



MODÈLES
GÉNÉTIQUEMENT
MODIFIÉS
(OGM)



SOURIS
Consanguine

IMMUNO-
DÉFICIENTS
NATURELS

NRG Nude

Dénomination :

NOD-*Rag2*^{tm1}-*Il2rg*^{tm1}-*Foxn1*^{nu}/Rj

Type:

Souris consanguine mutante, OGM

Origine:

Janvier Labs, 2023

Couleur et génotype associé:

Souris albinos

Homozygote nu/nu, a A/A, Tyrc/Tyrc

MHC: Haplotype H2g7

WILD TYPE

MUTANTS
NATURELS



Présentation du modèle

Le modèle NRG Nude ou NOD *Rag2* γc « nu » est une souche consanguine (fonds NOD) sévèrement immunodéficiente présentant 2 mutations génétiques Knock Out (KO) et une mutation naturelle : le gène *γc* KO (Interleukin 2 receptor gamma chaîne, *IL2rg*^{tm1}), le gène *Rag2* KO (gène d'activation de la recombinaison 2) et une mutation naturelle dite Nude (gène *Foxn1*^{nu/nu}).

La mutation *Rag2*^{tm1} communément appelée *Rag2* est une mutation KO du gène codant pour l'enzyme recombinaison 2, qui joue un rôle primordial dans la génération des récepteurs des lymphocytes T et B. Cette absence bloque le développement des Lymphocytes T et B et induit une déficience immunitaire. Les souris homozygotes pour cette mutation présentent une absence totale de cellules lymphocytaires T et B en périphérie.

La mutation *Il2rg*^{tm1} appelée *γc* est une mutation KO du gène codant pour la chaîne gamma c commune (notamment) aux interleukines (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 et IL-15). Ce gène est nécessaire pour la différenciation et la fonction de nombreuses cellules hématopoïétiques avec une incidence complète sur le développement des cellules Natural Killer (NK).

La combinaison de ces deux mutations *Rag2*^{tm1}-*Il2rg*^{tm1}, induit une immunodéficiência sévère avec absence des compartiments lymphocytaires T, B et NK.

La mutation Nude, « nu » *Foxn1*^{nu/nu} est une mutation est une mutation autosomalerécessive du gène *Foxn1* (Forkhead box N1), situé sur le chromosome 11, initialement identifiée et trouvée sur une colonie de souris non consanguines.

Cette mutation induit une aplasie du thymus (totale ou partielle) avec immunodéficiência T et B associée. Mais la mutation est également responsable d'un défaut de kératinisation du follicule pileux et de l'épiderme. Ce défaut se traduit par la présence d'un duvet transitoire qui, lorsqu'il disparaît, entraîne une absence presque totale de pelage.

La souche NRG Nude a également été contrôlée pour le polymorphisme du gène *Sirpa*. L'expression de la protéine *Sirpa* (allèles fonds NOD) à la surface des macrophages de la moelle osseuse, permet une liaison de haute affinité avec les marqueurs CD47 des cellules hématopoïétiques humaines. Cette liaison induit un signal « don't eat me » bloquant les macrophages murins et empêchant la phagocytose des cellules humaines greffées. Il s'agit d'une particularité notable du fonds NOD qui lui confère un avantage à la transplantation humaine et la xénogreffe en général.

La souche NRG Nude se différencie de la souche NXG (NOD-*Prkdc*^{scid}-*Il2rg*^{tm1}/Rj) par l'absence de la mutation *Prkdc*^{scid}, communément appelée « SCID » pour « Severe Combined Immunodeficiency ». La souche NRG est ainsi plus résistante à l'irradiation, à l'injection de produits génotoxiques et au stress, conférant une utilisation plus stable et durable à la xénogreffe en général, l'absence de poils permet une utilisation en transplantation tumorale sous cutanée plus précise.

JANVIER LABS a obtenu la souche B6 *Rag2*γc (C57BL/6N-*Rag2*^{tm1}-*Il2rg*^{tm1}-*Sirpa*^{NOD}/Rj) par recombinaison homologue (cellules ES de souris B6N), développée au Centre d'Immunophénomique (Ciphe, Marseille, France) en 2019.

Le modèle congénique NRG a ensuite été obtenu par high speed backcross (N=6) sur fonds NOD en 2021.

Le gène Nude, *Foxn1*^{nu/nu} a ensuite été « backcrossé » sur le modèle NRG en 2022.

Les animaux sont élevés de manière à maintenir à la fois le fonds génétique que les mutations d'intérêt sous leurs formes homozygotes.

La souche NRG est élevée en mode consanguin et le phénotype est contrôlé conformément à la JANVIER LABS GENETIC POLICY®.



Principaux domaines de recherche et applications

ONCOLOGIE

MALADIES INFECTIEUSES

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE-PHYSIOPATHOLOGIE

PRÉCLINIQUE