

GAMME DE MODÈLES 360°



Souris NRG

- **Dénomination** : NOD-*Rag2-IL2rg^{tm1}*/Rj
- **Type** : Souris consanguine mutante, OGM
- **Provenance** : JANVIER LABS, en 2021
- **Couleur et génotype associé** : Souris albinos

PRESENTATION DU MODÈLE

La souche NRG ou NOD *Rag2* γ c est un modèle de souche consanguine (fonds NOD) sévèrement immunodéficient présentant 2 mutations génétiques Knock Out (KO) : le gène γ c KO (Interleukin 2 receptor gamma chaîne, *IL2rg^{tm1}*) et le gène *Rag2* KO (gène d'activation de la recombinaison 2).

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 γ c 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 souche NRG a également été contrôlée pour le polymorphisme du gène *Sirp α* . L'expression de la protéine *Sirp α* (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 xéno greffe en général. La souche NRG 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 xéno greffe en général.

JANVIER LABS a obtenu la souche B6 *Rag2* γ c (C57BL/6N-*Rag2^{tm1}-IL2rg^{tm1}*/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.

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

- Etudes d'implantations tumorales
- Etudes sur la thérapie génique
- Etudes de thérapies cancéreuses
- Etude sur les cellules hématopoïétiques cancéreuses
- Etudes orientées sur le cancer du sein
- Modèle humanisé pour l'évaluation d'une thérapie génique anticancéreuse

✕ Immunologie et immunothérapie

✕ Implantation de cellules humaines en modèle murin

✕ Implantation de cellules hématopoïétiques en modèle murin

✕ Transplantations et greffes

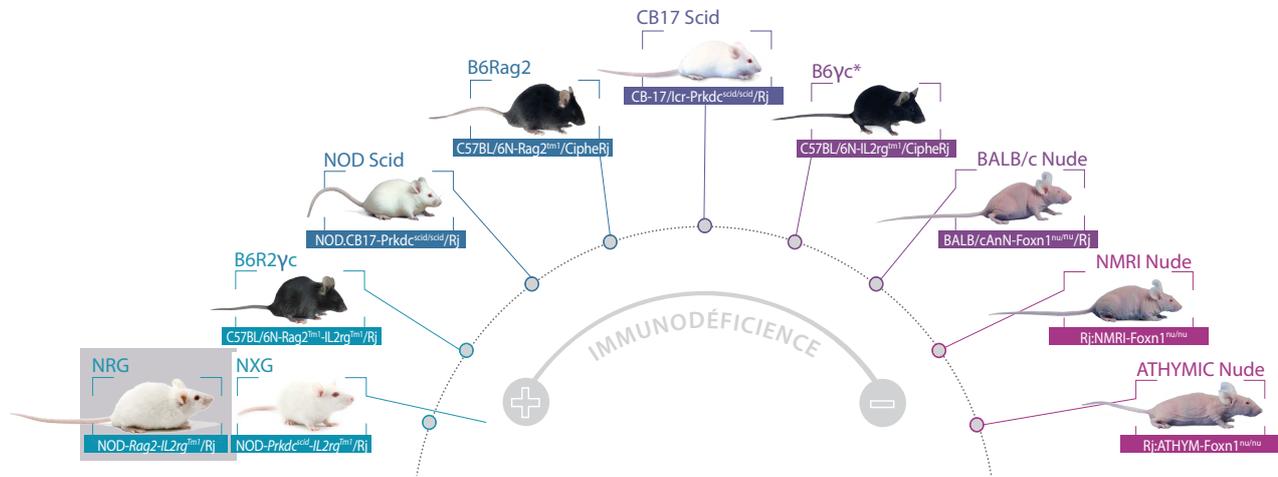
- Xéno greffes de tumeurs primaires humaines d'origine pulmonaire
- Etude des cellules souches d'origine épithéliale
- Étudier le rejet d'allogreffe après une transplantation pancréatique contre pour le diabète de type 1

✕ Infectiologie

- Modèles humanisés pour l'étude des maladies infectieuses spécifiques à l'homme comme le VIH, le virus d'Epstein Barr, le paludisme et la dengue.

GAMME DE MODÈLES 360°

NRG ET LA GAMME COMPLÈTE DES MODÈLES IMMUNODÉFICIENTS



ÉVOLUTION PONDÉRALE ET PARAMÈTRES HÉMATOLOGIQUES

■ Profil biochimique

	Quantité	Unités
Glucose	1550	mg/L
Urée (BUN)	498	mg/L
AST (GOT)	176,5	U/l
ALT (GPT)	40	U/l
Cholestérol	1160	mg/L
Triglycérides	2895	mg/L
Créatinine	1,2	mg/L
LDH	530,8	U/l
a-amylase	2944,3	U/l

■ Profil hématologique

	Quantité	Unités
Leucocytes	2,4	10 ⁹ /l
Erythrocytes	11,5	10 ¹² /l
Concentration en hémoglobine	17,6	g/dl
Hématocrite (PCV)	0,59	L/L
MCV	52	fl
MCH	15	pg
MCHC	30	g/dl
Thrombocytes	819	g/l

■ Comptage cellulaire

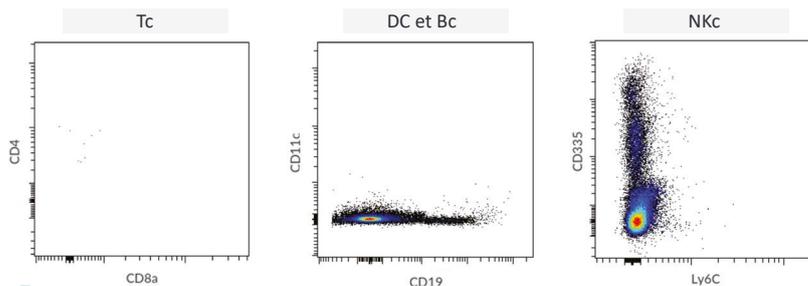
	Quantité	Unités
Basophiles (absolu)	0	10 ⁹ /l
Eosinophiles (absolu)	0,096	10 ⁹ /l
Neutrophiles en bande (absolu)	0	10 ⁹ /l
Neutrophiles segmentés (abs)	1,392	10 ⁹ /l
Lymphocytes (absolu)	0,816	10 ⁹ /l
Monocytes (absolu)	0,096	10 ⁹ /l
Cellules atypiques	0	%

CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE

Ce modèle a été entièrement caractérisé. Les paramètres immunologiques et hématologiques ont été analysés par le Centre Immunophénotypique (Ciphe) de Marseille en France.

Fonds génétique	Reproduction/croisement	Pelage
NOD	Consanguin	Albinos
Lymph T	Lymph B	Echappement
Absent	Absent	-
Cellules NK	Cellules dendritiques	Macrophages
Absentes	Dysfonctionnelles	Dysfonctionnels
Complément	Tolérance à l'irradiation	Durée de vie
-	Élevée	89 semaines
Immunité humorale	Emergence de lymphôme	Gène d'intérêt
Absent	Indéfini	Rag2 et IL2rg

ANALYSE EN CYTOMÉTRIE EN FLUX, RATE



Tous nos modèles immunodéficients ont été immunophénotypés.

ARTICLES D'INTERÊT

- Differential effect of HLA class-I versus class-II transgenes on human T and B cell reconstitution and function in NRG mice
Sai Majji et al
Scientific Reports volume 6, Article number: 28093 (2016)
Cite this article
<https://www.nature.com/articles/srep28093>
- Comparative utility of NRG and NRGs mice for the study of normal hematopoiesis, leukemogenesis, and therapeutic response
Aditya Barve et al
Experimental Hematology Volume 67, November 2018, Pages 18-31
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301472X18307513>