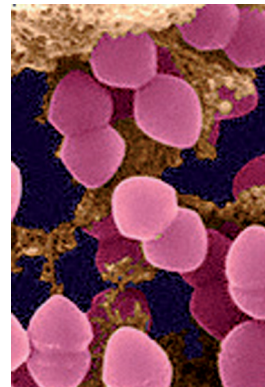


► L'étude des pathologies humaines est souvent limitée par l'absence de modèle animal approprié. La souris est le modèle le plus fréquemment utilisé pour l'étude des maladies infectieuses humaines. Cependant, un grand nombre d'agents infectieux spécifiques de l'homme n'infectent pas la souris. Ces vingt dernières années, la greffe de cellules progénitrices ou de tissus humains chez des souris immunodéficientes a permis de générer des souris dites humanisées. Bien que ces modèles demandent encore à être améliorés, ils ont permis de reproduire chez la souris certains aspects des pathologies humaines et laissent ainsi espérer le développement dans un futur proche de thérapies innovantes. ◀

## Les souris ne sont pas des hommes et pourtant...

### Ce que les souris humanisées nous apprennent sur les maladies infectieuses

Anne Cachat<sup>1,2</sup>, Julien Villaudy<sup>1,2</sup>, Dominique Rigal<sup>3</sup>, Louis Gazzolo<sup>1,2</sup>, Madeleine Duc Dodon<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Virologie humaine, INSERM-U758, École normale supérieure, <sup>2</sup> UMS 3444 BioSciences Lyon-Gerland, 69364 Lyon Cedex 07, France ; <sup>3</sup> Établissement français du sang, 1-3, rue du Vercors, 69007 Lyon, France. [madeleine.duc.dodon@ens-lyon.fr](mailto:madeleine.duc.dodon@ens-lyon.fr)  
A. Cachat et J. Villaudy ont contribué de façon équivalente à la rédaction de ce manuscrit.

Pour servir de modèle d'étude à un processus pathologique observé chez l'homme, un animal devrait offrir les propriétés idéales suivantes : une descendance nombreuse, un développement rapide, une taille réduite et un entretien facile. La souris (*Mus musculus*) présente de telles caractéristiques qu'elle partage avec d'autres espèces animales, comme le ver nématode (*Caenorhabditis elegans*), la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*) et le poisson zèbre (*Danio rerio*).

La souris de laboratoire vient de fêter son centième anniversaire : c'est en effet en 1909 que la première souche isogénique de mammifère a été obtenue et identifiée. Il s'agit de la souche de souris DBA (*dilute brown non-agouti*). Cette population d'individus génétiquement identiques représentait alors le groupe témoin essentiel à toute expérimentation biologique. Depuis, la souris est considérée comme le meilleur modèle animal, un « top model » taillé sur mesure pour la recherche. Les premières souris « humanisées » sont apparues dans les années 1980 : ce sont les souris transgéniques dans le génome desquelles a été inséré un gène humain pour en étudier l'expression et la fonction. Ainsi, certaines de ces souris appelées *xenomouse* ont été utilisées pour produire des anticorps humanisés [1, 39]. Il faut toutefois admettre que ce

qualificatif « humanisées » convient davantage aux souris greffées avec des cellules ou tissus humains. Ce sont ces dernières qui font l'objet de cette revue, car elles représentent, à ce jour, un outil très performant pour la recherche biomédicale.

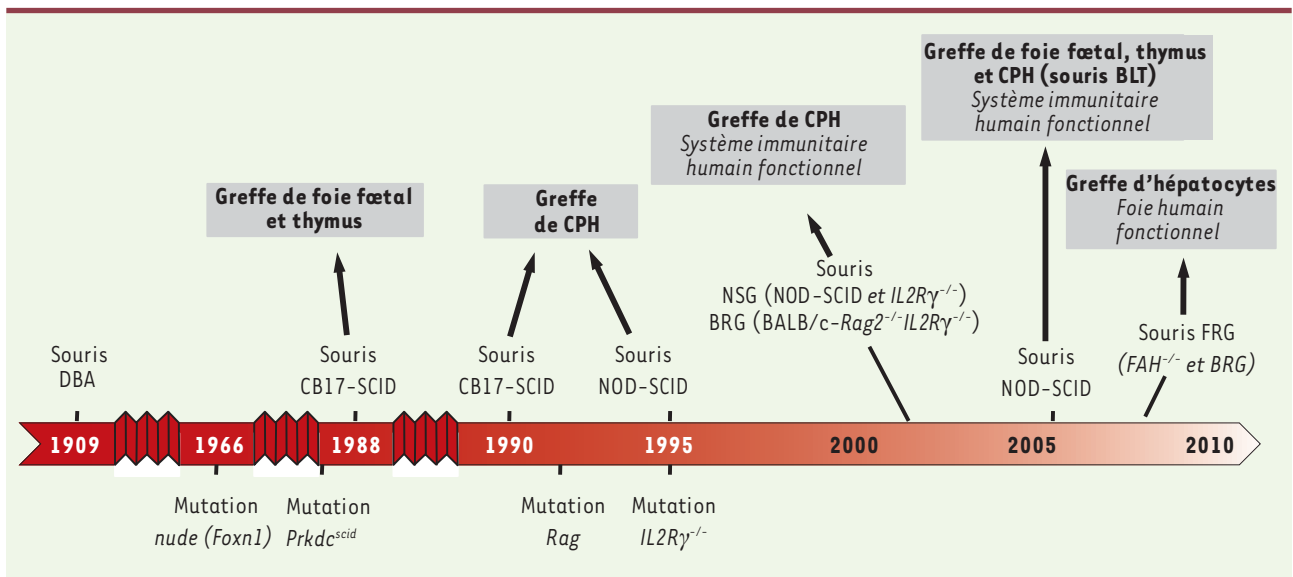
### De l'immunodéficienc e à l'humanisation

#### Un grand choix de souris immunodéficientes

Seules des souris immunodéficientes se prêtent à la reconstitution d'un système hématolymphoïde humain et sont capables de générer des réponses immunitaires innées et adaptatives humaines. La réussite de la prise de greffe des cellules humaines transplantées chez ces souris - et, dans le cas dont il est question ici, de cellules progénitrices hématopoïétiques (CPH) humaines - est conditionnée par l'absence de lymphocytes T et B murins, mais surtout par celle des cellules murines *natural killer* (NK).

Les principales souches de souris immunodéficientes qui ont été utilisées pour le développement des souris humanisées au cours des récentes décennies sont présentées dans la *Figure 1*.

Pour mémoire, citons d'abord les souris *nude* athymiques, décrites en 1966, qui ne produisent pas de lymphocytes T. En 1983, les souris CB17-scid (*severe combined immunodeficiency*) ont été obtenues [2]. Elles présentent une mutation autosomale récessive du gène *prkdc* (*protein kinase DNA activated catalytic polypeptide*) codant pour une protéine impliquée dans les recombinaisons V(D)J nécessaires aux



**Figure 1. Représentation schématique de la chronologie de la production des différentes souches de souris immunodéficientes utilisées pour la transplantation de cellules ou tissus humains.** BLT : bone marrow liver thymus ; CPH : cellule progénitrice humaine ; DBA : dilute brown non aguti ; FAH : fumaryl acetate hydrolase ; FRG : FAH rag gamma ; IL2R $\gamma$  : interleukin-2 receptor gamma chain ; NOD : non obese diabetic ; NSG : NOD-SCID gamma c ; Rag : recombination-activating gene ; SCID : severe combined immuno-deficiency.

réarrangements des récepteurs des cellules T et des immunoglobulines (Ig). Cependant, une forte activité des cellules murines NK limitait la prise de greffe de cellules humaines provenant de tissus hématopoïétiques fœtaux (foie, thymus) ou celle de cellules progénitrices hématopoïétiques (CPH) humaines CD34<sup>+</sup>, empêchant le développement d'un système immunitaire [3, 4]. De même, le système immunitaire humain ne s'établit pas non plus chez les souris immunodéficientes NOD (*non-obese diabetic*)-SCID, malgré une activité réduite des cellules murines NK [5]. Mais la forte incidence de thymomes observés chez ces souris réduit leur durée de vie, ce qui empêche la réalisation de longues expériences.

Cependant, les souris NOD-SCID ont permis, après implantation de foie et de thymus de fœtus humains sous la capsule rénale, de générer les souris humanisées BLT (pour *bone marrow, liver, thymus*) : l'implantation des tissus humains est suivie d'une irradiation sous-létale et d'une injection intraveineuse de CPH CD34<sup>+</sup> isolées du même foie fœtal [6]. On observe une reconstitution avec présence de cellules hématopoïétiques humaines circulantes (lymphocytes T, B, monocytes, cellules dendritiques). La thymopoïèse humaine se développe exclusivement dans l'implant thymique humain : l'éducation des cellules T s'y déroule dans le contexte d'un CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) humain, comme le confirme la restriction HLA-A1 et HLA-A2 des réponses des cellules T à l'infection par le virus d'Epstein-Barr *in vivo* [6]. De plus, ces souris sont capables d'une forte production d'anticorps (IgG) après leur immunisation avec des antigènes T-dépendants *in vivo*. Elles produisent aussi des cytokines inflammatoires en réponse à la toxine du syndrome du choc toxique [6]. Enfin, des cellules B, des cellules T, des monocytes/macrophages, des cellules NK et des

cellules dendritiques sont présentes dans l'épithélium intestinal, ainsi que dans les poumons et les muqueuses rectales et vaginales. Cependant, la mise en œuvre de ce protocole est très laborieuse, ce qui explique que le modèle BLT soit rarement utilisé.

Plus récemment, des souris IL2R $\gamma$ <sup>-/-</sup> présentant une mutation du locus de la chaîne  $\gamma$  du récepteur de l'interleukine 2 (IL2R $\gamma$  ou  $\gamma$ c pour chaîne commune aux récepteurs de l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21) ont été générées. Cette mutation empêche le développement des cellules NK. Ces souris ont été croisées, soit avec les souris NOD-SCID pour obtenir les souris NOD-SCID- $\gamma$ c<sup>-/-</sup> (NSG) [7, 8], soit avec les souris BALB/c-Rag2<sup>-/-</sup>, chez lesquelles la mutation Rag2 empêche les recombinaisons V(D)J, pour obtenir les souris BALB/c-Rag2<sup>-/-</sup>- $\gamma$ c<sup>-/-</sup> (BRG) [9].

#### Les conditions d'une reconstitution hématolymphoïde humaine complète et fonctionnelle chez les souris NSG et BRG

Ces deux souches de souris, qui ne développent pas spontanément de tumeurs et sont génétiquement très stables, sont complètement dépourvues de lymphocytes murins T, B, et de cellules NK. Ces souris sont, à ce jour, les plus utilisées pour étudier les paramètres essentiels à la reconstitution chez ces animaux d'un système hématolymphoïde humain et au développement d'un système immunitaire fonctionnel.

L'inoculation intrahépatique ou intracardiaque de CPH humaines CD34<sup>+</sup> préparées à partir de sang de cordon dans des souriceaux âgés de 24 à 48 h préalablement irradiés représente le protocole idéal [10]. L'efficacité de la greffe de ces CPH autorise la mise en place et le développement d'un système immunitaire humain fonctionnel avec une thymopoïèse humaine active. Celle-ci se développe dans le rudiment thymique murin qui est colonisé par des cellules humaines produites *de novo* dans la moelle osseuse des souris [9, 11, 12]. Il faut noter que les thymocytes humains sont éduqués principalement contre le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) murin avant leur maturation en lymphocytes T. Puis ils sortent du thymus pour coloniser les organes lymphoïdes secondaires. Deux à trois mois plus tard, des lymphocytes T et B humains sont détectés dans le sang périphérique, la moelle osseuse, la rate, et les ganglions lymphatiques (*voir Tableau 1*). Le nombre de lymphocytes T et B, plus élevé dans les souris NSG que dans les souris BRG, souligne que le fonds génétique NOD est plus permissif à la greffe xénogénique de cellules humaines que le fonds BALB/c. Cette différence est probablement due à une variabilité de l'activité macrophagique, liée notamment à l'expression de différents allèles du gène *Sirpα* (*signal regulatory protein α*)<sup>1</sup> [13]. Ces modèles autorisent la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative. Outre la présence de cellules humaines NK, celle de cellules myéломocytaires et dendritiques, dont des cellules dendritiques plasmacytoïdes, souligne l'établissement d'une réponse immunitaire innée [7, 9, 14, 15]. La production d'anticorps (IgM/IgG) par les lymphocytes B en réponse à une immunisation contre la toxine tétanique est très faible, ce qu'explique l'absence de collaboration entre les lymphocytes T et B chez ces souris chimères, conséquence de la non-expression des molécules HLA (*human leukocyte antigens*). Enfin, la détection dans la muqueuse intestinale de lymphocytes B sécrétant des IgA témoigne d'une possible reconstitution de l'immunité mucoale [7].

## De l'humanisation à l'infectiologie

La mise au point, au cours de la dernière décennie, des souris humanisées BLT, NSG et BRG a permis l'étude de divers agents pathogènes humains d'origine virale, bactérienne ou parasitaire, ce que ne permettaient pas de manière convaincante les modèles animaux traditionnels (pour revues voir [16-18]). L'utilisation des souris humanisées permettra de préciser les mécanismes moléculaires et cellulaires de la pathogenèse, de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques et de procéder à une évaluation préclinique des modalités de prévention vaccinale. Cette recherche translationnelle devrait aboutir à des avancées majeures dans le traitement des maladies infectieuses humaines. Nous analysons ici quelques exemples illustrant l'apport des souris humanisées à l'étude des virus ciblant les cellules du système immunitaire humain. Il s'agit des virus lymphotropes et

monocytotropes : VIH (virus de l'immunodéficience humaine), HTLV-1 (*human T-cell leukemia virus type 1*), virus de la dengue. Récemment, la greffe de cellules hépatiques a permis d'aborder la pathogenèse des virus hépatotropes (VHB, virus de l'hépatite B ; VHC, virus de l'hépatite C) (*Figure 2*).

### VIH, virus du syndrome de l'immunodéficience acquise

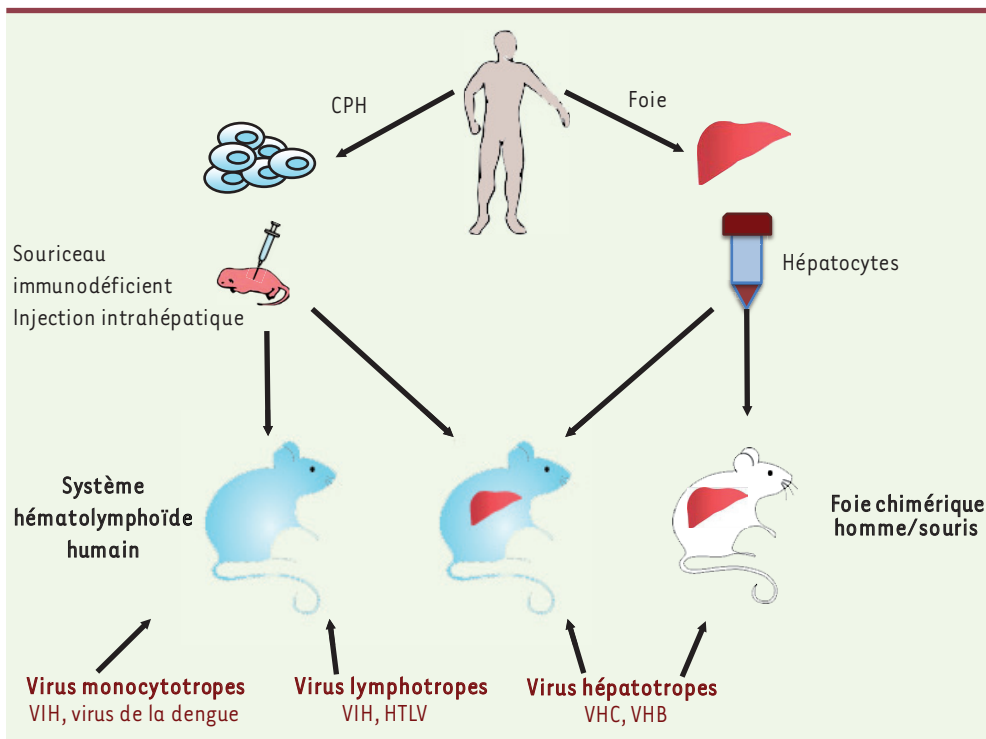
Un des premiers virus étudiés dans ce modèle de souris humanisées est le VIH, lentivirus à la fois lymphotrope et monocytotrope [19]. L'infection des souris BRG par ce virus reproduit chez ces souris des aspects spécifiques de la maladie, par exemple la déplétion des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, la virémie et la dissémination du virus dans les organes lymphoïdes [20-22]. Cependant, la réponse des cellules B anti-VIH restant très faible dans ce modèle, les études se sont principalement focalisées, chez ces souris humanisées, sur les phases précoces de l'infection, notamment sur la transmission du virus au niveau des muqueuses vaginale et rectale. Ces muqueuses sont constituées de cellules T, de macrophages et de cellules dendritiques humaines. Lorsque le VIH est directement injecté dans les cavités vaginale ou rectale, l'infection est systémique dès la première semaine [21]. Ce modèle d'étude est très prometteur pour la validation *in vivo* de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à empêcher la transmission du virus au niveau des muqueuses. Dans ce contexte, rappelons qu'un essai de thérapie génique utilisant les shARN (ou ARN en épingle à cheveu) a donné des résultats intéressants [23].

Notons enfin que les souris humanisées permettent l'étude des co-infections. C'est, par exemple, le cas du virus du sarcome de Kaposi qui se réplique chez ces souris en présence ou en absence d'infection par le VIH, et celui de co-infections par le parasite *Toxoplasma gondii* responsable d'encéphalites [18].

### HTLV-1, virus de la leucémie T de l'adulte

Le deltarétrovirus HTLV-1 (*human T-cell leukemia virus type 1*), qui infecte 15 à 20 millions d'individus dans le monde, est l'agent étiologique de deux pathologies : la leucémie T de l'adulte ou ATL et une maladie neurodégénérative invalidante, la paraparésie spastique tropicale ou TSP/HAM [24]. Comme pour le VIH, aucun petit modèle traditionnel n'a permis de reproduire l'infection et la pathogenèse *in vivo*. Le modèle des souris *scid* humanisées BLT (*bone marrow, liver, thymus*) a été d'abord utilisé pour comparer la greffe de cellules CPH préalablement infectées par HTLV-1 à celle de cellules de lignées établies transformées par ce virus [25]. Les auteurs ont

<sup>1</sup> SIRPa est un récepteur présent sur les macrophages, les neurones, les cellules dendritiques, dont le ligand est la molécule transmembranaire CD47. Il régule négativement la phagocytose et se lie aux tyrosine phosphatases intracytoplasmiques SHP-1 et SHP-2.



**Figure 2. Stratégies mises en œuvre pour établir les modèles de souris humanisées adaptés à l'étude des maladies infectieuses humaines.** Voir texte pour détails et [16, 18, 32].

montré que le virus était retrouvé dans les biopsies de foie et de thymus à distance de la greffe, mais n'entraînait pas d'infection systémique. Les souris humanisées ont récemment contribué à l'étude des mécanismes de l'activité leucémogène de ce virus *in vivo* [26]. Ainsi, quand les CPH CD34<sup>+</sup> infectées *ex vivo* par le virus HTLV-1 sont transplantées dans des souris NSG, ces souris développent exclusivement des lymphomes T CD4<sup>+</sup> semblables à ceux retrouvés chez les patients ATL, et l'intégration du provirus est détectée dans les progéniteurs présents dans la moelle osseuse. Les auteurs concluent que les CPH de la moelle osseuse seraient le réservoir du virus *in vivo* et représentent les cellules cibles de la transformation par HTLV-1 chez l'homme. Nous avons utilisé une approche différente pour étudier les étapes précoces de l'infection par HTLV-1. Des souris BRG humanisées sont infectées par injection intrapéritonéale de cellules irradiées productrices d'HTLV-1, une fois le développement du thymus humain achevé. L'infection, attestée par une charge provirale élevée dans les thymocytes et les splénocytes humains, perturbe la maturation des thymocytes, provoque une augmentation du nombre de lymphocytes T dans les organes périphériques et induit des pathologies caractéristiques de l'ATL. Ces résultats suggèrent que, chez l'homme, l'infection par HTLV-1 des thymocytes immatures est un événement favorisant le développement de leucémies/lymphomes [27].

### Virus de la dengue

Ce virus de la famille des *Flaviviridae* est le plus souvent à l'origine d'une fièvre bénigne chez les individus infectés (50 à 100 millions par an dans le monde), mais dans de rares cas il induit une fièvre

hémorragique, parfois mortelle. Il est transmis à l'homme par des moustiques qui jouent à la fois le rôle de vecteurs et de réservoirs. Des souris NOD-*scid*, greffées avec des CPH puis infectées par voie sous-cutanée avec le virus, ce qui mime la transmission par les moustiques, développent des signes cliniques identiques à ceux observés chez l'homme : fièvre, érythème et thrombocytopénie [28]. De même, des souris BRG humanisées ayant reçu une greffe de CPH puis secondairement infectées par le virus de la dengue, développent pendant trois semaines une virémie élevée accompagnée d'une fièvre importante [29]. La

production précoce d'anticorps de type IgM est suivie de celle d'anticorps IgG, dont certains sont neutralisants. Récemment, des souris NSG, exprimant la molécule humaine HLA-A2 ont été utilisées. Chez ces souris, l'éducation intrathymique des cellules T humaines s'effectue au contact des molécules HLA-A2 humaines exprimées par les cellules de souris. Ces souris humanisées reçoivent une injection de CPH HLA-A2<sup>+</sup>, puis elles sont infectées par le virus de la dengue [30]. Des splénocytes humains sont ensuite isolés et stimulés *ex vivo* par des peptides viraux restreints par HLA-A2. La sécrétion d'interféron  $\gamma$ , de TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor*) et d'interleukine-2 reflète la présence de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> chez les souris NSG mais uniquement si elles expriment HLA-A2.

### VHB et VHC, virus des hépatites

Les hépatocytes humains sont les cellules cibles de plusieurs agents pathogènes, parmi lesquels les virus des hépatites B et C (VHB, de la famille des *Hepadnaviridae* et VHC, de la famille des *Flaviviridae*), qui infectent 800 millions d'individus dans le monde. Pour mieux comprendre la pathogenèse de ces infections virales, des souris immunodéficientes ont été croisées avec des souris transgéniques pour un gène exprimant une protéine cytolytique pour les hépatocytes murins. Cette cytololyse hépatique est un stimulus pour la régénération hépa-

Tissu	Pourcentage de cellules hCD45 <sup>+</sup>			
	Cellules B	Cellules T	Cellules myéloïdes	Cellules dendritiques
Moelle osseuse	78 à 90	3,8 à 15,1	4,7 à 11,6	1,6 à 4,4
Rate	50 à 85	1,0 à 39,2	6,4 à 11,4	1,4 à 3,3
Thymus	2,1 à 3,2	95 à 98	–	–
Sang périphérique	49 à 76	5,2 à 27,8	5,6 à 13,4	–

**Tableau 1. Composition cellulaire du système hématolymphoïde humain observé dans des souris humanisées.** Les CPH CD34<sup>+</sup> humaines, isolées à partir de sang placentaire, ont été inoculées par voie intrahépatique dans des souriceaux NSG ou BRG nouveau-nés, préalablement irradiés avec une dose sous-létale. L'analyse a été faite 2 à 3 mois après la greffe.

tique. C'est le cas chez les souris *urokinase-type plasminogen activator uPA/Rag2*<sup>-/-</sup> [31]. Lorsque ces souris sont greffées avec des hépatocytes adultes humains, puis infectées par le VHB, on observe les stigmates d'une infection productive. Plus récemment, des souris qui n'expriment pas la fumaryl acétate hydrolase (FAH) ont été croisées avec des souris immunodéficientes (souris FAH<sup>-</sup>/BRG). L'absence de cet enzyme conduit à la destruction du foie murin [32, 33]. Ces souris FAH<sup>-</sup>/BRG, lorsqu'elles sont transplantées avec des hépatocytes adultes humains, montrent un chimérisme hépatique humain/souris élevé, corrélé à la quantité d'albumine humaine détectable dans le sérum. Ces souris chimériques sont sensibles à l'infection par le VHB et le VHC, comme l'indique la détection des antigènes viraux dans le foie chimérique de ces animaux. De plus, les souris infectées par le VHC répondent au traitement antiviral. Récemment, des souris BRG transgéniques ont été obtenues, qui expriment de façon inductible une protéine de fusion (FK506 *binding protein-caspase 8*). Son induction entraîne la dimérisation de la caspase 8 et son activation, ce qui provoque la mort des hépatocytes murins [34]. Ces souris sont ensuite greffées à la fois avec des CPH (pour une reconstitution hématolymphoïde) et des progéniteurs hépatocytaires (reconstitution hépatique) isolés du même foie fœtal, puis infectées quatre semaines plus tard par le VHC. Elles sont alors capables d'une réponse immunitaire humaine T spécifique du VHC et développent des hépatites et des fibroses. Ces souris, constituées à la fois d'hépatocytes humains et de cellules immunitaires humaines, illustrent le potentiel de ce modèle pour étudier l'immunopathogénèse induite par l'infection par les virus hépatotropes. Ce modèle sera également utile pour l'étude de l'étape intrahépatique obligatoire du développement de *Plasmodium falciparum*, le parasite responsable de la malaria [35].

### Quelles souris humanisées pour l'avenir ?

Actuellement, des protocoles standards relativement faciles à mettre en œuvre pour produire ces souris humanisées sont disponibles [36, 37]. Une des grandes innovations dans ces modèles est la diversité des tissus humains que l'on envisage maintenant de greffer chez ces souris, multipliant ainsi le nombre de maladies humaines modélisables.

Certains tissus humains cibles spécifiques d'infections virales peuvent être transplantés dans des souris immunodéficientes : c'est le cas de l'épithélium intestinal pour l'étude des virus entériques [17].

Comment améliorer ces stratégies ? Citons l'ablation des cellules et/ou tissus murins pour créer de « l'espace », soit par irradiation (cas de la greffe de précurseurs hématopoïétiques), soit par modifications génétiques (exemple des hépatocytes humains). On peut aussi essayer d'augmenter la spécificité de la réponse immunitaire des souris humanisées grâce à l'ajout de cytokines humaines, et d'éviter la destruction active de la greffe par la souris [38]. L'éducation des cellules T et B humaines greffées est restreinte du fait de la non-expression des molécules HLA. C'est la limitation majeure inhérente à ce modèle de souris humanisées. L'expression transgénique des molécules HLA pourrait améliorer les sélections positive et négative des lymphocytes T et la réponse immunitaire [30, 40]. Il faut espérer un effet synergique de chacune de ces améliorations ce qui permettrait d'obtenir, dans un avenir très proche, le modèle animal le plus performant pour l'étude des virus, bactéries et autres agents pathogènes humains, ainsi que pour le développement de thérapies innovantes et de vaccins [15]. ♦

### SUMMARY

#### Mice are not Men and yet... How humanized mice inform us about human infectious diseases

The study of human pathologies is often limited by the absence of animal models which are robust, cost-effective and reproduce the hallmarks of human infections. While mice have been frequently employed to study human diseases, many of important pathogens display unique human tropism. These last two decades the graft of human progenitor cells or tissues into



immunodeficient mice has allowed the elaboration of so called humanized mice. Humanized mouse technology has made rapid progress, and it is now possible to achieve high levels of human chimerism in various organs and tissues, particularly the immune system and the liver. The review briefly summarizes the different models of humanized mice available for *in vivo* experiments. With a focus on lymphotropic, monocytotropic and hepatotropic viruses, we here discuss the current status and future prospects of these models for studying the pathogenesis of infectious diseases. Furthermore, they provide a powerful tool for the development of innovative therapies. ♦

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## REMERCIEMENTS

Le travail de notre laboratoire sur l'étude de l'infection par HTLV-1 des souris humanisées est soutenu par l'Inserm, par le projet Européen Infection and Cancer (INCa) du sixième Research Framework Program (n° LSHC-CT-2005-018704) et par la Fondation de France, comité leucémie (n°RAF09001CCA).

## RÉFÉRENCES

- Bellet D, Pecking A, Dangles-Marie V. *XenoMouse* : un tour de force pour l'obtention d'anticorps humains chez la souris. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 903-5.
- Bosma GC, Custer RP, Bosma MJ. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature* 1983 ; 301 : 527-30.
- Mosier DE, Gulizia RJ, Baird SM, Wilson DB. Transfer of a functional human immune system to mice with severe combined immunodeficiency. *Nature* 1988 ; 335 : 256-9.
- McCune JM, Namikawa R, Kaneshima H, et al. The SCID-hu mouse : murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. *Science* 1988 ; 241 : 1632-9.
- Shultz LD, Schweitzer PA, Christianson SW, et al. Multiple defects in innate and adaptive immunologic function in NOD/LtSz-scid mice. *J Immunol* 1995 ; 154 : 180-91.
- Melkus MW, Estes JD, Padgett-Thomas A, et al. Humanized mice mount specific adaptive and innate immune responses to EBV and TSST-1. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1316-22.
- Ishikawa F, Yasukawa M, Lyons B, et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor  $\gamma$  chain(null) mice. *Blood* 2005 ; 106 : 1565-73.
- Ito M, Kobayashi K, Nakahata T. NOD/Shi-scid IL2rgamma(null) (NOG) mice more appropriate for humanized mouse models. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008 ; 324 : 53-76.
- Traggiai E, Chicha L, Mazzucchelli L, et al. Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice. *Science* 2004 ; 304 : 104-7.
- Brehm MA, Shultz LD, Greiner DL. Humanized mouse models to study human diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010 ; 17 : 120-5.
- Gimeno R, Weijer K, Voordouw A, et al. Monitoring the effect of gene silencing by RNA interference in human CD34+ cells injected into newborn RAG2<sup>-/-</sup> gammac<sup>-/-</sup> mice : functional inactivation of p53 in developing T cells. *Blood* 2004 ; 104 : 3886-93.
- Awong G, LaMotte-Mohs R, Zuniga-Pflucker JC. Key players for T-cell regeneration. *Curr Opin Hematol* 2010 ; 17 : 327-32.
- Takenaka K, Prasolova TK, Wang JC, et al. Polymorphism in Sirpa modulates engraftment of human hematopoietic stem cells. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 1313-23.
- Huntington ND, Di Santo JP. Humanized immune system (HIS) mice as a tool to study human NK cell development. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008 ; 324 : 109-24.
- Manz MG, Di Santo JP. Renaissance for mouse models of human hematopoiesis and immunobiology. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 1039-42.
- Legrand N, Ploss A, Balling R, et al. Humanized mice for modeling human infectious disease : challenges, progress, and outlook. *Cell Host Microbe* 2009 ; 6 : 5-9.
- Shultz LD, Ishikawa F, Greiner DL. Humanized mice in translational biomedical research. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 : 118-30.
- Van Duyn R, Pedati C, Guendel I, et al. The utilization of humanized mouse models for the study of human retroviral infections. *Retrovirology* 2009 ; 6 : 76.
- Baenziger S, Tussiwand R, Schlaepfer E, et al. Disseminated and sustained HIV infection in CD34+ cord blood cell-transplanted RAG2<sup>-/-</sup> gamma c<sup>-/-</sup> mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 15951-6.
- An DS, Poon B, Ho Tsong Fang R, et al. Use of a novel chimeric mouse model with a functionally active human immune system to study human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Vaccine Immunol* 2007 ; 14 : 391-6.
- Berges BK, Wheat WH, Palmer BE, et al. HIV-1 infection and CD4 T cell depletion in the humanized RAG2<sup>-/-</sup> gamma c<sup>-/-</sup> (RAG-hu) mouse model. *Retrovirology* 2006 ; 3 : 76.
- Garantla S, Sneller H, Walters L, et al. Human immunodeficiency virus type 1 pathobiology studied in humanized BALB/c-RAG2<sup>-/-</sup> gammac<sup>-/-</sup> mice. *J Virol* 2007 ; 81 : 2700-12.
- Kumar P, Ban HS, Kim SS, et al. T cell-specific siRNA delivery suppresses HIV-1 infection in humanized mice. *Cell* 2008 ; 134 : 577-86.
- Duc Dodon M, Mesnard JM, Barbeau B. Leucémies T induites par HTLV-1 : y a-t-il un avant et un après HBZ ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 391-6.
- Feuer G, Fraser JK, Zack JA, et al. Human T-cell leukemia virus infection of human hematopoietic progenitor cells : maintenance of virus infection during differentiation *in vitro* and *in vivo*. *J Virol* 1996 ; 70 : 4038-44.
- Banerjee P, Tripp A, Lairmore MD, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma development in HTLV-1-infected humanized SCID mice. *Blood* 2010 ; 115 : 2640-8.
- Villaudy J, Wencker M, Gadot N, et al. HTLV-1 propels thymic human T cell development in "human immune system" RAG2<sup>-/-</sup> gammac<sup>-/-</sup> mice. *PLoS Pathogens* 2011 7 : e1002231.
- Bente DA, Melkus MW, Garcia JV, Rico-Hesse R. Dengue fever in humanized NOD/SCID mice. *J Virol* 2005 ; 79 : 13797-9.
- Kuruvilla JG, Troyer RM, Devi S, Akkina R. Dengue virus infection and immune response in humanized RAG2(-/-)gamma(c)(-/-) (RAG-hu) mice. *Virology* 2007 ; 369 : 143-52.
- Jaiswal S, Pearson T, Friberg H, et al. Dengue virus infection and virus-specific HLA-A2 restricted immune responses in humanized NOD-scid IL2rgamma null mice. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7251.
- Dandri M, Burda MR, Torok E, et al. Repopulation of mouse liver with human hepatocytes and *in vivo* infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 2001 ; 33 : 981-8.
- De Jong YP, Rice CM, Ploss A. New horizons for studying human hepatotropic infections. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 650-3.
- Bissig KD, Wieland SF, Tran P, et al. Human liver chimeric mice provide a model for hepatitis B and C virus infection and treatment. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 924-30.
- Washburn ML, Bility MT, Zhang L, et al. A humanized mouse model to study hepatitis C virus infection, immune response, and liver disease. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1334-44.
- Morosan S, Hez-Deroubaix S, Lunel F, et al. Liver-stage development of *Plasmodium falciparum*, in a humanized mouse model. *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 996-1004.
- Legrand N, Weijer K, Spits H. Experimental model for the study of the human immune system : production and monitoring of "human immune system" RAG2<sup>-/-</sup> gamma c<sup>-/-</sup> mice. *Methods Mol Biol* 2008 ; 415 : 65-82.
- Van Lent AU, Centlivre M, Nagasawa M, et al. *In vivo* modulation of gene expression by lentiviral transduction in "human immune system" RAG2<sup>-/-</sup> gammac<sup>-/-</sup> mice. *Methods Mol Biol* 2010 ; 595 : 87-115.
- Willinger T, Rongvaux A, Strowig T, et al. Improving human hematolymphoid-system mice by cytokine knock-in gene replacement. *Trends Immunol* 2011 ; 32 : 321-7.
- Cogné M, Duche S, Pascal V. Transgénèse animale et humanisation des anticorps : des souris pour des hommes. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1149-54.
- Shultz LD, Saito Y, Najima Y, et al. Generation of functional human T-cell subsets with HLA-restricted immune responses in HLA class I expressing NOD/SCID/IL2r gamma (null) humanized mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 13022-7.

TIRÉS À PART  
M. Duc Dodon