

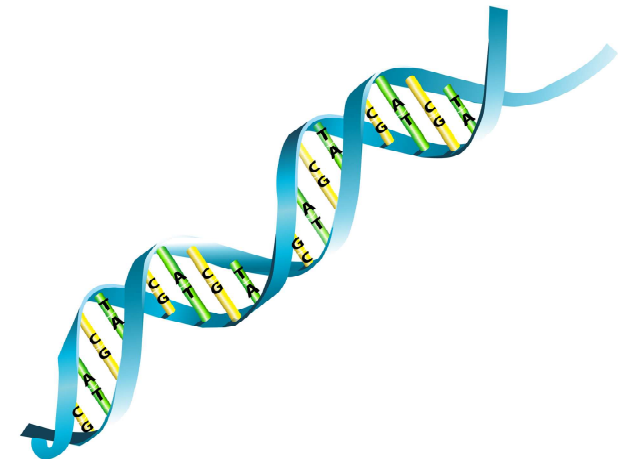


Realisering av genteknologien

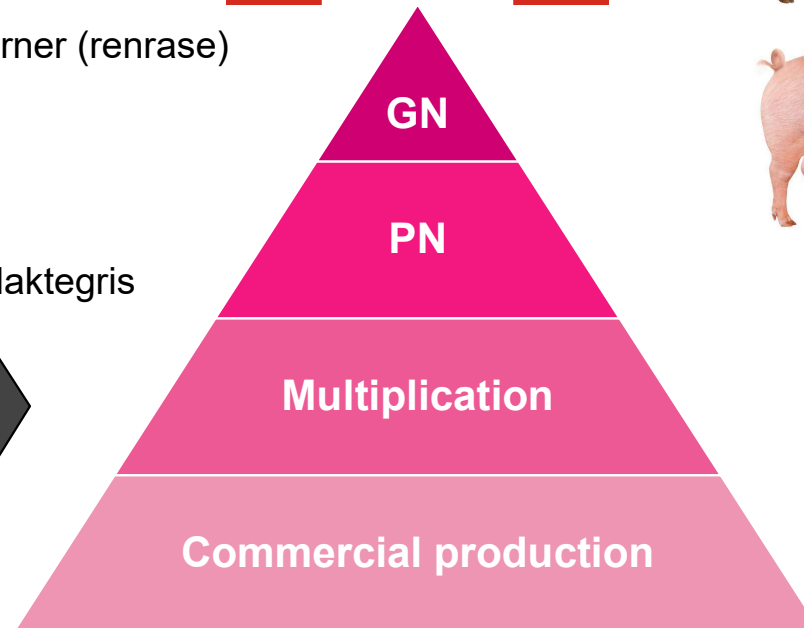
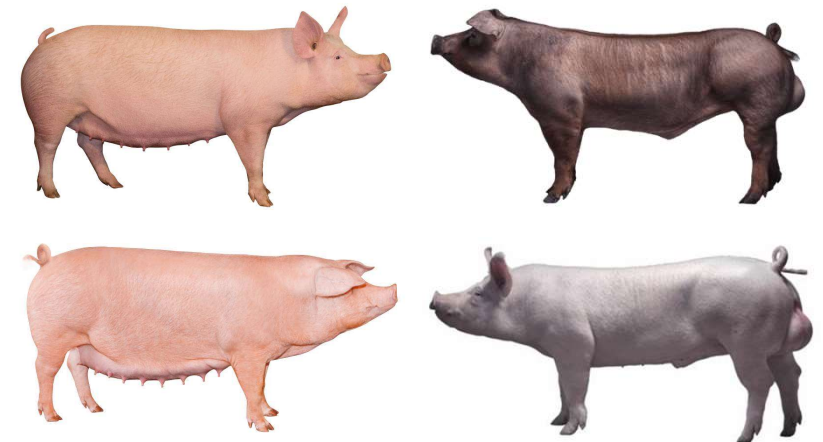
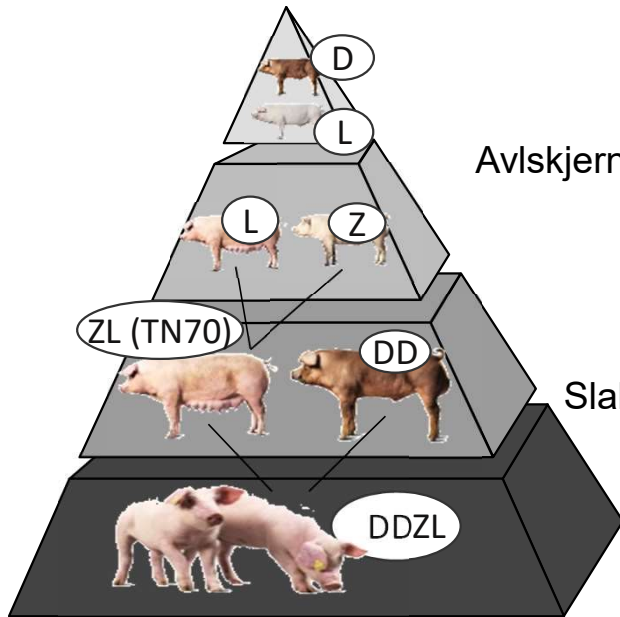
10.11.2023, Eli Grindflek, Research Director Topigs Norsvin

Er avl genteknologi? (svar = nei)

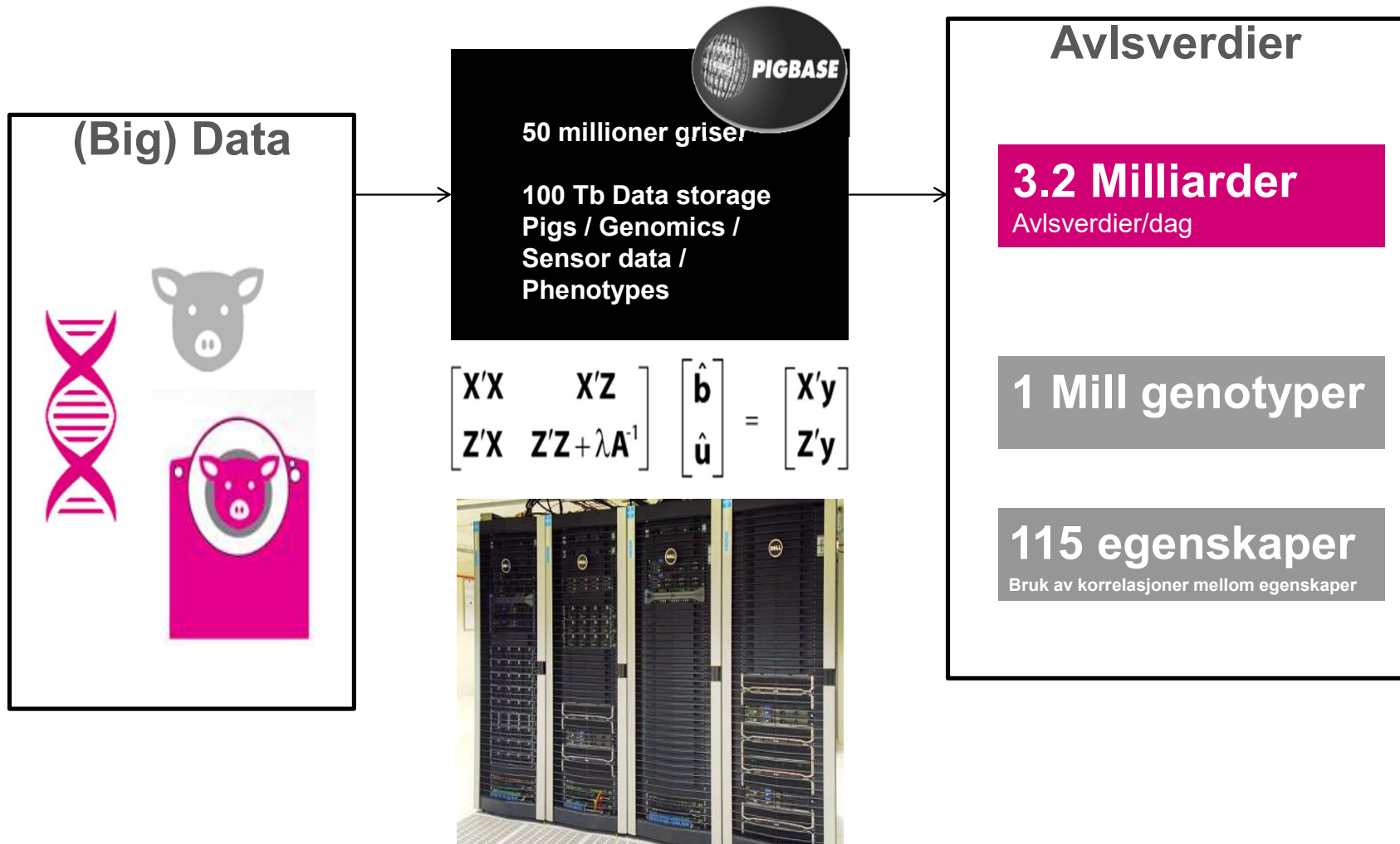
- ❑ Avlsprogrammet fører til endring i genomet – høyere genetisk potensiale
- ❑ De aller fleste egenskapene i avlsmålet styres ofte av tusenvis av gener



Avlsprogrammet - et omfattende maskineri



Informasjonsteknologi



Genomdata til avlsprogram og til forskning

- Tilgjengelig genomisk data:

	antall dyr
Genotyper	985 000
Sekvens	1500
Genekspresjonsdata	500

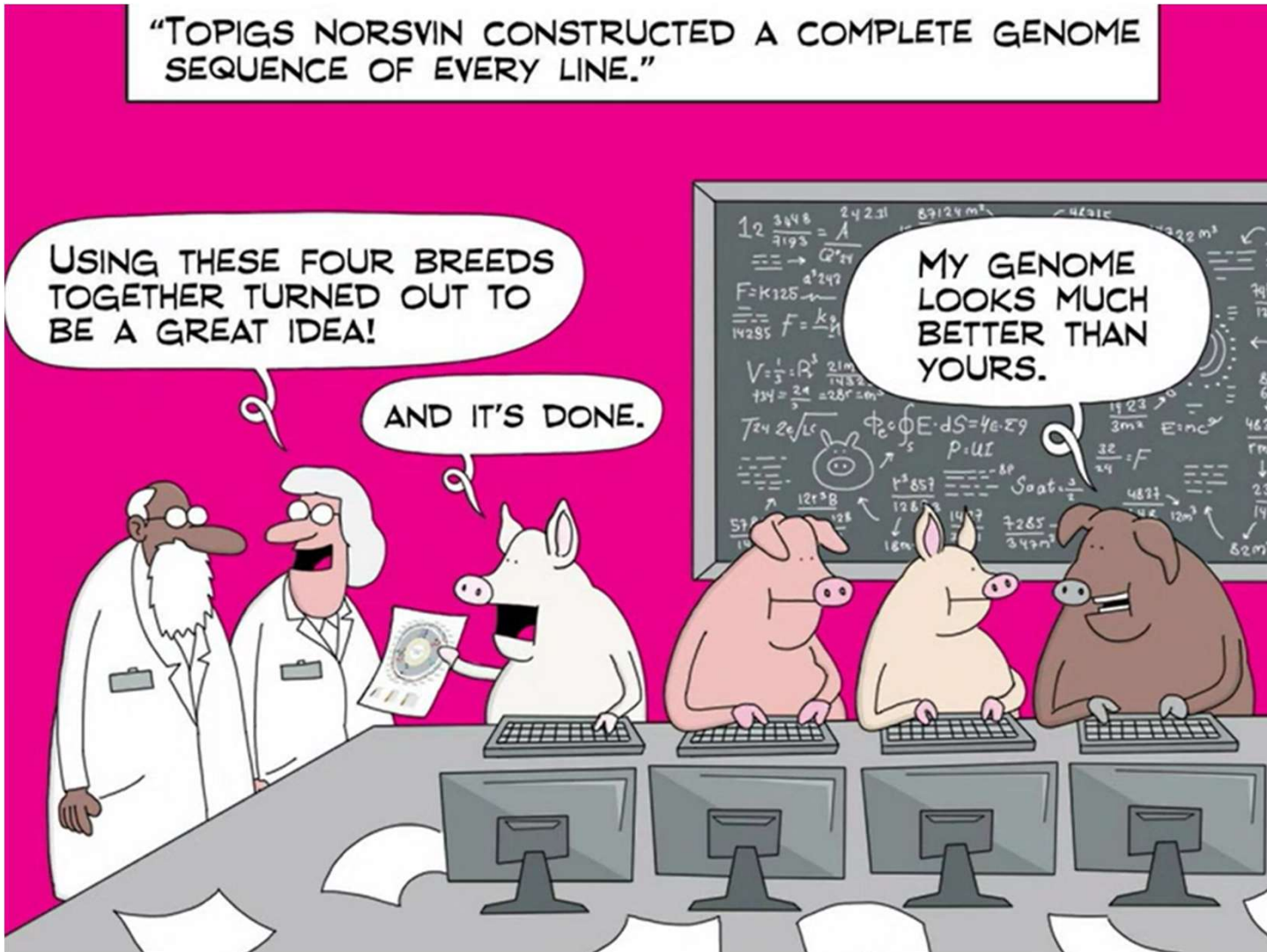
- Grisegenomet (sekvens) har ca. 3 milliarder basepar

"TOPIGS NORSVIN CONSTRUCTED A COMPLETE GENOME SEQUENCE OF EVERY LINE."

USING THESE FOUR BREEDS TOGETHER TURNED OUT TO BE A GREAT IDEA!

AND IT'S DONE.

MY GENOME LOOKS MUCH BETTER THAN YOURS.



Imputerer til genomsekvens for hele populasjonen

A.

Study Sample

..... A A A
 G C A

Reference Haplotypes

```
C G A G A T C T C C T T C T T C T G T G C
C G A G A T C T C C C G A C C T C A T G G
C C A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
C G A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
C G A G A C T C T C C G A C C T T A T G C
T G G G A T C T C C C G A C C T C A T G G
C G A G A T C T C C C G A C C T T G T G C
C G A G A C T C T T T T C T T T T G T A C
C G A G A C T C T C C G A C C T C G T G C
C G A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
```



B.

Study Sample

..... A A A
 G C A

Reference Haplotypes

```
C G A G A T C T C C T T C T T C T G T G C
C G A G A T C T C C C G A C C T C A T G G
C C A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
C G A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
C G A G A C T C T C C G A C C T T A T G C
T G G G A T C T C C C G A C C T C A T G G
C G A G A T C T C C C G A C C T T G T G C
C G A G A C T C T T T T C T T T T G T A C
C G A G A C T C T C C G A C C T C G T G C
C G A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
```

C.

Study Sample

c g a g A t c t c c c g A c c t c A t g g
 c g a a G c t c t t t t C t t t c A t g g

Reference Haplotypes

```
C G A G A T C T C C T T C T T C T G T G C
C G A G A T C T C C C G A C C T C A T G G
C C A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
C G A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
C G A G A C T C T C C G A C C T T A T G C
T G G G A T C T C C C G A C C T C A T G G
C G A G A T C T C C C G A C C T T G T G C
C G A G A C T C T T T T C T T T T G T A C
C G A G A C T C T C C G A C C T C G T G C
C G A A G C T C T T T T C T T C T G T G C
```

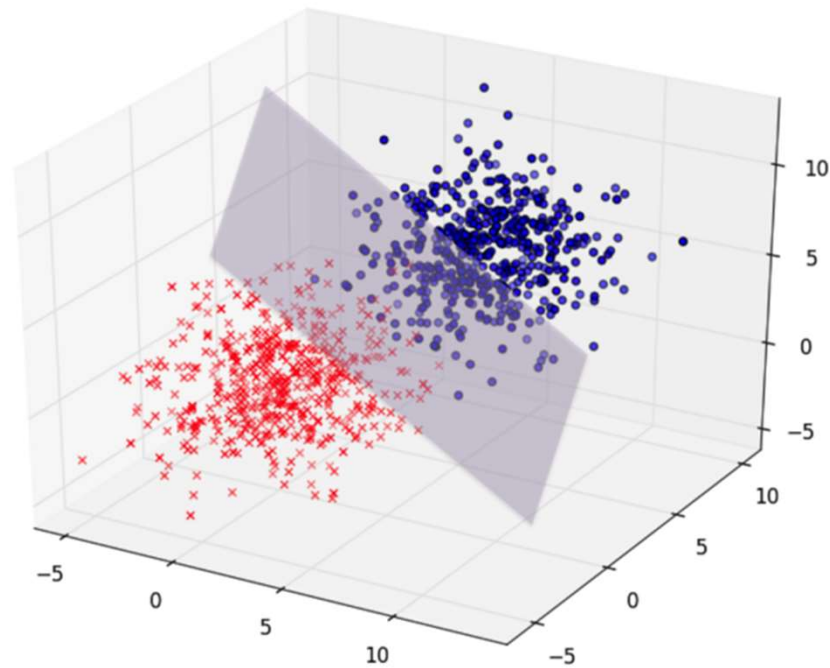


Fra sekvens til funksjon

Maskinlæring for å estimere **effekt av mutasjoner**

- Bruker genotyper, sekvensdata og genekspresjonsdata som input
- Hjelper oss å finne funksjonelle mutasjoner i genomet

● Nøytrale SNPer
● Negative SNPer



Enkelt-SNPer som brukes aktivt i avlsarbeidet

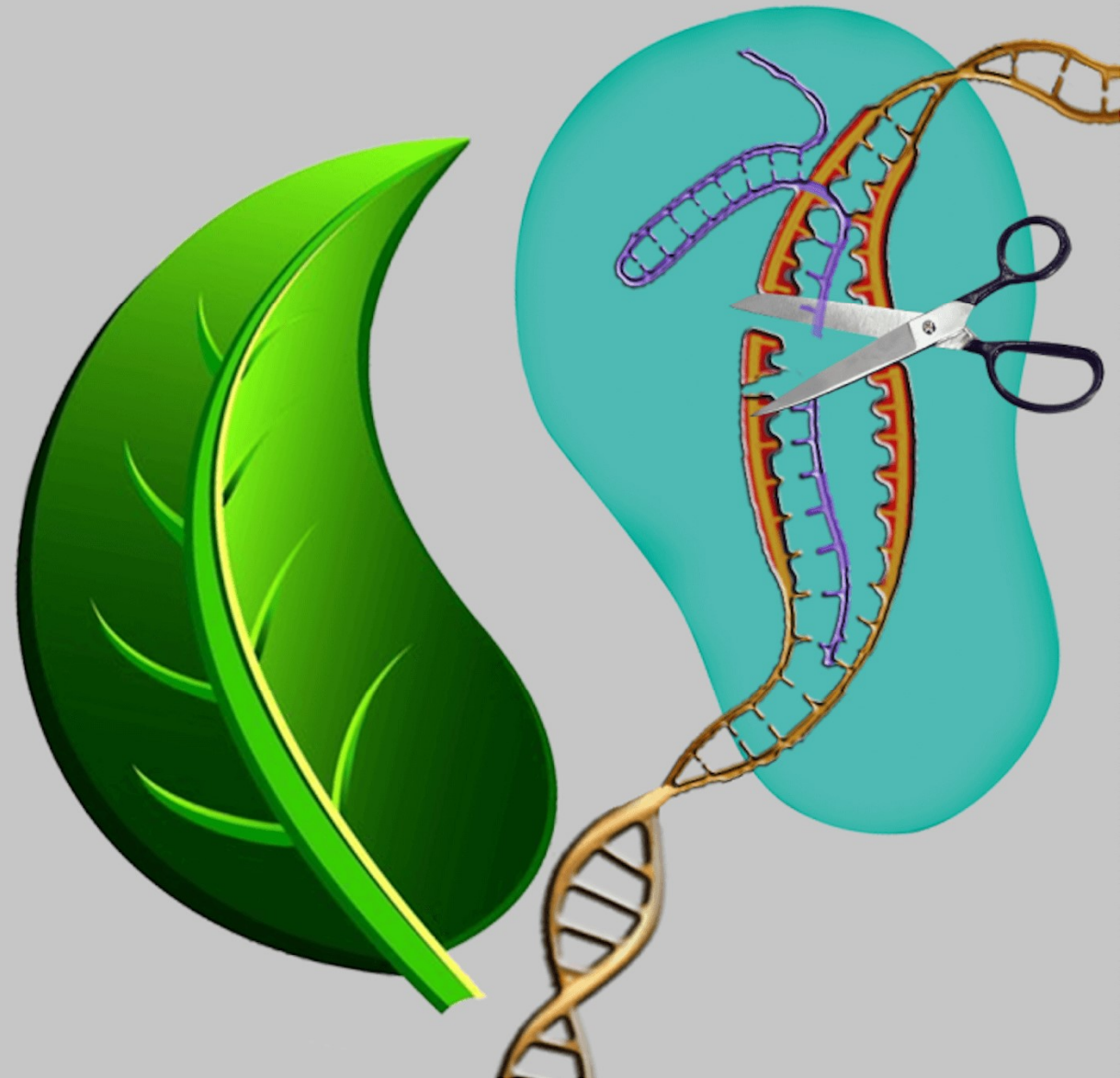
- KIT – svarte flekker hos Landsvin
- SCD - fettsyresammensetning
- GBP5 – PRRS resistens
- MC4R – kjøttkvalitet
- RN – halotan
- PNKP – lethal recessive
- POLR1B – lethal recessive
- URB1 – lethal recessive

Ulike markeder

«Mating advice»



**Trenger vi
genredigering/
Presisjons avl ?**



Konkurransedyktighet i markedet:

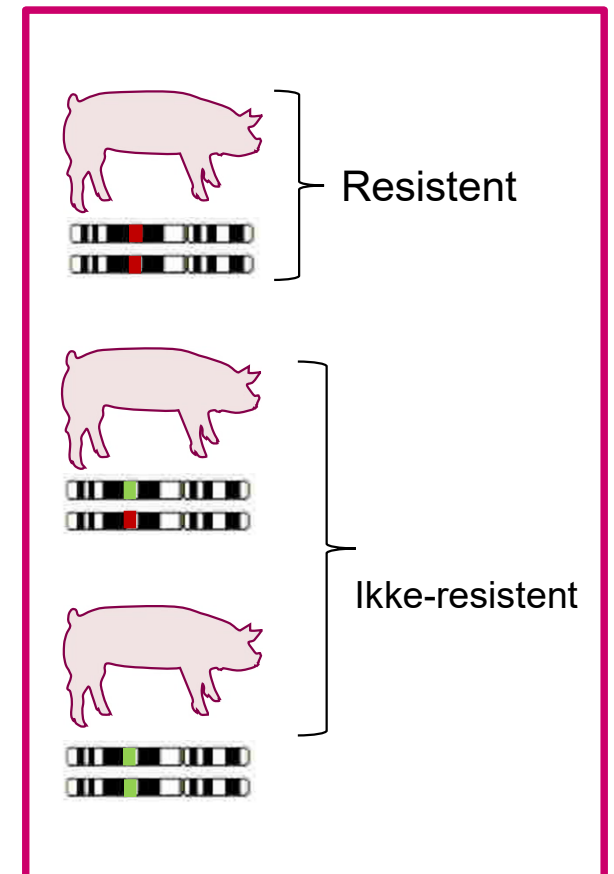
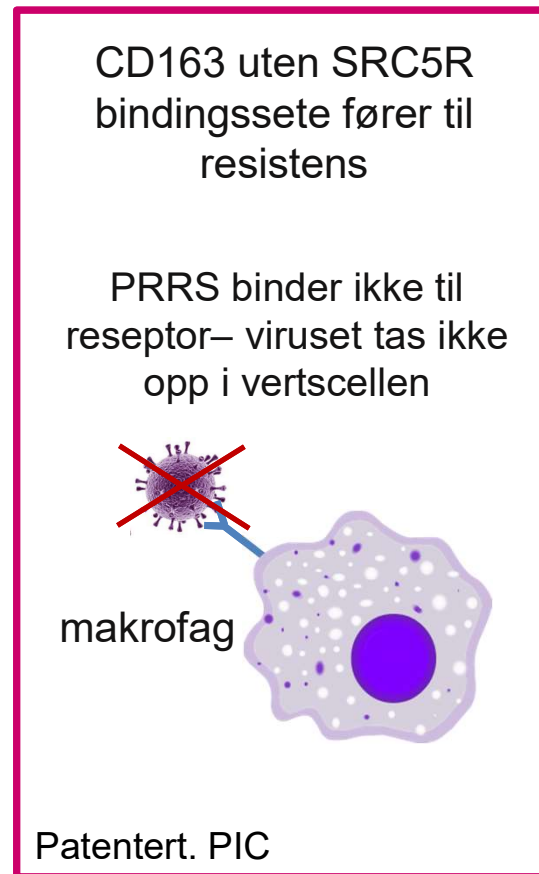
- *Forskning, utvikling og salg av genetik (semin, livdyr, (embryo)) – på verdensmarkedet*
- *Utfordringene (for avl) og konkurransefortrinnene:*



De gode og nyttige målene for genredigering (?)

Eksempel 1) Genredigering for sykdomsresistens

- ❑ PRRS (Porcine Reproductive and Respiratory disease) og AFS (African swine fever) er de alvorligste sykdommene på gris
- ❑ Det aktive setet (SRCR5) er PRRS spesifikk og CD163 proteinet vil ikke bli ødelagt
- ❑ Genredigering for å oppnå resistens mot ASF har så langt ikke vært vellykket



Eksempel 2) Rånesmak– stoppe kastrering

To «løsninger» ved hjelp av genredigering så langt:

1. **GRP54** gene deaktiverer produksjon av hormoner nødvendig for kjønnsmodning. Knock-out råner vil aldri nå pubertet.
2. **SRY** (“sex-determined region Y protein”). Knock-out råner vil ikke utvikle hannlige kjønnsorganer, men snarere purke-egenskaper.

Utfordring for begge:

- Vi trenger råner i kjernen for å produsere avlsdyr
- Hormonbehandling for å produsere råner (ikke hva vi ønsker)

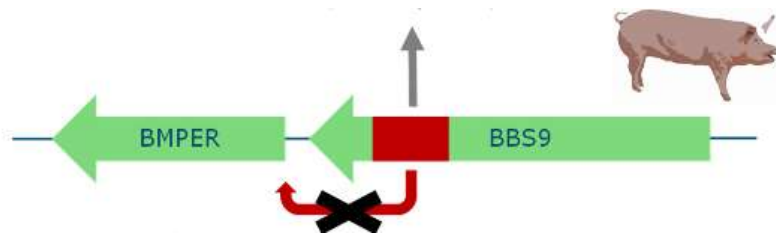


Eks 3) Genredigering for ønskede varianter som allerede finnes i populasjonen

Genredigering for å få tilbake proteinfunksjoner

MYO7A koder for et protein som er nødvendig for en rekke celledfunksjoner, og blant annet en rolle i utvikling av nervesystemet i indre øre (25% av individene døde, mens heterozygotene var døde)

Carriers grow faster!

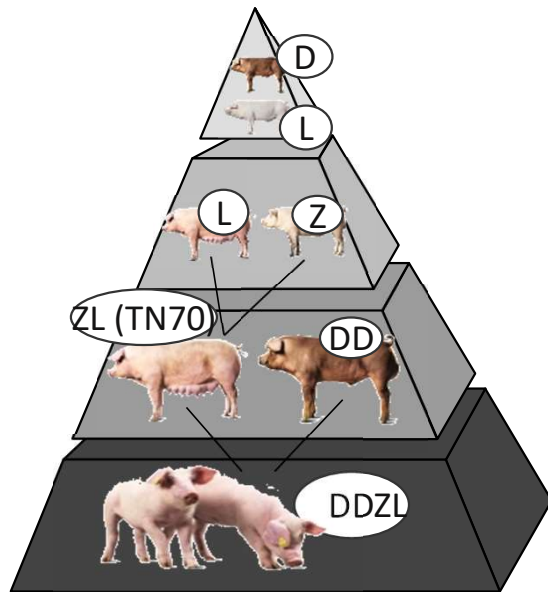


Derks et al. PLOS Genetics (2018)

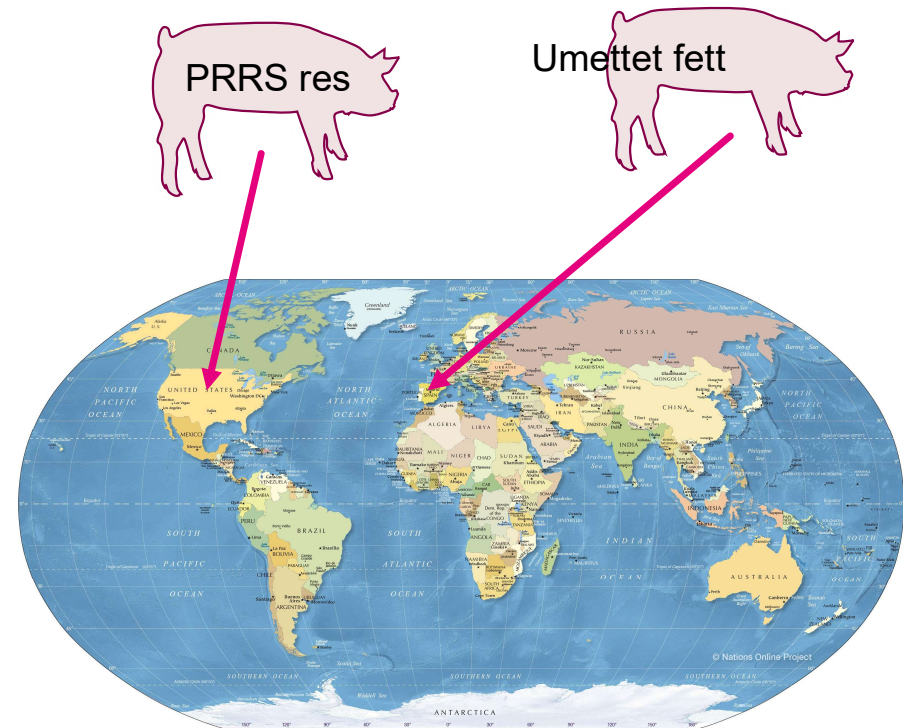
□ Løser dette i dag med avl (GS), men forårsaker tap av genetisk fremgang

Alternativene hvis/når vi blir klare for implementering genredigering

1) Genredigering i kjernen



2) Genredigering for å produsere markeds-spesifikke linjer eller individer



Implementering er ikke gjort i en fei:



- Enorme investering- og driftskostnader:
Budsjett PIC 2023 er 14.3 mill pund (økte fra 8 i 2022)
- Kan ikke unngå redusert genetisk fremgang på andre egenskaper – hvor mye er det genredigerte målet verdt?
- Godkjenning i matvarekjeden, ulike lover i ulike land
- Vil prosesseringsleddet motta og selge presisjonsavlet kjøtt? (forbruker-reaksjoner?)
- Osv.....

What is the status?

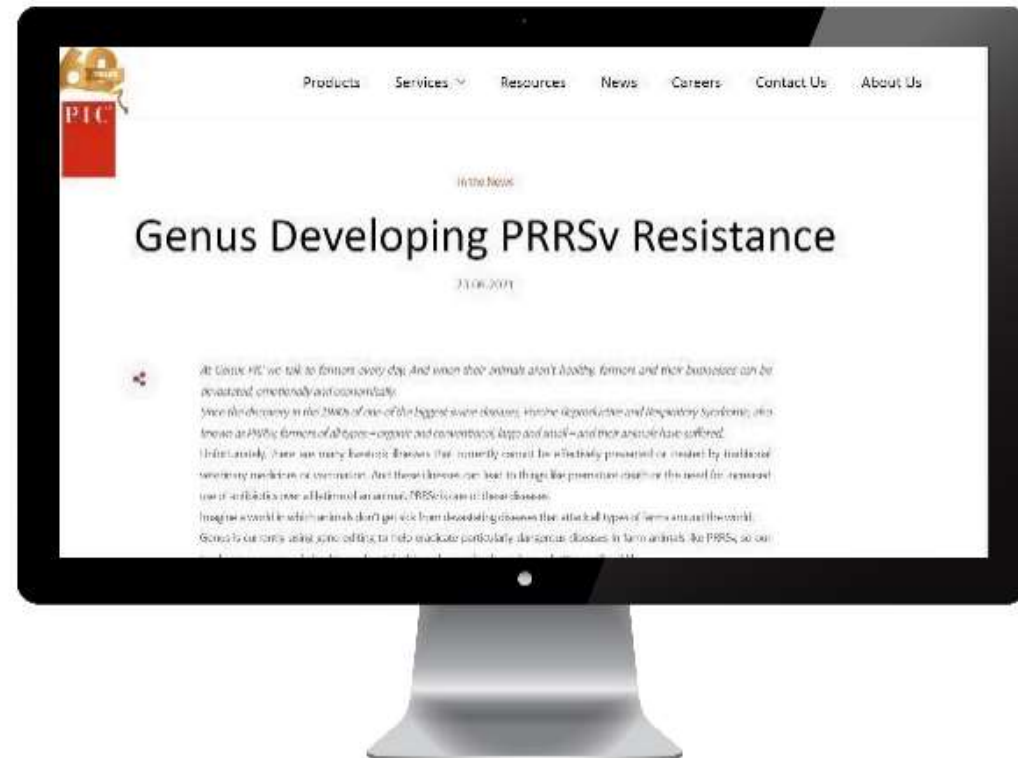
PIC now has three farms, two in Kentucky, one in Minnesota, breeding gene-edited pigs that are resistant to PRRS. Extensive tests on gene-edited pigs inoculated with many different PRRS strains showed no signs of the virus, while non-gene-edited pigs in the same conditions tested positive.

Genus said it sought regulatory approval in United States, Canada, China, Japan, Mexico, Brazil, and other countries.

Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) costs the hog industry in the United States and Europe an estimated \$2 billion a year, said Genus.

- FDA Approval
- Consumer acceptance
- Animal welfare
- Ethics
- Food Transparency

Tilbake til PRRS-resistente griser fra PIC



Colombia first to grant approval to Genus PRRS resist pigs

Firm anticipates a decision from the FDA in the first half of 2024, to be followed by a phased global launch of the pig subject to approvals.

October 6, 2023

4 Min Read



THE ROSLIN INSTITUTE



Genus plc, the parent company of PIC (Pig Improvement Company), has announced that Colombia's government issued a favorable regulatory determination for gene-edited pigs resistant to the porcine reproductive and respiratory syndrome virus. This means Colombia will treat the PRRS-resistant pigs the same as conventionally bred pigs.

It is important to note this determination will not automatically trigger sales of PRRS-resistant pigs in Colombia. PIC is working closely and transparently with all stakeholders in the animal protein value chain to establish a timeline for commercialization.

WEBINAR
 Processed Animal Proteins (PAP) in Swine: Past, Present and Future

Wednesday, November 1, 2023 | 9:30 AM CST
[Register Here](#)

Recent Headlines

MARKET NEWS
 Mexico fuels pork exports; rebound for...

OCT 9, 2023

LIVESTOCK MAN
 SDSU Swine E... for Nov. 7

OCT 9, 2023

LIVESTOCK MAN
 APHIS details swine fever preparednes prevention w

OCT 9, 2023

Genredigering for sykdomsresistens/toleranse

Spørsmål / bekymringer fra næring/fag:

Generell sykdomstoleranse:

- Kontrolleres vanligvis av en rekke gener og andre forhold
- Sykdommens evolusjon (viruset vil mutere og komme seg rundt “hindringene”)

Genredigering PRRS (CD163) spesielt:

- Kan det påvirke den naturlige funksjonen av *CD163*?
- Mer mottakelig for infeksjon av andre patogener?
- (Ikke en mutasjon som har oppstått naturlig....)



Taskforce installed

Presenting the following members



Arjan Neerhof
Director Genetics Global



Jascha Leenhouders
Global Product Manager



Ron Hovenier
Senior Service Geneticist



Jenelle Dunkelberger, PhD
Geneticist, Global Health & Behavior Platform Lead



Eli Grindflek, PhD
Research Director



Annabel Jansen
*Head of Marketing Communications,
Chair of the Taskforce*

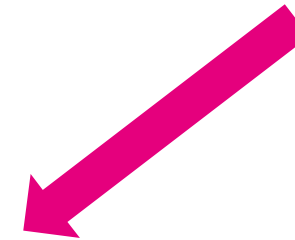
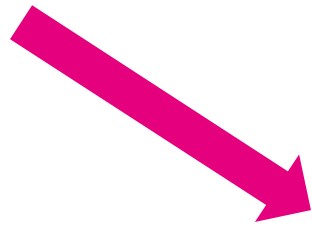
Hvordan bedre robustheten hos gris ?

Genetic Engineering

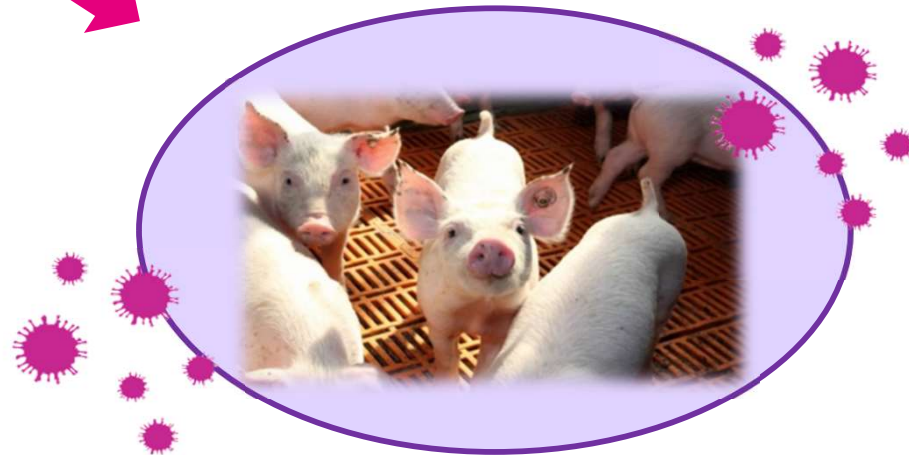
Lage nye genetiske
variasjoner



Genomisk seleksjon
Bruke eksisterende variasjon



Robuste dyr



Bygger historien rundt bruk av **NATURLIG** eksisterende mutasjoner

- Avl er bevist å være effektiv
- Allerede i bruk og bærekraft-fokuset kan beholdes – akseptert
- Utnytter alle genom-områder assosiert med dyrets respons på (alle) sykdommer (ikke en eller få gener/genomområder)



Smitteforsøk i USA

Referansepopulasjoner fra tidligere smitteforsøk

Avlsverdier for smittetoleranse ble estimert for alle råner

Rangerte råner basert på avlsverdier

Lav "robusthets" råner



X

TN70



Low Robustness Progeny Group
($n = 648$)

TN70



X



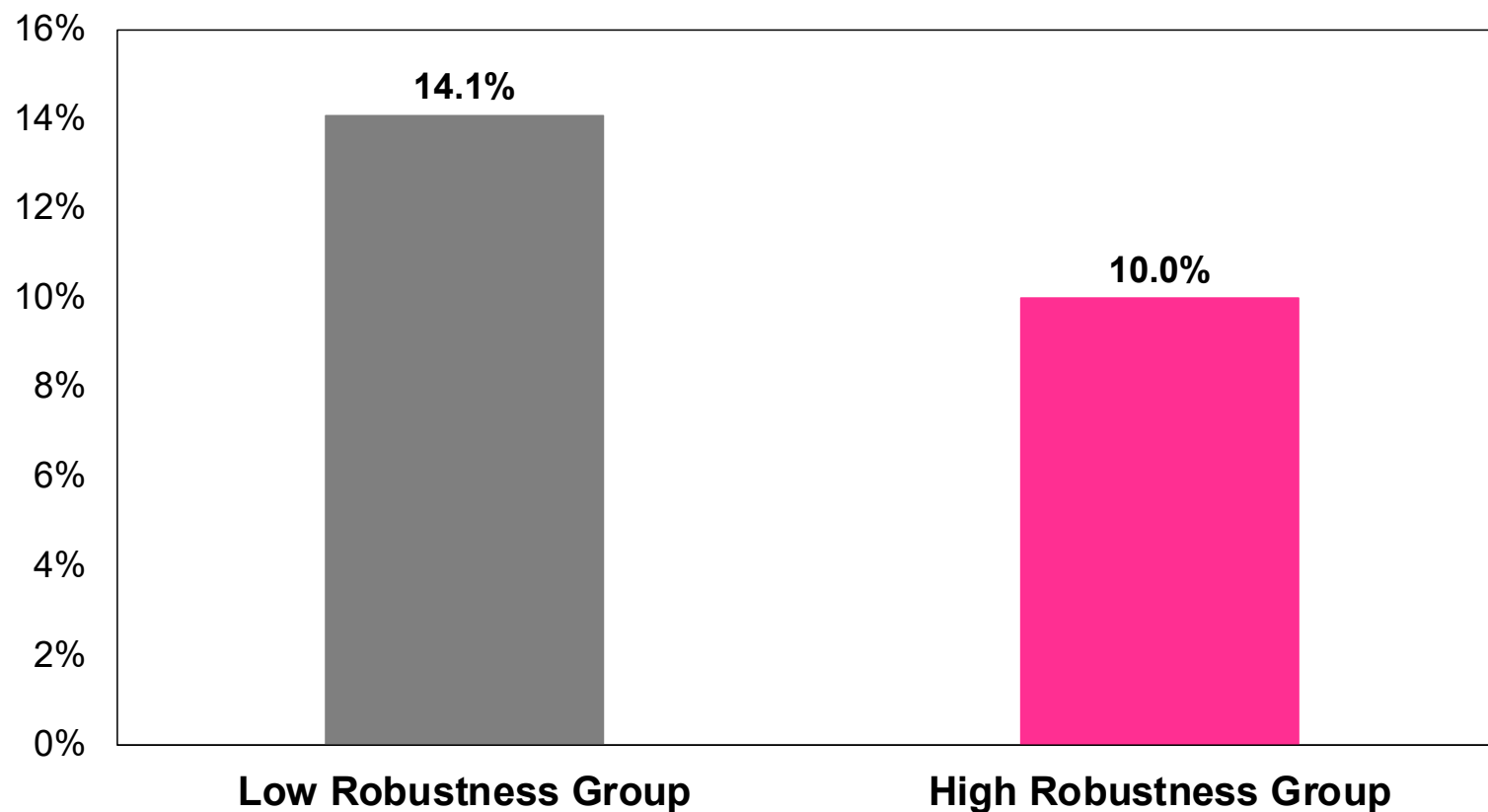
Høy "robusthets" råner



High Robustness Progeny Group
($n = 648$)

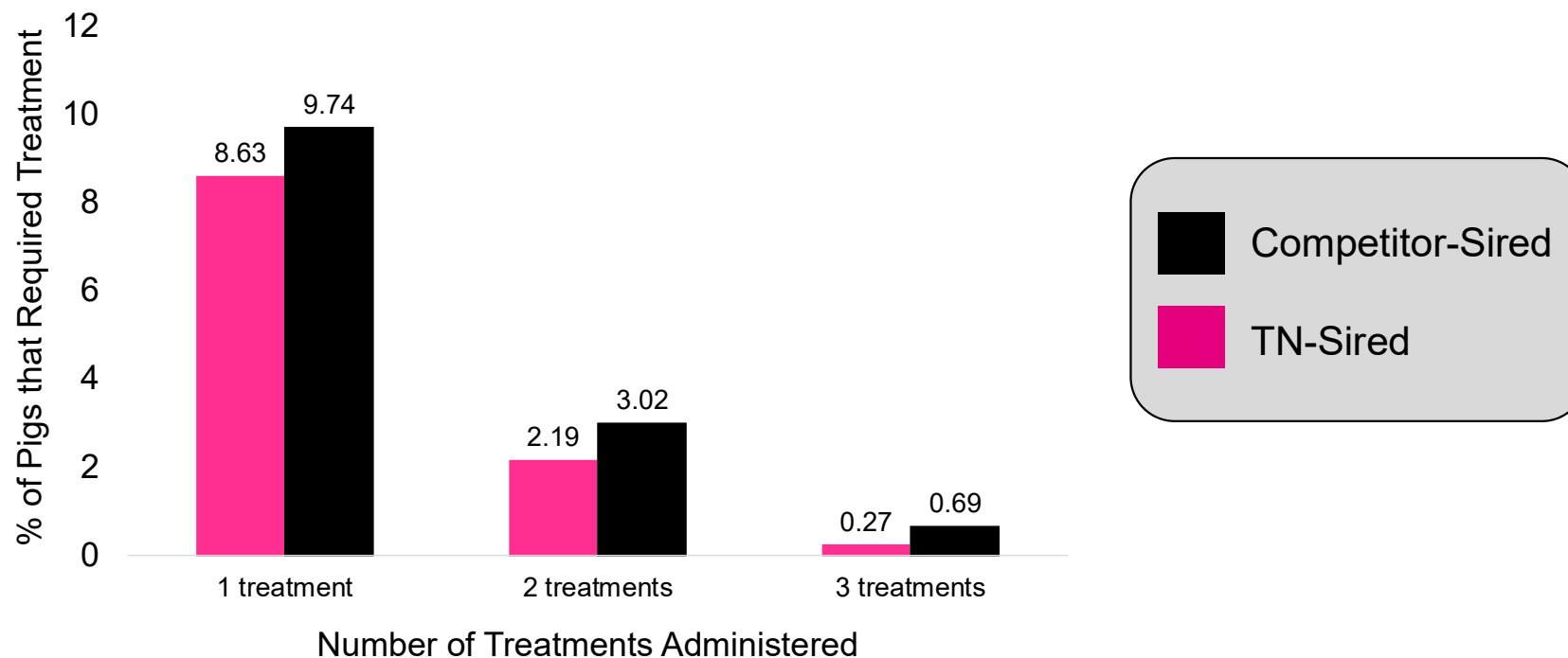
Avl for mer resistente griser virker!

P = 0.01

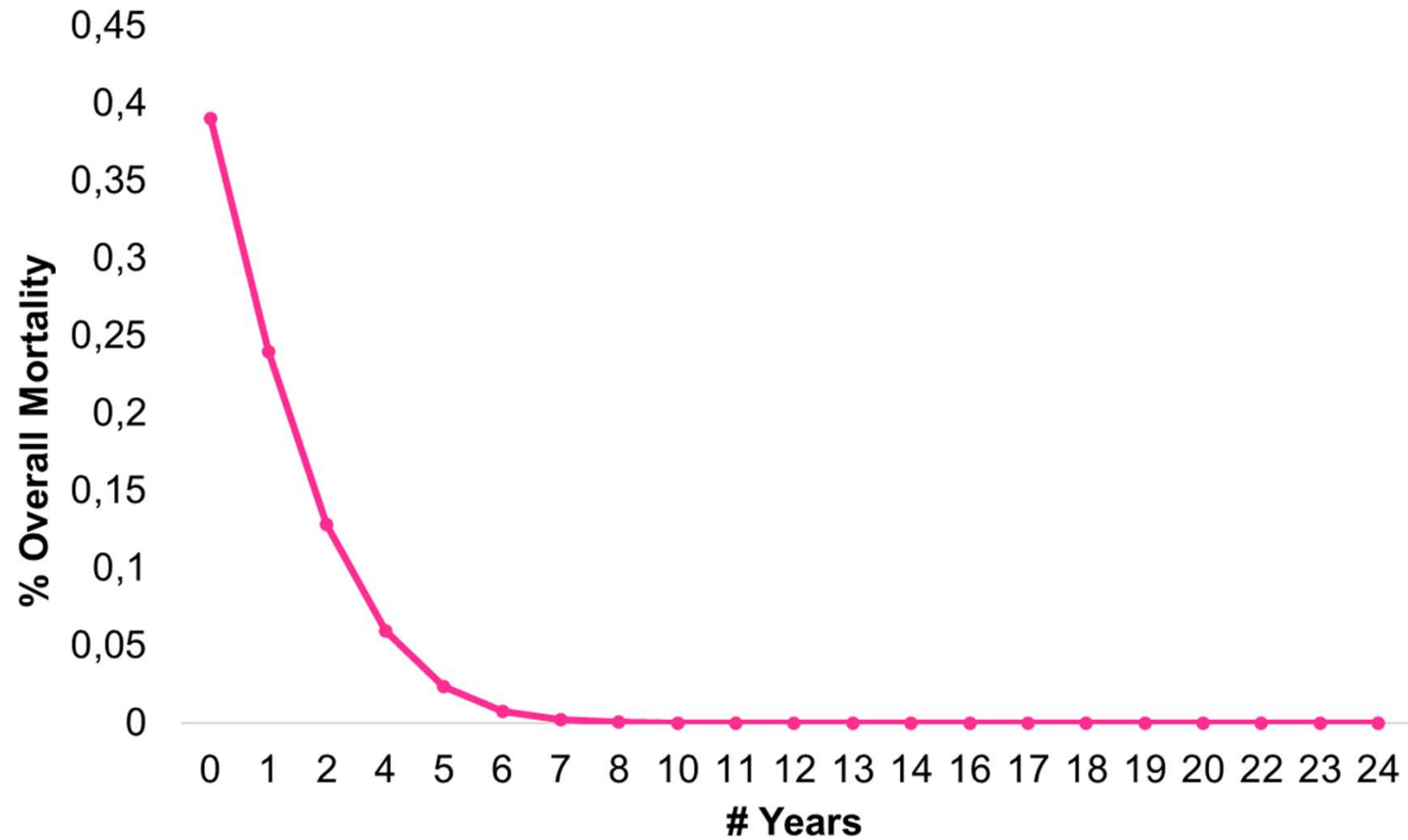


Og ja – det er genetisk variasjon på PRRS respons:

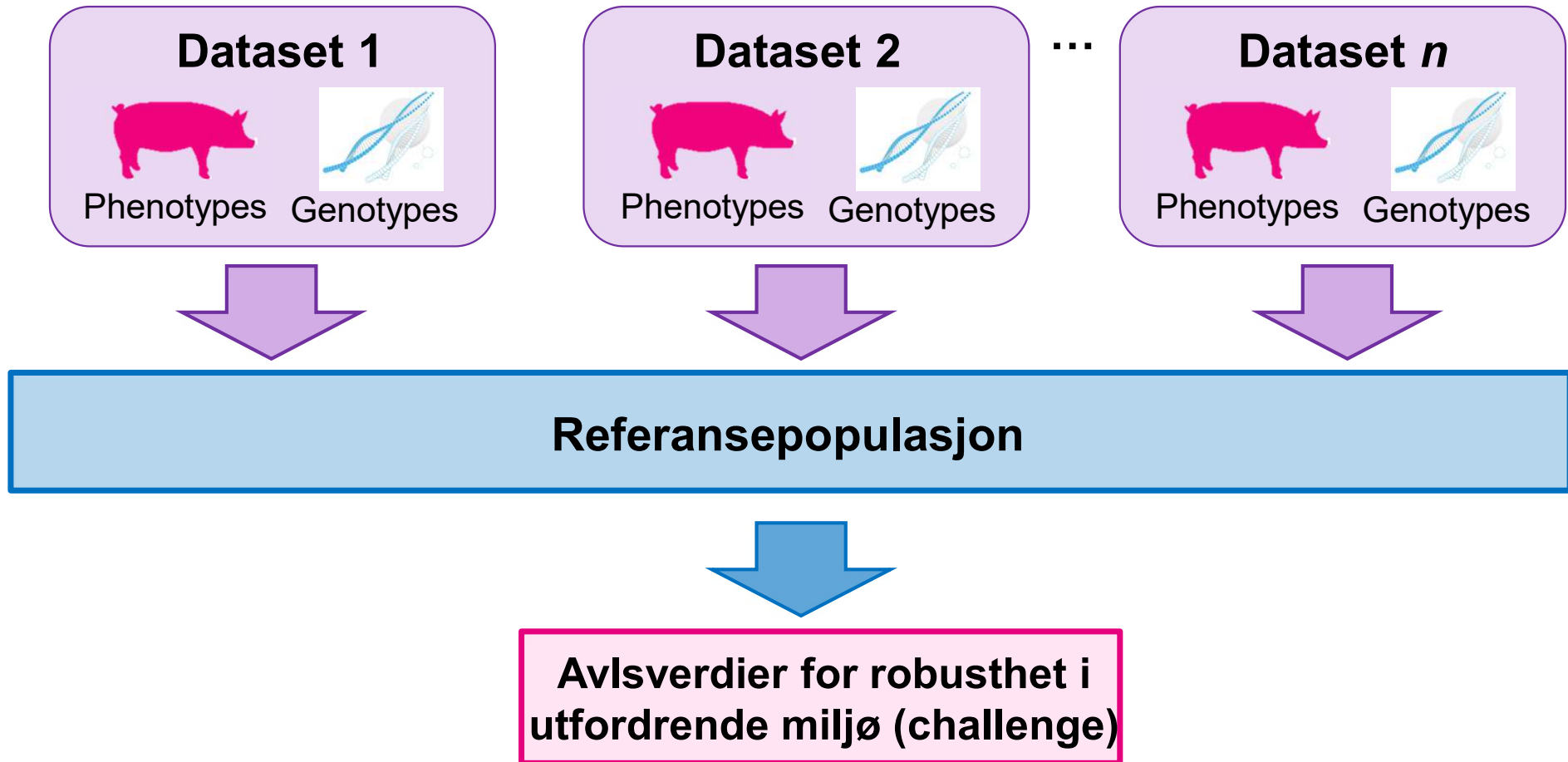
Egenskap	VarA	h2
Dødelighet 0-28 DPI	0.73	0.17



Seleksjon mot PPRS dødelighet (NB! Kun en egenskap)



Bygger referansepopulasjon:



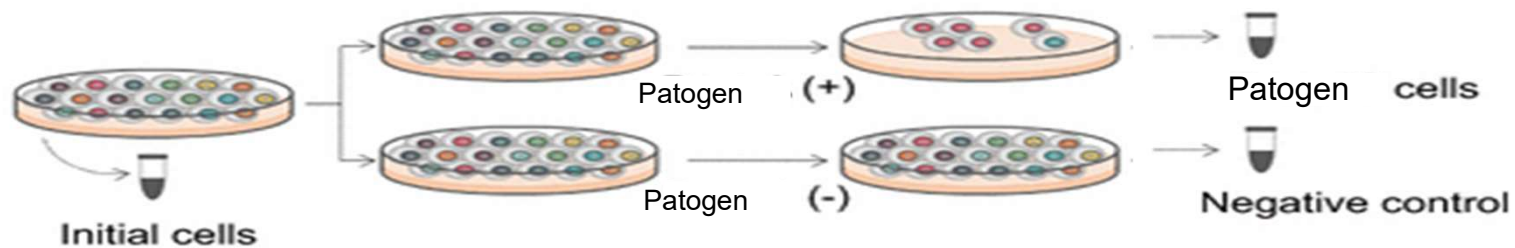
Strategi for å kommunisere alternativ strategi vs PIC

- **Substantial, naturally occurring genetic variation in robustness to disease exists!**
 - Evidence from the literature and internal trials
 - Validated using different lines, modes of challenge, and pathogens
 - Demonstrated in proof-of concept study
- **Our focus is to facilitate genetic improvement in robustness to disease using traditional breeding strategies**
 - Gene-editing is not the only option for enhancing robustness to disease
 - Traditional breeding: effective, natural, sustainable

Genredigering som forskningsverktøy

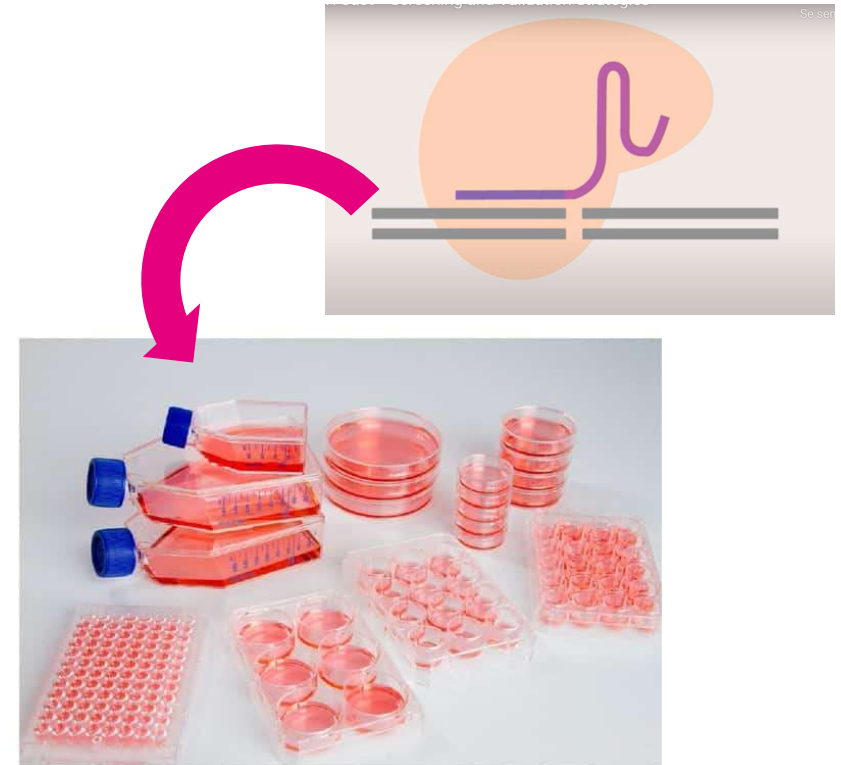
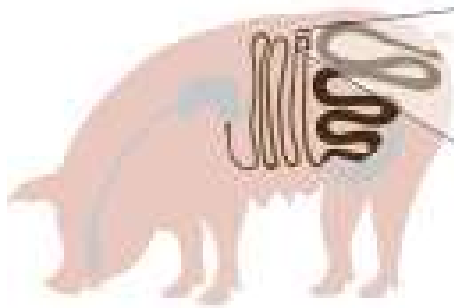
Helgenom CRISPR screening

- Slå ut alle gener i genomet i cellelinjer
 - Ett gen per celle
- Tilsette patogen og se hvilke celler som overlever og hvilke som dør





CtrlGene



- Forsøk 1: *E. coli*
 - Finner gener som er viktige for at *E.coli* binder seg til celleveggen i tarmen og kan spre toksiner
- Forsøk 2: PCV2
 - Finner gener som øker mottakelighet for PCV2

Oppsummert:

- ❖ Forskningsaktiviteten på området er ekstremt høy – genredigering er ikke lenger «science fiction»
- ❖ Den største konkurrenten(e) bygger opp resistente populasjoner og infrastruktur for genredigering
- ❖ Flere markeder i ferd med å åpne opp for presisjonsavlede produkter
- ❖ Frykter at Norge og EU blir liggende bak på teknologiutviklingen – ting skjer fort !!!!!
- ❖ Vi mener vi har gode alternativer til PRRS-resistens nå, men hva med andre løsninger som kommer – hva da ?



HOG PRODUCTION Acceligen Announces Breeding of Gene-Edited Pigs with Resistance to PRRS



Breeding of pigs naturally resistant to PRRS may reduce the environmental impact of pork production by improving efficiency, Acceligen says.
(Acceligen)



Takk for meg !