



COMITÉ DE DÉONTOLOGIE

# CDEA en bref

Université  
de Montréal

COMITÉ DE DÉONTOLOGIE DE L'EXPÉRIMENTATION SUR LES ANIMAUX – VOL. 9, N° 1 Septembre 2019

## La dérive génétique : une menace pour votre recherche

Dans le cadre de votre recherche, vous travaillez avec une souris modifiée génétiquement depuis plusieurs années. Or, cette souris que vous interrogez encore aujourd'hui, peut-elle vous donner la même réponse que celle que vous utilisiez il y a 5, voire 10 ans?

>> Si vous n'avez pas pris soin de contrôler l'inévitable dérive génétique, probablement pas.

*Quelle que soit la taille de votre colonie, l'apparition de mutations spontanées est inévitable. Ces mutations spontanées ne sont-elles pas d'ailleurs à la base de l'évolution des espèces et de la diversité retrouvée dans la nature?*

*De plus, dans une population restreinte comme c'est le cas pour une colonie fermée, si des précautions simples ne sont pas prises, ces mutations apparaîtront rapidement et se traduiront par l'introduction de modifications génétiques qui, en quelques générations, se répandront, deviendront homozygotes et modifieront le phénotype de votre modèle.*

>> C'est ce qu'on nomme la **DÉRIVE GÉNÉTIQUE**.

**Cette modification de votre modèle peut, à première vue, sembler ne pas avoir d'impact sur la santé et le bien-être de vos animaux, mais elle pourrait avoir un effet dévastateur sur votre recherche.**

En exemple, voyez l'article de Mahajan *et al* : *Striking Immune Phenotypes in Gene-Targeted Mice Are Driven by a Copy-Number Variant Originating from a Commercially Available C57BL/6 Strain*, [Cell Rep.](#) 2016 May 31;15(9):1901-9.

### Mitiger l'impact de la dérive générique

Afin de contrôler et de mitiger l'impact potentiel de la dérive génétique, Jackson Laboratory (<https://www.jax.org/news-and-insights/jax-blog/2018/april/how-to-refresh-your-mutant-or-transgenic-mouse-strains>) suggère plusieurs stratégies (<https://www.jax.org/jax-mice-and-services/customer-support/technical-support/strain-background-and-genetic-drift>), dont celle de «rafraîchir» le fond de vos lignées de souris mutantes, ou modifiées génétiquement, à toutes les 5 à 10 générations (1,5 à 3 ans) en les rétrocroisant à l'aide de la lignée consanguine utilisée comme témoin.

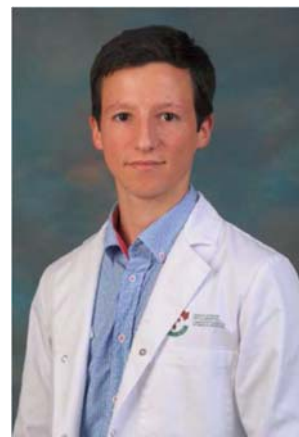
En «rafraîchissant» régulièrement le fond génétique de vos lignées, vous allez ainsi réussir à les maintenir relativement stables et le plus génétiquement semblables possible à vos lignées témoins, garantissant, par le fait même, la reproductibilité et la validité de vos études.

SUITE PAGE SUIVANTE >>

### Nouveauté

Le vétérinaire **Dr Raphaël Santamaria** effectue maintenant les visites de soutien post-approbation (SPA) auprès des équipes utilisatrices d'animaux du campus de Montréal.

Dr Santamaria détient une maîtrise en sciences vétérinaires et démontre un vif intérêt pour le bien-être animal en lien avec les projets de recherche et d'enseignement.



Des questions? Vous avez besoin d'un conseil? D'améliorer vos techniques?

Contactez Dr Santamaria:

[raphael.santamaria@umontreal.ca](mailto:raphael.santamaria@umontreal.ca)

## >> Comment «rafraîchir» le fond génétique de vos souris mutantes ou manipulées génétiquement (porteuses) en 4 étapes :

Avant de débiter, il est important de noter que les animaux de type sauvage sélectionnés pour effectuer les rétrocroisements doivent :

- ⇒ correspondre à la souche de souris utilisée à l'origine. Par exemple, il vous faut choisir une C57BL/6<sup>J</sup> si la souris d'origine était la sous-lignée de C57BL/6 de Jax et non pas la C57BL/6<sup>N</sup>, sous-lignée du NIH légèrement différente génétiquement et porteuse de modifications qui pourraient affecter votre modèle;
- ⇒ provenir d'un fournisseur commercial de grande réputation dont le programme de maintien de la stabilité génétique est reconnu.

### Les 4 étapes à suivre

#### 1. Premier rétrocroisement :

Croiser 2 ♀ porteuses à 1 ♂ C57BL/6<sup>J</sup>.  
Ce 1<sup>er</sup> rétrocroisement a pour conséquence de «rafraîchir» le chromosome Y des ♂ produits.

#### 2. Deuxième rétrocroisement :

Des mâles issus du 1<sup>er</sup> rétrocroisement, sélectionner les animaux porteurs de la modification génétique d'intérêt et les croiser à des ♀ C57BL/6<sup>J</sup>.  
Les ♂ nés de ce 2<sup>e</sup> rétrocroisement vont ainsi posséder des chromosomes X, Y et un matériel génétique mitochondrial «rafraîchi».

#### 3. Troisième rétrocroisement (optionnel)\*:

Du 2<sup>e</sup> rétrocroisement, sélectionner des ♂ porteurs et les croiser à des ♀ C57BL/6<sup>J</sup>.

#### 4. Introduction des souris rétrocroisées dans la colonie de production :

⇒ Si des animaux homozygotes sont nécessaires, croiser les ♀ et les ♂ porteurs issus du dernier

rétrocroisement et de leur descendance sélectionner les animaux homozygotes qui remplaceront les géniteurs vieillissants au fur et à mesure que ceux-ci devront être retirés de reproduction.

- ⇒ Si des animaux hétérozygotes sont nécessaires, remplacer les géniteurs vieillissants de votre colonie de production par les animaux porteurs provenant du 3<sup>e</sup> ou dernier rétrocroisement.

\* *Noter que seuls les 2 premiers rétrocroisements sont recommandés lorsqu'une colonie a été maintenue par des accouplements frère-sœur pendant 5 générations depuis la création du modèle ou depuis son transfert à votre nom.*

*Par contre, le 3<sup>e</sup> rétrocroisement est fortement conseillé pour toute colonie où les accouplements frère-sœur ont été maintenus pendant 10 générations ou plus sans introduction de sang neuf.*

### En conclusion

La dérive génétique est inévitable et peut avoir un impact important sur les résultats expérimentaux et les conclusions qui pourront en être tirées. Par une gestion saine de la reproduction de vos colonies, les rétrocroisements réguliers et d'autres méthodes comme la cryopréservation, vous pourrez tenter d'en limiter les influences et garantir la validité et la reproductibilité des résultats obtenus tout au long de votre carrière.

RÉFÉRENCES : BOULAY MARYSE, *La dérive génétique*, CDEA en bref, vol 5, n°3, septembre 2014

THE JACKSON LABORATORY, *How to Refresh your Mutant or Transgenic Strains*, <https://www.jax.org/news-and-insights/jax-blog/2018/april/how-to-refresh-your-mutant-or-transgenic-mouse-strains>

THE JACKSON LABORATORY, *Strain Background and Genetic Drift*, <https://www.jax.org/jax-mice-and-services/customer-support/technical-support/strain-background-and-genetic-drift>

THE JACKSON LABORATORY, *Strategies to Minimize Genetic Drift and Maximize Experimental Reproducibility in Mouse Research*, 2017

Dates limite de dépôt de protocoles :

**Vendredi le 13 septembre 2019 à midi >>**

Réunion le 27 septembre 2019

**Vendredi le 11 octobre 2019 à midi >>**

Réunion le 25 octobre 2019

Personnes ressources au CDEA :

**Secrétariat :** Julie Dubuc (514) 343-5757

**Coordonnatrice :** Sophie Dubuisson (514) 343-6830

**Courriel :** [cdea@umontreal.ca](mailto:cdea@umontreal.ca)

**Site Internet :** [www.cdea.umontreal.ca](http://www.cdea.umontreal.ca)

