

Le Rat : un nouveau modèle génétiquement modifié pour étudier les déficits cognitifs

D. Maréchal¹, H. Méziane¹, F. Riet¹, M.C. Birling¹, P. André¹, P. Reilly¹, G. Pavlovic¹, Y. Héroult^{1,2}

¹ Institut Clinique de la Souris-ICS-MCI, PHENOMIN, CNRS UMR7104, INSERM U964, Université de Strasbourg, 1 rue Laurent Fries BP 10142 Parc d'Innovation 67404 Illkirch, France; ² IGBMC, CNRS UMR7104, INSERM U964, Université de Strasbourg, 1 rue Laurent Fries BP 10142 Parc d'Innovation 67404 Illkirch, France

Introduction

Depuis une vingtaine d'années, la souris génétiquement modifiée représente un outil particulièrement important et nécessaire dans la recherche biomédicale, permettant d'étudier l'implication de différents gènes dans le fonctionnement physiologique de nos tissus, de mieux comprendre les mécanismes pathologiques et de rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques.

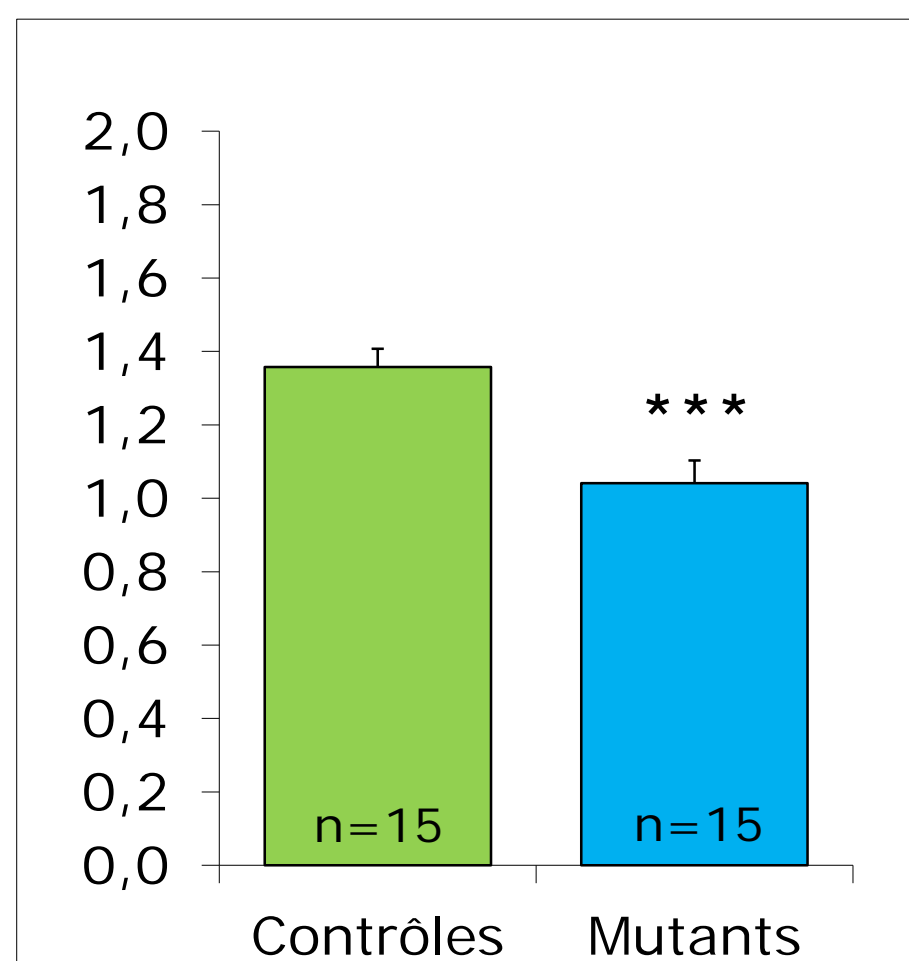
Avec l'avènement de la technologie CRISPR/Cas9, les manipulations génétiques sont rendues accessibles chez le Rat. L'utilisation de ce modèle confère un énorme avantage pour les études de génomique fonctionnelle en permettant de conforter et d'étendre les découvertes réalisées chez la Souris.

Nous avons effectué le phénotypage comportemental d'un premier modèle de Rat génétiquement modifié généré à l'Institut Clinique de la Souris. Une comparaison des différents paramètres du test de reconnaissance d'objets a également été réalisée entre des rats Sprague-Dawley et des souris C57BL/6N, largement utilisées pour la génération de souris transgéniques.

Test d'agrippement (force musculaire)



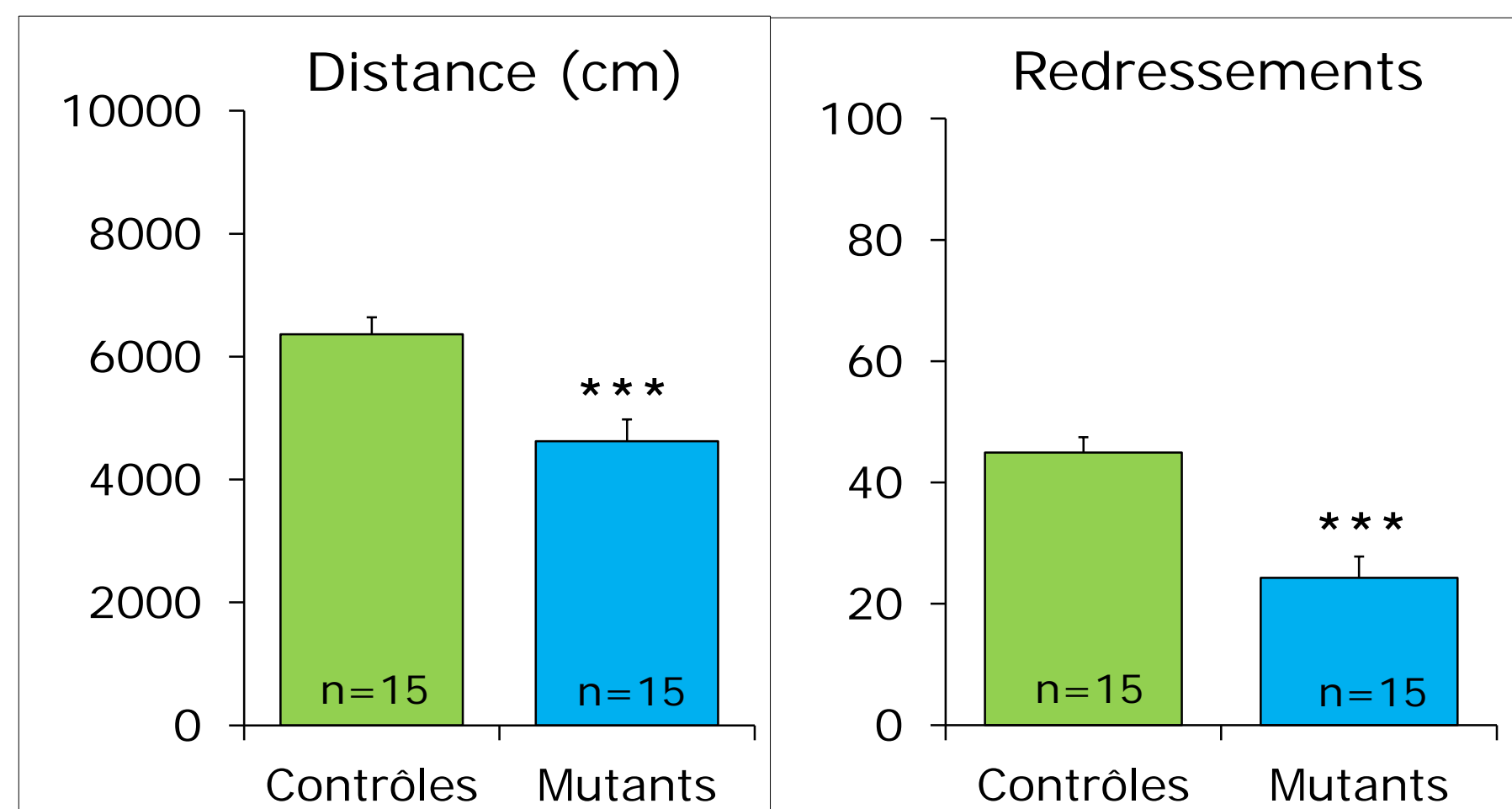
Force déployée par l'animal / poids corporel



Champ ouvert (activité, anxiété)



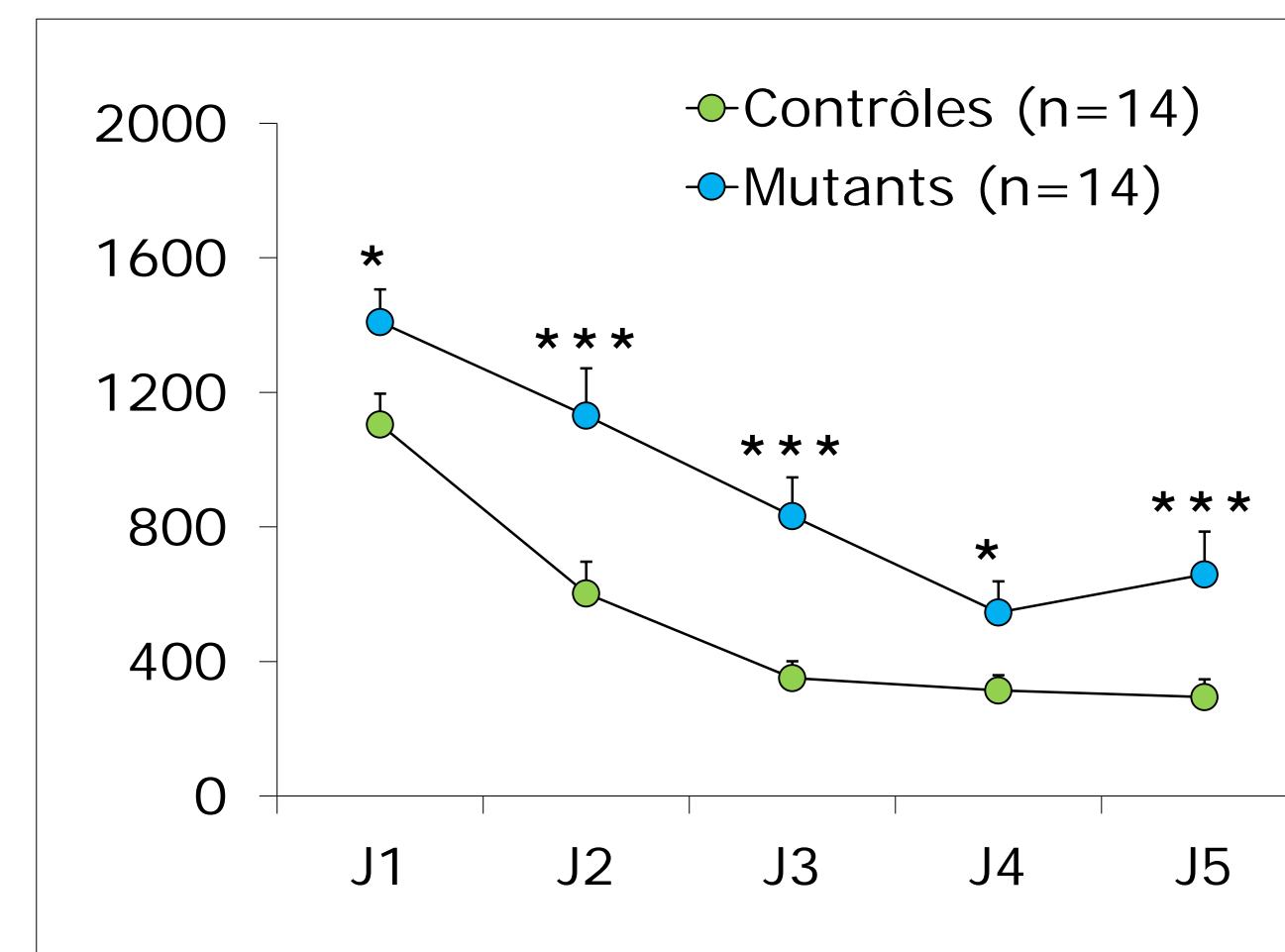
Paramètres d'activité sur 10 minutes



Piscine de Morris (mémoire spatiale)



Distance (cm) moyenne pour atteindre la plateforme (4 essais / jour)



Phénotypage d'un modèle Rat génétiquement modifié

En comparaison avec le groupe contrôle, les rats mutés pour notre gène d'intérêt présentent :

- Une diminution de la force musculaire au test d'agrippement.
- Une diminution de l'activité locomotrice et du nombre de redressements en champ ouvert.
- Un retard d'apprentissage en piscine de Morris.

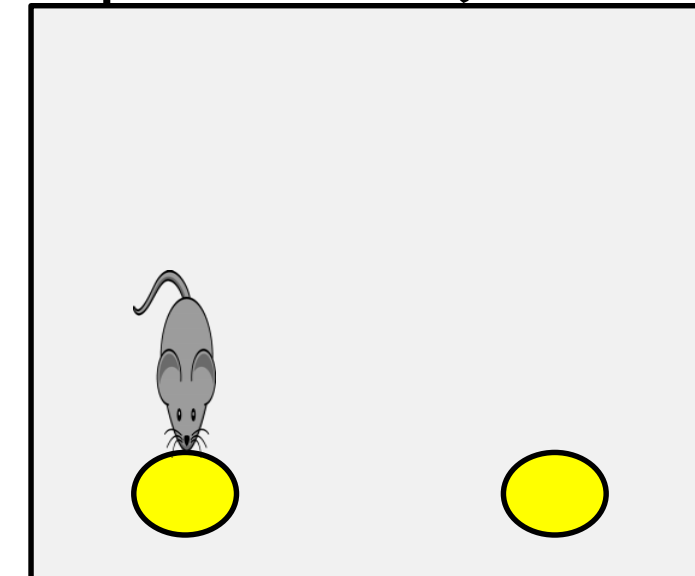
Un modèle murin existe pour ce gène d'intérêt et a déjà été testé. Il présente les mêmes phénotypes que ce que nous avons observé chez le Rat.

Test de reconnaissance d'objets : Souris vs Rat

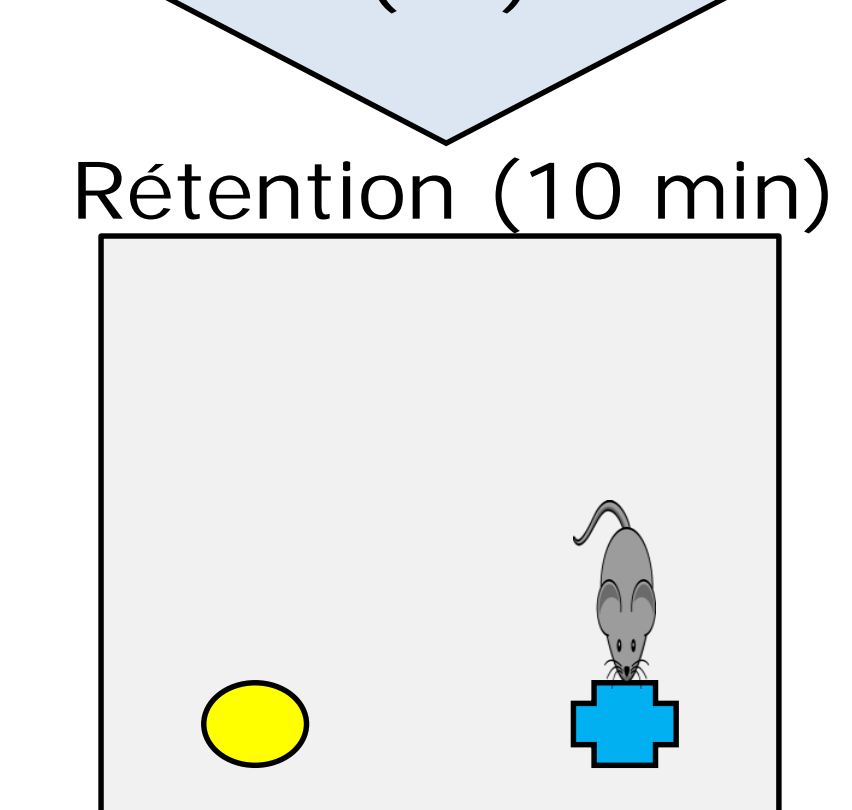
Principes du test :

- La reconnaissance d'objets repose sur la tendance des animaux à explorer un nouvel objet par rapport à un objet exploré auparavant.
- Ce test est dépendant de la durée globale d'exploration des objets. Selon nos critères, elle doit être supérieure à 3 secondes.
- Pour détecter un déficit mnésique, un délai de rétention court (1h) est utilisé. A cet intervalle, l'indice de reconnaissance (IR) des animaux contrôle doit être suffisamment élevé pour observer une différence statistique avec les mutants.

Acquisition (10 min)



Délai de rétention (1h)



Rétention (10 min)

IR : % temps exploration [blue square] / temps exploration {yellow circle + blue square}

	Souris C57BL/6N (n=12)	Rats Sprague-Dawley (n=14)
Durée d'exploration des objets (acquisition)	12.25 ± 1.77	74.72 ± 7.47
Durée d'exploration des objets (rétention)	9.42 ± 1.85	39.33 ± 3.10
Nombre d'animaux exclus (temps d'exploration < 3s)	4	0
Indice de Reconnaissance	58.98 ± 3.56	63.69 ± 2.41
Significativité de l' IR par rapport au hasard (50%)	*	***

Conclusion

Le phénotypage de notre premier modèle de Rat génétiquement modifié a permis de confirmer les résultats obtenus chez la Souris.

L'utilisation du Rat pourrait potentiellement permettre d'optimiser certains tests cognitifs comme la reconnaissance d'objets (temps d'exploration important, peu d'animaux à exclure).

Ce nouveau modèle semble donc représenter un intérêt fondamental pour la génomique fonctionnelle.

Discover PHENOMIN:



Contact ICS:

