



MODÈLES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS (OGM)



SOURIS Consanguine

IMMUNO-DÉFICIENTS NATURELS

Souris B6 DIO MASH

WILD TYPE

Dénomination : C57BL/6JRj

Type : Souris consanguine

Provenance : CSAL (Orléans) - 1993 (F172)

MUTANTS NATURELS

Couleur et génotype associé : Souris noire



Présentation du modèle

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et sa forme progressive, la stéato-hépatite métabolique (MASH), représentent des préoccupations croissantes de santé publique à l'échelle mondiale. Elles sont étroitement liées à l'obésité, à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique. Afin de soutenir l'évaluation préclinique de nouvelles thérapies dans ce domaine, des modèles animaux robustes et transposables sont essentiels.

Le modèle murin DIO MASH de Janvier Labs (Diet-Induced Obese Metabolic Associated Steatohepatitis) est un modèle induit nutritionnellement qui reproduit les principales

caractéristiques du développement de la MASH humaine, notamment la stéatose hépatique progressive, l'inflammation lobulaire, la dégénérescence ballonnante et la fibrose. Ce modèle est généré en exposant des souris génétiquement prédisposées à un régime riche en graisses, fructose et cholestérol pendant une période prolongée, ce qui induit un phénotype cliniquement pertinent et reflétant la physiopathologie humaine de la MASH.

Nous avons évalué ce modèle à trois points clés après le début du régime — semaine 15, 25 et 35 — afin de suivre la progression des altérations métaboliques et hépatiques.



Validation des données :



Figure 1. Résistance à l'insuline et progression du poids hépatique dans le modèle DIO MASH, comparé à des souris témoins C57BL/6JRj sous régime standard (n=8 par groupe)

À la semaine 15, les souris DIO MASH présentent des signes précoces de résistance à l'insuline et une augmentation modérée du poids hépatique, indiquant un stress métabolique initial. À la semaine 25, la résistance à l'insuline devient plus marquée, accompagnée d'une augmentation significative du poids hépatique, suggérant une accumulation lipidique hépatique. À la semaine 35, l'hépatomégalie persiste chez les souris DIO MASH. Toutefois, les paramètres de résistance à l'insuline commencent à diminuer, en raison des lésions hépatiques dont la sévérité augmente avec le développement de la MASH.



Validation des données :

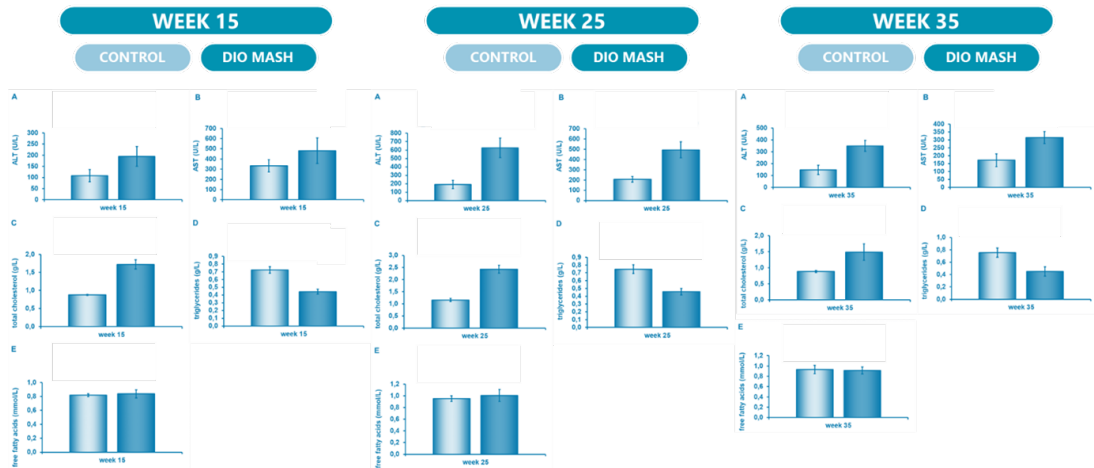


Figure 2. Caractérisation biochimique du modèle DIO MASH illustrant la progression des lésions hépatiques

À la semaine 15, les souris DIO MASH présentent une élévation modérée des enzymes hépatiques plasmatiques (ALT et AST), suggérant le début d'une atteinte hépatocellulaire. L'augmentation du cholestérol total reflète également des altérations métaboliques précoces. À la semaine 25, une aggravation nette des lésions hépatiques est observée, avec une augmentation supplémentaire des taux d'ALT et AST. Le cholestérol est significativement élevé, indiquant une stéatose avancée et une dyslipidémie. À la semaine 35, les taux d'ALT et AST restent élevés chez les souris DIO MASH, confirmant des lésions hépatiques persistantes. Le cholestérol total reste également significativement plus élevé que chez les témoins, indiquant une dysrégulation métabolique continue.

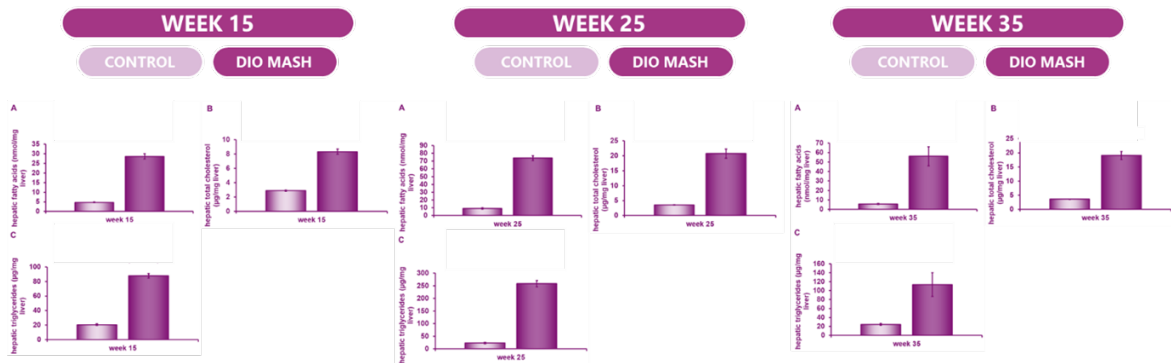


Figure 3. Accumulation lipidique hépatique chez les souris DIO MASH et témoins au fil du temps (n=8 par groupe)

Une accumulation significative de lipides hépatiques est observée dès la semaine 15 chez les souris DIO MASH par rapport aux témoins, qui s'accroît à la semaine 25 sous régime riche en graisses. Ces données reflètent une progression vers une stéatose modérée. À la semaine 35, les taux de lipides hépatiques restent élevés, confirmant une stéatose persistante et avancée dans le modèle DIO MASH.



Validation des données :

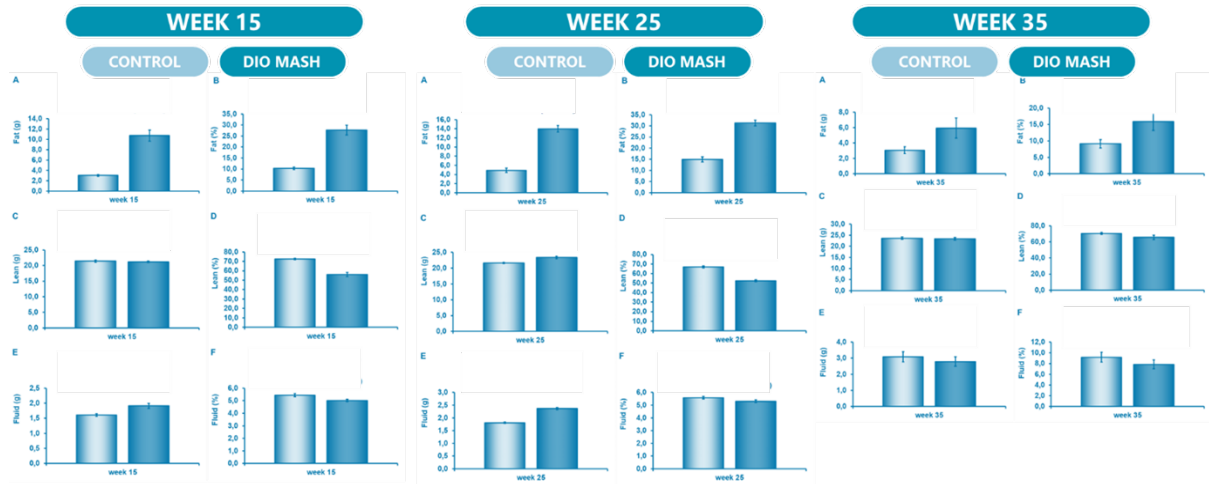


Figure 4. Modifications de la composition corporelle chez les souris DIO MASH et témoins au fil du temps (n=8 par groupe)

À la semaine 15, les souris DIO MASH présentent une masse grasse plus importante que les témoins, avec des signes précoces de réduction de la masse maigre. À la semaine 25, l'accumulation de graisse s'intensifie et le ratio masse maigre/masse grasse est significativement altéré. À la semaine 35, la composition corporelle reste modifiée, avec une adiposité soutenue et une masse maigre réduite, cohérente avec un déséquilibre métabolique chronique.

DIO MASH – WEEK 15

DIO MASH – WEEK 25

DIO MASH – WEEK 35

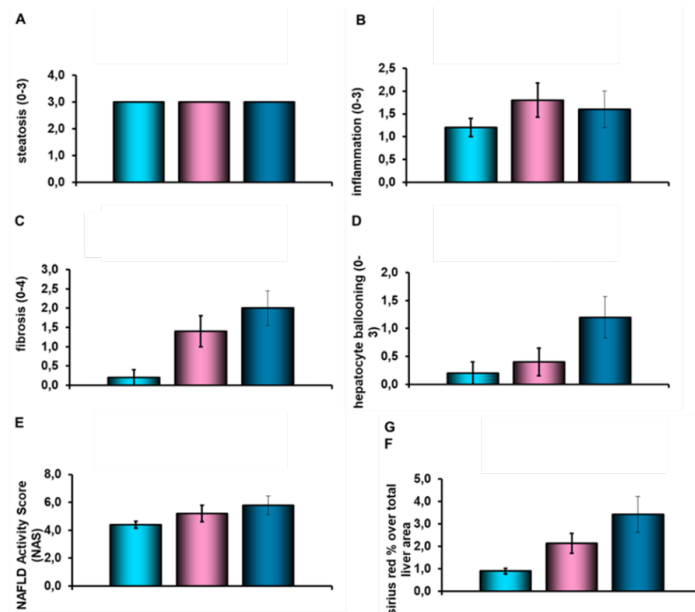


Figure 5. Progression histologique des lésions hépatiques chez les souris DIO MASH

L'analyse histologique hépatique (coloration H&E) révèle que les souris DIO MASH présentent déjà une stéatose sévère après 15 semaines sous régime riche en graisses, confirmée par un score élevé d'activité NAFLD. Entre les semaines 15 et 25 apparaissent les premiers signes d'inflammation et de fibrose (coloration Sirius Red).

À la semaine 35, l'analyse histologique confirme une stéatose avancée, une inflammation persistante, ainsi qu'une fibrose établie et un ballonnement des hépatocytes, reflétant les caractéristiques pathologiques de la MASH humaine.

Dans l'ensemble, le modèle DIO MASH de Janvier Labs reproduit avec succès la nature progressive de la MASH humaine. Les caractéristiques clés incluent le développement d'une résistance à l'insuline, une élévation prolongée des enzymes hépatiques (ALT et AST), une accumulation lipidique hépatique accrue, et des preuves histologiques de stéatose, d'inflammation et de fibrose. Ces éléments font de ce modèle un outil particulièrement adapté à l'évaluation de thérapies ciblant les dysfonctionnements métaboliques et les pathologies hépatiques, ainsi qu'à l'étude des mécanismes de la maladie et à la découverte de biomarqueurs.



Principaux domaines de recherche et applications

MALADIES INFECTIEUSES

TROUBLES DU MÉTABOLISME



Notre valeur ajoutée

- La « Politique génétique JANVIER LABS », programme spécifique, garantit l'homozygotie des paires autosomiques
- Animaux répondant aux normes SPF ou SOPF
- Une politique d'approvisionnement pour des animaux dociles et faciles à manipuler
- Conditions de stabilité optimales de nos modèles pendant les expéditions, grâce à notre service de transport dédié et interne
- Un soutien scientifique avec une équipe de vétérinaires et de docteurs

contact@janvier-labs.com
Tel +33 (0)2 43 02 11 91
www.janvier-labs.com

