



L'ÉDITION DU GÉNOME

dans les domaines
de l'alimentation
et de l'agriculture

RISQUES ET CONSÉQUENCES
INATTENDUES

Remerciements

Le présent rapport constitue une version mise à jour par Janet Cotter, docteure en science du sol, et adaptée par le Réseau canadien d'action sur les biotechnologies (RCAB) de *Gene-edited organisms in agriculture: Risks and unexpected consequences*, un rapport publié en 2018 et rédigé par Janet Cotter (Logos Environmental, Royaume-Uni) et Dana Perls (Les Amis de la Terre, États-Unis). Jonathan Latham, docteur en virologie et cofondateur du Bioscience Resource Project, a participé à la révision du présent rapport.

Logos Environmental est une société-conseil scientifique qui offre ses services aux organisations non gouvernementales depuis 2015. Contact : jcotter@gmail.com.

Le Réseau canadien d'action sur les biotechnologies (RCAB) regroupe 16 organisations afin de mener du travail de recherche, de suivi et de sensibilisation sur des enjeux liés à l'application du génie génétique aux domaines de l'alimentation et de l'agriculture. Les membres du RCAB comprennent des associations d'agriculteurs, des organisations œuvrant dans les domaines de l'environnement et de la justice sociale, et des coalitions régionales de groupes communautaires. Le RCAB est un projet apparaissant sur la plateforme partagée de MakeWay Charitable Society. www.rcab.ca

La branche étasunienne des Amis de la Terre lutte pour protéger l'environnement et créer un monde sain et juste. Afin de concrétiser cette vision, elle peut compter sur plus d'un million de membres et de militants répartis parmi les 50 États étasuniens. La branche étasunienne des Amis de la Terre fait partie de la fédération internationale des Amis de la Terre, un réseau s'étendant à 74 pays et qui œuvre pour la justice sociale et environnementale. www.foe.org

Vigilance OGM est un organisme à but non lucratif, qui forme un réseau regroupant des groupes et des individus de divers horizons: agriculteur, trice.s, environnementalistes, consommateur.trice.s, citoyen.ne.s, tou.te.s préoccupé.e.s par ce que l'on met quotidiennement dans notre assiette et par l'impact des modes de production des cultures génétiquement modifiées sur la santé humaine et environnementale. www.vigilanceogm.org

Le Réseau canadien d'action sur les biotechnologies assume l'entière responsabilité des éventuelles erreurs ou omissions dans le présent rapport.



Table des matières

GLOSSAIRE ET LISTE D'ACRONYMES	iv
RÉSUMÉ	v
INTRODUCTION	1
QU'EST-CE QUE L'ÉDITION DU GÉNOME?	2
Encadré 1 : Techniques d'édition du génome	4
Encadré 2 : Classification des différents types de techniques d'édition du génome	4
APPLICATIONS DE L'ÉDITION DU GÉNOME	6
ERREURS GÉNÉTIQUES COMMISES LORS DE L'ÉDITION DU GÉNOME	8
Effets hors cible	8
Effets involontaires sur la cible	9
Interférences avec les gènes de régulation	10
Insertion volontaire et involontaire de segments d'ADN	11
Encadré 3 : Étude de cas ADN étranger inopinément retrouvé dans le génome édité de vaches sans cornes	13
EFFETS INATTENDUS ET IMPRÉVISIBLES CHEZ LES ORGANISMES DONT LE GÉNOME A ÉTÉ ÉDITÉ	15
FORÇAGE GÉNÉTIQUE	17
RÉGLEMENTATION	19
CONCLUSION	23
LECTURES COMPLÉMENTAIRES	24
LISTE DES RÉFÉRENCES	25

Glossaire

ADN : Acide désoxyribonucléique. Molécule retrouvée dans le noyau des cellules animales et végétales, et qui contient l'information génétique.

ARN : Acide ribonucléique. Une cellule contient différents types d'ARN parmi lesquels se trouve l'ARN messager (ARNm), qui transporte l'information génétique contenue dans l'ADN et guide la production de protéines.

Édition du génome ou édition de gène : Ensemble de techniques de génie génétique qui permettent de modifier le matériel génétique d'organismes vivants en insérant, éliminant ou modifiant des séquences d'ADN à un ou des endroits ciblés du génome.

Effets involontaires sur la cible : Modifications involontaires ou erreurs qui accompagnent une modification volontaire survenant à un endroit ciblé.

Effets hors cible : Modifications involontaires qui surviennent sur des gènes non ciblés.

Erreurs génétiques : En ce qui concerne l'édition du génome, les erreurs génétiques se traduisent par des modifications involontaires de l'ADN (telles que des réarrangements ou des délétions) ou des changements dans la composition de l'ARN ou des protéines (par exemple, en raison d'erreurs dans la lecture de l'ADN). Les erreurs génétiques commises par les techniques d'édition du génome peuvent engendrer des effets inattendus ou imprévisibles chez les organismes génétiquement modifiés (OGM) créés.

Gène : Segment (ou segments) d'ADN codant pour la production d'une protéine par l'entremise d'un intermédiaire, l'ARNm.

Génie génétique : Ensemble de techniques, souvent également désignées par l'expression « modification génétique », qui permettent de créer des organismes génétiquement modifiés (OGM). Le génie génétique modifie directement le matériel des organismes, sans recours à la reproduction, en introduisant du matériel génétique ou en induisant des changements dans la structure génétique d'un organisme.

Le matériel introduit dans la cellule est produit, ou à tout le moins manié, par des humains dans des laboratoires.

Génome : Ensemble du matériel génétique d'un organisme qui comprend notamment l'ADN.

Hôte : Organisme soumis à l'édition du génome.

Nucléase dirigée (SDN) : Technique servant à guider les couteaux à ADN vers un site ciblé afin qu'ils y effectuent une incision dans l'ADN, et qui est impliquée dans certains systèmes d'édition du génome, dont les CRISPR. Une SDN est composée d'un guide (généralement fait d'ARN) et d'un couteau à ADN (une nucléase). Les SDN sont souvent appelées « ciseaux moléculaires ».

Plasmide : Courte molécule circulaire d'ADN à double brin présente chez les bactéries. Les plasmides peuvent être modifiés génétiquement pour porter des gènes sélectionnés et les introduire dans le génome d'une cellule hôte. Dans le cas des techniques génétiques de première génération, l'ADN introduit demeure au sein du génome de l'hôte. Dans le cas de l'édition du génome, l'ADN codant pour les composantes du système d'édition du génome et le plasmide peuvent être intégrés ou non, intentionnellement ou non, au génome de l'hôte.

Liste d'acronymes

(Voir l'[Encadré 1 : Techniques d'édition du génome](#), et l'[Encadré 2 : Classification des différents types de techniques d'édition du génome](#))

CRISPR : Courtes répétitions palindromiques régulièrement espacées (*clustered regularly interspaced short palindromic repeat*).

MDO : Mutagenèse dirigée par oligonucléotides.

NDZ : Nucléase à doigt de zinc.

SDN : Nucléase dirigée (*site-directed nuclease*).

TALEN : Nucléase effectrice de type activateur de transcription (*transcription activator-like effector nuclease*).

Résumé

L'édification du génome (également appelée « édition de gène ») regroupe un ensemble de nouvelles techniques de génie génétique qui visent à modifier le génome des plantes, des animaux et des microbes. En modifiant l'ADN de la cellule d'un organisme, ces techniques permettent l'expression de nouveaux traits sans qu'il soit nécessaire d'y insérer des gènes étrangers ou de produire de nouvelles protéines comme c'est le cas pour la plupart des organismes génétiquement modifiés (OGM) actuellement sur le marché.

Plusieurs études montrent que des erreurs génétiques, telles que des effets « sur la cible » et « hors cible », peuvent être commises lors de l'édition du génome, ce qui peut engendrer des conséquences inattendues et imprévisibles chez les OGM produits.

Les techniques d'édition du génome peuvent être imprécises. Par exemple, elles peuvent « corriger » de façon involontaire des gènes qui n'étaient pas ciblés par le système d'édition, donnant ainsi lieu à des effets hors cible. La technique d'édition du génome appelée CRISPR-Cas9 semble avoir particulièrement tendance à engendrer des effets hors cible.

Les techniques d'édition du génome peuvent également causer des effets involontaires sur la cible lorsqu'elles parviennent à induire un changement attendu à l'endroit visé, mais commettent simultanément des erreurs génétiques. Les effets involontaires sur la cible peuvent par exemple modifier la manière dont un gène est lu et transcrit en protéines, ce qui compromet potentiellement l'innocuité des aliments ou l'intégrité de l'environnement. De plus, la délétion de longues séquences d'ADN ou de complexes réarrangements au sein de l'ADN de l'hôte peut accidentellement survenir lors de l'édition du génome.

De récentes publications scientifiques indiquent que l'insertion de segments d'ADN non désirés durant le processus d'édition du génome est plus fréquente qu'antérieurement envisagé. Par exemple, de l'ADN étranger a été inopinément retrouvé dans le génome édité de vaches sans cornes alors qu'il était prétendu que celles-ci en étaient exemptes. Cela démontre la nécessité de mener une évaluation systémique du risque.

Il existe plusieurs types d'erreurs génétiques possibles qui nécessitent d'être examinés dans chaque OGM issu de l'édition du génome, incluant l'insertion involontaire de segments d'ADN. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucun protocole normalisé permettant de détecter les effets sur la cible ou hors cible découlant de l'édition du génome.

Certains types de modifications volontaires du matériel génétique induites par les techniques d'édition du génome sont parfois qualifiées de « mutations », car seuls de très petits segments d'ADN sont modifiés et aucun nouveau gène n'a été intentionnellement introduit. Néanmoins, **même de subtiles modifications à une séquence d'ADN peuvent avoir d'importantes conséquences.** L'orchestration des fonctions génétiques d'un organisme est assurée par un réseau de régulation encore mal compris. Cela implique qu'il est impossible de prédire la nature et les conséquences de l'ensemble des interactions entre le matériel génétique modifié et les autres gènes au sein d'un organisme. Modifier un seul gène pourrait, par exemple, avoir des répercussions sur la capacité d'un organisme à exprimer ou à supprimer d'autres gènes.

Comme le montre le présent rapport, un organisme au génome édité qui ne contient

aucun gène étranger ou n'exprime aucune nouvelle protéine ne peut pas être considéré sur cette seule base comme étant sans danger s'il est libéré dans l'environnement ou consommé par l'humain. **Bien qu'étant largement promue sur la base d'arguments vantant sa spécificité et sa précision, l'édition du génome — à l'instar de toutes les autres formes de génie génétique — peut être à l'origine d'effets inattendus et imprévisibles.**

En plus de permettre de modifier génétiquement une plus vaste gamme d'espèces (plus d'espèces animales, par exemple) afin qu'elles expriment divers traits, les techniques d'édition du génome ont ouvert la voie au « forçage génétique ». Il s'agit d'une puissante méthode par laquelle des organismes au génome édité sont créés afin d'accélérer le processus de transmission héréditaire et de favoriser l'émergence de nouveaux gènes à l'échelle de populations entières chez certaines espèces, ce qui peut comporter de lourdes conséquences irréversibles.

Dans le présent rapport, nous offrons un aperçu des techniques d'édition du génome actuellement à l'étude en agriculture, de même que de la gamme d'effets inattendus qu'elles pourraient créer. Le présent rapport se fonde sur de récentes publications scientifiques alors que ce champ de recherche évolue rapidement. L'objectif poursuivi en diffusant cette information est d'encourager la tenue d'un vaste débat public sur les implications potentielles de l'utilisation du génie génétique, et plus particulièrement des nouvelles techniques d'édition du génome, dans les domaines de l'alimentation et de l'agriculture. Ce débat devrait également permettre de se pencher sur la manière dont les décisions quant à l'utilisation de ces techniques devraient être prises.

Introduction

« Finie l'époque où la vie était exclusivement façonnée par les puissantes forces de l'évolution. Nous sommes à l'aube d'une nouvelle ère où nous avons un pouvoir absolu sur la constitution de la vie et l'ensemble de ses créatures animées et variées. En effet, nous avons déjà commencé à supplanter le système sourd, muet et aveugle qui façonne le matériel génétique de notre planète depuis la nuit des temps, et à le remplacer par un système conscient et intentionnel d'évolution contrôlée par l'humain. »

– Jennifer A. Doudna et Samuel H. Sternberg, 2007¹

L'enthousiasme généralisé que suscitent les nouvelles techniques de génie génétique désignées par l'expression « édition du génome » ou « édition de gène » et la vaste gamme de possibilités que laissent envisager ses applications ne sont pas sans rappeler l'excitation provoquée par la première génération de techniques de génie génétique. Comme ce fut le cas pour ces dernières, les techniques d'édition du génome sont en voie de déboucher sur des applications commerciales malgré le fait que notre connaissance des mécanismes qui sous-tendent le fonctionnement du génome est encore lacunaire.

Discutant de la technique d'édition du génome CRISPR qu'elle a contribué à développer, la scientifique Jennifer Doudna qualifie celle-ci de « technologie de génie génomique transformatrice² », et considère qu'elle nous donne la capacité de « réécrire le code de la vie » et de contrôler l'évolution³. Du même souffle, elle admet cependant que le principal mécanisme déclenché pour induire ces changements (réparation cellulaire) est « un processus que nous ne comprenons pas complètement, quelque chose de magique se produit, c'est en fait à ce moment-là que l'édition se produit⁴ ».

En laboratoire, l'édition du génome fournit un ensemble de nouveaux outils de recherche qui sont utilisés pour accroître notre compréhension des fonctions géniques et de la régulation du génome. Ces techniques sont parallèlement

employées pour modifier génétiquement plus de plantes cultivées et d'animaux de ferme.

Les techniques d'édition du génome sont souvent qualifiées de précises⁵. Certains vont même jusqu'à affirmer que les techniques d'édition du génome sont si précises que les produits agricoles qu'elles engendrent peuvent d'emblée être considérés comme sans danger, et qu'ils peuvent ainsi être exemptés de la réglementation gouvernementale et des évaluations de sécurité⁶. Toutefois, comme l'expose en détail le présent rapport, la recherche montre que ces techniques peuvent commettre des erreurs génétiques, et que même les modifications précises n'engendrent pas nécessairement des résultats précis. **À l'instar de toutes les techniques de génie génétique, l'édition du génome peut produire des résultats inattendus chez les organismes qu'elle crée.**

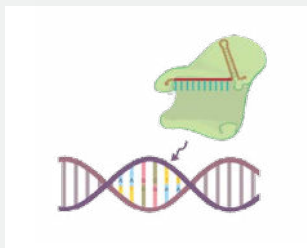
Voilà plus de 25 ans que le génie génétique appliqué à l'agriculture a été présenté pour la première fois au public en des termes vantant sa précision, sa rapidité et son potentiel extrêmement prometteur. Cette technologie n'est toutefois pas parvenue à livrer les produits promis⁷; son utilisation chez les animaux, par exemple, aura finalement été qualifiée de « maladroite⁸ ». De nos jours, tout comme à cette époque, les progrès du génie génétique tels que l'émergence de l'édition du génome sont largement considérés comme étant garants de l'avenir de l'agriculture. Ces techniques comportent toutefois des limites et des risques sur le plan de l'innocuité des aliments et de l'intégrité de l'environnement.

Qu'est-ce que l'édition du génome?

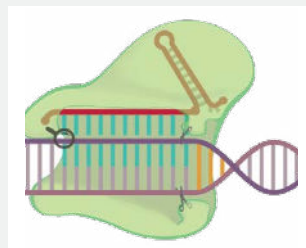
L'édition du génome, également appelée édition de gène, désigne un ensemble de nouvelles techniques qui visent à modifier le matériel génétique (habituellement l'ADN) des plantes, des animaux ou des microorganismes. En général, ces techniques font appel à différents types de systèmes de « correction » de l'ADN qui ont pour but d'insérer, d'éliminer ou de modifier des séquences d'ADN à des endroits ciblés du génome. Le matériel génétique de l'organisme se trouve alors modifié, non pas par l'entremise d'un processus de sélection, mais de façon directe et artificielle par l'humain. De la sorte, l'édition du génome constitue une forme de génie génétique permettant de créer des organismes génétiquement modifiés (OGM).

L'édition du génome constitue une forme de génie génétique permettant de créer des organismes génétiquement modifiés (OGM).

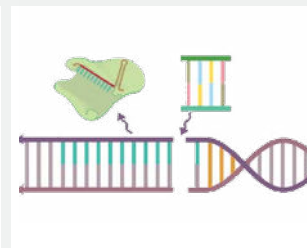
Fonctionnement de l'édition du génome



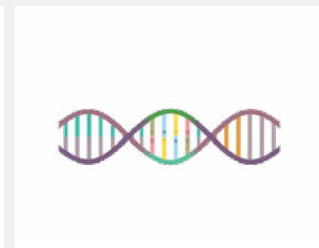
Des « couteaux à ADN » (nucléases) sont guidés vers un endroit (le site ciblé) sur l'ADN d'un organisme.



Le couteau à ADN s'attache au site ciblé et coupe l'ADN.



La réparation de l'ADN est ensuite initiée, et s'effectue avec ou sans matrice de réparation synthétique. En outre, des gènes peuvent être insérés.



L'ADN est maintenant « édité ». En réalité, cependant, l'édition du génome a tendance à induire des modifications involontaires ou à faire des erreurs, ce qui peut mener à des effets inattendus chez l'organisme dont le génome a été édité.

L'**édition du génome** regroupe un ensemble de nouvelles techniques de génie génétique qui visent à modifier le génome des plantes, des animaux et des microorganismes à l'aide de couteaux à ADN. Ceux-ci sont d'abord guidés vers un endroit sur l'ADN d'un organisme pour le couper. L'ADN coupé est ensuite réparé par les mécanismes de réparation de la cellule, ce qui induit des « corrections » ou des changements chez l'organisme.

Les systèmes d'édition du génome regroupent des composantes moléculaires programmées pour induire des modifications (procéder à des « corrections ») à des endroits ciblés du génome.

La technique d'édition du génome la plus fréquemment utilisée est appelée CRISPR-Cas9 ou CRISPR, mais il existe d'autres techniques dont le fonctionnement suit des principes semblables (voir l'[Encadré 1 : Techniques d'édition du génome](#)).

Le système CRISPR a recours à des nucléases dirigées (SDN), soit des couteaux à ADN guidés souvent appelés « ciseaux moléculaires ». Ce système d'édition comprend principalement un guide (de l'ARN) et un couteau à ADN. Chez les plantes, une cassette génétique (ensemble de plusieurs gènes) codant pour les composantes du système CRISPR est habituellement insérée de manière aléatoire dans le génome de l'hôte à l'aide de techniques de génie génétique de première génération. **Le système CRISPR guide ensuite le couteau à ADN vers un site déterminé sur l'ADN de l'organisme, où il pratique une incision.** La cellule cherche alors à réparer l'incision faite dans l'ADN, et c'est par l'entremise de ce mécanisme de réparation cellulaire que le système procède à des « corrections » en insérant ou éliminant des segments d'ADN, ou en opérant d'autres changements sur l'ADN. Par la suite, l'ADN inséré qui code pour les composantes du système CRISPR est éliminé de la plante dont le génome a été édité à l'aide de méthodes traditionnelles de sélection. De la sorte, l'organisme génétiquement modifié (OGM) n'est plus considéré comme transgénique, car il ne contient plus de gènes étrangers. Certaines approches d'édition du génome appelées « sans ADN »⁹ procèdent sans l'insertion d'une cassette d'ADN. En lieu et place, seuls le guide et le couteau sont introduits chez l'hôte. Il est par ailleurs possible d'insérer de l'ADN sous forme de plasmide dans une cellule¹⁰, mais le plasmide n'est pas censé fusionner avec l'ADN de l'hôte. Ces deux dernières méthodes permettant d'introduire les composantes du système CRISPR dans le génome sont fréquemment employées chez les animaux.

Au cours du processus d'édition du génome, la coupure de l'ADN déclenche le mécanisme de réparation de la cellule, et c'est le type de réparation qui détermine la catégorie à laquelle appartiennent les organismes dont le génome a été édité. Il existe trois types de techniques d'édition du génome selon la manière dont la réparation est effectuée : le premier type ne recourt à aucune matrice de réparation synthétique (SDN-1); le deuxième recourt à une matrice de réparation synthétique (SDN-2); et le troisième insère un ou plusieurs gènes dans le génome de l'hôte (SDN-3).¹¹ (Voir l'[Encadré 2 : Classification des différents types de techniques d'édition du génome](#).)

L'édition du génome constitue une forme de génie génétique menant à la création d'organismes génétiquement modifiés (OGM).

À l'instar des précédentes techniques de génie génétique, les nouvelles techniques utilisées pour l'édition du génome modifient directement le matériel génétique. Par contre, elles diffèrent principalement de celles qui les ont précédées par le fait que des gènes n'ont pas nécessairement besoin d'être insérés de manière permanente chez l'organisme hôte pour produire un nouveau trait.

Actuellement, la majorité des cultures commerciales génétiquement modifiées, qui sont surtout tolérantes aux herbicides et résistantes aux insectes¹², sont produites à l'aide de techniques de génie génétique de première génération. Conçues dans les années 1970, ces anciennes techniques permettent d'insérer des gènes aléatoirement au sein du génome d'un organisme¹³. Si ces gènes proviennent d'une espèce distincte et non apparentée à celle de l'hôte (souvent appelés gènes « étrangers »), l'organisme génétiquement modifié qui en résulte est dit transgénique. Presque toutes les cultures génétiquement modifiées actuellement sur le marché sont transgéniques. Les gènes étrangers insérés dans leur génome codent pour une protéine qui, par exemple, les rendent tolérantes à un herbicide particulier (ex. : soya Roundup Ready), ou encore toxiques pour les organismes nuisibles aux plantes (ex. : maïs Bt résistant aux insectes).

ENCADRÉ 1 :

TECHNIQUES D'ÉDITION DU GÉNOME

Les techniques d'édition du génome telles que les **CRISPR**, les **TALEN**, les **NDZ** et les **méganucléases*** utilisent toutes des nucléases dirigées (SDN), qui sont des couteaux à ADN souvent également appelés « ciseaux moléculaires ». Les SDN, qui sont composées d'un guide et d'un couteau à ADN, pratiquent une incision à un endroit de l'ADN où un changement génomique est désiré. Le couteau coupe l'ADN, qui sera ensuite réparé par les mécanismes de réparation de la cellule.

La technique CRISPR, qui est la plus fréquemment utilisée, se sert couramment d'un type de couteau à ADN appelé « Cas9 », et est conséquemment souvent nommée système d'édition du génome **CRISPR-Cas9**. D'autres types de couteaux, tels que Cpf1 (également appelé Cas12a) et Cas13a (qui édite l'ARNm), peuvent également être employés¹⁷ Par ailleurs, de nouvelles stratégies utilisant des CRISPR permettant l'inactivation génique¹⁸ de même que l'édition primaire et l'édition de base sont en cours d'élaboration.¹⁹

La technique d'édition du génome connue sous le nom de **mutagenèse dirigée par oligonucléotides (MDO)** n'utilise pas de couteau à ADN guidé. Elle insère plutôt un court brin d'ADN qui se lie à un endroit précis sur l'ADN de l'organisme pour le modifier²⁰.

*Voir le glossaire, p. iv

Il existe différents types de techniques d'édition du génome selon la manière dont l'ADN incisé est réparé.

ENCADRÉ 2 :

CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTS TYPES DE TECHNIQUES D'ÉDITION DU GÉNOME

Il existe différents types de techniques d'édition du génome selon la manière dont l'ADN incisé est réparé, bien que la distinction entre ces types tende parfois à être floue. Différentes composantes peuvent accompagner les **nucléases dirigées (SDN)**. Par exemple, une matrice d'ADN synthétique est souvent employée pour diriger la réparation cellulaire et induire un changement particulier dans l'ADN.²¹ Il existe trois différents types de techniques d'édition du génome :

- 1) **SDN-1** : aucune matrice de réparation n'est utilisée.
- 2) **SDN-2** : une matrice de réparation est utilisée.
- 3) **SDN-3** : des gènes sont insérés durant le processus d'édition du génome, et ceux-ci demeurent dans l'organisme afin de lui conférer un nouveau trait. Si ces gènes proviennent d'une espèce étrangère, l'organisme résultant est qualifié de « transgénique ».

Dans certains pays, ces différents types de techniques d'édition du génome sont soumises à des réglementations distinctes (voir la section intitulée Réglementation).

Souvent décrites comme faisant partie d'un ensemble de « nouvelles techniques de sélection », les techniques d'édition du génome diffèrent toutefois totalement de l'approche traditionnelle de sélection. Cette dernière est utilisée depuis des milliers d'années¹⁴ par les agriculteurs et les éleveurs pour créer des variétés de plantes et d'animaux exprimant des traits recherchés, comme des cultures résistantes aux nuisibles et aux maladies. La sélection traditionnelle repose sur la reproduction sexuée afin d'engendrer une descendance qui présente un trait recherché, et qui sera ensuite sélectionnée en vue de se reproduire à son tour. De manière bien différente, **l'édition du génome, comme les autres techniques du génie génétique, permet de modifier directement le matériel génétique d'un organisme en laboratoire.**

La terminologie employée pour décrire les techniques d'édition du génome ne fait pas l'unanimité. L'édition du génome est souvent appelée « édition de gène », mais cette dernière expression ne tient pas compte du fait que ces techniques peuvent modifier plusieurs gènes ou des régulateurs de gènes. Le terme « édition » a lui aussi été critiqué¹⁵, car il suggère que l'édition du génome donne des résultats aussi précis et prévisibles que ceux d'un éditeur de texte alors qu'en fait, les techniques d'édition du génome peuvent commettre plusieurs types d'erreurs génétiques, comme l'explique le présent rapport. Le terme « édition » donne également l'impression que l'ADN est un texte linéaire alors qu'en réalité, les processus génétiques sont complexes et multidimensionnels. L'édition du génome est également appelée « génie génomique », ce qui laisse entendre un niveau d'intervention qui va au-delà de la simple « correction » de gènes¹⁶. Dans le présent rapport, nous utilisons l'expression « édition du génome ».

Le terme « édition » a lui aussi été critiqué, car il suggère que l'édition du génome donne des résultats aussi précis et prévisibles que ceux d'un éditeur de texte alors qu'en fait, les techniques d'édition du génome peuvent commettre plusieurs types d'erreurs génétiques.

Applications de l'édition du génome

Les techniques d'édition du génome permettent d'expérimenter avec de nouveaux traits, et ce, au sein d'une vaste gamme d'espèces animales et végétales. L'édition du génome a notamment facilité la création d'animaux génétiquement modifiés en comparaison des techniques de génie génétique plus anciennes, ce qui a donné lieu à de nombreuses publications scientifiques sur les animaux de ferme au génome édité²².

Les premières études de faisabilité ont démontré la possibilité d'éditer le génome de plusieurs plantes et animaux. Toutefois, bien que prouvant que les modifications de l'ADN souhaitées peuvent être réalisées, la majorité de ces « démonstrations de faisabilité » n'examinent pas (ou ne le font pas de manière rigoureuse) les erreurs génétiques potentiellement commises au sein de l'OGM créé, qu'il s'agisse d'effets hors cible ou d'effets involontaires sur la cible²³ (voir la section intitulée [Erreurs génétiques commises par l'édition du génome](#)).

En ce qui concerne les animaux de ferme, certaines études de faisabilité traitent de la mise au point de porcs résistants à certaines maladies²⁴, de porcs « super musclés »²⁵, et de vaches sans cornes²⁶. De la recherche est également menée sur l'édition du génome d'insectes et de rongeurs utilisés pour le forçage génétique (voir la section intitulée [Forçage génétique](#)). Parmi les traits obtenus par édition du génome qui sont étudiés chez les plantes se trouve la résistance à la sécheresse chez le maïs, la résistance aux virus chez le concombre, la modification de la période de floraison chez la tomate, et la modification de la composition en acides gras du soya²⁷. Cependant, l'un

des traits les plus courants en cours de mise au point chez les plantes est la tolérance aux herbicides²⁸, trait qui domine massivement la superficie mondiale actuellement occupée par les cultures génétiquement modifiées²⁹. D'ailleurs, **le premier organisme au génome édité à avoir été commercialisé en Amérique du Nord est un canola tolérant aux herbicides à base de sulfonylurée** qui a été conçu par l'entreprise Cibus³⁰, et qui est vendu au Canada et aux États-Unis. La seule autre plante cultivée au génome édité actuellement sur le marché est un soya possédant une teneur accrue en acide oléique conçu par l'entreprise Calyxt, et qui est uniquement commercialisé aux États-Unis³¹.

Les plantes cultivées au génome édité qui pourraient prochainement être mises en marché comprennent un blé à haute teneur en fibres conçu par Calyxt qui devrait être commercialisé « dès 2022³² », et un maïs cireux conçu par DuPont (aujourd'hui Corveta) qui devrait être commercialisé en 2021³³. Toutefois, et malgré le fait que la littérature scientifique et les médias font état de nombreuses autres expériences en cours, **il n'existe aucun moyen fiable de prévoir ou de déterminer quels OGM sont en voie d'être mis au point**. Le processus de mise au point, de réglementation et de commercialisation de nouveaux produits se déroule à l'abri du regard du public, et il est influencé par différents facteurs qui varient dans le temps comme les limites techniques, la viabilité commerciale et l'intérêt. Au bout du compte, il est impossible de déterminer quels produits sont les plus susceptibles d'être approuvés ou commercialisés.

LE CANOLA NON TRANSGÉNIQUE DE CIBUS

Le tout premier organisme au génome édité à avoir été commercialisé en Amérique du Nord est un canola tolérant aux herbicides, qui a été développé à l'aide de la mutagenèse dirigée par oligonucléotides (ou MDO; voir l'[Encadré 1 : Techniques d'édition du génome](#)). Il a été conçu par l'entreprise étasunienne Cibus pour tolérer aux herbicides à base de sulfonilurée, et ses semences sont actuellement vendues sous le nom de Falco^{MC}. Il a respectivement été introduit sur les marchés étasunien et canadien en 2016 et 2018.

Initialement, Cibus a fait la promotion de ce canola à titre d'« organisme non génétiquement modifié »³⁴, mais actuellement, les publicités de l'entreprise le décrivent plus fréquemment comme étant « non transgénique³⁵ », tout en mentionnant occasionnellement qu'il s'agit d'un « organisme non génétiquement modifié³⁶ ». Toutefois, à la suite d'une décision de justice prise en 2018 au sein de l'Union européenne, ce canola devrait être considéré comme un OGM par la réglementation européenne (voir la section intitulée [Réglementation](#)).

En 2019, l'entreprise a indiqué que « les produits dérivés de la technologie brevetée de Cibus ont été certifiés sans OGM dans divers pays incluant les États-Unis, le Canada, l'Argentine et le Chili, et [que] le processus d'évaluation suit son cours en Union européenne et au Japon³⁷ ». Cependant, le Projet sans OGM, qui représente le plus important certificateur de produits non génétiquement modifiés en Amérique du Nord, considère que l'édition du génome constitue une forme de génie génétique. Par conséquent, il n'accordera pas la certification « Projet sans OGM vérifié » au canola de Cibus³⁸.

Erreurs génétiques commises lors de l'édition du génome

Les techniques d'édition du génome peuvent commettre des erreurs génétiques telles que des effets « hors cible », des effets involontaires « sur la cible », des interférences avec les gènes de régulation, de même que des insertions volontaires ou involontaires de segments d'ADN. Ces erreurs génétiques sont graves, car elles peuvent créer des effets inattendus et imprévisibles chez les organismes dont le génome a été édité, ce qui, en retour, laisse planer un risque sur l'innocuité des aliments et l'intégrité de l'environnement (voir la section intitulée [Effets inattendus et imprévisibles chez les organismes dont le génome a été édité](#)).

EFFETS HORS CIBLE

Les techniques d'édition du génome peuvent être imprécises et ainsi commettre des erreurs génétiques telles que des effets hors cible, soit des modifications involontaires apportées à des gènes non ciblés.

Lors de l'édition du génome, un système d'édition (tel que CRISPR-Cas9) est introduit dans le génome d'un organisme, mais ce système d'édition peut commettre des erreurs. **Ce système d'édition peut induire des modifications involontaires sur d'autres sites de l'ADN de l'hôte que l'emplacement ciblé** si leurs séquences d'ADN sont semblables. Ces modifications involontaires introduisent des erreurs génétiques connues sous le nom d'effets hors cible³⁹. De telles modifications involontaires peuvent survenir à proximité du gène visé, ou à des endroits éloignés au sein du génome.

Les techniques d'édition du génome peuvent être imprécises et ainsi commettre des erreurs génétiques telles que des effets hors cible, soit des modifications involontaires apportées à des gènes non ciblés.

La fréquence à laquelle les effets hors cible surviennent dépend de la technique d'édition du génome (ex. : NDZ, TALEN, etc.) ou du protocole (ex., dose) qui sont employés⁴⁰. Toutefois, **le système CRISPR-Cas9 semble avoir particulièrement tendance à créer des effets hors cible**⁴¹. De plus, de nombreuses plantes cultivées telles que le maïs, le blé et la betterave à sucre possèdent plusieurs lots de chromosomes (c.-à-d. qu'ils sont polyploïdes). Cela signifie que ces organismes possèdent des séquences de gènes qui se ressemblent ou se répètent, ce qui accroît la probabilité qu'ils soient fortuitement modifiés au cours du processus d'édition du génome⁴².

Des effets hors cible ont été rapportés dans des études portant sur les plantes au génome édité telles que le riz, le soya⁴³ et le blé⁴⁴. Les effets hors cible sont également préoccupants chez les animaux de ferme au génome édité tels que les porcs et les bovins⁴⁵; ils ont d'ailleurs été détectés chez des porcs⁴⁶, des souris⁴⁷ et des cellules humaines⁴⁸ au génome édité.

Les effets hors cible peuvent altérer la composition biochimique ou la synthèse protéique, ce qui peut avoir de lourdes conséquences sur l'innocuité des aliments ou l'intégrité de

l'environnement (voir la section intitulée [Effets inattendus et imprévisibles chez les organismes dont le génome a été édité](#)). La plupart des études sur les applications potentielles des techniques d'édition du génome en agriculture considèrent que les effets hors cible représentent à la fois un énorme défi et une préoccupation majeure⁴⁹. Malgré cela, **peu d'études s'efforcent de mettre en lumière les effets hors cible**⁵⁰.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun protocole normalisé permettant de détecter les effets hors cible. Deux approches permettent de les déceler : en prédisant quels sont les sites non visés potentiels au sein du génome, puis en analysant l'ADN sur ces sites afin d'y déceler l'éventuelle présence de modifications fortuites; ou encore en procédant au séquençage de l'ensemble du génome. Le séquençage de l'ensemble du génome permet d'étendre la recherche d'effets hors cible à tout le génome plutôt que de la restreindre uniquement à des sites déterminés selon des prédictions informatiques, mais il s'agit d'une approche coûteuse⁵¹. Pour l'instant, la plupart des études qui se penchent sur les effets hors cible se basent sur des approches computationnelles pour détecter les sites non visés⁵².

Les études qui utilisent de telles approches computationnelles risquent toutefois de ne pas détecter d'effets hors cible. Même en recourant au séquençage de l'ensemble du génome, certaines études rapportent n'avoir détecté aucun effet hors cible au sein d'organismes au génome édité⁵³. Une telle conclusion peut découler de l'absence réelle d'effets hors cible, mais également de la difficulté à distinguer de réels effets hors cible de la variation génétique naturelle⁵⁴.

Les techniques d'édition du génome peuvent également induire des effets involontaires « sur la cible ». Dans un tel cas, une modification involontaire survient sur le site visé, mais s'accompagne d'erreurs génétiques.

EFFETS INVOLONTAIRES SUR LA CIBLE

Les techniques d'édition du génome peuvent également induire des effets involontaires « sur la cible ». Dans un tel cas, une modification involontaire survient sur le site visé, mais s'accompagne d'erreurs génétiques. Des effets involontaires sur la cible peuvent même survenir en l'absence d'effets hors cible. Les effets involontaires sur la cible englobent une panoplie d'erreurs génétiques, dont des erreurs dans la manière dont les gènes sont décodés ou « lus », de même que le réarrangement ou la délétion de segments d'ADN de l'hôte. Et même s'ils sont réputés se produire « sur la cible », ces effets peuvent survenir à une certaine distance du site visé.

Au cours du fonctionnement normal d'une cellule, des groupes de gènes sont « lus » afin de synthétiser une molécule intermédiaire appelée ARN messager (ARNm). Cet ARNm sert ensuite de matrice pour produire des protéines. **Des effets involontaires sur la cible peuvent être causés par des modifications, importantes comme modestes, à l'ADN.** Même une petite modification volontaire sur un gène (par ex., l'insertion ou la délétion d'une seule paire de bases), bien que survenant à un endroit visé, est susceptible de perturber la manière dont un gène est lu et transformé en protéines. L'ARNm peut être synthétisé différemment (c.-à-d. que le mécanisme d'épissage alternatif est perturbé), ou d'importantes parties du gène (celles qui codent pour la production de protéines) peuvent être négligées/sautées⁵⁵. De plus, **l'édition du génome peut, par inadvertance, être à l'origine**

de duplications, de délétions extensives et de réarrangements complexes de segments d'ADN⁵⁶. De tels réarrangements et délétions peuvent mener à des erreurs de lecture des gènes.

Les erreurs de lecture de l'ADN ont le potentiel de mener à la production de protéines involontairement altérées (ou déformées).

Par exemple, une étude utilisant des cultures de cellules humaines dont le génome avait été édité à l'aide de la technique CRISPR a révélé la présence de protéines déformées en raison d'erreurs de lecture de l'ADN lors du processus d'édition du génome⁵⁷. Une autre étude a rapporté des modifications inattendues dans les protéines synthétisées ou l'ARNm dans environ 50 % des lignées commerciales de cellules humaines éditées par la technique CRISPR⁵⁸.

Les allergènes d'origine alimentaire sont principalement des protéines. Ainsi, les protéines altérées pourraient avoir d'importantes répercussions sur l'innocuité des aliments⁵⁹. L'allergénicité potentielle des protéines retrouvées dans les OGM produits à l'aide des techniques traditionnelles de génie génétique a longtemps été source d'importantes préoccupations. Par exemple, le maïs « Starlink » a été approuvé aux États-Unis en 1998 pour la consommation animale, mais pas humaine en raison de préoccupations concernant l'allergénicité potentielle de la protéine Bt (Cry9C), une substance toxique produite par l'insertion d'un gène étranger et qui confère à ce maïs sa résistance aux insectes⁶⁰. Après avoir découvert, en 2000, qu'ils contaminaient les aliments destinés aux humains, les produits à base de maïs Starlink ont été retirés des étalages à grands frais pour les entreprises alimentaires, et ce maïs a été retiré du marché⁶¹.

Les erreurs de lecture de l'ADN commises lors de l'édition du génome d'une plante ou d'un animal peuvent également avoir des répercussions sur la biodiversité, comme ce fut le cas avec les OGM de première génération. Par exemple, si la composition chimique d'une plante ou d'un animal au génome édité est modifiée en raison d'erreurs de lecture de l'ADN, cet organisme pourrait produire un composé qui est toxique pour la faune qui s'en nourrit. Malgré

Même les modifications précises n'engendrent pas nécessairement des résultats précis.

ces conséquences potentielles, **les erreurs génétiques commises sur des sites ciblés lors du processus d'édition du génome peuvent passer inaperçues, car les analyses détaillées de l'ADN à l'échelle de tout le génome ne sont pas menées de façon routinière, et il n'existe aucun protocole normalisé pour de telles analyses⁶².** Les produits issus des gènes tels que l'ARNm et les protéines sont, eux aussi, rarement analysés.⁶³ Il serait pourtant nécessaire de le faire afin d'assurer l'innocuité des aliments.

INTERFÉRENCES AVEC LES GÈNES DE RÉGULATION

En plus de modifier l'ADN d'un organisme, **les techniques de génie génétique peuvent avoir des conséquences indésirables sur sa capacité à exprimer ou à réprimer d'autres gènes.** Les gènes d'un organisme sont activés (expression) ou inactivés (suppression) à divers endroits et à différents moments alors qu'il croît, se reproduit, ou réagit aux facteurs environnementaux tels que la lumière, la chaleur ou la sécheresse. De plus, les gènes interagissent entre eux pour réprimer ou renforcer leur expression.

L'orchestration des fonctions géniques d'un organisme est assurée par un réseau de régulation complexe. Le fonctionnement exact de ce réseau est encore mal compris, comme l'illustrent les récentes avancées de nos connaissances sur la manière dont l'expression des gènes est régulée⁶⁴. Par exemple, la théorie fondamentale de la biologie moléculaire « Central Dogma » a dominé le champ de la biologie moléculaire pendant plusieurs décennies. Selon cette théorie, chaque gène possède une seule fonction (c.-à-d. qu'il ne produit qu'une seule protéine), mais il est maintenant reconnu que les gènes possèdent en réalité plusieurs fonctions, et qu'ils interagissent entre eux⁶⁵. De plus, l'ADN qui ne sert pas à coder pour des protéines

était considéré auparavant comme de l'ADN « poubelle » dépourvu de toute fonction connue. Toutefois, de récents travaux de recherche scientifique considèrent dorénavant que la majeure partie de cet ADN joue un rôle important dans le contrôle de l'expression des gènes chez les plantes, les animaux⁶⁶, et les humains⁶⁷.

Des études ont déjà rapporté des réponses inattendues de la part du réseau de régulation cellulaire durant l'édition du génome. En effet, lors d'expériences menées avec des cellules humaines, les incisions faites dans l'ADN à l'aide de la technique CRISPR se sont inopinément trouvées à tuer les cellules ou à arrêter leur croissance⁶⁸. **Le manque de connaissances quant à la manière dont le génome est régulé implique qu'il est impossible de prédire la nature et les conséquences de l'ensemble des interactions entre le matériel génétique modifié (de façon volontaire ou involontaire) et les autres gènes (non édités) au sein d'un organisme.** Cela signifie donc que l'édition de l'ADN peut inopinément modifier le fonctionnement du réseau de régulation d'un organisme. Cela pourrait faire en sorte que les gènes (non édités) propres à un organisme ne réagissent pas normalement parce qu'ils sont produits de manière incorrecte, en quantité inappropriée, ou à un moment inopportun. **Tout effet inattendu et imprévisible au sein du génome d'un organisme pourrait altérer les processus biochimiques ou la composition des protéines, ce qui pourrait avoir des conséquences sur l'innocuité des aliments et l'intégrité de l'environnement.**

INSERTION VOLONTAIRE ET INVOLONTAIRE DE SEGMENTS D'ADN

Plusieurs techniques d'édition du génome sont en cours de mise au point (voir l'[Encadré 1 : Techniques d'édition du génome](#)). Bien qu'il soit possible que cela devienne facultatif dans l'avenir, actuellement, **les gènes qui codent pour les composantes du système d'édition sont couramment insérés dans le génome d'une plante afin que l'édition du génome puisse avoir lieu.** La plupart des plantes au génome édité destinées au marché qui sont en cours de mise au point contiennent des gènes codant pour les composantes du système d'édition du

génome qui ont été insérés aléatoirement⁶⁹. Ces gènes ne confèrent aucun nouveau trait à l'hôte, mais codent plutôt pour les composantes du système CRISPR responsables du processus d'édition du génome. Cela s'applique aux plantes développées à l'aide des techniques d'édition du génome de types SDN-1 et SDN-2 (voir l'[Encadré 2 : Classification des différents types d'édition du génome](#)), où aucun transgène n'est inséré.

Dans le cas de la technique CRISPR, une cassette génétique (ensemble de plusieurs gènes) est couramment insérée aléatoirement dans le génome d'une plante, exactement de la même manière que le font les précédentes techniques de génie génétique. Ces gènes codent pour les composantes du système CRISPR. Ce dernier cible un site précis sur le génome de l'hôte afin d'induire une modification génétique. Par la suite, l'ADN inséré qui code pour les composantes du système CRISPR est éliminé à l'aide de méthodes traditionnelles de sélection. De la sorte, l'organisme génétiquement modifié (OGM) n'est plus considéré comme transgénique, car il ne contient plus de gènes étrangers. Le blé au génome édité à haute teneur en fibres de Calyxt a été créé de cette manière⁷⁰. Toutefois, **il arrive parfois que l'ADN inséré codant pour les composantes du système d'édition ne soit pas totalement éliminé, et que des fragments de celui-ci demeurent accidentellement au sein de l'organisme dont le génome a été édité**⁷¹.

Lorsque cette technique est employée, l'insertion de segments d'ADN peut ne pas être effectuée de façon précise. Ainsi, à l'instar des précédentes techniques de génie génétique qui ne permettaient pas de sélectionner avec précision le site d'insertion des transgènes ni le nombre de leurs répliques, **de multiples exemplaires et des fragments additionnels de la cassette d'ADN peuvent involontairement être introduits dans le génome de la plante hôte**⁷². L'insertion de segments d'ADN codant pour les composantes du système d'édition peut également donner lieu à un réarrangement de l'ADN de l'organisme hôte, comme cela s'est souvent produit chez les cultures génétiquement modifiées de première génération.⁷³ À ces anomalies s'ajoutent encore de possibles délétions et réarrangements directement causés par le processus d'édition (voir la sous-section intitulée [Effets involontaires sur la cible](#)).

Chez certaines plantes et certains animaux dont le génome a été édité, l'ADN codant pour les composantes du système CRISPR est introduit sous forme de plasmide dans la cellule de l'organisme, et l'édition du génome survient sans que cet ADN soit intégré au génome de l'organisme. C'est d'ailleurs ce qu'affirme DuPont au sujet de son maïs cireux au génome édité⁷⁴. Néanmoins, **tout ADN ainsi introduit a le potentiel d'être intégré de façon involontaire et aléatoire au sein du génome de l'organisme**⁷⁵.

De tels cas d'intégration involontaire de composantes de systèmes d'édition (incluant des répliques et des fragments additionnels) ont été constatés chez les plantes et les animaux, non seulement avec le système CRISPR, mais également avec les TALEN⁷⁶. Récemment, de l'ADN relié au processus d'édition du génome et des gènes de résistance aux antibiotiques⁷⁷ ont inopinément été découverts chez des vaches dont le génome a été édité par des TALEN pour qu'elles soient sans cornes⁷⁸ (voir l'[Encadré 3 : ADN étranger inopinément retrouvé dans le génome édité de vaches sans cornes](#)).

L'intégration involontaire d'ADN associé au processus d'édition du génome semble être plus courante que précédemment envisagé. Or, l'incapacité à détecter de tels événements d'intégration donne faussement l'impression que ces techniques d'édition du génome sont hautement précises⁷⁹.

L'intégration involontaire d'ADN codant pour les composantes du système CRISPR de même que l'insertion volontaire ou le réarrangement de fragments additionnels d'ADN peuvent engendrer des effets inattendus chez les organismes au génome édité, comme c'est le cas pour les techniques de génie génétique de première génération. Il est donc important que des vérifications soient effectuées afin de déceler la présence de fragments d'ADN non désirés ou d'effets involontaires découlant de l'insertion, volontaire ou involontaire, de segments d'ADN.

ENCADRÉ 3 : ÉTUDE DE CAS

ADN étranger inopinément retrouvé dans le génome édité de vaches sans cornes

« Nous ne pouvons pas savoir si nous ne vérifions pas. »

– Steven M. Solomon, directeur du Center for Veterinary Medicine, US Food and Drug Administration, 2020⁸⁰

« Ce n'était pas quelque chose de prévu, et nous ne l'avons pas vérifié. »

– Tad Sonstegard, président-directeur général, Acceligen, filiale agricole de Recombinetics, 2019⁸¹

L'édification du génome de vaches à l'aide de TALEN (voir l'[Encadré 1 : Techniques d'édition du génome](#)) afin qu'elles soient sans cornes⁸² a été considérée comme une illustration de la puissance et de la facilité de l'édition du génome, de même que comme une preuve que les animaux au génome édité n'ont pas besoin d'être réglementés. Comme certains des principaux chercheurs universitaires impliqués dans le projet l'ont affirmé : « Les effets de l'édition du génome sont en grande partie identiques à ceux des processus naturels qui induisent constamment de la variation dans le génome des animaux destinés à la consommation humaine. Partant de ce point de vue, il est difficile de voir pourquoi le processus d'édition du génome consistant à induire des modifications génétiques bien précises devrait être réglementé⁸³. » Toutefois, **le cas des vaches sans cornes constitue une illustration des erreurs potentiellement commises par le processus d'édition du génome, en plus de souligner la nécessité de mener des évaluations de sécurité indépendantes.**

Dans le but d'éliminer l'écornage manuel, le génome de vaches laitières a été édité afin que celles-ci soient sans cornes. Deux de ces vaches ont été créées par des chercheurs universitaires en collaboration avec l'entreprise étasunienne Recombinetics. Les créateurs de ces vaches ont affirmé n'avoir eu recours à aucun gène étranger⁸⁴, en plus d'ajouter que « [leurs] animaux sont exempts d'effets hors cible⁸⁵ ». Cependant, en 2019, des chercheurs de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ont inopinément retrouvé de l'ADN étranger dans le génome de ces vaches (effets involontaires sur la cible)⁸⁶.

Les chercheurs de la FDA ont trouvé chez ces deux vaches deux gènes de résistance aux antibiotiques, de même que diverses séquences d'ADN bactérien. Ce matériel génétique provenait du vecteur d'ADN (c.-à-d. un plasmide; voir la section intitulée [Qu'est-ce que l'édition du génome?](#)) employé pour introduire la matrice de réparation dans les cellules des vaches. La FDA a également trouvé une copie supplémentaire de la matrice de réparation de l'ADN sur le site visé.

Les vaches au génome édité ont été soumises à des tests afin de déceler l'éventuelle présence d'effets hors cible, mais pas d'effets involontaires sur la cible. Dans leur étude publiée en 2016, les créateurs de ces vaches indiquent que le gène responsable de l'absence de cornes avait été modifié avec succès, et qu'aucune insertion ou délétion involontaires n'avait été causée par le processus de coupure et de réparation de l'ADN⁸⁷. En 2017, le président-directeur du conseil d'administration de Recombinetics a affirmé ceci : « Nous savons exactement où le gène devrait être placé, et nous le plaçons exactement à cet endroit », ajoutant pour conclure que « nous avons toutes les données scientifiques qui prouvent qu'il n'y a aucun effet hors cible ». Il a également dit que ces vaches étaient « 100 % bovines⁸⁸ ». Toutefois, après la découverte de l'ADN étranger, Recombinetics a indiqué ceci : « L'entreprise n'a pas spécifiquement vérifié la présence du plasmide, ce qu'elle aurait dû faire⁸⁹. »

L'ADN étranger trouvé dans ces vaches ne constitue pas nécessairement une menace à la sécurité. Cela a d'ailleurs été souligné par la FDA dans un commentaire en lien

avec cette affaire qui plaidait pour une réglementation gouvernementale⁹⁰, de même que dans un éditorial paru dans le journal *Nature Biotechnology* plaidant cette fois contre l'imposition d'évaluations de sécurité menées par le gouvernement⁹¹. Les auteurs de l'éditorial s'opposent à la réglementation, même s'ils reconnaissent que la présence d'ADN étranger était « inattendue et initialement passée inaperçue », et que **« l'édition de gène n'est pas le procédé précis et rigoureux que vantent ses partisans »** (c'est nous qui soulignons).

Les scientifiques de la FDA ont proposé un certain nombre d'hypothèses afin d'expliquer pourquoi la matrice plasmidique n'avait pas été détectée chez les vaches. De plus, ils ont mentionné que leur découverte « met en lumière un angle mort potentiel dans les méthodes classiques de dépistage appliquées à l'édition du génome », et qu'ils **« [suspectent] que les erreurs d'intégration sont sous-rapportées ou ignorées⁹² »** dans la littérature scientifique (c'est nous qui soulignons).

Dans ce cas, la découverte d'ADN non désiré n'a pas été faite par les créateurs de ces vaches, mais par la FDA, et encore, de manière fortuite. Les chercheurs de la FDA ne scrutaient pas le génome édité de ces vaches dans le cadre d'une procédure réglementaire imposée par le gouvernement, mais plutôt parce qu'ils se servaient de séquences du génome de ces vaches pour tester une nouvelle méthode de bio-informatique⁹³. Cela est important, car d'entrée de jeu, les créateurs affirmaient qu'il n'était pas nécessaire de réglementer les animaux au génome édité afin d'assurer qu'ils ne posent pas de risque à la sécurité. En fait, la publication des principaux articles sur les vaches sans cornes s'est accompagnée d'arguments en faveur et en défaveur d'une réglementation⁹⁴.

Le directeur du Center for Veterinary Medicine de la FDA a écrit que cette découverte faite par la FDA avait mis en lumière le « rôle essentiel [de l'agence] dans l'évaluation des risques associés aux modifications intentionnelles du génome⁹⁵ ». Cette conclusion a cependant été contestée dans un éditorial paru en 2020 dans *Nature Biotechnology* qui affirme que **la proposition de la FDA de réglementer tous les animaux génétiquement modifiés « cautionne une posture prudente par rapport**

aux animaux au génome édité », et qu'en soi, cela « ne fait aucun sens sur le plan économique⁹⁶ ».

Lorsqu'il a été découvert que ces vaches recélaient de l'ADN étranger, l'entreprise Recombinetics a souligné que celles-ci n'étaient que des animaux destinés à la recherche⁹⁷ (« il est intéressant de tester des systèmes de régulation avec nos animaux au génome édité⁹⁸ »), et qu'il n'y avait « jamais eu de visées commerciales pour ces animaux ou leur descendance⁹⁹ ». Toutefois, en 2017, des cadres ont indiqué que des « contrats de plusieurs millions de dollars [étaient] en voie d'être négociés¹⁰⁰ ». En 2019, les vaches laitières au génome édité ont été intégrées à un programme de reproduction au Brésil, mais ce dernier a dû être annulé. En effet, ces vaches n'étaient plus admissibles à l'exclusion réglementaire s'appliquant aux animaux non transgéniques au Brésil, car elles contiennent de l'ADN étranger¹⁰¹.

« Notre analyse a démontré que l'édition du génome chez les animaux peut avoir des conséquences non désirées, et dans le cas présent, de l'ADN étranger a été intégré au génome des animaux. Bien que la présence d'une modification involontaire ne veuille pas nécessairement dire que la modification génomique est dangereuse pour les animaux ou les consommateurs, cela montre que les scientifiques et les responsables de la réglementation doivent être conscients de l'éventualité que de telles modifications involontaires puissent survenir. »

– Steven M. Solomon, directeur du Center for Veterinary Medicine, US Food and Drug Administration, février 2020¹⁰²

Effets inattendus et imprévisibles chez les organismes dont le génome a été édité

Comme pour tous les organismes génétiquement modifiés, les erreurs génétiques commises par l'édition du génome (ex. : effets hors cible ou effets involontaires sur la cible) peuvent engendrer des effets inattendus chez l'organisme. Or, de tels effets inattendus sont imprévisibles parce qu'ils sont causés par des erreurs génétiques, et notre compréhension imparfaite du fonctionnement des gènes fait en sorte que ces effets ne peuvent être prédits avec fiabilité. Ces effets peuvent se traduire par des modifications de la composition chimique, des processus biochimiques ou de la composition des protéines. De tels effets peuvent avoir des répercussions sur l'innocuité des aliments ou l'intégrité de l'environnement s'ils augmentent la toxicité (en raison de modifications de la composition chimique) ou l'allergénicité (en raison de changements dans la composition des protéines) d'un organisme. Fait important, des protéines inopinément déformées (c.-à-d. à la composition modifiée) par l'édition du génome ont déjà été détectées (voir la sous-section intitulée [Effets involontaires sur la cible](#)).

Les modifications volontairement apportées au matériel génétique par certains types de techniques d'édition du génome (SDN-1, SDN-2 et MDO) sont parfois qualifiées de « mutations¹⁰³ », car seuls de très courts segments d'ADN (par ex., une ou quelques paires de bases) sont modifiés, et aucun nouveau gène (ou gène étranger) n'est intentionnellement introduit dans l'organisme hôte. Bien que les mutations constituent un phénomène naturel et

Comme pour tous les organismes génétiquement modifiés, les erreurs génétiques commises par l'édition du génome peuvent engendrer des effets inattendus.

une importante source de variabilité génétique chez les plantes et les animaux, ces dernières se produisent de manière très différente des modifications directes au matériel génétique induites par l'édition du génome. Il est toutefois important de noter qu'**un organisme ayant subi une légère modification de son ADN par édition de son génome n'est pas nécessairement « sans danger »**. Afin d'assurer l'innocuité des aliments et l'intégrité de l'environnement, les modifications (volontaires ou involontaires) apportées à l'ADN ou aux autres composants génétiques (ex., ARNm) doivent être minutieusement examinées.

Plusieurs gènes sont multifonctionnels, notamment chez les animaux¹⁰⁴. Cela signifie qu'un gène rendu inopérant, même en raison du changement d'une seule base, pourrait également avoir une autre fonction distincte et essentielle ailleurs dans l'organisme. Par exemple, dans le cas des porcs résistants au syndrome reproducteur et respiratoire porcin (SRRP), le gène qui a été neutralisé (CD163) est

également connu pour son rôle important dans la défense contre d'autres infections et la régulation de la composition sanguine¹⁰⁵. En conséquence, **le fait de désactiver intentionnellement un seul gène (une procédure souvent appelée « ajustement génétique¹⁰⁶ ») pourrait avoir de lourdes conséquences sur d'autres traits de l'animal ou de la plante.**

Les erreurs génétiques commises lors de l'édition du génome peuvent se traduire par des effets inattendus chez l'OGM créé, peu importe si des gènes codant pour un nouveau trait ont été introduits ou non. Par exemple, il a été découvert que les porcs dont le génome a été édité pour les rendre super musclés possédaient une vertèbre de plus que les porcs non modifiés, même si aucun gène n'a été inséré¹⁰⁷. Bien qu'il soit normal que le nombre de vertèbres varie chez le porc, le mécanisme responsable de l'apparition de cette vertèbre supplémentaire demeure inconnu, mais dans le cas présent, il serait apparemment associé au gène neutralisé dans le but de rendre les porcs super musclés¹⁰⁸.

Bien que de nombreuses publications constituent des « démonstrations de faisabilité » quant à ce que l'édition du génome peut accomplir, il n'existe aucune étude examinant leurs conséquences environnementales potentielles. La littérature scientifique comporte d'importantes lacunes en ce qui concerne la manière dont les nouveaux traits pourraient avoir des répercussions sur l'environnement, notamment si ceux-ci y introduisent de nouveaux composés chimiques. Par exemple, des plantes modifiées, par la première génération, afin de produire des acides gras oméga-3 a eu des effets toxiques inattendus chez la chenille d'une espèce de papillon, en plus de causer une déformation des ailes chez l'adulte, ce qui a suscité de l'inquiétude quant aux effets potentiellement nocifs de ces plantes sur la chaîne alimentaire¹⁰⁹. L'ensemble des effets des OGM sur l'environnement ne peut pas être prédit. Les systèmes biologiques, écologiques et sociaux sont interreliés et interdépendants.

Forçage génétique

Les techniques d'édition du génome, particulièrement celles faisant appel aux systèmes CRISPR (type SDN-3), ont ouvert la voie au « forçage génétique ». Le forçage génétique est un procédé par lequel quelques individus sont modifiés génétiquement pour introduire intentionnellement de nouveaux gènes au sein d'une population entière d'individus de même espèce¹¹⁰. Le mécanisme du forçage génétique fait en sorte que les nouveaux gènes sont transférés à toute la progéniture (contrairement à seulement la moitié de celle-ci dans le cas du processus normal d'hérédité)¹¹¹.

Le forçage génétique vise donc à modifier la constitution génétique d'une population sauvage entière, ou encore à éradiquer une population ou une espèce.

Le forçage génétique a été envisagé pour contrôler les organismes nuisibles et les maladies en agriculture¹¹². Les travaux de recherche les plus avancés en la matière concernent les insectes et, plus spécifiquement, les systèmes de forçage génétique susceptibles de modifier des gènes de moustiques afin qu'ils ne puissent plus se reproduire de manière efficace dans le but de réduire la taille de certaines de leurs populations¹¹³. Le groupe de recherche Target Malaria, qui est entre autres financé par la Fondation Bill et Melinda Gates¹¹⁴, compte utiliser le forçage génétique chez le moustique *Anopheles gambiae*, un vecteur de paludisme, afin de réduire sa population.

En agriculture, différentes applications sont à l'étude pour modifier les gènes d'organismes nuisibles, dont une espèce de mouche à fruits (la drosophile à ailes tachetées¹¹⁵) et Amarante de

Palmer¹¹⁶, afin qu'ils ne soient plus en mesure de se reproduire efficacement et, ultimement, qu'ils atteignent l'extinction. Des chercheurs tentent également de mettre au point un mécanisme de forçage génétique chez les mammifères¹¹⁷, et ont dévoilé les grandes lignes d'un système hypothétique qui vise à forcer la transmission d'un trait désiré au sein d'un troupeau ou d'une population d'animaux de ferme¹¹⁸.

Contrairement aux OGM qui, jusqu'à présent, ont été créés pour un usage limité aux productions agricoles, les organismes issus du forçage génétique sont conçus pour être délibérément relâchés dans la nature. Le relâchement d'organismes issus du forçage génétique peut ainsi être perçu comme une forme de génie écosystémique¹¹⁹. **Une fois relâchés dans l'environnement, les organismes issus du forçage génétique ne peuvent en être retirés, et il y a de fortes chances que les modifications qu'ils apportent à la composition génétique populationnelle soient irréversibles.** La constatation de cet enjeu a donné lieu à l'élaboration de différents moyens théoriques de contrôler ou de renverser le forçage génétique. Toutefois, ces derniers n'existent actuellement que sous la forme de modèles mathématiques, en plus de comporter leur propre lot de risques complexes¹²⁰.

Des scientifiques et d'autres acteurs font déjà valoir que les conséquences négatives du forçage génétique risquent d'être graves si des effets inattendus découlant du processus d'édition du génome survenaient¹²¹ (par ex., des effets hors cible¹²²) ou si d'autres conséquences involontaires (sur les écosystèmes, par ex.) se

produisaient¹²³. Leur principale préoccupation réside dans la possibilité que la modification sur le plan génétique ou l'élimination d'une espèce d'organisme dans la nature perturbe les écosystèmes de manière imprévisible.

En 2018, les gouvernements des pays signataires de la Convention sur la diversité biologique (CDB) des Nations unies ont convenu d'appliquer une approche de précautionⁱ en réglementant le forçage génétique, ce qui implique notamment de mener des évaluations du risque et de mettre en place des mesures permettant de prévenir les effets négatifs potentiels¹²⁴. Ces gouvernements se sont également entendus sur la nécessité de demander ou d'obtenir l'approbation des peuples autochtones et des communautés locales potentiellement affectés avant d'envisager tout relâchement d'organismes issus du forçage génétique. La CDB se penche également sur les expériences, les enjeux et les besoins liés à l'évaluation du risque associé au forçage génétique¹²⁵. Il faut toutefois comprendre que les risques associés au forçage génétique ne peuvent pas être établis avant que ceux-ci se soient manifestés, ce qui implique en ultime instance que l'application de l'approche de précaution se traduirait concrètement par le renoncement total au forçage génétique.

Il est largement reconnu que la recherche sur les systèmes de forçage génétique nécessite une certaine forme d'encadrement réglementaire international¹²⁶. **Toutefois, certains scientifiques et certaines organisations de la société civile affirment qu'il est tout simplement impossible de réglementer le forçage génétique, et demandent conséquemment la mise en place d'un moratoire mondial sur la recherche sur le forçage génétique**¹²⁷.

Il faut toutefois comprendre que les risques associés au forçage génétique ne peuvent pas être établis avant que ceux-ci se soient manifestés, ce qui implique en ultime instance que l'application de l'approche de précaution se traduirait concrètement par le renoncement total au forçage génétique

i L'approche de précaution accorde la priorité à la protection de la santé humaine et de l'environnement lorsqu'il y a présence d'incertitude scientifique ou que des lacunes subsistent dans nos connaissances. Cette approche est fondée sur le principe de précaution, tel qu'il a été défini en 1992 dans la Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement, et selon lequel « en cas de risques de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement ».

Réglementation

« L'avènement de l'édition du génome offre une occasion de repenser notre approche réglementaire en ce qui a trait aux produits de la biotechnologie. »

–Young et coll., 2020¹²⁸

Un débat international fait actuellement rage sur la manière dont les plantes et les animaux au génome édité qui sont destinés à l'agriculture devraient être réglementés, si toutefois ils le sont un jour¹²⁹. L'émergence des techniques d'édition du génome s'est accompagnée de nouveaux arguments en faveur de la déréglementation¹³⁰. Cependant, comme le souligne le présent rapport, l'utilisation de nouvelles techniques d'édition du génome posera des difficultés aux autorités de réglementation en raison de la complexité croissante des nouveaux traits et des nouveaux procédés, et de l'incertitude qu'ils laissent continuellement planer.

Il existe à travers le monde des divergences quant à la manière de réglementer l'édition du génome. Si certains pays tiennent compte de certains types de techniques d'édition du génome dans leurs règlements qui s'appliquent déjà aux OGM, d'autres ne le font pas (voir l'[Encadré 2 : Classification des différents types de techniques d'édition du génome](#)). D'autres pays modifient leurs règlements et leurs définitions s'appliquant au génie génétique afin qu'ils s'appliquent aux nouvelles techniques. Alors que certaines collectivités publiques réglementent les OGM en fonction des procédés employés pour les créer (l'Union européenne, par ex.), d'autres réglementent plutôt les « nouveaux » produits finaux selon une approche au cas par cas (le Canada, par ex.).

Toutes les autorités de réglementation de la planète considèrent les plantes transgéniques au génome édité (type SDN-3) comme s'il s'agissait

d'OGM¹³¹. Néanmoins, certains pays (l'Argentine, le Brésil, l'Australie, le Japon et les États-Unis) ont décidé de ne pas réglementer les organismes non transgéniques au génome édité de la même manière que le sont les produits issus des précédentes techniques de génie génétique :

- **L'Argentine** (2015) a résolu de ne pas réglementer les produits qui sont exempts de matériel transgénique (pas de « nouvelles combinaisons de matériel génétique »), sauf si leurs caractéristiques laissent envisager la possibilité d'un risque sérieux¹³².
- Le **Brésil** (2018) considère que les organismes non transgéniques au génome édité ne sont pas des OGM¹³³.
- **L'Australie** (2019) a amendé ses règlements de manière à en exclure les techniques qui ne recourent pas à une matrice de réparation de l'ADN (SDN-1), ou qui n'introduisent pas de matériel génétique étranger dans le génome de l'hôte¹³⁴.
- Le **Japon** (2019) va également s'abstenir de réglementer les aliments dont le génome a été édité ou d'exiger leur étiquetage, à moins que ceux-ci contiennent des transgènes¹³⁵.
- Aux **États-Unis**, la majeure partie des cultures au génome édité échappaient déjà au cadre réglementaire environnemental antérieur, alors que ce dernier ne s'appliquait qu'aux plantes génétiquement modifiées présentant un risque phytosanitaire¹³⁶ ». En outre, de nouveaux règlements publiés en juin 2020 excluent également de manière explicite les plantes créées par l'entremise d'une gamme

de techniques d'édition du génome, y compris celles qui n'exigent le recours à aucune matrice de réparation, celles qui n'induisent qu'une seule modification modeste (la substitution d'une seule paire de bases), et celles qui introduisent un gène connu comme faisant déjà partie du bagage génétique de ces plantes¹³⁷. Enfin, ces mêmes cultures ne sont pas nécessairement soumises à une évaluation de leur innocuité alimentaire, car, techniquement, le choix de mener une « consultation sur l'innocuité des aliments préalable à leur mise en marché » demeure volontaire¹³⁸.

L'Union européenne et le Canada se fondent sur des règlements existants plutôt que d'en créer de nouveaux pour les nouvelles techniques :

- La Cour de justice des **Communautés européennes** (2018) a statué que tous les organismes au génome édité, incluant ceux obtenus par l'entremise des MDO, des SDN-1 et des SDN-2, correspondent à la définition d'OGM sur laquelle se basent les règlements actuellement en vigueur en Union européenne¹³⁹.
- Au **Canada**, la réglementation actuellement en vigueur stipule que tous les organismes comportant de « nouveaux traits » doivent être réglementés, peu importe les techniques employées pour les créer¹⁴⁰. Cela signifie que la majorité, voire la totalité des organismes dont le génome a été édité seront soumis à une évaluation de leur sécurité par le gouvernement.

Plusieurs pays exemptent également certains produits de l'édition du génome des exigences en vigueur en matière d'étiquetage des OGM. Aux États-Unis, la nouvelle mouture du *National Bioengineered Food Disclosure Standard*, qui entrera pleinement en vigueur en 2022, rendra obligatoire l'étiquetage des aliments issus du « génie biologique », en excluant toutefois ceux qui ne contiennent pas de matériel génétique détectable et « pour lesquels la modification n'aurait pas pu être obtenue par des techniques traditionnelles de sélection ou ne se trouve pas dans la nature¹⁴¹ ». Le Canada n'exige l'étiquetage pour aucun aliment au génome édité. Pourtant, en plus de conférer une certaine transparence au marché, l'étiquetage et la

traçabilité pourraient permettre un suivi de leur innocuité à la suite de leur commercialisation, et contribuer à assurer l'efficacité des rappels d'aliments si ceux-ci se révèlent nécessaires¹⁴².

Comme nous l'avons mentionné dans les précédentes sections, toutes les techniques d'édition du génome peuvent commettre des erreurs génétiques susceptibles d'engendrer des effets inattendus et imprévisibles chez les organismes ainsi créés. Or, de tels effets peuvent passer inaperçus s'ils ne font pas l'objet d'un dépistage adéquat. **Ainsi, puisque les CRISPR et les autres techniques d'édition du génome peuvent mener à des conséquences involontaires, elles doivent être soumises à une réglementation rigoureuse.**

L'une des principales préoccupations sur le plan de l'innocuité des aliments réside dans la modification involontaire de la composition des protéines par le processus d'édition du génome. En effet, puisque la plupart des allergènes sont des protéines, une modification accidentelle de leur composition de ces dernières pourrait faire en sorte que les plantes ou les animaux au génome édité déclenchent des allergies chez l'humain¹⁴³. Or, fait important, il a déjà été établi que la modification des protéines constituait une conséquence indésirable de l'édition du génome¹⁴⁴. En conséquence, la composition en protéines des aliments dont le génome a été édité doit être examinée attentivement. L'examen des OGM doit permettre de détecter **tous les dangers potentiels, même si d'emblée, ceux-ci semblent hypothétiques.**

Une telle surveillance demeure nécessaire afin d'éviter des effets potentiellement néfastes qui pourraient passer inaperçus. Par exemple, il est important que la réglementation impose un examen exhaustif des effets hors cible, et qu'en cas de découverte de tels effets, ceux-ci soient soumis à une évaluation complète afin de déterminer s'ils ont modifié la composition chimique ou le processus de production des protéines. Toutefois, comme cela a été mentionné, il n'existe à l'heure actuelle aucun protocole normalisé pour vérifier la présence d'effets hors cible. Le cas des vaches sans cornes au génome édité, où leurs créateurs avaient affirmé être certains que celles-ci ne présentaient aucun effet involontaire, illustre la nécessité de confier la surveillance à un tiers parti¹⁴⁵ (voir

[l'Encadré 3 : ADN étranger inopinément retrouvé dans le génome édité de vaches sans cornes](#)).

Différents arguments visant à exempter certains ou tous les produits de l'édition du génome des évaluations de sécurité gouvernementales sont avancés. Un éditorial paru en 2020 dans le journal scientifique *Nature Biotechnology* affirme qu'aux États-Unis, « la surveillance obligatoire pourrait être graduellement éliminée » pour les animaux au génome édité, et être remplacée par un système par lequel la FDA des États-Unis « exerce un pouvoir discrétionnaire afin de déterminer quels animaux au génome édité devraient être réglementés sur la base des risques que posent les traits introduits¹⁴⁶ ». L'industrie de la biotechnologie au Canada avance un argument semblable. CropLife Canada, un groupe de lobbying, recommande la mise en place d'un système réglementaire appliquant une approche graduelle au sein de laquelle les risques potentiels associés aux produits de l'édition du génome sont prédéterminés en fonction de la « complexité et du caractère familier », ce qui permettrait d'exempter certains produits d'une évaluation scientifique complète¹⁴⁷.

Cependant, plusieurs scientifiques et organisations de la société civile critiquent déjà depuis longtemps les cadres réglementaires s'appliquant aux OGM dans différents pays, notamment en ce qui concerne leur manque d'indépendance et de transparence¹⁴⁸. Par exemple, les gouvernements continuent de s'appuyer en grande partie sur les informations et les données générées et fournies par les mêmes entreprises ou établissements de recherche qui demandent que leurs produits soient approuvés. Au Canada, par exemple, toutes les informations soumises dans le cadre d'une évaluation de la sécurité sont considérées comme des renseignements commerciaux confidentiels qui, par conséquent, ne peuvent pas être consultés aux fins d'une évaluation scientifique indépendante¹⁴⁹. Cela implique également qu'une grande partie des fondements scientifiques qui étayent les décisions réglementaires ne font l'objet d'aucun examen par les pairs. Cela est pourtant très important puisque l'examen par les pairs et la corroboration indépendante des données sont des caractéristiques intrinsèques de la méthode scientifique¹⁵⁰.

Le présent rapport a pour principal objectif de décrire les fondements scientifiques de l'édition du génome, de même que les risques qui y sont associés et qui peuvent avoir des répercussions négatives sur l'innocuité des aliments et l'intégrité de l'environnement. Il ne faut toutefois pas perdre de vue que la manière de réglementer les OGM se répercute également sur nos économies et nos sociétés, et les limites d'une réglementation exclusivement « fondée sur la science » pour encadrer l'édition du génome sont de plus en plus évoquées¹⁵¹. Notamment, le recours à l'édition du génome pour modifier le génome humain a donné lieu à plusieurs appels à la mise en place de mécanismes permettant de débattre d'enjeux éthiques¹⁵². Il est par exemple proposé de mettre sur pied un réseau interdisciplinaire qui agirait à titre d'observatoire mondial, ce qui constituerait « une étape cruciale pour déterminer de quelle manière le potentiel de la science peut être mieux guidée par les valeurs et les priorités de la société¹⁵³ ».

Ne pas tenir compte des considérations non scientifiques, telles que les possibles répercussions économiques et sociales, restreint la portée de l'évaluation scientifique en soi. Par exemple, en l'absence de consultations menées auprès des agriculteurs, les processus de réglementation risquent de sous-estimer les conséquences environnementales et agronomiques potentielles à long terme des produits évalués¹⁵⁴. Le Groupe d'experts de la Société royale du Canada sur l'avenir de la biotechnologie alimentaire a affirmé que les questions concernant la santé et l'environnement, « bien [qu'étant] de nature scientifique pour l'essentiel, ne peuvent souvent pas être abordées comme il faut indépendamment de questions et d'hypothèses plus générales reliées à des considérations éthiques, politiques et sociales¹⁵⁵ ». Cela est en partie dû au fait que la détermination de l'étendue du risque et du degré de risque considéré comme acceptable se fonde sur des jugements de valeur.

Une évaluation strictement scientifique pourrait faire en sorte que les organismes de réglementation examinent, en vue de leur approbation, des produits qui n'ont qu'une faible, voire aucune valeur sociale. Au Canada, par exemple, des associations d'agriculteurs

ont exigé qu'une évaluation des risques économiques liés à tous les OGM soit menée avant leur mise en marché, et que ce processus fasse appel à des consultations auprès d'agriculteurs¹⁵⁶. En l'absence de tels processus participatifs, et alors que d'importantes fusions d'entreprises surviennent au sein des marchés mondiaux des semences et des produits agrochimiques¹⁵⁷, les entreprises mettent au point et commercialisent des produits qui non seulement n'ont qu'une utilité marginale, mais posent également de sérieux risques pour les systèmes agricoles et l'environnement¹⁵⁸.

Conclusion

Les techniques d'édition du génome permettent la commercialisation de nouvelles plantes et de nouveaux animaux génétiquement modifiés destinés à l'alimentation, et ce, malgré le fait que l'orchestration des fonctions géniques d'un organisme est assurée par un réseau de régulation encore mal compris.

De plus en plus de preuves démontrent que les techniques d'édition du génome actuellement à l'étude ne sont pas aussi précises que ce qui était originalement affirmé. Le fait de décrire ces nouvelles techniques de génie génétique comme étant capables de « corriger » le génome laisse envisager un niveau de précision qui, en réalité, n'a toujours pas été atteint, et ne le sera probablement jamais.

Il est avéré que les techniques d'édition du génome commettent des erreurs génétiques. Ces dernières incluent des effets hors cible, des effets involontaires sur la cible, des interférences avec les gènes de régulation, et des effets découlant de l'insertion, volontaire ou non, d'ADN. De telles erreurs génétiques peuvent engendrer des effets inattendus et imprévisibles chez les OGM créés. Certains effets inattendus, comme la modification de la composition des protéines, peuvent compromettre l'innocuité des aliments fabriqués à partir de plantes et d'animaux dont le génome a été édité et l'intégrité de l'environnement. Tout bien considéré, il est impossible de présumer que les techniques d'édition du génome sont précises, ou que leurs produits sont sans danger pour l'alimentation et l'environnement. Il est donc nécessaire de mettre en place un robuste cadre réglementaire de même qu'un rigoureux mécanisme d'évaluation du risque afin d'assurer l'innocuité des aliments et l'intégrité de l'environnement.

Ouvrant la porte à de puissantes applications et comportant de profondes implications, l'édition du génome doit être encadrée par une réglementation fondée sur la précaution, et assujettie à des mécanismes permettant de déterminer sa réelle valeur pour la société.

L'édition du génome pourrait faciliter la mise en marché de nombreux nouveaux OGM, ce qui accroît la nécessité de tenir compte des considérations sociales et économiques. De plus, l'édition du génome rend possible le forçage génétique, une technique dotée d'un puissant potentiel, et qui comporte de lourds risques pour l'environnement et la société. Considérant la complexité des écosystèmes au sein desquels les organismes créés par forçage génétique seraient introduits, il est impossible d'évaluer de manière exhaustive les risques qu'ils comportent avant d'être relâchés. Une fois relâchés dans l'environnement, les organismes issus du forçage génétique ne peuvent en être retirés, ce qui peut avoir des conséquences imprévisibles et irréversibles.

Ouvrant la porte à de puissantes applications et comportant de profondes implications, l'édition du génome doit être encadrée par une réglementation fondée sur la précaution, et assujettie à des mécanismes permettant de déterminer sa réelle valeur pour la société.

Lectures complémentaires

Un résumé des recherches sur l'omission inattendue d'exons, qui constitue l'une des conséquences de la technique d'édition du génome CRISPR : Sharpe, J. J. et Cooper, T. A. 2017 « Unexpected consequences: exon skipping caused by CRISPR-generated mutations ». [Genome Biology, 18 : 109.](#)

Une revue des effets hors cible et des effets involontaires sur cible chez les plantes et des méthodes permettant de les détecter : Modrzejewski, D., Hartung, F., Sprink, T., Krause, D., Kohl, C. et Wilhelm R. 2019. « What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map ». [Environmental Evidence, 8 : 27.](#)

Un commentaire de l'US Food and Drug Administration (FDA) quant à la nécessité de réglementer les animaux dont le génome a été édité : Solomon, S. M. 2020. « Genome editing in animals: why FDA regulation matters ». *Nature Biotechnology*, 38 : 142-142.

Un cadre proposé par l'Union européenne pour évaluer les risques des cultures au génome édité, incluant une description d'effets inattendus : Eckerstorfer, M. F., Heissenberger, A., Reichenbecher, W., Steinbrecher, R. A. et Waßmann, F. 2019. « An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs) ». [Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 7 : 31.](#)

Un aperçu détaillé de la technique du forçage génétique et des problèmes associés : Réseau européen de scientifiques pour la responsabilité sociale et environnementale (ENSSER) et Fédération des scientifiques allemands (VDW). 2019. [Gene drives: a report on their science, applications, social aspects, ethics and regulation.](#)

Conséquences environnementales et sociales potentielles des techniques de lutte contre les nuisibles faisant appel au forçage génétique en agriculture : Courtier-Orgogozo, V., Morizot, B. et Boëte, C. 2017. « Agricultural pest control with CRISPR based gene drive: time for public debate ». [EMBO Reports, 18 : 878-880.](#)

Implication de la société et réflexion sur les valeurs sociétales dans le cadre de la réglementation des organismes au génome édité : Hartley, S., Gillund, F., van Hove, L. et Wickson, F. 2016. « Essential features of responsible governance of agricultural biotechnology ». [PLoS Biology, 14 : e1002453.](#)

Liste des références

- 1 Doudna, J. & Sternberg, S. (2017) A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution. Houghton Mifflin Harcourt. Boston, New York. pp. 243-244.
- 2 Doudna, J. (2018) The Science and Ethics of Genome Editing, Presentation to Convergence Science Network, February 13. Retrieved from https://www.youtube.com/watch?v=gC_x2XKJjQo.
- 3 Doudna, J. & Sternberg S. (2017) A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution. Houghton Mifflin Harcourt. Boston, New York.
- 4 Doudna, J. (2018) CRISPR Biology and Biotechnology: The Future of Genome Editing. Lecture at the Science History Institute, Ulliyot Public Affairs Lecture, November 16. Retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=m00xFBQox-Q>
- 5 E.g. Sauer, N.J., Mozoruk, J., Miller, R.B., Warburg, Z.J., Walker, K.A., Beetham, P.R., Schopke, C.R. & Gocal, G.F. (2016) Oligonucleotide-directed mutagenesis for precision gene editing. *Plant Biotechnology Journal* 14: 496-502; Voytas, D.F. & Gao C (2014) Precision genome engineering and agriculture: opportunities and regulatory challenges. *PLoS Biology* 12: e1001877; Hartung, F. & Schiemann, J. (2014) Precise plant breeding using new genome editing techniques: opportunities, safety and regulation in the EU. *Plant Journal* 78: 742-752.
- 6 Bratlie, S., Halvorsen, K., Myskja, et al. (2019) A novel governance framework for GMO. *EMBO Reports* 20: e47812.; Custers, R. (2017) The regulatory status of gene-edited agricultural products in the EU and beyond. *Emerging Topics in Life Sciences* 1 : 221–229. Conko, G., Kershen, D.L., Miller H. & Parrott, W.A. (2016) A risk-based approach to the regulation of genetically engineered organisms. *Nature Biotechnology* 34: 493-503.
- 7 Canadian Biotechnology Action Network (2015) Where in the world are GM foods and crops? Retrieved from www.gmo inquiry.ca/where
- 8 Ainsworth, C. (2015) A new breed of edits. *Nature (outlook)* 528: S15-S16.
- 9 Malnoy, M., Viola, R., Jung, M.H. Koo, O. J., Kim, S., Kim, J. S., Velasco, R., & Nagamangala Kanchiswamy, C. (2016) DNA-free genetically edited grapevine and apple protoplast using CRISPR/Cas9 ribonucleoproteins. *Frontiers in Plant Science* 7: 1904.
- 10 Norris, A.L., Lee, S.S., Greenlees, K.J., Tadesse, D.A., Miller, M.F. & Lombardi, H.A. (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38:163-164.
- 11 Jung, C., Capistrano-Gossmann, G., Braatz, J., Sashidhar, N. & Melzer, S. (2017) Recent developments in genome editing and applications in plant breeding. *Plant Breeding* 137: 1-9; Sander, J.D. & Joung, J.K. (2014) CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nature Biotechnology* 32: 347–355.
- 12 International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (2018) Global status of commercialized biotech/GM crops: 2018. Retrieved from <http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/54/default.asp>
- 13 Shou, H., Frame, B.R., Whitham, S.A. & Wang, K. (2004) Assessment of transgenic maize events produced by particle bombardment or *Agrobacterium*-mediated transformation. *Molecular Breeding* 13: 201–208.
- 14 Conventional breeding is termed ‘traditional breeding’ by USDA. USDA (n.d.) Agricultural Biotechnology Glossary. Retrieved from <https://www.usda.gov/topics/biotechnology/biotechnology-glossary>
- 15 Gelinsky, E. & Hilbeck, A. (2018) European Court of Justice ruling regarding new genetic engineering methods scientifically justified: a commentary on the biased reporting about the recent ruling. *Environmental Sciences Europe* 30: 52; O’Keefe, M., Perrault, S., Halpern, J., Ikemoto, L., Yarborough, M. & UC North Bioethics Collaboratory for Life & Health Sciences (2015) “Editing” genes: a case study about how language matters in bioethics. *The American Journal of Bioethics* 15: 3-10.
- 16 Cong, L., Ran, F.A., Cox, D. et al. (2013) Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science* 339: 819-823.
- 17 Abudayyeh, O.O., Gootenberg, J.S., Essletzbichler, P. et al. (2017) RNA targeting with CRISPR-Cas13. *Nature* 550: 280-284; Tang, X., Lowder, L.G., Zhang, T. et al. (2017) A CRISPR-Cpf1 system for efficient genome editing and transcriptional repression in plants. *Nature plants* 3: 17103; Kim, H., Kim, S.T., Ryu, J., Kang, B.C., Kim, J.S. & Kim, S.G. (2017) CRISPR/Cpf1-mediated DNA-free plant genome editing. *Nature Communications* 8: 14406; Zetsche, B., Heidenreich, M., Mohanraju, P. et al. (2017) Multiplex gene editing by CRISPR-Cpf1 using a single crRNA array. *Nature Biotechnology* 35: 31–34; Gao, C. (2018) The future of CRISPR technologies in agriculture. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 19: 275–276.
- 18 McDonald, J.I., Celik, H., Rois, L.E., Fishberger, G., Fowler, T., Rees, R., Kramer, A., Martens, A., Edwards, J.R. & Challen, G.A. (2016) Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation. *Biology Open* 5: 866-874; Huang, Y.H., Su, J., Lei, Y., Brunetti, L., Gundry, M.C., Zhang, X., Jeong, M., Li, W. & Goodell, M.A. (2017) DNA epigenome editing using CRISPR-Cas SunTag-directed DNMT3A. *Genome Biology* 18: 176; Larson, M.H., Gilbert, L.A., Wang, X., Lim, W.A., Weissman, J.S. & Qi, L.S. (2013) CRISPR interference (CRISPRi) for sequence-specific control of gene expression. *Nature Protocols* 8: 2180-2196.

- 19 Anzalone, A.V., Randolph, P.B., Davis, J.R. et al. (2019) Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* 576: 149-157; Mishra, R., Joshi, R.K. & Zhao, K. (2019) Base editing in crops: current advances, limitations and future implications. *Plant Biotechnology Journal* 18: 20-31; Qin, L., Li, J., Wang, Q. et al. (2020) High-efficient and precise base editing of C•G to T•A in the allotetraploid cotton (*Gossypium hirsutum*) genome using a modified CRISPR/Cas9 system. *Plant Biotechnology Journal* 18: 45-56; Gaudelli, N.M., Komor, A.C., Rees, H.A., Packer, M.S., Badran, A.H., Bryson, D.I. & Liu, D.R. (2017) Programmable base editing of A-T to G-C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 551: 464-471.
- 20 Sauer, N.J., Narváez-Vásquez, J., Mozoruk, J. et al. (2016) Oligonucleotide-mediated genome editing provides precision and function to engineered nucleases and antibiotics in plants. *Plant Physiology* 170: 1917-1928.
- 21 Jung, C., Capistrano-Gossmann, G., Braatz, J., Sashidhar, N. & Melzer, S. (2017) Recent developments in genome editing and applications in plant breeding. *Plant Breeding* 137: 1-9; Sander, J.D. & Joung, J.K. (2014) CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nature Biotechnology* 32: 347-355.
- 22 Eriksson, S., Jonas, E., Rydhmer, L., & Röcklinsberg, H. (2018) Invited review: breeding and ethical perspectives on genetically modified and genome edited cattle. *Journal of Dairy Science* 101: 1-17; West, J., & Gill, W.W. (2016) Genome editing in large animals. *Journal of Equine Veterinary Science* 41: 1-6.
- 23 Modrzejewski, D., Hartung, F., Sprink, T., Krause, D., Kohl, C. & Wilhelm, R. (2019) What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map. *Environmental Evidence* 8: 27; Hahn, F. & Nekrasov, V. (2019) CRISPR/Cas precision: do we need to worry about off-targeting in plants? *Plant Cell Reports* 38: 437-441.
- 24 West, J. & Gill, W.W. (2016) Genome editing in large animals. *Journal of Equine Veterinary Science* 41: 1-6.
- 25 Cyranoski, D. (2015) Super-muscly pigs created by small genetic tweak. *Nature (news)* 523: 13-14.
- 26 Young, A.E., Mansour, T.A., McNabb, B.R. Owen, J.R., Trott, J.F., Brown, C.T. & Van Eenennaam, A.L. (2019) Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull. *Nature Biotechnology* 38, 225-232. Carlson, D.F., Lancto, C.A., Zang, B., Kim, E-S., Walton, M. Oldeschulte, D., Seabury, C., Sonstegard, T.S. & Fahrenkrug, S.C. (2016) Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34: 479-481.
- 27 Jung, C., Capistrano-Gossmann, G., Braatz, J., Sashidhar, N. & Melzer, S. (2017) Recent developments in genome editing and applications in plant breeding. *Plant Breeding* 137: 1-9.
- 28 Jung, C., Capistrano-Gossmann, G., Braatz, J., Sashidhar, N. & Melzer, S. (2017) Recent developments in genome editing and applications in plant breeding. *Plant Breeding* 137: 1-9; Kaskey, J. (2018) BASF to crank up R&D 'two gears' with Bayer seeds, next CEO says. *Bloomberg Technology* April 12. Retrieved from <https://www.bloomberg.com/news/articles/2018-04-12/basf-to-crank-up-r-d-two-gears-with-bayer-seeds-next-ceo-says>
- 29 International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA) (2018) Global status of commercialized biotech/GM crops: 2018. Retrieved from <http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/54/default.asp>
- 30 Cibus (2014) Cibus announces approval of first commercial product SU Canola™ in Canada. Press Release, March 18. Retrieved from https://www.cibus.com/press_release.php?date=031814
- 31 Calyxt (2020) Our products. Retrieved from <https://calyxt.com/our-products/>
- 32 Calyxt (2020) What's next? Retrieved from <https://calyxt.com/innovation-pipeline/>
- 33 Bomgardner, Melody M. (2017) CRISPR: A new toolbox for better crops. *Chemical and Engineering News*, June 12. Retrieved from <https://cen.acs.org/articles/95/i24/CRISPR-new-toolbox-better-crops.html>
- 34 Arnason, R. (2018) Non-GM canola causes stir among farmers. *The Western Producer*, February 2. Retrieved from <https://www.producer.com/2018/02/non-gm-canola-causes-stir-among-farmers/>
- 35 Cibus (2020) Innovating traditional plant breeding. Retrieved from <https://www.cibus.com/our-technology.php>; Falco (2020) Falco website. Retrieved from <https://www.falcoseed.com/ca/>
- 36 Cibus (2019) Cibus achieves critical milestones for three non-GMO traits to increase canola yield. Press Release, November 6. Retrieved from <https://www.cibus.com/press-release.php?date=100619>
- 37 Ibid.
- 38 Roseboro, K. (2018) New GMO technologies present big challenges to non-GMO supply chain, certification. *The Organic & Non-GMO Report*, October 30. Retrieved from <https://non-gmoreport.com/articles/new-gmo-technologies-represent-major-challenges-to-non-gmo-supply-chain/>
- 39 Wolt, J.D., Wang, K., Sashital, D. & Lawrence-Dill, C.J. (2016) Achieving plant CRISPR targeting that limits off-target effects. *The Plant Genome* 9: 3; Yin, K., Gao, C. & Qiu, J-L. (2017) Progress and prospects in plant genome editing. *Nature Plants* 3: 17107.
- 40 Wang, G., Du, M., Wang, J & Zhu, T.F. (2018) Genetic variation may confound analysis of CRISPR-Cas9 off-target mutations. *Cell Discovery* 4: 18; Klein, M. Eslami-Mossallam, B., Arroyo, D.G. & Depken, M. (2018) Hybridization kinetics explains CRISPR-Cas off-targeting rules. *Cell Reports* 22: 1413-1423; Wolt, J.D., Wang, K., Sashital, D. & Lawrence-Dill, C.J. (2016) Achieving plant CRISPR targeting that limits off-target effects. *The Plant Genome* 9: 3.
- 41 Zhu, C., Bortesi, L., Baysal, C., Twyman, R.M., Fischer, R., Capell, T., Schillberg, S. & Christou, P. (2017) Characteristics of genome editing mutations in cereal crops. *Trends in Plant Science* 22: 38-52.
- 42 Jung, C., Capistrano-Gossmann, G., Braatz, J., Sashidhar, N. & Melzer, S. (2017) Recent developments in genome editing and applications in plant breeding. *Plant Breeding* 137: 1-9; Zhu, C., Bortesi, L., Baysal, C., Twyman, R.M., Fischer, R., Capell, T., Schillberg, S. & Christou, P. (2017) Characteristics of genome editing mutations in cereal crops. *Trends in Plant Science* 22: 38-52.
- 43 Wolt, J.D., Wang, K., Sashital, D. & Lawrence-Dill, C.J. (2016) Achieving plant CRISPR targeting that limits off-target effects. *The Plant Genome* 9: 3; Yin, K., Gao, C. & Qiu, J-L. (2017) Progress and prospects in plant genome editing. *Nature Plants* 3: 17107.
- 44 Zhang, Y, Liang, Z., Zong, Y., Wang, Y., Liu, J., Chen, K., Qiu, J-L. & Gao, C. (2016) Efficient and transgene-free genome editing in wheat through transient expression of CRISPR/Cas9 DNA or RNA. *Nature Communications* 7: 12617.

- 45 West, J. & Gill, W.W. (2016) Genome editing in large animals. *Journal of Equine Veterinary Science* 41: 1–6;
- Ryu, J., Prather, R.S. & Lee, K. (2018) Use of gene-editing technology to introduce targeted modifications in pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 9: 5; Carey, K., Ryu, J., Uh, K., Lengi, A.J., Clark-Deener, S., Corl, B.A. & Lee, K. (2019) Frequency of off-targeting in genome edited pigs produced via direct injection of the CRISPR/Cas9 system into developing embryos. *BMC Biotechnology* 19: 25.
- 46 Ryu, J., Prather, R. S., & Lee, K. (2018) Use of gene-editing technology to introduce targeted modifications in pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 9: 5.
- 47 Anderson, K.R., Haeussler, M., Watanabe, C. et al. (2018) CRISPR off-target analysis in genetically engineered rats and mice. *Nature Methods* 15: 512–514; Shin, H.Y., Wang, C., Lee, H.K., Yoo, K.H., Zeng, X., Kuhns, T., Yang, C.M., Mohr, T., Liu, C. & Hennighausen, L. (2017) CRISPR/Cas9 targeting events cause complex deletions and insertions at 17 sites in the mouse genome. *Nature Communications* 8: 15464.
- 48 Carroll, D. (2013) Staying on target with CRISPR-Cas. *Nature Biotechnology (News and Views)* 31: 807-809.
- 49 Jung, C., Capistrano-Gossmann, G., Braatz, J., Sashidhar, N. & Melzer, S. (2017) Recent developments in genome editing and applications in plant breeding. *Plant Breeding* 137: 1-9; Zhu, C., Bortesi, L., Baysal, C., Twyman, R.M., Fischer, R., Capell, T., Schillberg, S. & Christou, P. (2017) Characteristics of genome editing mutations in cereal crops. *Trends in Plant Science* 22: 38–52; Wolt, J.D., Wang, K., Sashital, D. & Lawrence-Dill, C.J. (2016) Achieving plant CRISPR targeting that limits off-target effects. *The Plant Genome* 9: 3; Yin, K., Gao, C. & Qiu, J.-L. (2017) Progress and prospects in plant genome editing. *Nature Plants* 3: 17107; West, J. & Gill, W.W. (2016) Genome editing in large animals. *Journal of Equine Veterinary Science* 41: 1–6.
- 50 Modrzejewski, D., Hartung, F., Sprink, T., Krause, D., Kohl, C. & Wilhelm, R. (2019) What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map. *Environmental Evidence* 8 : 27; Proudfoot, C., Carlson, D.F., Huddart, R. et al. (2015) Genome edited sheep and cattle. *Transgenic research* 24: 147-153; Li, W.R., Liu, C.X., Zhang, X.M. et al. (2017) CRISPR/Cas9-mediated loss of FGF5 function increases wool staple length in sheep. *The FEBS Journal* 284: 2764-2773.
- 51 Carey, K., Ryu, J., Uh, K., Lengi, A.J., Clark-Deener, S., Corl, B.A. & Lee, K. (2019) Frequency of off-targeting in genome edited pigs produced via direct injection of the CRISPR/Cas9 system into developing embryos. *BMC Biotechnology* 19: 25.
- 52 Modrzejewski D, Hartung, F., Sprink, T., Krause, D., Kohl, C. & Wilhelm R. (2019) What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map. *Environmental Evidence* 8: 27.
- 53 E.g., Wang, X. & Chen, Y. (2016) P7003 Heritable multiplex gene editing via CRISPR/Cas9 exhibits no detectable genome-wide off-target effects in sheep. *Journal of Animal Science* 94: 177; Li, J., Manghwar, H., Sun, L. et al. (2018) Whole genome sequencing reveals rare off-target mutations and considerable inherent genetic or/and somaclonal variations in CRISPR/Cas9-edited cotton plants. *Plant Biotechnology Journal* 17: 858-868.
- 54 Wang, G., Du, M., Wang, J & Zhu, T.F. (2018) Genetic variation may confound analysis of CRISPR-Cas9 off-target mutations. *Cell Discovery* 4: 18; Li, J., Manghwar, H., Sun, L. et al. (2018) Whole genome sequencing reveals rare off-target mutations and considerable inherent genetic or/and somaclonal variations in CRISPR/Cas9-edited cotton plants. *Plant Biotechnology Journal* 17: 858-868.
- 55 Sharpe, J.J. & Cooper, T.A. (2017) Unexpected consequences: exon skipping caused by CRISPR-generated mutations. *Genome Biology* 18: 109; Mou, H., Smith, J.L., Peng, L. et al. (2017) CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome Biology* 18: 108; Lalonde, S., Stone, O.A., Lessard, S., Lavertu, A., Desjardins, J., Beaudoin, M., Rivas, M., Stainier, D.Y.R. & Lettre, G. (2017) Frameshift indels introduced by genome editing can lead to in-frame exon skipping. *PLoS ONE* 12: e0178700; Kapahnke, M., Banning, A. & Tikkanen, R. (2016) Random splicing of several exons caused by a single base change in the target exon of CRISPR/Cas9 mediated gene knockout. *Cells* 5: 45; Tuladhar, R., Yeu, Y., Tyler Piazza, J., et al. (2019) CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature Communications* 10: 4056.
- 56 Kosicki, M., Tomberg, K., Bradley, A. (2018) Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology* 36: 765-771; Owens, D.D.G., Caulder, A., Frontera, V. et al. (2019) Microhomologies are prevalent at Cas9-induced larger deletions. *Nucleic Acids Research* 47: 7402-7417; Simeonov, D.R., Brandt, A.J., Chan, A.Y.A. et al. (2019) A large CRISPR-induced bystander mutation causes immune dysregulation. *Communications Biology* 2: 70.
- 57 Kapahnke, M., Banning, A. & Tikkanen, R. (2016) Random splicing of several exons caused by a single base change in the target exon of CRISPR/Cas9 mediated gene knockout. *Cells* 5: 45.
- 58 Tuladhar, R., Yeu, Y., Tyler Piazza, J., et al. (2019) CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature communications* 10: 4056.
- 59 McClain, S., Bowman, C., Fernández-Rivas, M., Ladics, G.S. & van Ree, R. (2014) Allergic sensitization: food- and protein-related factors. *Clinical and Translational Allergy* 4: 11.
- 60 Bucchini, L. & Goldman, L.R. (2002) Starlink corn: a risk analysis. *Environmental Health Perspectives* 110: 5–13.
- 61 Canadian Biotechnology Action Network (2019) GM Contamination in Canada: the failure to contain living modified organisms – incidents and impacts. Retrieved from www.cban.ca/ContaminationReport2019
- 62 Hahn, F. & Nekrasov, V. (2019) CRISPR/Cas precision: do we need to worry about off-targeting in plants? *Plant Cell Reports* 38: 437-441; Mou, H., Smith, J.L., Peng, L. et al. (2017) CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome Biology* 18: 108; Simeonov, D.R., Brandt, A.J., Chan, A.Y.A. et al. (2019) A large CRISPR-induced bystander mutation causes immune dysregulation. *Communications Biology* 2: 70; Wang, L., Shao, Y., Guan, Y. (2015) Large genomic fragment deletion and functional gene cassette knock-in via Cas9 protein mediated genome editing in one-cell rodent embryos. *Scientific Reports* 5: 17517.
- 63 Tuladhar, R., Yeu, Y., Tyler Piazza, J., et al. (2019) CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature Communications* 10: 4056.

- 64 See Waterhouse, P.M. & Hellens, R.P. (2015) Coding in non-coding RNAs. *Nature* 520: 41-42; Holoch, D. & Moazed, D. (2015) RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nature Reviews Genetics* 16: 71-84.
- 65 Nilsen, T.W. & Graveley, B.R. (2010) Expansion of the eukaryotic proteome by alternative splicing. *Nature* 463: 457-463.
- 66 Biémont, C. & Vieira, C. (2006) Genetics: junk DNA as an evolutionary force. *Nature* 443: 521-524.
- 67 Doolittle, W.F. (2012) Is junk DNA bunk? A critique of ENCODE. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 5294-5300; Kellis, M., Wold, B., Snyder, M.P. et al. (2014) Defining functional DNA elements in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111: 6131-6138.
- 68 Haapaniemi, E., Botla, S., Persson, J., Schmierer, B., & Taipale, J. (2018) CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine* 24: 927-930; Ihry, R.J. Worringer, K.A., Salick, M.R. et al. (2018) p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nature Medicine* 24: 939-946.
- 69 USDA-APHIS (2018) Am I regulated under 7 CFR part 340. Retrieved from <https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated>
- 70 USDA (2018) Request for regulatory status of "Nutritionally-enhanced wheat". Letter to Calyxt, March 20. Retrieved from https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/17-038-01_air_response_signed.pdf
- 71 Kim, J. & Kim, J.-S. (2017) Bypassing GMO regulations with CRISPR gene editing. *Nature Biotechnology* (correspondence) 34: 1014-1015.
- 72 Liang, Z., Chen, K., Li, T., Zhang, Y., Wang, Y., Zhao, Q., Liu, J., Zhang, H., Liu, C., Ran, Y. & Gao, C. (2017) Efficient DNA-free genome editing of bread wheat using CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nature Communications* 8: 14261; Li, Z., Liu, Z.-B., Xing, A., Moon, B.P., Koellhoffer, J.P., Huang, L., Ward, R.T., Clifton, E., Falco, S.C. & Cigan, A.M. (2015) Cas9-guide RNA directed genome editing in soybean. *Plant Physiology* 169: 960-970.
- 73 Windels, P., Taverniers, I. Depicker, A. Van Bockstaele, E. & De Loose, M. (2001) Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. *European Food Research Technology* 213: 107-112; Rang, A., Linke, B. & Jansen, B. (2005) Detection of RNA variants transcribed from the transgene in Roundup Ready soybean. *European Food Research Technology* 220: 438-443; Hernández, M., Pla, M., Esteve, T., Prat, S., Puigdomènech, P. & Ferrando, A. (2003) A specific real-time quantitative PCR detection system for event MON810 in maize YieldGard based on the 3'-transgene integration sequence. *Transgenic Research* 12: 179-189; Wilson, A.K., Latham, J.R. & Steinbrecher, R.A. (2006) Transformation-induced mutations in transgenic plants: analysis and biosafety implications. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 23: 209-237.
- 74 Dupont Pioneer (2015) Confirmation of regulatory status of waxy corn developed by CRISPR-Cas technology. Letter to USDA-APHIS. Retrieved from https://www.pioneer.com/CMRoot/Pioneer/About_Global/Non_Searchable/news_media/15-352-01_air_inquiry_cbidel.pdf
- 75 Liang, Z., Chen, K., Li, T., Zhang, Y., Wang, Y., Zhao, Q., Liu, J., Zhang, H., Liu, C., Ran, Y. & Gao, C. (2017) Efficient DNA-free genome editing of bread wheat using CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nature Communications* 8: 14261; Li, Z., Liu, Z.-B., Xing, A., Moon, B.P., Koellhoffer, J.P., Huang, L., Ward, R.T., Clifton, E., Falco, S.C., Cigan, A.M. (2015) Cas9-guide RNA directed genome editing in soybean. *Plant Physiology* 169: 960-970; Dupont Pioneer (2015) Confirmation of regulatory status of waxy corn developed by CRISPR-Cas technology. Letter to USDA-APHIS. Retrieved from https://www.pioneer.com/CMRoot/Pioneer/About_Global/Non_Searchable/news_media/15-352-01_air_inquiry_cbidel.pdf
- 76 Liang, Z., Chen, K., Li, T., Zhang, Y., Wang, Y., Zhao, Q., Liu, J., Zhang, H., Liu, C., Ran, Y. & Gao, C. (2017) Efficient DNA-free genome editing of bread wheat using CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nature Communications* 8: 14261; Li, Z., Liu, Z.-B., Xing, A., Moon, B.P., Koellhoffer, J.P., Huang, L., Ward, R.T., Clifton, E., Falco, S.C., Cigan, A.M. (2015) Cas9-guide RNA directed genome editing in soybean. *Plant Physiology* 169: 960-970; Ono, R., Ishii, M., Fujihara, Y., Kitazawa, M., Usami, T., Kaneko-Ishino, T., Kanno, J., Ikawa, M. & Ishino, F. (2015) Double strand break repair by capture of retrotransposon sequences and reverse-transcribed spliced mRNA sequences in mouse zygotes. *Scientific Reports* 5: 12281; Ono, R., Yasuhiko, Y., Aisaki, K., Kitajima, S., Kanno, J. & Hirabayashi, Y. (2019) Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. *Communications Biology* 2: 57; Norris, A.L., Lee, S.S., Greenlees, K.J., Tadesse, D.A., Miller, M.F. & Lombardi, H.A. (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38: 163-164; Young, A.E., Mansour, T.A., McNabb, B.R. Owen, J.R., Trott, J.F., Brown, C.T. & van Eenennaam, A.L. (2020) Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull. *Nature Biotechnology* 38: 225-232.
- 77 Young, A.E., Mansour, T.A., McNabb, B.R. Owen, J.R., Trott, J.F., Brown, C.T. & Van Eenennaam, A.L. (2019) Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull. *Nature Biotechnology* 38, 225-232. Carlson, D.F., Lancto, C.A., Zang, B., Kim, E.-S., Walton, M. Oldeschulte, D., Seabury, C., Sonstegard, T.S. & Fahrenkrug, S.C. (2016) Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34: 479-481.
- 78 Norris, A.L., Lee, S.S., Greenlees, K.J., Tadesse, D.A., Miller, M.F. & Lombardi, H.A. (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38: 163-164.
- 79 Skryabin, B.V., Kummerfeld, D.M., Gubar, L. et al. (2020) Pervasive head-to-tail insertions of DNA templates mask desired CRISPR-Cas9-mediated genome editing events. *Science Advances* 6: eaax2941.
- 80 Solomon, S.M. (2020) Genome editing in animals: why FDA regulation matters., *Nature Biotechnology* (correspondence) 38: 142-143.
- 81 Regalado, A. (2019) Gene-edited cattle have a major screwup in their DNA. MIT Technical Review, August 19. Retrieved from <https://www.technologyreview.com/2019/08/29/65364/recombinetics-gene-edited-hornless-cattle-major-dna-screwup/>
- 82 Young, A.E., Mansour, T.A., McNabb, B.R. Owen, J.R., Trott, J.F., Brown, C.T. & Van Eenennaam, A.L. (2019) Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull. *Nature Biotechnology* 38: 225-232; Carlson, D.F., Lancto, C.A., Zang, B., Kim, E.-S., Walton, M. Oldeschulte, D., Seabury, C., Sonstegard, T.S. & Fahrenkrug, S.C. (2016) Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34: 479-481.

- 83 Carroll, D., Van Eenennaam, A., Taylor, J. et al. (2016) Regulate genome-edited products, not genome editing itself. *Nature Biotechnology* 34: 477–479.
- 84 Maxmen, A. (2017) Gene-edited animals face US regulatory crackdown. *Nature (news)* January 19. doi:10.1038/nature.2017.21331
- 85 Carlson, D.F., Lancto, C.A., Zang, B., Kim, E-S., Walton, M., Oldeschulte, D., Seabury, C., Sonstegard, T.S. & Fahrenkrug, S.C. (2016) Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34: 479-481.
- 86 Norris, A.L., Lee, S.S., Greenlees, K.J., Tadesse, D.A., Miller, M.F. & Lombardi, H.A. (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38: 163-164.
- 87 Carlson, D.F., Lancto, C.A., Zang, B., Kim, E.S., Walton, M., Oldeschulte, D., Seabury, C., Sonstegard, T.S. & Fahrenkrug, S.C. (2016) Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34: 479-481.
- 88 Piore, A. (2017) This genetics company is editing horns off milk cows. *Bloomberg*, October 12. Retrieved from <https://www.bloomberg.com/news/articles/2017-10-12/this-genetics-company-is-editing-horns-off-milk-cows>
- 89 Recombinetics Inc. (2019) Company Statement & FAQs on plasmid insertion found in first gene-edited bull, October 1. Retrieved from <http://recombinetics.com/2019/10/01/company-statement-faqs-plasmid-remnant-found-first-gene-edited-bull/>
- 90 Solomon, S.M. (2020) Genome editing in animals: why FDA regulation matters., *Nature Biotechnology (correspondence)* 38: 142–143.
- 91 Anon. (2020) Course correction. *Nature Biotechnology (editorial)* 38: 113.
- 92 Norris, A.L., Lee, S.S., Greenlees, K.J., Tadesse, D.A., Miller, M.F. & Lombardi, H.A. (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38: 163-164.
- 93 Norris, A.L., Lee, S.S., Greenlees, K.J., Tadesse, D.A., Miller, M.F. & Lombardi, H.A. (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38: 163-164; Latham, J. & Wilson, A. (2019) FDA Finds unexpected antibiotic resistance genes in ‘gene-edited’ dehorned cattle. *Independent Science News*, August 12. Retrieved from: <https://www.independentsciencenews.org/news/fda-finds-unexpected-antibiotic-resistance-genes-in-gene-edited-dehorned-cattle/>
- 94 Carroll, D., Van Eenennaam, A., Taylor, J. et al. (2016) Regulate genome-edited products, not genome editing itself. *Nature Biotechnology* 34: 477–479; Anon (2020) Course correction. *Nature Biotechnology (editorial)* 38: 113; Solomon, S.M. (2020) Genome editing in animals: why FDA regulation matters. *Nature Biotechnology* 38: 142–143.
- 95 FDA (2020) FDA Expertise advancing the understanding of intentional genomic alterations in animals. Press Statement, February 07. Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expertise-advancing-understanding-intentional-genomic-alterations-animals>
- 96 Anon (2020) Course correction. *Nature Biotechnology (editorial)* 38: 113.
- 97 Van Eenennaam, A. L. (2019) Responsible science takes time. *Nature Research*, October 7. Retrieved from <https://bioengineeringcommunity.nature.com/users/310649-alison-l-van-eenennaam/posts/54229-responsible-science-takes-time>
- 98 Recombinetics Inc. (2019) Company statement & FAQs on plasmid insertion found in first gene-edited bull, October 1. Retrieved from <http://recombinetics.com/2019/10/01/company-statement-faqs-plasmid-remnant-found-first-gene-edited-bull/>
- 99 Ibid.
- 100 Piore, A. (2017) This genetics company is editing horns off milk cows. *Bloomberg*, October 12. Retrieved from <https://www.bloomberg.com/news/articles/2017-10-12/this-genetics-company-is-editing-horns-off-milk-cows>
- 101 Molteni, M. (2019) Brazil’s plans for gene-edited cows got scrapped – here’s why. *Wired*, 26 Aug. Retrieved from <https://www.wired.com/story/brazils-plans-for-gene-edited-cows-got-scrappedheres-why/>
- 102 FDA (2020) Expertise advancing the understanding of intentional genomic alterations in animals. Press Statement, February 07. Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expertise-advancing-understanding-intentional-genomic-alterations-animals>
- 103 See Li, C., Unver, T. & Zhang, B. (2017) A high-efficiency CRISPR/Cas9 system for targeted mutagenesis in cotton (*Gossypium hirsutum* L.). *Nature Scientific Reports* 7: 43902; Zhu, J., Song, N., Sun, S., Yang, W., Zhao, H., Song, W. & Lai, J. (2016) Efficiency and inheritance of targeted mutagenesis in maize using CRISPR-Cas9. *Journal of Genetics and Genomics* 43: 25-36.
- 104 Ramírez-Sánchez, O., Pérez-Rodríguez, P., Delaye, L. & Tiessen, A. (2016) Plant proteins are smaller because they are encoded by fewer exons than animal proteins. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 14: 357-370.
- 105 Reiner, G. (2016) Genetic resistance - an alternative for controlling PRRS? *Porcine Health Management* 2: 27.
- 106 See, e.g. Cyranoski, D. (2015) Super-muscly pigs created by small genetic tweak. *Nature (news)* 523: 13-14; Cohen, J. (2018) Scientists tweak DNA in viable human embryos. *Science (news)* August 20. Retrieved from <https://www.sciencemag.org/news/2018/08/scientists-tweak-dna-viable-human-embryos>
- 107 Qian, L., Tang, M., Yang, J. et al. (2015) Targeted mutations in myostatin by zinc-finger nucleases result in double-muscléd phenotype in Meishan pigs. *Scientific Reports* 5: 14435.
- 108 Ibid.
- 109 Hixson, S.M., Shukla, K., Campbell, L.G., Hallett, R.H., Smith, S.M., Packer, L. & Arts, M.T. (2016) Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids have developmental effects on the crop pest, the cabbage white butterfly *Pieris rapae*. *PLoS ONE* 11: e0152264; Colombo, S.M., Campbell, L.G., Murphy, E.J., Martin, S.L. & Arts, M.T. (2018) Potential for novel production of omega-3 long-chain fatty acids by genetically engineered oilseed plants to alter terrestrial ecosystem dynamics. *Agricultural Systems* 164: 31-37.
- 110 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. National Academies Press, Washington, D.C. Retrieved from <https://www.nap.edu/download/23405>
- 111 Ibid.
- 112 Courtier-Orgogozo, V., Morizot, B. & Boëte, C. (2017) Agricultural pest control with CRISPR based gene drive: time for public debate. *EMBO Reports* 18: 878-880.

- 113 Hammond, A.M. & Galizi, R. (2017) Gene drives to fight malaria: current state and future directions. *Gene drives to fight malaria: current state and future directions*. Pathogens and Global Health 111: 412-423; Hammond, A., Galizi, R., Kyrou, K. et al. (2016) A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology* 34: 78-83; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. National Academies Press, Washington, D.C. Retrieved from <https://www.nap.edu/download/23405>
- 114 Target Malaria (2020) Who we are. Retrieved from <https://targetmalaria.org/who-we-are/>
- 115 Buchman, A., Marshall, J.M., Ostrovski, D., Yang, T. & Akbari, O.S. (2018) Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115: 4725-4730.
- 116 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. National Academies Press, Washington, D.C. Retrieved from <https://www.nap.edu/download/23405>
- 117 Grunwald, H.A., Gantz, V.M., Poplawski, G., Xu, X-R.S., Bier, E. & Cooper, K.L. (2019) Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR-Cas9 in the female mouse germline. *Nature* 566: 105-109.
- 118 Gonen, S., Jenko, J., Gorjanc, G., Mileham, A.J., Whitelaw, C.B.A. & Hickey, J.M. (2017) Potential of gene drives with genome editing to increase genetic gain in livestock breeding programs. *Genetics Selection Evolution* 49: 3; Courtier-Orgogozo, V., Morizot, B. & Boëte, C. (2017) Agricultural pest control with CRISPR based gene drive: time for public debate. *EMBO Reports* 18: 878-880.
- 119 Critical Scientists Switzerland (CSS), European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER) and Federation of German Scientists (FGS/VDW) (2019) Gene drives: a report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations. Retrieved from <https://ensser.org/publications/2019-publications/gene-drives-a-report-on-their-science-applications-social-aspects-ethics-and-regulations/>
- 120 Ibid.
- 121 Taning, C.N.T., Van Eynde, B., Yu, N., Ma, S. & Smagghe, G. (2017) CRISPR/Cas9 in insects: applications, best practices and biosafety concerns. *Journal of Insect Physiology* 98: 245-257; Courtier-Orgogozo, V., Morizot, B. & Boëte, C. (2017) Agricultural pest control with CRISPR based gene drive: time for public debate. *EMBO Reports* 18: 878-880; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. National Academies Press, Washington, D.C. Retrieved from <https://www.nap.edu/download/23405>; Esvelt, K.M. & Gemmell, N.J. (2017) Conservation demands safe gene drive. *PLoS Biology* 15: e2003850. DeFrancesco, L. 2015. Gene drive override. *Nature Biotechnology* 33: 1019-1021; ETC Group (2018) Forcing the farm: how gene drive organisms could entrench industrial agriculture and threaten food sovereignty. Retrieved from <http://www.etcgroup.org/content/forcing-farm>.
- 122 Hammond, A.M. & Galizi, R. (2017) Gene drives to fight malaria: current state and future directions. *Gene drives to fight malaria: current state and future directions*. Pathogens and Global Health 111: 412-423.
- 123 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. National Academies Press, Washington, D.C. Retrieved from <https://www.nap.edu/download/23405>
- 124 Friends of the Earth International and ETC Group (2018) United Nations hits the brakes on gene drives. Press release November 29. Retrieved from <http://www.etcgroup.org/content/united-nations-hits-brakes-gene-drives>; United Nations Convention on Biological Diversity (CBD) (2018) Decision adopted by the Conference of the Parties to the Convention on Biological Diversity 14. *Synthetic biology*. CBD/COP/DEC/14/19. Retrieved from <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-en.pdf>
- 125 United Nations Convention on Biological Diversity (CBD) (2016) Decision adopted by the Conference of the Parties to the Convention on Biological Diversity XIII/17. *Synthetic biology*. CBD/COP/DEC/XIII/17. Retrieved from <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-13/cop-13-dec-17-en.pdf>; United Nations Convention on Biological Diversity, Twenty-fourth meeting of the Subsidiary Body on Scientific, Technical and Technological Advice, 18-13 May 2020. Meeting Documents. Retrieved from <https://www.cbd.int/meetings/SBSTTA-24>
- 126 Anon (2017) Drive safely. *Nature* (editorial) 552: 6; Gemmell, N.J. (2017) Conservation demands safe gene drive. *PLoS Biology* 15: e2003850; Latham, J. (2017) Gene drives: a scientific case for a complete and perpetual ban. Retrieved from <https://www.independentsciencenews.org/environment/gene-drives-a-scientific-case-for-a-complete-and-perpetual-ban/>
- 127 Calloway, E. (2016) 'Gene drive' moratorium shot down at UN biodiversity meeting. *Nature* (news). Retrieved from <https://www.nature.com/news/gene-drive-moratorium-shot-down-at-un-biodiversity-meeting-1.21216>; Latham, J. (2017) Gene drives: a scientific case for a complete and perpetual ban. *Independent Science News* February 13. Retrieved from <https://www.independentsciencenews.org/environment/gene-drives-a-scientific-case-for-a-complete-and-perpetual-ban/>
- 128 Young, A.E., Mansour, T.A., McNabb, B.R., Owen, J.R., Trott, J.F., Brown, C.T. & Van Eenennaam, A.L. (2020) Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull. *Nature Biotechnology* 38: 225-232.
- 129 Hartley, S., Gillund, F., van Hove, L. & Wickson, F. (2016) Essential features of responsible governance of agricultural biotechnology. *PLoS Biology* 14: e1002453; Sarewitz, D. (2015) Science can't solve it. *Nature* 522: 412-413; Kuzma, J. & Kokotovich, A. (2011) Renegotiating GM crop regulation: targeted gene-modification technology raises new issues for the oversight of genetically modified crops. *EMBO Reports* 12: 883-888.
- 130 Jones, H.D. (2015) Future of breeding by genome editing is in the hands of regulators. *GM Crops & Food* 6: 223-232; Smyth, S.J. (2017) Canadian regulatory perspectives on genome engineered crops. *GM Crops & Food* 8: 35-43; Lassoued, R., Phillips, P.W.B., Smyth, S.J. & Hessel, H. (2019) Estimating the cost of regulating genome edited crops: expert judgment and overconfidence. *GM Crops & Food*, 10: 44-62.
- 131 Lusser, M. & Davies, H. (2013) Comparative regulatory approaches for groups of new plant breeding techniques. *New Biotechnology* 30: 437-46.
- 132 Whelan, A.I. & Lema, M.A. (2015) Regulatory framework for gene editing and other new breeding techniques (NBTs) in Argentina. *GM Crops & Food* 6: 253-265.

- 133 National Biosafety Technical Commission (CTNBio) (2018) Normative Resolution No. 16, January 15. Retrieved from <https://agrobiobrasil.org.br/wp-content/uploads/2018/05/Normative-Resolution-16-of-January-15-2018.pdf>
- 134 Australian Government. (2019) Gene Technology Amendment (2019 Measures No. 1) Regulations. Retrieved from <https://www.legislation.gov.au/Details/F2019L00573>
- 135 Farid, M., Cao, J., Lim, Y., Arato, T., & Kodama, K. (2020) Exploring factors affecting the acceptance of genetically edited food among youth in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17: 2935.
- 136 USDA (2020) USDA SECURE Rule paves way for agricultural innovation. Press release. May 14. <https://www.usda.gov/media/press-releases/2020/05/14/usda-secure-rule-paves-way-agricultural-innovation>; APHIS (2016) response to “Request for APHIS confirmation that TRSO101B transgenic sugarcane is not a regulated article.” Retrieved from https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/15-035-01_air_response_signed.pdf
- 137 USDA (2020) Movement of Certain Genetically Engineered Organism. May 18. https://www.aphis.usda.gov/brs/fedregister/BRS_2020518.pdf
- 138 USDA (2020) USDA SECURE Rule paves way for agricultural innovation. Press release. May 14; APHIS (2016) response to “Request for APHIS confirmation that TRSO101B transgenic sugarcane is not a regulated article.” Retrieved from https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/15-035-01_air_response_signed.pdf
- 139 USDA (2018) Secretary Perdue issues USDA statement on plant breeding innovation. Press Release March 28 2018. Retrieved from <https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/03/28/secretary-perdue-issues-usda-statement-plant-breeding-innovation>
- 140 Ellens, K.W., Levac, D., Pearson, C., Savoie, A., Strand, N., Louter, J. & Tibelius, C. (2019) Canadian regulatory aspects of gene editing technologies. *Transgenic Research* 28: 165-168.
- 141 USDA (2018) National Bioengineered Food Disclosure Standard, Doc. No. AMS-TM-17-0050. <https://www.federalregister.gov/documents/2018/12/21/2018-27283/national-bioengineered-food-disclosure-standard>
- 142 Canadian Biotechnology Action Network (2019) GM Contamination in Canada: the failure of living modified organisms – incidents and impacts. Retrieved from www.cban.ca/ContaminationReport2019
- 143 Health Canada (2006) Guidelines for the safety assessment of novel foods. Section 4.1.1.5: Allergenicity considerations. Retrieved from <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/legislation-guidelines/guidance-documents/guidelines-safety-assessment-novel-foods-derived-plants-microorganisms/guidelines-safety-assessment-novel-foods-2006.html>
- 144 Kapahnke, M., Banning, A. & Tikkanen, R. (2016) Random splicing of several exons caused by a single base change in the target exon of CRISPR/Cas9 mediated gene knockout. *Cells* 5: 45.
- 145 FDA (2020) FDA Expertise Advancing the Understanding of Intentional Genomic Alterations in Animals, Press Statement, February 07. Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expertise-advancing-understanding-intentional-genomic-alterations-animals>
- 146 Anon (2020) Course correction. *Nature Biotechnology* (editorial) 38: 113.
- 147 CropLife Canada. (2020) Gene editing in agriculture is here – will Canada be a leader or watch from the sidelines? March 15. <https://croplife.ca/gene-editing-agriculture-will-canada-leader-watch-sidelines/>
- 148 Royal Society of Canada, Expert Panel on the Future of Food Biotechnology (2001) Elements of Precaution: Recommendations for the Regulation of Food Biotechnology in Canada. Retrieved from <https://rsc-src.ca/en/elements-precaution-recommendations-for-regulation-food-biotechnology-in-canada>
- 149 Canadian Biotechnology Action Network (2015) Are GM Foods and Crops Well Regulated? Retrieved from <https://gmoenquiry.ca/regulation/>
- 150 Royal Society of Canada, Expert Panel on the Future of Food Biotechnology (2001) Elements of Precaution: Recommendations for the Regulation of Food Biotechnology in Canada. Retrieved from <https://rsc-src.ca/en/elements-precaution-recommendations-for-regulation-food-biotechnology-in-canada>
- 151 Jasanoff, S. & Hurlbut, B.J. (2018) A global observatory for gene editing. *Nature* 555: 435-437; Jordan, N.R., Dorn, K.M., Smith, T.M., Wolf, K.E., Ewing, P.M., Fernandez, A.L., Runck, B.C., Williams, A., Lu, Y. & Kuzma J. (2017) A cooperative governance network for crop genome editing. *EMBO Reports* 18: 1683-1687; Hartley, S., Gillund, F., van Hove, L., Wickson, F. (2016) Essential features of responsible governance of agricultural biotechnology. *PLoS Biology* 14: e1002453; Sarewitz, D. (2015) Science can't solve it. *Nature* 522: 412-413.
- 152 Ibid.
- 153 Jasanoff, S. & Hurlbut, B.J. (2018) A global observatory for gene editing. *Nature* 555: 435-437.
- 154 Dowling, D. & Lewington, D. (2013) Request for environmental assessment of genetically engineered roundup ready alfalfa under the Environmental Bill of Rights, Ontario. Submitted to the Environmental Commissioner of Ontario. Retrieved from <http://www.cban.ca/FarmersAlfalfaRequestON>
- 155 Royal Society of Canada, Expert Panel on the Future of Food Biotechnology (2001) Elements of Precaution: Recommendations for the Regulation of Food Biotechnology in Canada, p.3. Retrieved from <https://rsc-src.ca/en/elements-precaution-recommendations-for-regulation-food-biotechnology-in-canada>
- 156 ACORN et al. (2017) Request for urgent action to prevent economic harm due to GM alfalfa. Open letter to Minister of Agriculture and Agri-Food, Canada, July 19. Retrieved from <https://www.nfu.ca/wp-content/uploads/2018/01/2017-06-16-joint-alfalfa-letter-MacAulay-EN.pdf> Manitoba Forage Seed Association. Testimony to the Standing Committee on Agriculture and Agri-Food, 7 June 2010. Retrieved from <https://www.ourcommons.ca/DocumentViewer/en/40-3/AGRI/meeting-26/evidence>.
- 157 Clapp, J. (2018) Mega-mergers on the menu: corporate concentration and the politics of sustainability in the global food system. *Global Environmental Politics* 18: 12-33.
- 158 Dowling, D. & Lewington, D. (2013) Request for Environmental Assessment of Genetically Engineered Roundup Ready Alfalfa Under the Environmental Bill of Rights, Ontario. Submitted to the Environmental Commissioner of Ontario. Retrieved from <http://www.cban.ca/FarmersAlfalfaRequestON>