

MODÈLES
GÉNÉTIQUEMENT
MODIFIÉS
(OGM)



SOURIS
Consanguine

IMMUNO-
DÉFICIENTS
NATURELS

WILD TYPE

MUTANTS
NATURELS

Souris BRGS TSLP-HIS

Dénomination : *C-Rag2^{tm1}-Il2rg^{tm1}-Sirpa^{NOD}-Tg(Tslp)/Rj*

Type : Souris transgénique consanguine,

Provenance : Institut Pasteur, France, 2022

Couleur et génotype associé :
Souris albinos

Utilisation de cette souche :
Est seulement destinée aux utilisateurs
du secteur privé

Cellules humaines greffées :
CD34 du cordon ombilical

Traitement : Irradiation



Présentation du modèle

Les souris humanisées CD34+ sont l'exemple même des modèles de souris en termes de modèles de substitution pour l'homme. Leur champ d'application s'étend de l'immunologie à l'oncologie, en passant par les maladies infectieuses. Cette approche innovante comble le fossé entre les études *in vitro* et les essais cliniques, fournissant une plateforme pour des recherches plus précises et translationnelles en immunologie et en médecine régénérative.

Dans ce cadre, les souris BRGS TSLP-HIS présentent des caractéristiques supplémentaires par rapport aux modèles standard en affichant un développement complet des tissus lymphoïdes secondaires (SLT) et en constituant le meilleur modèle à ce jour pour la dermatite atopique.

Le modèle de souris BRGS TSLP :

La souche BRGS TSLP est un modèle consanguin hautement immunodéficient caractérisé par deux mutations knock-out dans les gènes *Il2rg* et *Rag2*, entraînant un manque de cellules T, B et NK. La mutation *Rag2* empêche la recombinaison des gènes VDJ, nécessaire à la formation des récepteurs des cellules B et T, tandis que la mutation *Il2rg* affecte la chaîne gamma c, essentielle à la différenciation et à la fonction des cellules immunitaires. Cette souche est également porteuse de la variante NOD du gène *Sirpa*, qui réduit la phagocytose des cellules humaines transplantées. Par rapport à la souche NXG, elle remplace la mutation *Prkdc^{scid}* par un knock-out *Rag2*, ce qui la rend plus résistante à divers facteurs de stress et améliore sa stabilité pour les xéno greffes. En outre, elle surexprime la lymphopoïétine murine dérivée des cellules thymiques et stromales (Tslp).

Le processus d'humanisation :

Le processus d'humanisation consiste à injecter des cellules humaines CD34+ provenant du sang de cordon ombilical dans des souris après induction d'une myéloablation. Cette technique permet le développement d'un système immunitaire humain fonctionnel et multi-ligne chez l'hôte murin. L'utilisation du sang de cordon ombilical comme source de cellules souches hématopoïétiques présente des avantages tels que l'accessibilité, les considérations éthiques et la possibilité d'obtenir diverses populations de cellules immunitaires.

La surexpression du gène *Tslp* conduit à la formation d'une gamme complète de ganglions lymphatiques (LN) contenant des cellules B et T humaines ségréguées. Par rapport à d'autres souris humanisées du système immunitaire, les souris BRGS TSLP-HIS présentent un thymus plus large, une présence accrue de cellules B matures et un plus grand nombre de cellules T folliculaires auxiliaires (TFH) produisant de l'IL-21, ce qui entraîne une augmentation des réponses spécifiques à l'antigène. En substance, les souris BRGS TSLP-HIS représentent avec précision l'impact du développement des SLT sur les réponses immunitaires humaines et offrent un modèle précieux pour l'étude et la manipulation de la régulation immunitaire. La prise de greffe correcte du système immunitaire est évaluée entre les semaines 12 et 14 en s'assurant que plus de 20 % des cellules CD45+ humaines sont présentes dans le sang périphérique.

Un modèle de dermatite atopique humaine :

La dermatite atopique est une affection cutanée inflammatoire chronique caractérisée par des plaques de peau sèche, prurigineuse et enflammée. Elle touche généralement les personnes ayant des antécédents familiaux d'allergies, d'asthme ou d'eczéma, et peut s'aggraver sous l'effet de déclencheurs tels que les allergènes, les irritants ou le stress. Il s'agit d'une affection répandue, qui touche environ 15 à 20 % des enfants et 1 à 3 % des adultes dans le monde. Cette maladie entraîne non seulement des coûts financiers importants pour les patients et la société, mais elle a également un impact négatif considérable sur la qualité de vie des patients et de leur famille.

Alors que les BRGS TSLP non humanisés ne présentent pas de signes de développement de la DA, les souris BRGS TSLP-HIS présentent universellement des changements cliniques, histologiques, immunologiques et des commensaux cutanés ressemblant à la MA humaine. De multiples lignées hématopoïétiques humaines associées à la MA humaine ont été identifiées chez les souris BRGS TSLP-HIS, telles que les cellules Th2 et Th22 infiltrant la peau, les cellules B sécrétant des IgE et les mastocytes et basophiles exprimant l'hFceRIα. Comme pour les résultats cliniques, il existe une forte corrélation entre la progression de la dermatite atopique et l'expression des récepteurs de chimiokines de la peau sur les cellules T CD4.

Ensemble, le BRGS TSLP-HIS constitue un nouveau modèle humanisé, présentant un développement accru du système immunitaire qui reflète l'impact du développement des TSL sur les réponses immunitaires humaines. Ce modèle offre une plateforme pour visualiser et étudier les mécanismes de régulation immunitaire.

En outre, ces souris constituent le premier modèle humain spontané de la dermatite atopique et représentent un modèle préclinique optimal pour l'évaluation de nouveaux médicaments.

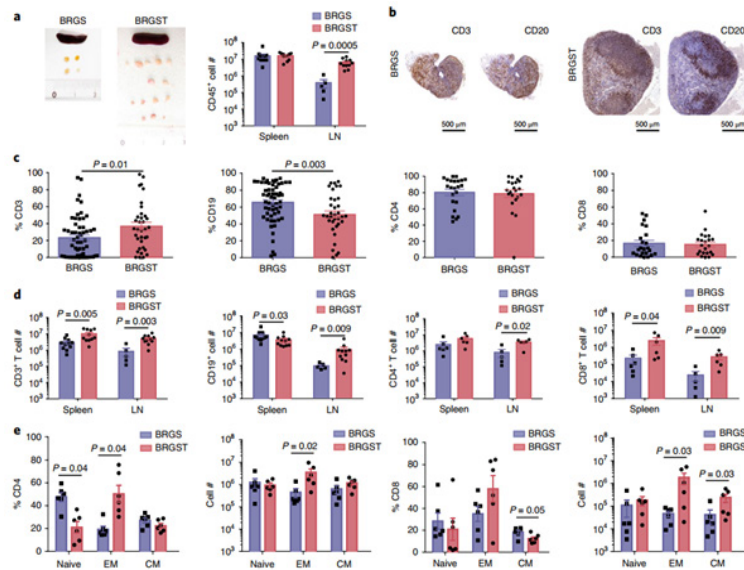
Services :

L'équipe scientifique de Janvier Labs est toujours disponible pour vous aider à optimiser l'utilisation de nos souris BRGS-HIS. Contactez-nous pour savoir comment nous pouvons contribuer au succès de vos expériences.

- En général, nos souris, accompagnées d'un rapport complet sur la greffe du système humain et l'état sanitaire, sont expédiées aux clients vers la 16e semaine après la greffe. Mais nous pouvons proposer de libérer les animaux plus tôt pour répondre à vos besoins.
- La greffe de cellules CD34+ porteuses d'un HLA spécifique provenant d'un donneur peut être un outil précieux pour votre recherche. Nous proposons systématiquement la greffe avec des donneurs HLA-A*02:01, mais nous pouvons répondre à d'autres demandes.
- Si des pourcentages spécifiques des compartiments lymphoïdes et myéloïdes sont souhaités pour adapter l'utilisation des souris NRG-HIS à vos besoins de recherche, nous pouvons choisir sélectivement les animaux qui répondent le mieux à vos exigences.



Caractérisation de la reconstitution des cellules immunitaires humaines chez les souris BRGS TSLP-HIS



a, Organes représentatifs (à gauche ; barres d'échelle en centimètres) et nombres absolus de cellules CD45+ humaines (à droite) dans la rate et les LN des souris BRGS et BRGS TSLP-HIS (n = 11 souris par groupe). Tous les LN visibles chez les souris BRGS ou BRGS TSLP-HIS ont été regroupés.

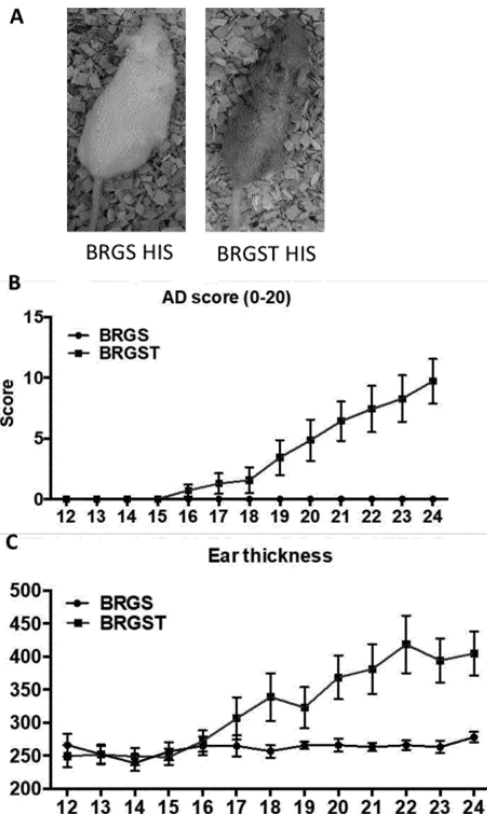
b, Images représentatives en immunohistochimie de coupes de LN provenant de souris BRGS (à gauche) et BRGS TSLP (à droite) HIS. Barres d'échelle, 500 µm.

c, Pourcentages de cellules T et B humaines (n = 60 (BRGS) ou 35 (BRGS TSLP) souris) et de cellules T CD4+ et CD8+ (n = 23 (BRGS) ou 22 (BRGS TSLP) souris) parmi les cellules hématopoïétiques humaines (hCD45+mCD45- (h, humain ; m, souris)) dans le sang des souris indiquées. d, nombres absolus de cellules T et B humaines (n = 11 souris par groupe) et de cellules T CD4+ et CD8+ (n = 6 souris par groupe) dans la rate et les LN des groupes de souris indiqués. Tous les LN visibles chez les souris BRGS ou BRGS TSLP-HIS ont été regroupés. e, Pourcentages et nombres absolus de sous-ensembles de cellules naïves et mémoires humaines, identifiées par l'expression de CCR7 et CD45RA parmi les cellules hCD45+CD3+CD4+ et les cellules hCD45+CD3+CD8+ dans la rate des groupes indiqués (n = 6 souris par groupe). EM, mémoire effectrice ; CM, mémoire centrale. a, c-e, Les données sont présentées sous forme de moyenne ± s.e.m. ; les valeurs P sont déterminées par le test U de Mann-Whitney bilatéral. Chaque carré ou cercle noir représente une souris individuelle.

Adapté de Li et al. 2018 sous licence Creative Commons Attribution.



Caractérisation du développement de la dermatite atopique chez les BRGSTSLP-HIS



a, photographies représentatives des souris BRGS et BRGS TSLP HIS 25 semaines après la greffe de cellules CD34+.

b, évolution des scores de la DA après la greffe de cellules CD34+. Le système de notation est basé sur un système de notation de la densité et de la couverture des poils, de la présence d'érosions, de croûtes et de squames dans 4 régions du corps sur une échelle de 0 à 4.

c, évolution de l'épaisseur de l'oreille après la greffe de cellules CD34+.

Adapté du brevet WO2020008066A1 sous licence Creative Commons Attribution.

Le contrôle de qualité permet de mesurer le taux d'humanisation relatif des souris humanisées dans le sang périphérique. La standardisation du contrôle de qualité est réalisée par cytométrie en flux des différentes populations humaines : hématopoïétique, lymphoïde et myéloïde.

Chaque BRGS TSLP-HIS est testée et analysée avant envoi et utilisation. Les souris BRGS TSLP-HIS sont produites avec le statut SOPF. Chaque lot fourni est accompagné d'une liste indiquant la répartition des animaux selon les différents donneurs de CD34+.

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

