

Explorer les pathophysiologies in vivo

La compréhension du vivant et des dysfonctionnements physiologiques qui peuvent conduire à des pathologies, un enjeu majeur en santé publique, repose sur le développement de modèles animaux adaptés et d'équipement permettant une exploration fonctionnelle précise in vivo.

Au cours de ces dernières années, la plateforme Anexplo a participé au développement de nouvelles stratégies innovantes pour le développement d'animaux génétiquement modifiés et a contribué à la mise en place d'équipements de pointe permettant l'exploration fonctionnelle non-invasive d'animaux et l'expérimentation dans des environnements de niveaux de sécurité 1, 2 et 3.

Recherche et développement :

- En concertation avec Celphedia, le développement de la technologie CRISPR/Cas9 sur le poisson-zèbre et la souris a été entrepris par les plateaux techniques d'Anexplo.
- Le service de cryoconservation/décontamination de l'US006 a développé la congélation et décongélation d'embryons de souris et de rat et la FIV chez la souris permettant l'archivage et la reviviscence de modèles animaux.

Équipement et aménagement des zones de stabulation et d'expérimentation :

- La compréhension des interactions hôtes/ pathogènes dans des modèles intégrés est un enjeu majeur, nécessaire au développement de nouveaux traitements des maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes. Pour permettre le développement de ces thématiques, les zones de confinement et d'expérimentation de niveau de sécurité 2 et 3 pour des souris, rats, ovins et bovins ont été développées dans les différents sites d'expérimentation animale rattachés à Anexplo. Outre la possibilité de stabuler des animaux en milieu confiné et protégé, ces zones intègrent des équipements permettant une expérimentation directe sur les animaux (IPBS : trieur de cellules et microscope confocal/biphoton en niveau ABSL3, CPTP : IVIS permettant l'analyse de bioluminescence et fluorescence in vivo sur animaux vigiles et CBI : un laboratoire d'étude comportementale).
- Le suivi clinique de modèle animaux de différentes pathologies est essentiel à la compréhension de ces pathologies. Pour répondre à ce besoin les plateaux techniques de l'US006 ont acquis des équipements permettant une analyse non-invasive par doppler, échographie, et IRM7/SRM Tesla qui complète les SPECT/CT et TEP/CT pour l'imagerie multimodale non invasive du petit animal.

Responsables scientifiques :

Sylvie Guerder, Olivier Neyrolles,
Eric Oswald

Responsables opérationnels de site :

Yara Barreira, Perrine Bonneville,
Daniel Cussac, Magali Jacquier,
François Schelcher, Pascal Roulet

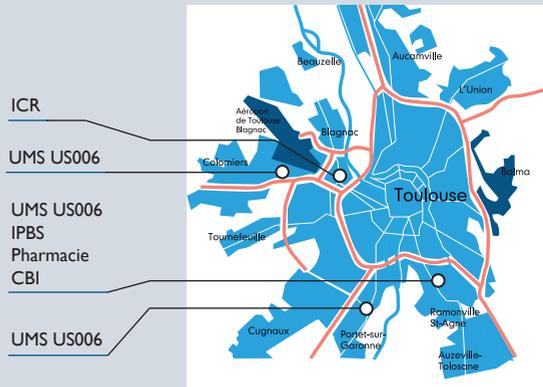
Contact :

anexplo@genotoul.fr

Site web :

<http://anexplo.genotoul.fr/>

Localisation des équipements



Le fait marquant scientifique :

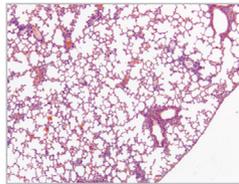
Différences liées au sexe dans l'asthme allergique : le coupable identifié



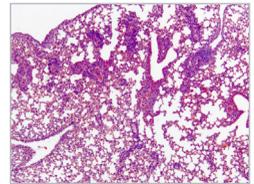
De g à d : Jean-Charles Guéry, Eve Blanquart, Sophie Laffont

Les données épidémiologiques sont assez claires sur ce point : avant l'âge de 10 ans, la prévalence de l'asthme allergique est plus importante chez les garçons que chez les filles, mais cette tendance s'inverse après la puberté. De quoi suspecter un lien entre le système immunitaire, impliqué dans cette pathologie, et les hormones sexuelles. C'est pour mieux comprendre ces liens que Jean-Charles Guéry et son équipe du Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan se sont intéressés à étudier l'impact des hormones sexuelles sur les cellules immunitaires impliquées dans l'asthme. Ils ont d'abord montré que comme chez l'homme, les souris mâles développent un asthme allergique aux acariens moins sévère que les souris femelles.

Ils ont observé une diminution du nombre de cellules immunitaires lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) dans les poumons des souris mâles. Cette différence disparaît lorsque les mâles sont castrés, ce qui suggère un rôle protecteur des hormones mâles comme la testostérone. En effet, la testostérone inhibe le développement des ILC2 et l'inflammation pulmonaire dépendante de ces cellules. Le récepteur aux androgènes pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique, dans le but d'inhiber l'action des cellules lymphoïdes innées de type 2 chez les patients asthmatiques. Ces travaux se sont appuyés sur les plateformes ANEXPLO du CREFRE (Histopathologie et Expérimentation animale).



Souris mâle + IL-33



Souris femelle + IL-33

Copyright : INSERM, Dr. L. Pelletier

Légende :

Coupes de poumons de souris mâle ou femelle ayant reçu de l'IL-33. L'IL-33 agit sur les ILC2 résidents des poumons pour les activer et promouvoir leur prolifération. Les cytokines produites par les ILC2 activés vont attirer d'autres cellules comme les éosinophiles. Les poumons des souris femelles présentent des infiltrats inflammatoires (indiqués par les flèches) beaucoup plus nombreux que ceux des mâles. (Coloration Hématoxyline & Éosine)

PUBLICATION

- Laffont S, Blanquart E, Savignac M, Cénac C, Laverny G, Metzger D, Girard JP, Belz GT, Pelletier L, Seillet C, and JC Guéry. (2017) Androgen signaling negatively controls type 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 221:4: 1581-1592.

Le fait marquant technologique :

Le plateau d'analyse du comportement chez la souris

Responsables scientifiques : Pascal Roulet et Cédric Florian

Centre de Biologie Intégrative, Toulouse

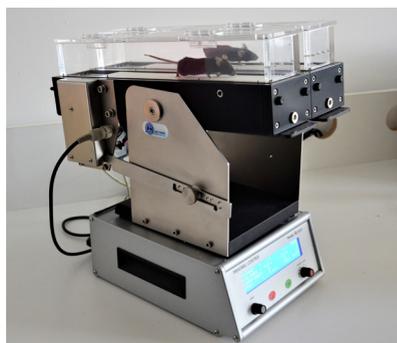
Le nouveau plateau d'étude du comportement chez la souris permet d'explorer aussi bien les **fonctions comportementales de base** que les **fonctions cognitives complexes** grâce à des paradigmes comportementaux adaptés.

Le plateau est centré sur le modèle souris qui offre les plus larges potentialités pour l'application des méthodes modernes d'ingénierie génétique et d'étude expérimentale du comportement.

Test de coordination motrice, souris sur un rotarod



Test d'anxiété, souris sur le labyrinthe en croix surélevé



Test de fatigabilité, souris sur tapis roulant

Ce plateau a pour vocation :

- de permettre un phénotypage comportemental afin de caractériser le comportement basal (activité motrice, force musculaire, coordination motrice, fatigue, fonction cardiaque, sensibilité à la douleur) de souris génétiquement modifiée (par exemple, recherche de l'effet de l'inactivation d'un gène sur le comportement) ou ayant subi un traitement pharmacologique (par exemple, identification d'effets secondaires d'un nouveau médicament).
- d'évaluer les fonctions cognitives (attention, motivation, apprentissage, mémoire) de souris normales (par exemple, étude de l'impact d'un stress précoce sur le développement d'une mémoire traumatique, en lien avec le trouble stress post-traumatique) ou de souris modèles de certaines pathologies (par exemple, étude du déclin des fonctions mnésiques chez des souris KO, modèles de la maladie d'Alzheimer).
- de permettre la réalisation dans des conditions optimales, d'expériences de stéréotypage.