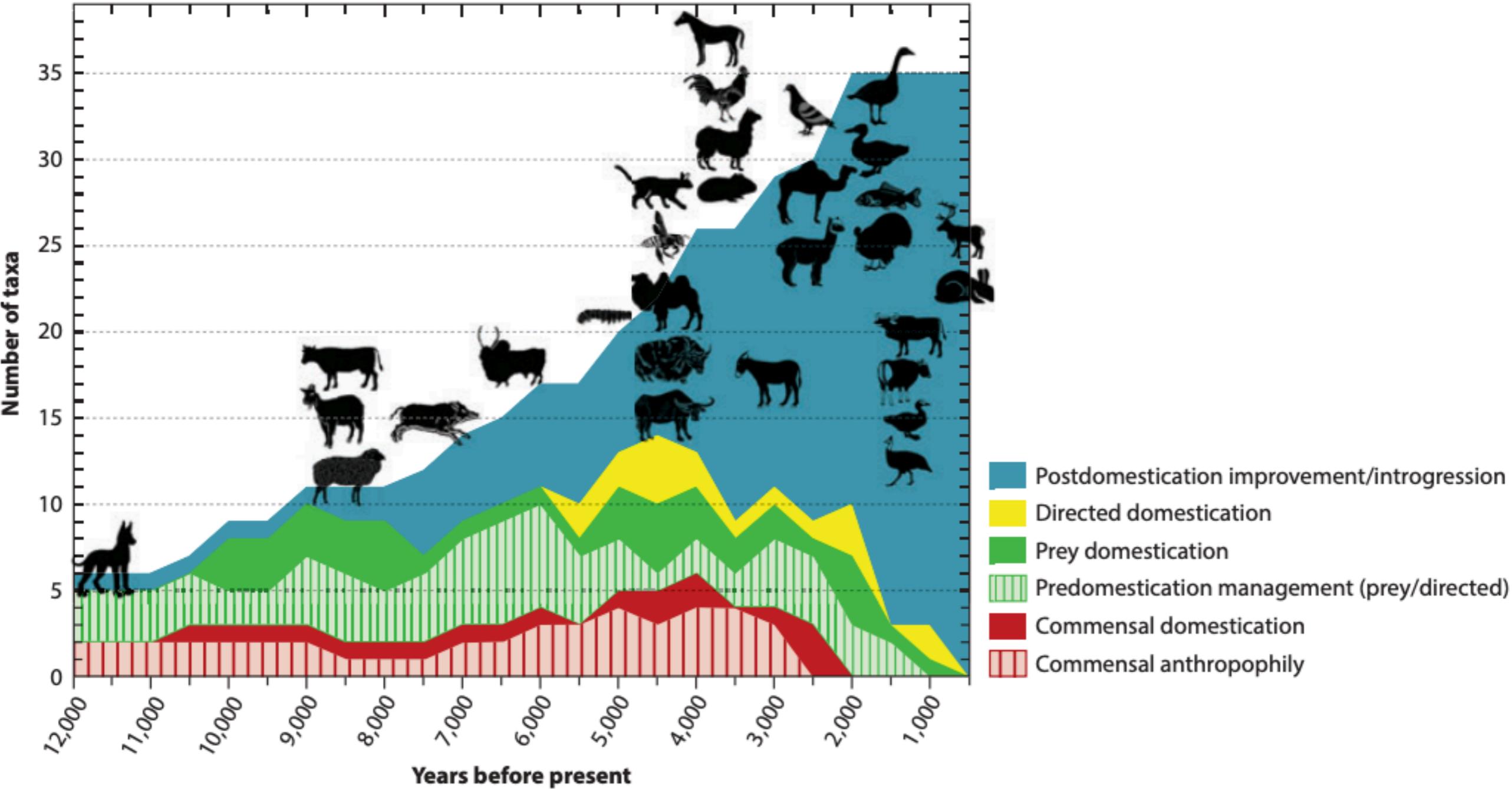
Edición génica en animales

Pablo Fresia

pfresia@pasteur.edu.uy



Domesticación de los Animales



Larson & Fuller Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst. 2014. 45:115–36

Fenotipo = Genotipo + Ambiente

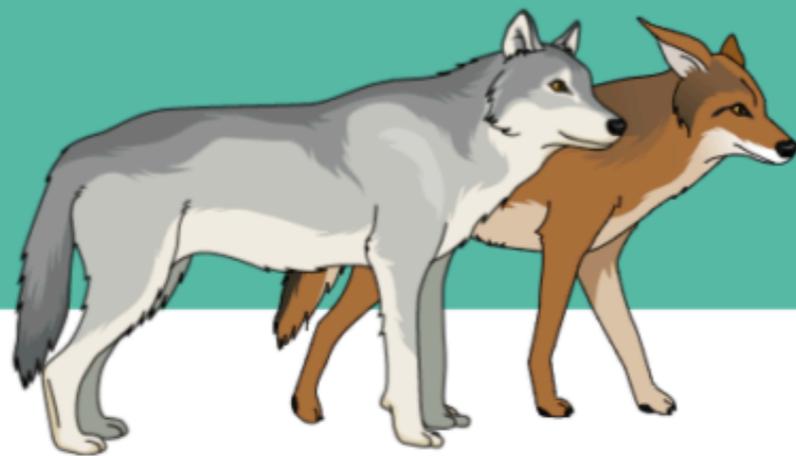
Fenotipo = Genotipo + Ambiente

Selección artificial



Fenotipo = Genotipo + Ambiente

Dog evolution



PASADO

12 MIL AÑOS

PRESENTE

Selección artificial  Biotecnología



Fenotipo = Genotipo + Ambiente

Dog evolution



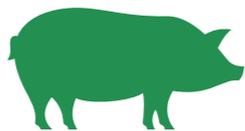
PASADO

12 MIL AÑOS

PRESENTE

Biotecnología - Ingeniería genética - Edición génica

- A pesar del enorme potencial para el sector productivo y en biomedicina... modificar el genoma animal ha sido difícil, con pocas tecnologías eficientes disponibles.
- Sin embargo, en los últimos años hubo avances y actualmente contamos con **CRISPR**.
- CRISPR/Cas9 es una nucleasa gen específica muy eficiente, que ha sido tomada del sistema inmunológico adaptativo de bacterias y arqueas.
- CRISPR/Cas9 ha sido puesto a prueba en distintas especies y promete revolucionar el área de la edición genómica.
- Los primeros animales de producción modificados



CHINA 2014



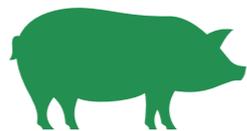
CHINA 2014



CHINA 2014

Biotecnología - Ingeniería genética - Edición génica

- A pesar del enorme potencial para el sector productivo y en biomedicina... modificar el genoma animal ha sido difícil, con pocas tecnologías eficientes disponibles.
- Sin embargo, en los últimos años hubo avances y actualmente contamos con **CRISPR**.
- CRISPR/Cas9 es una nucleasa gen específica muy eficiente, que ha sido tomada del sistema inmunológico adaptativo de bacterias y arqueas.
- CRISPR/Cas9 ha sido puesto a prueba en distintas especies y promete revolucionar el área de la edición genómica.
- Los primeros animales de producción modificados



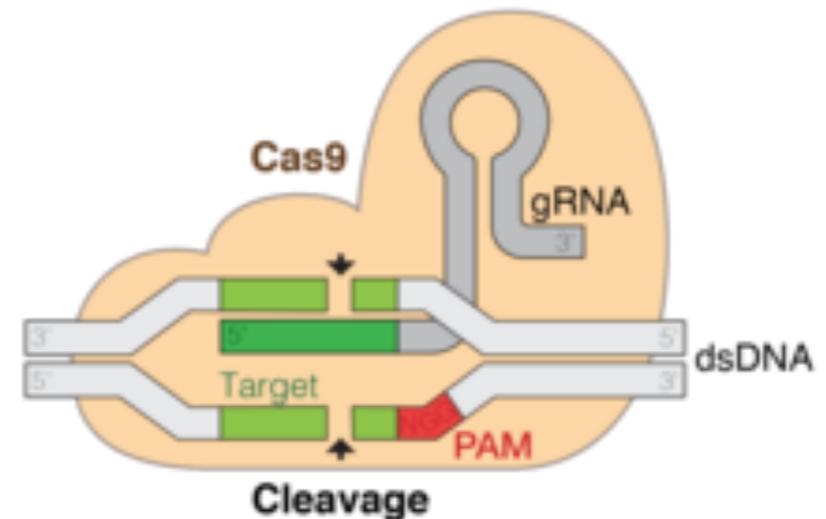
CHINA 2014



CHINA 2014



CHINA 2014



Cas9 Proteína capaz de modificar el ADN.
gRNA que identifica el sitio blanco.

The Heroes of CRISPR

Eric S. Lander^{1,2,3,*}

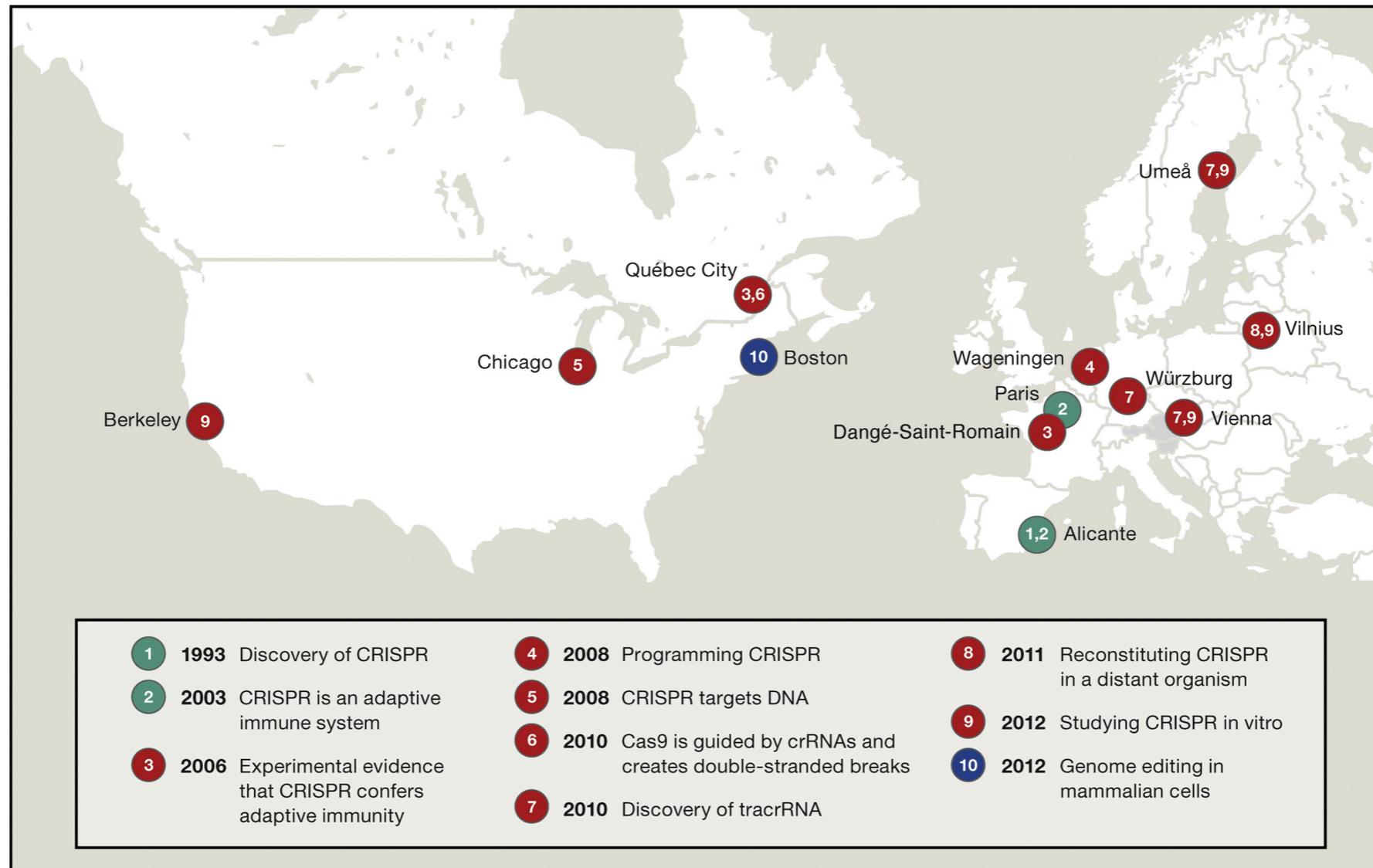
¹Broad Institute of MIT and Harvard, 415 Main Street, Cambridge, MA 02142, USA

²Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

³Department of Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

*Correspondence: lander@broadinstitute.org

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.041>



Edición génica: CRISPR/Cas9

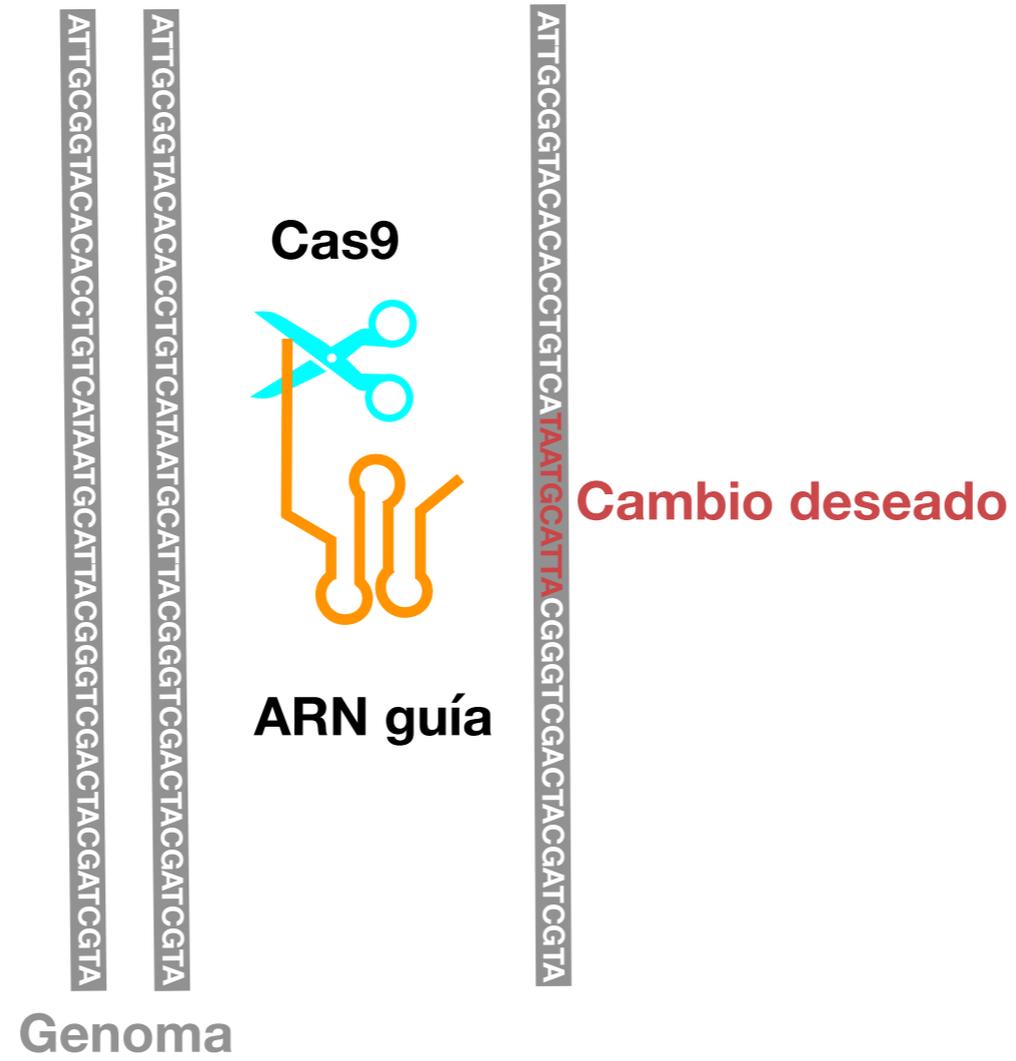
ATTGCCGTTACACACACCTGTGTAATAATGCATTACGGGTGACTAGGATCGTA
ATTGCCGTTACACACACCTGTGTAATAATGCATTACGGGTGACTAGGATCGTA

Genoma

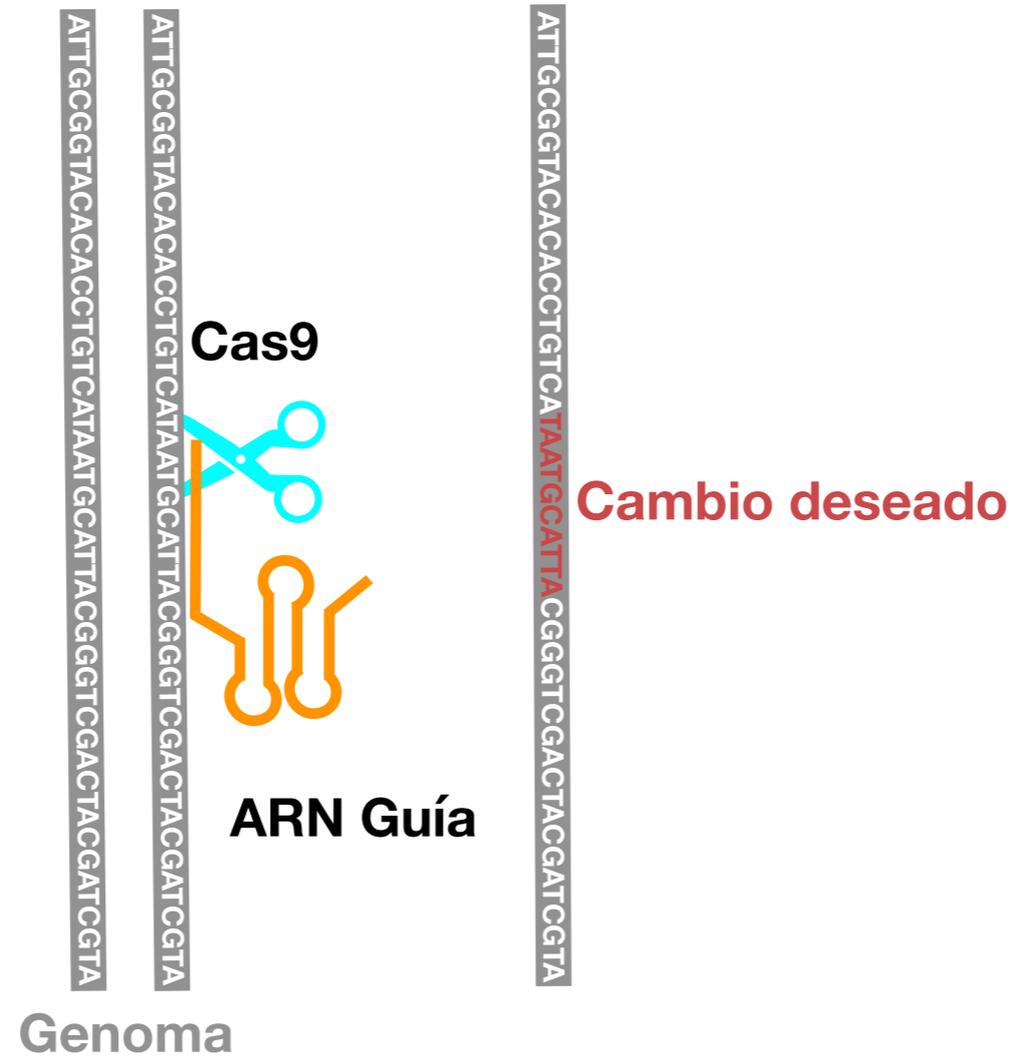
Edición génica: CRISPR/Cas9



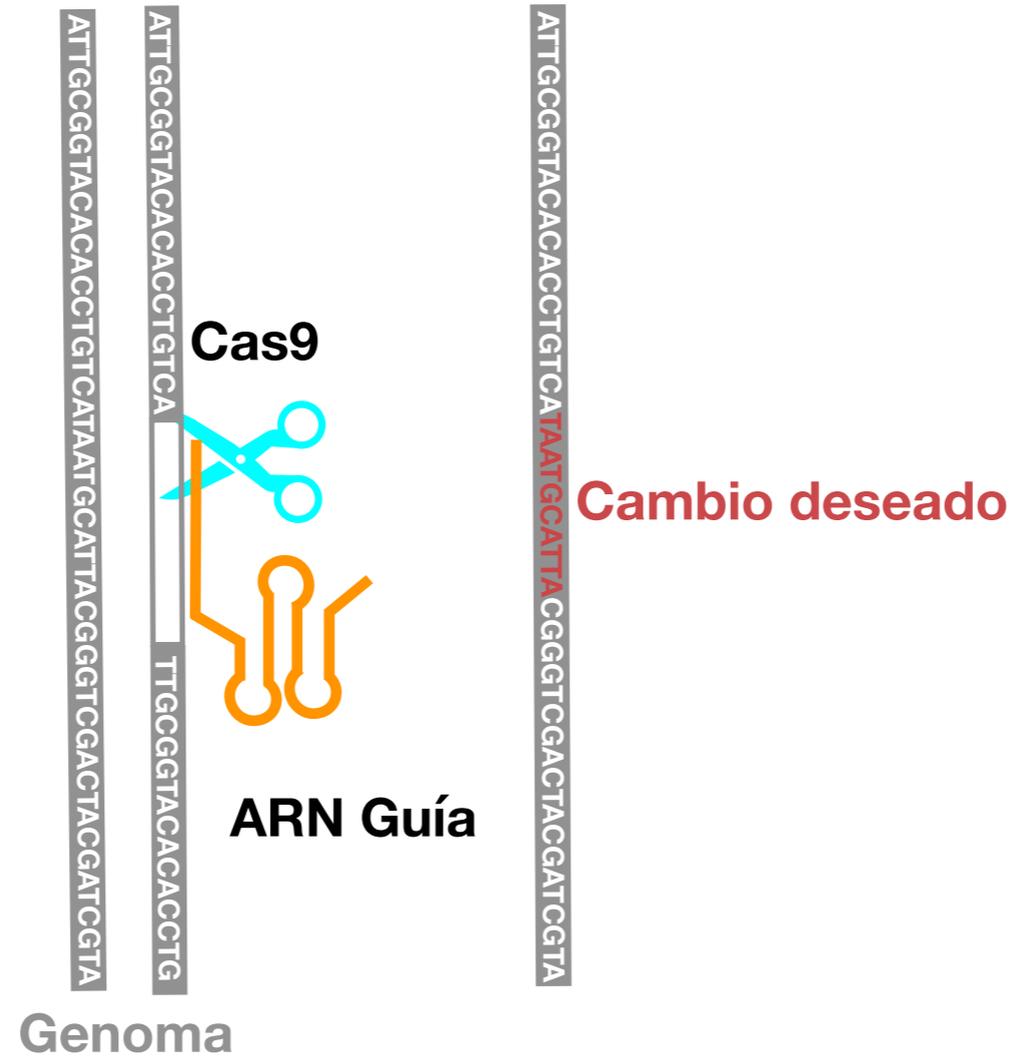
Edición génica: CRISPR/Cas9



Edición génica: CRISPR/Cas9



Edición génica: CRISPR/Cas9



Edición génica: CRISPR/Cas9



Edición génica: CRISPR/Cas9

ATTGGCGTACACACCCTGTCA**TAATGCATTA**CGGGTGCAGTACGATCGTA

ATTGGCGTACACACCCTGTCA TTGGGTACACACCCTG

ATTGGCGTACACACCCTGTCA**TAATGCATTA**CGGGTGCAGTACGATCGTA

Genoma

Edición génica: CRISPR/Cas9

ATTGGCGTACACACCTGTCA**TAATGCATTA**CGGGTCGACTACGATCGTA
ATTGGCGTACACACCTGTCA TTGGGTACACACCTG
ATTGGCGTACACACCTGTCA**TAATGCATTA**CGGGTCGACTACGATCGTA

Genoma

Edición génica: CRISPR/Cas9

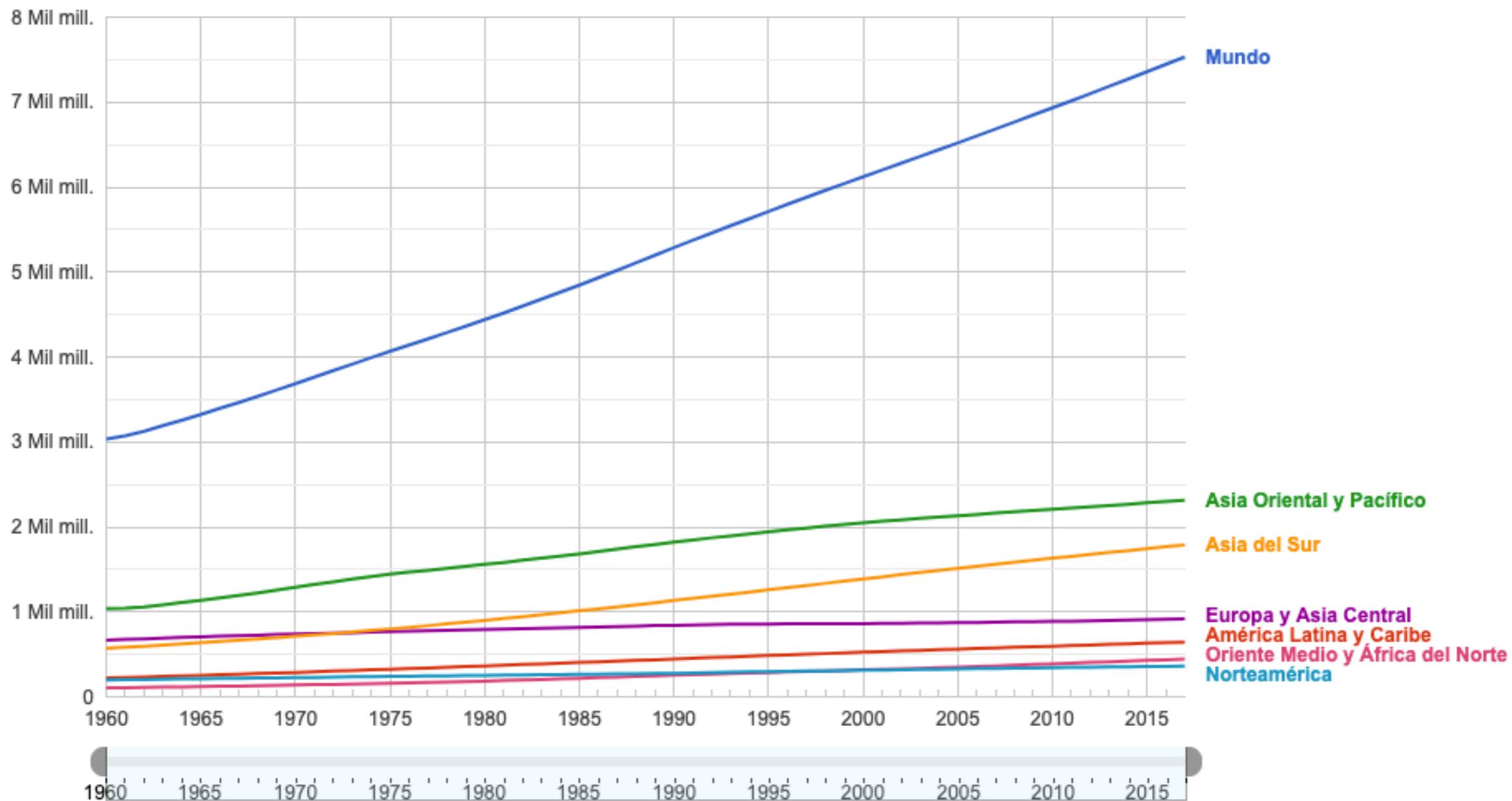
ATTGGCGTACACACCTGTCA**TATATGCATT**ACGGGTCGACTACGATCGTA
ATTGGCGTACACACCTGTCA**TATATGCATT**ACGGGTCGACTACGATCGTA

Genoma editado con la información genética deseada

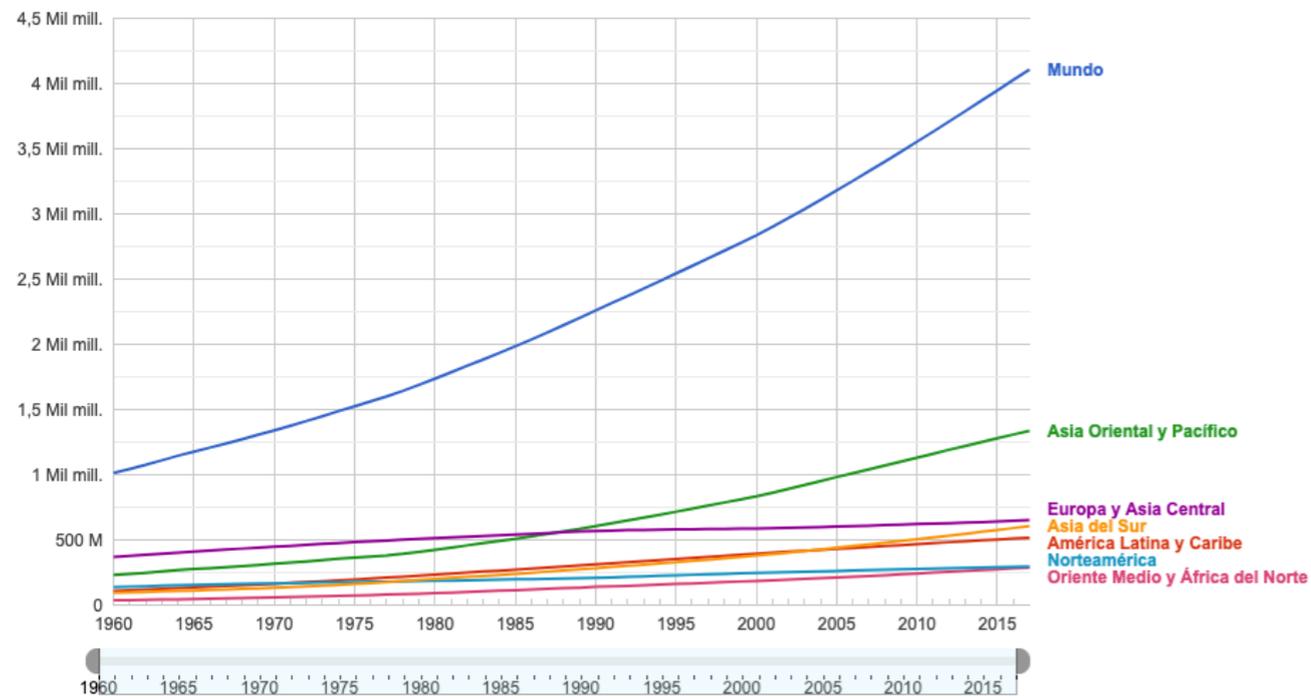
¿Por qué editar el genóma de los animales?



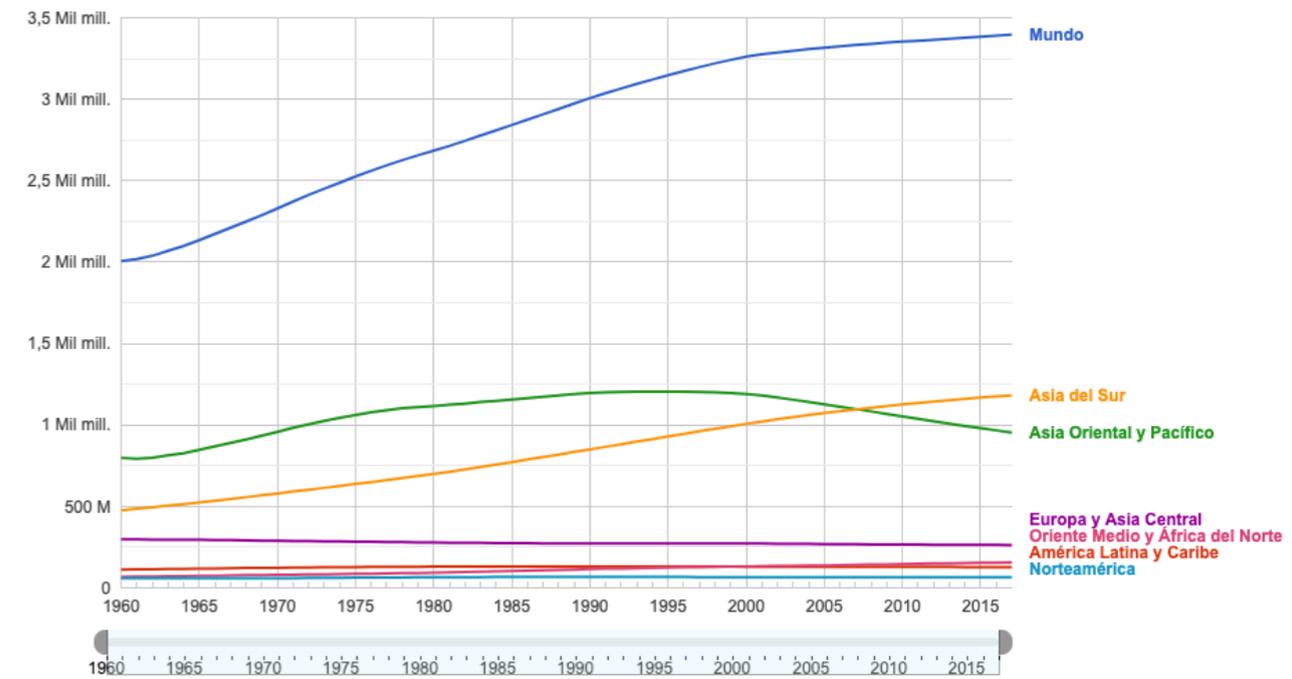
- Para alimentar una población mundial en aumento, cada vez mas urbana y con mayor poder adquisitivo la **producción de alimento debe aumentar ~70% antes de 2050.**
- En **producción de carne**, debe implementarse el mejoramiento de las razas animales tradicionales con tecnologías modernas.
- **Miostatina**, involucrada en la inhibición de la diferenciación muscular y el crecimiento.
- Se ha reportado que la inhibición de esa proteína induce un aumento significativo del volumen y masa muscular, produciendo mas carne en animales conocidos como doble músculo.



Población mundial



Población mundial **urbana**



Población mundial **rural**











RESEARCH ARTICLE

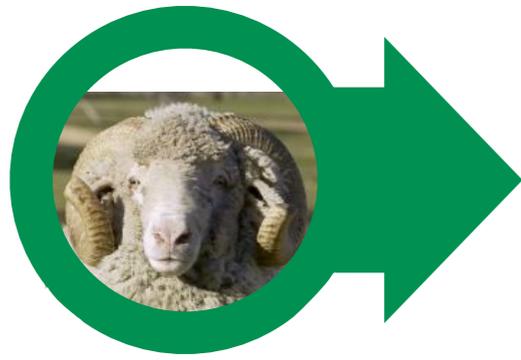
Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes

M. Crispo^{1*}, A. P. Mulet¹, L. Tesson³, N. Barrera², F. Cuadro², P. C. dos Santos-Neto², T. H. Nguyen³, A. Crénéguy³, L. Brusselle³, I. Anegón^{3*}, A. Menchaca^{2*}

1 Unidad de Animales Transgénicos y de Experimentación (UATE), Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay, **2** Instituto de Reproducción Animal Uruguay, Fundación IRAUy, Montevideo, Uruguay, **3** INSERM UMR 1064, Center for Research in Transplantation and Immunology-ITUN, Nantes, France

* crispo@pasteur.edu.uy (MC); ignacio.anegon@univ-nantes.fr (IA); menchaca.alejo@gmail.com (AM)





RESEARCH ARTICLE

Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes

M. Crispo^{1*}, A. P. Mulet¹, L. Tesson³, N. Barrera², F. Cuadro², P. C. dos Santos-Neto², T. H. Nguyen³, A. Crénéguy³, L. Brusselle³, I. Anegón^{3*}, A. Menchaca^{2*}

¹ Unidad de Animales Transgénicos y de Experimentación (UATE), Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay, ² Instituto de Reproducción Animal Uruguay, Fundación IRAUy, Montevideo, Uruguay, ³ INSERM UMR 1064, Center for Research in Transplantation and Immunology-ITUN, Nantes, France

* crispo@pasteur.edu.uy (MC); ignacio.anegon@univ-nantes.fr (IA); menchaca.alejo@gmail.com (AM)





RESEARCH ARTICLE

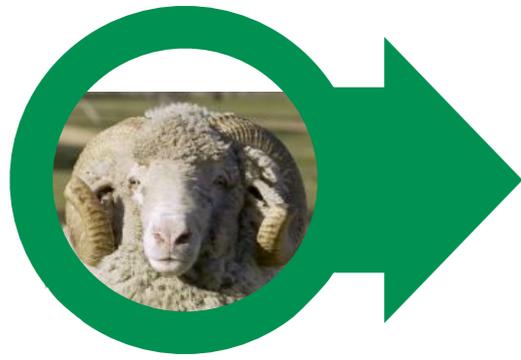
Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes

M. Crispo^{1*}, A. P. Mulet¹, L. Tesson³, N. Barrera², F. Cuadro², P. C. dos Santos-Neto², T. H. Nguyen³, A. Crénéguy³, L. Brusselle³, I. Anegón^{3*}, A. Menchaca^{2*}

¹ Unidad de Animales Transgénicos y de Experimentación (UATE), Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay, ² Instituto de Reproducción Animal Uruguay, Fundación IRAUy, Montevideo, Uruguay, ³ INSERM UMR 1064, Center for Research in Transplantation and Immunology-ITUN, Nantes, France

* crispo@pasteur.edu.uy (MC); ignacio.anegon@univ-nantes.fr (IA); menchaca.alejo@gmail.com (AM)





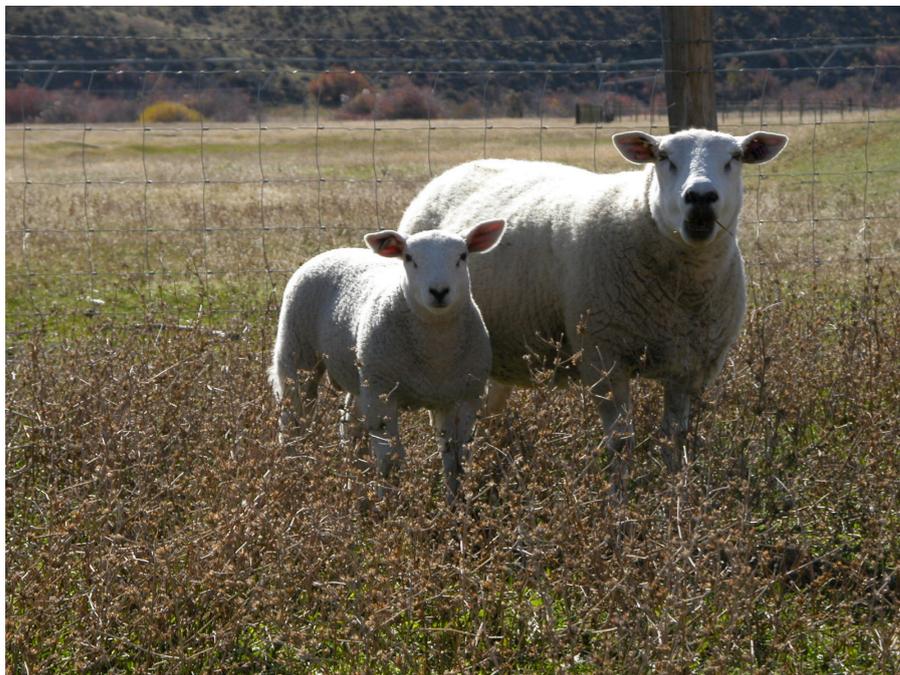
RESEARCH ARTICLE

Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes

M. Crispo^{1*}, A. P. Mulet¹, L. Tesson³, N. Barrera², F. Cuadro², P. C. dos Santos-Neto², T. H. Nguyen³, A. Cr n guy³, L. Brusselle³, I. Aneg n^{3*}, A. Menchaca^{2*}

¹ Unidad de Animales Transgénicos y de Experimentación (UATE), Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay, ² Instituto de Reproducción Animal Uruguay, Fundación IRAUy, Montevideo, Uruguay, ³ INSERM UMR 1064, Center for Research in Transplantation and Immunology-ITUN, Nantes, France

* crispo@pasteur.edu.uy (MC); ignacio.anegon@univ-nantes.fr (IA); menchaca.alejo@gmail.com (AM)





PLOS ONE 2015

RESEARCH ARTICLE

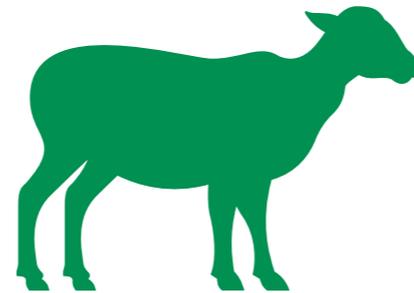
Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes

M. Crispo^{1*}, A. P. Mulet¹, L. Tesson³, N. Barrera², F. Cuadro², P. C. dos Santos-Neto², T. H. Nguyen³, A. Crénéguy³, L. Brusselle³, I. Anegón^{3*}, A. Menchaca^{2*}

1 Unidad de Animales Transgénicos y de Experimentación (UATE), Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay, 2 Instituto de Reproducción Animal Uruguay, Fundación IRAUy, Montevideo, Uruguay, 3 INSERM UMR 1064, Center for Research in Transplantation and Immunology-ITUN, Nantes, France

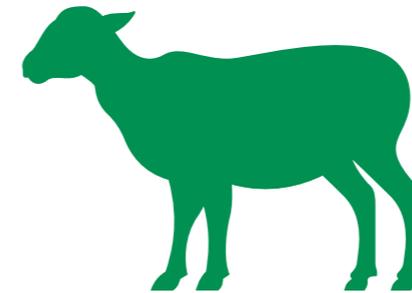
* crispo@pasteur.edu.uy (MC); ignacio.anegon@univ-nantes.fr (IA); menchaca.alejo@gmail.com (AM)

CrossMark click for updates



Merino

X



Texel



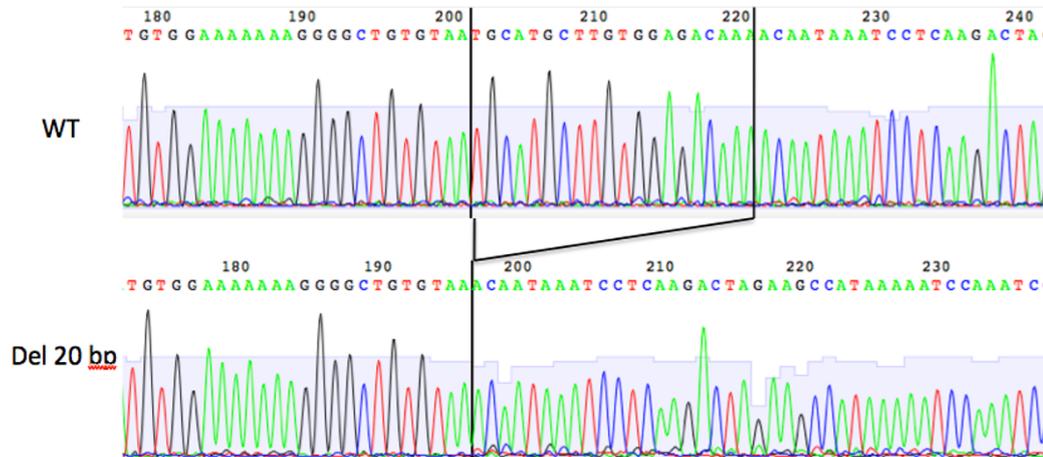
RESEARCH ARTICLE

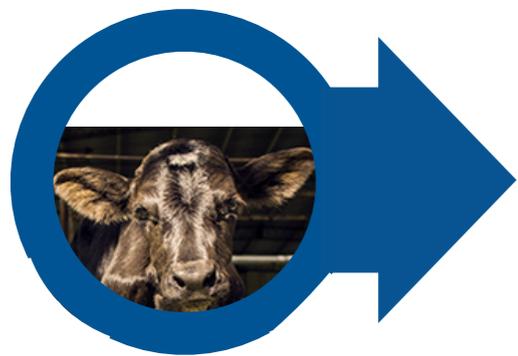
Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes

M. Crispo^{1*}, A. P. Mulet¹, L. Tesson³, N. Barrera², F. Cuadro², P. C. dos Santos-Neto², T. H. Nguyen³, A. Crénéguy³, L. Brusselle³, I. Anegón^{3*}, A. Menchaca^{2*}

1 Unidad de Animales Transgénicos y de Experimentación (UATE), Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay, 2 Instituto de Reproducción Animal Uruguay, Fundación IRAUy, Montevideo, Uruguay, 3 INSERM UMR 1064, Center for Research in Transplantation and Immunology-ITUN, Nantes, France

* crispo@pasteur.edu.uy (MC); ignacio.anegon@univ-nantes.fr (IA); menchaca.alejo@gmail.com (AM)



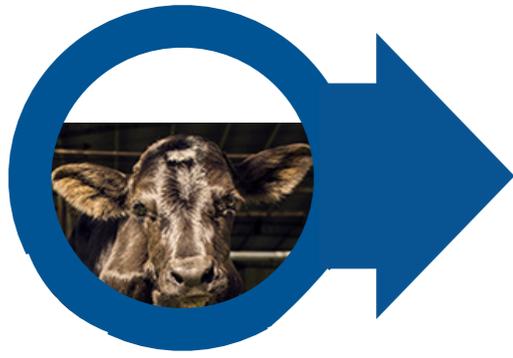




**Laboratorio de Biotecnología de la Reproducción
EEA Balcarce, Buenos Aires, Argentina**

Nicolás Mucci
Germán Kaiser
Federico Hozbor





**Laboratorio de Biotecnología de la Reproducción
EEA Balcarce, Buenos Aires, Argentina**

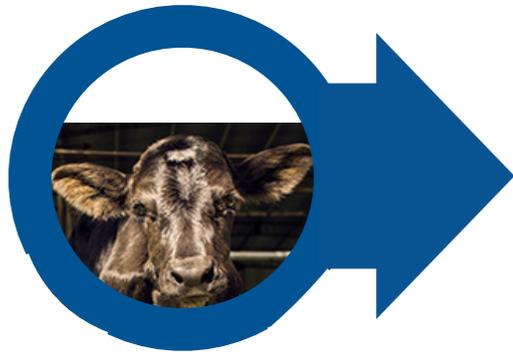
Nicolás Mucci
Germán Kaiser
Federico Hozbor



La leche que produce cada mamífero es especie específica, es decir que el proceso evolutivo la ha hecho apta para las necesidades de sus crías y no necesariamente apta para los individuos de otras especies.

**La leche bovina no se ajusta absolutamente
a los requerimientos humanos**

- **Déficit (Lizosima - Lactoferrina)**
- **Exceso (Caseínas - β Lactoglobulina)**



**Laboratorio de Biotecnología de la Reproducción
EEA Balcarce, Buenos Aires, Argentina**

Nicolás Mucci
Germán Kaiser
Federico Hozbor

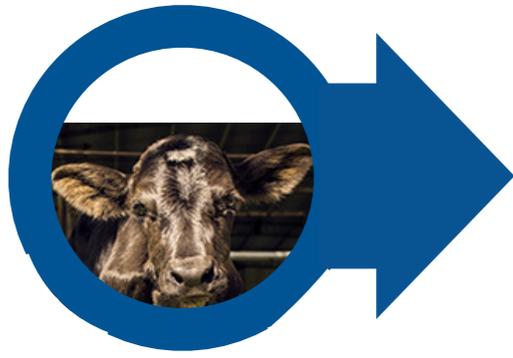


La leche que produce cada mamífero es especie específica, es decir que el proceso evolutivo la ha hecho apta para las necesidades de sus crías y no necesariamente apta para los individuos de otras especies.

La leche bovina no se ajusta absolutamente a los requerimientos humanos

- Déficit (Lizosima - Lactoferrina)
- Exceso (Caseínas - β Lactoglobulina)

¿Es posible producir **Leche Bovina ideal para el consumo humano?**



**Laboratorio de Biotecnología de la Reproducción
EEA Balcarce, Buenos Aires, Argentina**

Nicolás Mucci
Germán Kaiser
Federico Hozbor



Rosita ISA



Primer bovino bi-transgénico



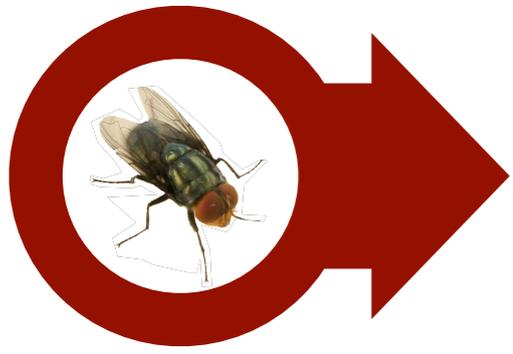
Laboratorio de Biotecnología de la Reproducción
EEA Balcarce, Buenos Aires, Argentina

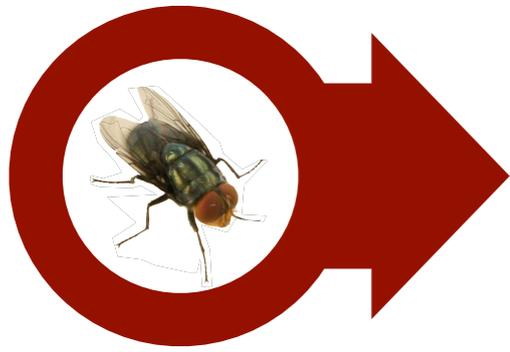
Nicolás Mucci
Germán Kaiser
Federico Hozbor



Producción de **leche hipoalergénica** mediante el **silenciado** (*knock-out*) de la **B lactoglobulina** (2017).



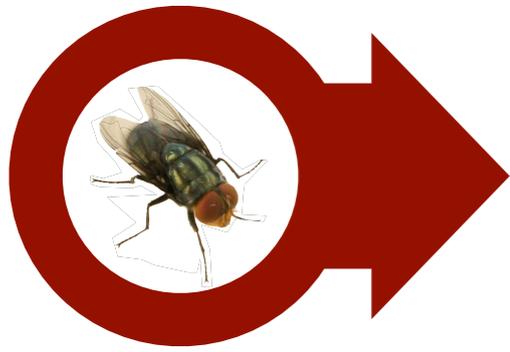




INIA
URUGUAY


Institut Pasteur
de Montevideo

Fundación
IRAUy 
Instituto
Reproducción
Animal
Uruguay



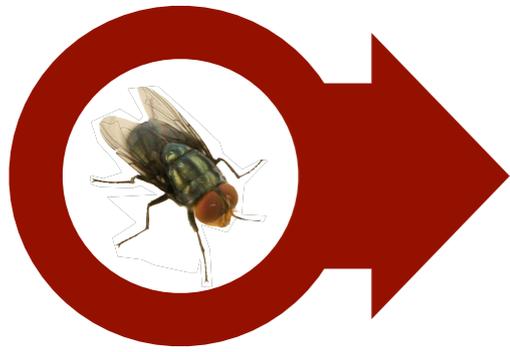
Mosca de la Bichera (*Cochliomyia hominivorax*)

Perdidas económicas

USD 24,5 millones / año

USD 210 millones / año



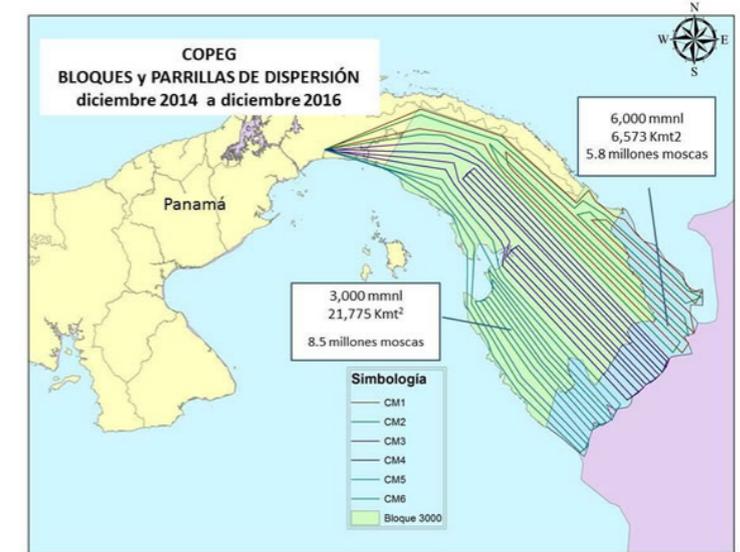


Erradicación basada en la TIE (Técnica del Insecto Estéril)

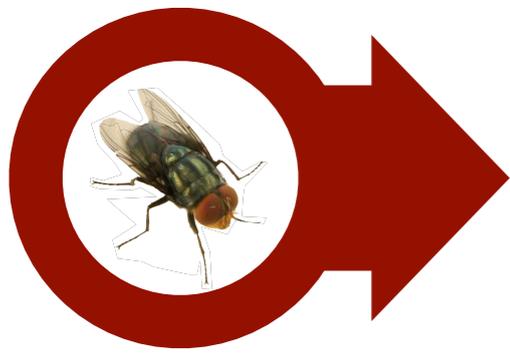
1957 - 2000: ~40 años

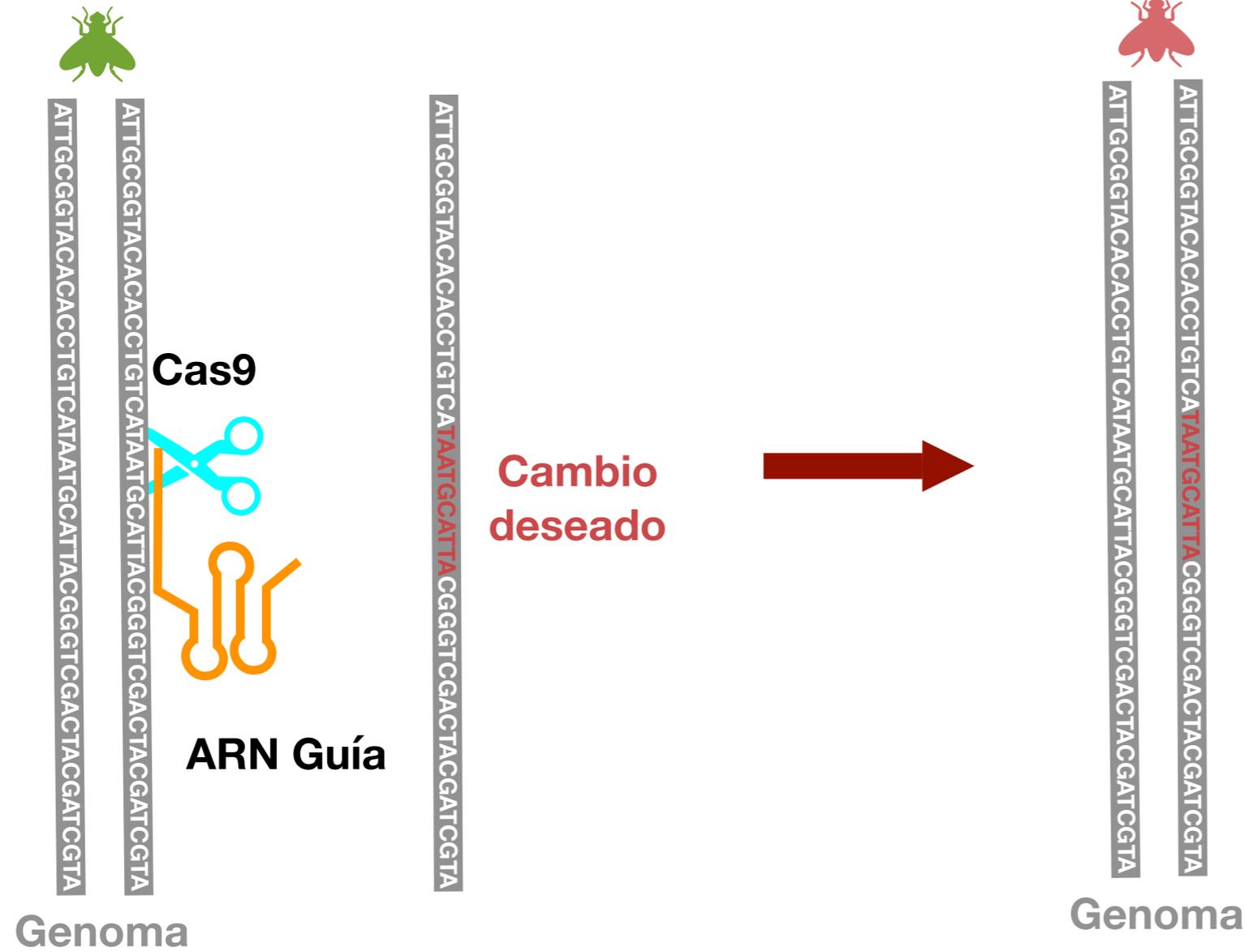
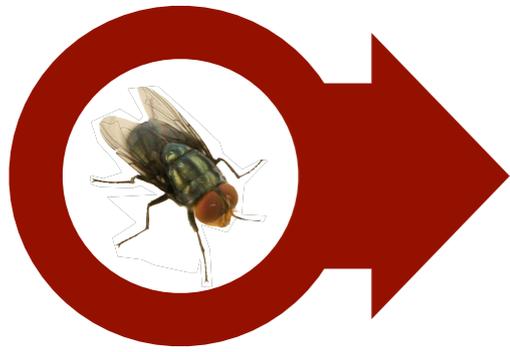
1 Supresión química, trampas

2 Liberación de insectos estériles (10 estériles/1 silvestre)



COSTO ANUAL	
Total	USD 60 millones
Fábrica	USD 44 millones
Liberación	USD 16 millones





Linaje editado con la información genética deseada

¡Muchas gracias!

