



HAL
open science

Modèles génétiquement modifiés de souris et de rats par CRISPR

Ignacio Anegon

► **To cite this version:**

Ignacio Anegon. Modèles génétiquement modifiés de souris et de rats par CRISPR. colloque LabCom, Sep 2018, Paris, France. inserm-02159897

HAL Id: inserm-02159897

<https://inserm.hal.science/inserm-02159897>

Submitted on 19 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Modèles génétiquement modifiés de souris et de rats par CRISPR

SOURIRAT



Édition : 2014

Instrument :
Laboratoire Commun (LabCom)

Contact :
labcom@agencerecherche.fr

COORDINATEUR : Ignacio Anegon ignacio.anegon@univ-nantes.fr

PARTENAIRES : CRTI/INSERM UMR1064/TRIP et GENOWAY

Les récentes découvertes de nouveaux outils d'édition du génome, notamment CRISPR/Cas9, ont révolutionnées la génération de modèles animaux. Le LabCom SOURIRAT a pendant 3 ans appliqué et optimisé cet outil pour la génération de modèles de souris et de rats.

► CONTEXTE ET OBJECTIFS

Depuis environ 20ans, la **plateforme TRIP** et la société **genOway** proposent des prestations d'édition du génome chez le rat et la souris. Suite à la découverte des nucléases et notamment l'application de **CRISPR/Cas9** aux eucaryotes, les deux partenaires ont souhaité développer un programme de recherche commun **SOURIRAT** afin de partager leurs efforts sur l'application de cette technologie de pointe à la génération de modèles de souris et de rats génétiquement modifiés.

Dans un premier temps l'objectif était d'obtenir des modèles simples de KnockOut (**KO**) pour mettre au point la technique dans nos laboratoires. Dans un deuxième temps, elle a été appliquée aux modèles de KnockIn (**KI**) simples (mutations ponctuelles) et plus complexes (GFP dans des locus précis). Les deux objectifs ont été atteints. Suite aux améliorations du LabCom SOURIRAT les deux partenaires proposent maintenant des **modèles de souris et de rats génétiquement modifiés à façon par CRISPR/Cas9**. De nouvelles perspectives d'amélioration de l'efficacité des modèles décrits ci-dessus ainsi que pour des KI complexes (introduction de sites loxP) seront développées dans un nouveau projet de recherche commun entre les deux partenaires.

► MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

Le système CRISPR/Cas9, composé de **Cas9** et d'un **guide ARN spécifique** du locus ciblé, est apporté au sein des embryons de rat et de souris par microinjection afin d'induire une coupure double brin ciblée dans l'ADN génomique. Cette cassure stimule le système de réparation adapté qui conduira, pour certains embryons, à un décalage du cadre de lecture (KO). En présence d'un ADN donneur, un autre mécanisme de réparation est mis en jeu et conduira cette fois à l'insertion ciblée d'une séquence ADN souhaitée (KI).

La collaboration SOURIRAT a permis de mettre en évidence la supériorité de **Cas9 sous forme protéine** en comparaison de la forme ARNm concernant l'efficacité de génération de modèles KO et KI (**Ménoret et al. 2015**). C'est pourquoi les deux partenaires utilisent maintenant cette forme pour tous leurs projets impliquant Cas9. Ces résultats ont amené de nouvelles pistes d'amélioration du système qui sont actuellement en cours de développement.



Embryon murin génétiquement modifié exprimant la GFP

► VALORISATION

Renaud et al. Cell Rep. 2016. Improved Genome Editing Efficiency and Flexibility Using Modified Oligonucleotides with TALEN and CRISPR-Cas9 Nucleases.

Ménoret et al. Sci Rep. 2015. Homology-directed repair in rodent zygotes using Cas9 and TALEN engineered proteins.

Rémy et al. Genome Res. 2014. Efficient gene targeting by homology-directed repair in rat zygotes using TALE nucleases.

genOway a inclus dans son catalogue la conception et la commercialisation de modèles animaux de type KO et KI simples

► PERSPECTIVES

Les résultats obtenus lors de ces trois années ont permis d'améliorer les techniques de production de modèles génétiquement modifiés de souris et de rats et ont ouvert de nouvelles perspectives de recherche qui seront traités à travers un projet de **thèse Cifre soutenue par l'ANRT**.



Transgenesis Rat et ImmunoPhénomique



JEUDI 27 SEPTEMBRE 2018

Maison de la Chimie - Paris

LabCom

Une synergie réussie entre
recherche publique et privée