

L'intérêt de la mise au point de modèles animaux

La mise au point de traitements efficaces des infections humaines par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) passe obligatoirement par le développement de modèles animaux permettant les études fondamentales et pharmacologiques aptes à assurer la pertinence de la stratégie choisie. L'évolution lente de l'infection par le VIH, la complexité de son agent causal et de son cycle biologique, le nombre considérable de dysfonctionnements immunitaires engendrés directement ou indirectement par la réplication virale, ainsi que l'atteinte du système nerveux central rendent impossible toute approche strictement *in vitro*. L'urgence de la situation, en particulier en Afrique, requiert un effort majeur et sans précédent pour espérer stabiliser, voire peut-être enrayer l'épidémie. Cet effort concerne aussi bien la recherche institutionnelle fondamentale et appliquée que l'industrie pharmaceutique, sans la coopération de laquelle le développement de nouvelles molécules est impossible. Compte tenu des coûts importants des essais cliniques d'une part et de l'absence d'appréhension globale des mécanismes physiopathologiques de l'atteinte immunitaire d'autre part, l'utilisation de modèles animaux apparaît indispensable et quasi obligatoire dans une rationalisation bien conduite du développement de la recherche thérapeutique.

En théorie, tout bon modèle animal des infections humaines à VIH doit répondre à un certain nombre de critères incluant

- la reproductibilité,
- l'appartenance des virus causals à la famille des rétrovirus,
- un cadre physiopathologique et clinique proche de celui décrit chez l'homme - en particulier, la présence d'une phase Symptomatique suffisamment longue pour mimer la latence clinique observée chez l'homme,
- la compatibilité avec l'étude expérimentale au laboratoire en termes de coût, d'éthique, de facilité de manipulation des animaux et de conformité aux normes de sécurité microbiologique,
- enfin, la nécessité de posséder l'arsenal biotechnologique permettant l'étude fine des fonctions supportées par les organes cibles des lentivirus.

Compte tenu de ces remarques, l'infection expérimentale des primates par des lentivirus humains ou simiens s'est imposée comme modèle d'étude privilégié de l'infection de l'homme par le VIH. Cependant, le coût de l'expérimentation et les exigences éthiques qu'imposent l'utilisation des primates laissent une place importante aux autres modèles impliquant essentiellement la souris ou le chat, en particulier dans les études fondamentales se situant en amont de l'élaboration des stratégies vaccinales et des thérapeutiques antivirales.

Dans ce qui va suivre, les modèles animaux ne seront envisagés que sous l'angle de leur application à la thérapeutique expérimentale.

Modèles “ non primates ”

De nombreux rétrovirus ont été isolés chez l'animal depuis la découverte de Rous au début du siècle. Ces rétrovirus sont le plus souvent des oncovirus mais aussi des lentivirus associés au développement de tumeurs, d'atteintes chroniques du système nerveux central et d'immunodéficiences. Sur le plan de la recherche thérapeutique, ces modèles ont pour caractéristiques d'être le plus souvent beaucoup plus maniables que les modèles “ primates ” et de permettre un criblage de familles de drogues dans un temps relativement restreint.

Modèles “ non primates ” impliquant un rétrovirus différent des lentivirus

Ces modèles sont dits incomplets, car ils ne reproduisent qu'une ou quelques phases du cycle biologique du VIH dans un organisme infecté. Le plus souvent, ils utilisent des *oncovirinae*, assez éloignés des *lentivirinae* tant au plan phylogénétique qu'à celui de la pathologie qu'ils induisent. Le plus souvent, il s'agit de l'infection de la souris par un *oncovirinae*. L'utilisation de cette espèce animale se justifie amplement par la modulation infinie et contrôlée des paramètres immunologiques apportée par l'utilisation des souris syngéniques et congéniques, constituant un outil souple et performant pour l'étude des réactions immunologiques à l'infection rétrovirale. Pratiquement la quasi-totalité des rétrovirus mutins peut être retenue, à un titre ou à un autre, comme des virus modèles partiels. Parmi toutes ces situations expérimentales, l'une des plus intéressantes est constituée par l'infection expérimentale de la souris C57/B16 adulte par la souche LP-BM5 de MULV (Mosier et coll, 1985); cette infection induit un syndrome d'immunodéficience appelé *murine AIDS* (MAIDS) qui se caractérise par des manifestations cliniques proches des stades précoces du sida humain.

Cependant, la biologie très particulière de cette souche rétrovirale, utilisant en réalité l'association de plusieurs virus à activité auxiliaire, limite significativement son intérêt. Quoi qu'il en soit, ces modèles conservent toute leur utilité dans l'étude des thérapeutiques antivirales, lorsque l'objectif est de bloquer une phase du cycle commune à l'ensemble des rétrovirus telle que la transcription inverse, l'intégration provirale ou l'assemblage: les infections par les rétrovirus marins sont, à ce jour, la meilleure approche du criblage rapide et large in vivo de molécules ayant montré une efficacité in vitro ou dont le dessin laisse supposer une activité anti-transcriptase inverse in vivo.

Modèles a non primates ” utilisant un lentivirus animal

Ces modèles peuvent se Passer en deux catégories: les modèles impliquant de gros animaux et les modèles félins.

Les modèles utilisant de gros animaux ont pour caractéristique générale d'être peu maniables compte tenu des espèces dans lesquelles ils sont développés. Ce sont :

- l'infection du mouton par le Visna (Petursson et coll, 1989),
- l'infection de la chèvre par le virus de l'encéphalite et de l'arthrite infectieuse ou CAEV,
- l'infection des bovins par le virus de immunodéficience bovine ou BIV (Gonda, 1992),
- le virus de l'anémie infectieuse équine ou EIA.

Parmi ces lentivirus, le virus Visna est fort probablement le mieux connu et le plus proche du VIH; l'induction de troubles pulmonaires proches de la pneumopathie lymphoïde interstitielle observée chez l'homme infecté, ainsi que le développement de troubles neurologiques lents justifient qu'une attention toute particulière soit portée à ce virus et à ce modèle.

L'infection du chat par le virus de immunodéficience féline (FIV) possède de nombreux avantages: il s'agit d'une infection naturelle et répandue (Pedersen et coll, 1987) qui aboutit, dans 50 % des cas, à l'émergence d'une immunodéficience proche du sida humain. Le FIV est un lentivirus génétiquement et biologiquement proche du VIH. La limite du modèle tient essentiellement aux différences de tropisme cellulaire entre FIV et VIH: si le déterminant de surface CD4 est impliqué dans les infections par le FIV, on sait maintenant que, in vitro comme in vivo, le FIV infecte également d'autres types cellulaires CD4 négatifs, via la molécule CD9 (Neil, 1994). Le modèle est cependant le seul modèle d'immunodéficience naturelle disponible à ce jour, et la maniabilité du chat en fait un complément informatif aux autres modèles.

Modèles “ non primates ” utilisant un lentivirus humain

Ces modèles concernent les rongeurs le lapin ou la souris. L'infection du lapin par le VIH semble à ce jour d'un intérêt mineur, même pour ce qui est des lapins transgéniques pour la molécule CD4 humaine. En revanche, les modèles mutins sont très utiles et ils ont été considérablement améliorés ces dernières années. Les souris transgéniques possédant des parties du génome du VIH-1 telles que celle codant pour la protéine de régulation tat et les souris transgéniques exprimant le récepteur CD4 humain ou doubles transgéniques exprimant en plus le HLA-DR à la surface de leurs cellules représentent d'excellents modèles même si les essais d'infection ont toujours été infructueux par exemple, ils peuvent être utilisés dans l'optimisation d'une thérapeutique anti-sens, ou dans une approche thérapeutique du sarcome de Kaposi (souris transgéniques VIH-tat).

Les souris SCID (*Severe Combined Immune Deficiency*) humanisées sont probablement l'acquis majeur de ces dernières années (Namikawa et coll, 1988; Grandadam et coll. 1995). Ce sont des souris présentant une immunodéficiences combinée sévère génétiquement déterminée chez lesquelles la greffe d'organes lymphoïdes humains permet la régénération au moins transitoire d'un système immunitaire fonctionnel (70 à 100 semaines). Deux approches principales sont actuellement étudiées la reconstitution par l'injection de lymphocytes circulants humains, ou la greffe d'organes et de tissus tels que la moelle osseuse, le thymus, le poumon ou le ganglion lymphatique.

Dans la majorité des cas, ces souris reconstituées sont le siège d'une infection chronique ou d'une réplication transitoire VIH après injection de virus ou de cellules infectées. On conçoit aisément l'intérêt de ce modèle utilisant des cellules humaines, un virus humain et chez qui la modulation immunologique potentielle offre une adaptabilité considérable, particulièrement efficace dans la dissection du mécanisme d'action “ in vivo ” d'un antiviral ou d'un immunomodulateur. Les limites de ce modèle sont de trois ordres

- les difficultés rencontrées pour obtenir de façon reproductible des greffons stables restent encore importantes, même si des progrès considérables ont été faits depuis 2 ans;
- les faibles charges virales observées chez les animaux infectés,
- le fait que la reconstitution de la souris par des cellules humaines ne peut-être que partielle, privant ainsi le virus d'un certain nombre de ces cibles potentielles, notamment dans le système réticulo-endothélial ou dans le système nerveux central; cependant, on ne peut exclure que, dans un avenir proche, des greffes de cellules humaines d'origine nerveuse puissent être réalisées chez ces animaux. Enfin, le développement des méthodes de mesure de l'ARN et de l'ADN par amplification devrait permettre de mesurer l'efficacité des antirétroviraux chez ces animaux, malgré la faiblesse de leurs charges virales.

Modèles a primates ”

Ces modèles peuvent aussi être classés en deux grandes catégories

- les modèles impliquant l'infection de primates par un lentivirus humain, qui sont le plus souvent des modèles d'infection persistante non pathogène;
- les modèles impliquant l'infection de primates par un lentivirus simien, qu'il s'agisse de virus infectant leur hôte naturel (SIV_{agm} chez le singe vert), ou de lentivirus infectant un hôte artificiel (SIV_{mac} chez le macaque).

Modèles d'infection utilisant un lentivirus humain

INFECTION DU CHIMPANZÉ PAR LE VIH-1

Dès l'isolement du virus par Barré-Sinoussi et coll. en 1983, des chimpanzés ont été infectés par le VIH-1 après inoculation de plasma ou de cellules provenant de patients atteints de sida (Gajdusek et coll, 1984). Rapidement, la susceptibilité du chimpanzé à l'infection par le VIH-1 et l'établissement d'une infection chronique durable a été confirmée par d'autres équipes mais, à ce jour, aucun des animaux infectés n'a développé de signes cliniques ou biologiques d'immunodéficience. On ne connaît toujours pas les raisons de cette absence de pathogénicité du VIH chez le chimpanzé pour certains, il s'agirait d'une absence d'induction de cellules CD8+ cytotoxiques spécifiques du VIH-1, alors que d'autres auteurs impliquent l'absence d'infection détectable dans le macrophage des chimpanzés, ainsi que l'absence d'apoptose des lymphocytes chez le chimpanzé infecté.

La rareté des individus et la protection légitime des chimpanzés font qu'ils ne peuvent être utilisés dans une approche thérapeutique de la maladie à VIH.

INFECTION DU MACAQUE PAR LE VIH-1 ET PAR LE VIH-2

Le VIH-2 infecte le macaque (*Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis* et *Macaca nemestrina*) de façon persistante et reproductible d'un animal à l'autre. Cependant, même si cette infection conduit parfois à un sida (Dormont et coll., 1990), les charges virales observées chez ces animaux sont très faibles et rendent le modèle peu maniable pour des essais thérapeutiques. Récemment, une équipe américaine a réussi à obtenir une infection de macaques *nemestrina* par le VIH-1: toutefois, la difficulté à se procurer des animaux de cette espèce et le manque de reproductibilité du modèle font que celui-ci ne peut pas être considéré comme performant dans une approche expérimentale de l'efficacité d'une molécule anti-virale.

Modèles d'infection utilisant un lentivirus simien

Plusieurs virus d'immunodéficience simienne ont été décrits; leur nature et leur pouvoir pathogène varient en fonction de l'espèce simienne qu'ils infectent, selon qu'elle représente ou non l'hôte naturel du virus considéré.

INFECTION DES SINGES AFRICAINS PAR LES LENTIVIRUS SIMIENS

Il s'agit principalement de deux lentivirus qui infectent naturellement leur espèce hôte - SIV_{md} isolé chez le mandrill, SIV_{agm} isolé chez le singe vert - et d'un lentivirus, SIV_{smm}, isolé chez le mangabey en captivité. L'organisation et la séquence du génome des SIV du mandrill ou du singe vert les placent à égale distance du VIH et du SIV_{mac}. SIV_{smm}, quant à lui, est très proche du VIH-2 et du SIV_{mac}. Le pourcentage des mandrills et des singes verts séropositifs dans leur habitat naturel est relativement élevé, et varie de 50 % à 75 % en moyenne. Cependant, aucun de ces animaux ne développe d'immunodéficience clinique ou biologique consécutive à l'infection naturelle ou expérimentale. L'infection expérimentale du macaque rhésus ou cynomolgus par le SIV_{smm} conduit à un sida, ce qui démontre que, si la structure de ces virus peut expliquer leur absence de pathogénicité, l'espèce hôte est dans certaines circonstances le facteur déterminant.

INFECTION DU MACAQUE PAR DES VIRUS SIMIENS PATHOGÈNES

L'infection expérimentale de diverses espèces de macaques par les souches SIV_{mac}, SIV_{smm} ou SIV_{nme} (pour le SIV isolé à partir du macaque nemestrina) se traduit toujours par l'apparition d'un sida. Les macaques ne sont pas infectés par ces SIV dans leur habitat naturel, et il est fort probable que le SIV_{mac} et le SIV_{nme} proviennent d'une transmission inter-espèces du SIV_{smm}, des mangabeys aux macaques en captivité dans les mêmes centres de primatologie.

À l'exception du clone PBj14 de SIV_{smn}, dont l'inoculation au macaque entraîne une diarrhée aiguë et la mort de l'animal en deux à trois semaines, l'infection expérimentale du macaque par l'une de ces trois souches virales se traduit par l'apparition d'un sida extrêmement proche de celui décrit chez l'homme infecté par le VIH-1 (Simon et coll., 1992). Par ailleurs, le macaque est infectable par voie veineuse, par voie rectale et par voie vaginale des stocks viraux - isolats et clones moléculaires - sont titrés pour leur pouvoir infectieux par voie veineuse et muqueuse (Le Grand et coll., 1995) et sont disponibles pour les études pharmacologiques.

Enfin, la symptomatologie clinique et biologique de l'infection expérimentale par l'un de ces SIV, et particulièrement le SIV_{mac}, est strictement superposable à celle observée chez l'homme infecté par le VIH: les animaux développent une primo-infection parfois symptomatique, une longue phase asymptomatique associée fréquemment à une polyadénopathie persistante, présentent une chute progressive du nombre de leurs cellules CD4⁺ sanguines et ganglionnaires,

et la phase terminale de la maladie est associée à l'apparition de diarrhées chroniques, d'une perte de poids importante (jusqu'à 60 % du poids initial), d'une atteinte du système nerveux central et/ou de l'apparition d'infections opportunistes. La grande majorité des animaux infectés meurt dans un délai de 6 à 36 mois après l'inoculation expérimentale.

Le SIVmac possède une structure génétique très proche du VIH de type 2. Les homologies de séquences nucléotidiques sont de 87 % pour le gène gag, de 83 % pour le gène pol et de 75 % environ pour le gène env. Cette proximité est confirmée par la forte antigénicité croisée qui existe entre ces virus. Le tropisme cellulaire du SIVmac est principalement déterminé par le récepteur CD4⁺: le virus infecte donc les lymphocytes T, les monocytes circulants et les macrophages tissulaires.

L'ensemble de ces données moléculaires biologiques et cliniques justifie la place privilégiée réservée aujourd'hui au modèle de l'infection expérimentale du macaque par le SIVmac dans la majorité des essais thérapeutiques. En effet, les techniques virologiques, immunologiques et moléculaires permettent d'explorer l'animal infecté avec une précision identique à celle de la clinique humaine en particulier, on sait précisément mesurer les charges virales. La primo-infection du macaque par le SIVmac se caractérise, comme la primo-infection humaine, par un pic de réplication virale objectivé par les mesures de l'antigénémié, de la virémie cellulaire, de la virémie sérique et par la mise en œuvre des techniques de PCR quantitatives. Compte tenu de l'importance des charges virales observées, cette phase de l'infection expérimentale constitue un outil de choix dans l'appréciation de l'efficacité d'une molécule antivirale: l'efficacité de nombreux analogues de nucléosides a ainsi pu être démontrée in vivo (Le Grand et coll., 1994). Par ailleurs, le système immunitaire du macaque est maintenant explorable à un niveau quasi comparable au système immunitaire humain en particulier, le niveau de synthèse des cytokines est maintenant quantifiable, ce qui permet d'utiliser le modèle dans l'évaluation des effets des thérapeutiques immunomodulatrices (Clayette et coll., 1995; Benveniste et coll., 1995).

Modèles de l'avenir: les chimères de lentivirus

Un certain nombre de virus chimériques ont été construits ces dernières années leur génome code pour le virus SIVmac, à l'exception de la protéine de l'enveloppe qui est celle du VIH-1. Ces virus chimères sont appelés " SHIV ". L'infection des macaques par les SHIVs a été réalisée (Sakugari et coll., 1992 et communication personnelle du Dr Anne-Marie Aubertin, Faculté de Médecine de Strasbourg); à ce jour, aucun signe clinique d'immunosuppression n'a été rapporté, mais les délais d'observation sont encore trop courts. La construction par génie génétique de SHIVs contenant les gènes env et pol devrait en théorie permettre de tester l'efficacité de molécules antivirales dont le site d'action se situe au niveau de l'une des zones spécifiques de la transcriptase du VIH-1 et également pour sélectionner des inhibiteurs de la pénétration et des protéines *tat* et *rev*.

Il n'existe à ce jour aucun modèle utilisant un lentivirus humain qui permette l'induction systématique d'une immunodéficience clinique et biologique le modèle théorique parfait n'existe donc pas. Cependant, l'utilisation rationnelle des modèles animaux disponibles permet aujourd'hui d'évaluer précisément l'efficacité d'une stratégie anti-virale et/ou immunomodulatrice dans les infections à VIH. En effet, une fois la démonstration de l'efficacité in vitro apportée - spécificité, index thérapeutique satisfaisant..., la démarche suivante peut être proposée

- utilisation d'un modèle partiel spécifique (par exemple, évaluation de l'efficacité d'un antisens chez une souris transgénique exprimant le gène cible);
- criblage dans des modèles d'infection murins par des oncovirus (par exemple, inhibiteurs de la transcriptase inverse);
- utilisation des souris SCID dont les systèmes de reconstitution peuvent être variés, afin de déterminer ou de vérifier les mécanismes d'action et la globalité des effets en fonction des isolats viraux;
- utilisation possible des chats infectés par le FIV - effet sur une maladie naturelle;
- thérapeutique expérimentale des macaques *rhésus* ou *cynomolgus* infectés par le SIVmac ou par des SHIVs, lorsque ces derniers auront fait la preuve de leur intérêt; ces expériences doivent être menées en parallèle ou à l'issue des études de toxicité réglementaires.

Ainsi une progression rationnelle permettrait d'éviter à l'avenir les interprétations abusives de résultats partiels obtenus dans des essais cliniques que les connaissances actuelles n'autorisent pas toujours à dessiner avec rigueur. De plus, une telle approche aurait le mérite d'optimiser au mieux les stratégies thérapeutiques avant le passage à l'homme, réduisant ainsi considérablement les coûts financiers et humains.

BIBLIOGRAPHIE

ABIMTKU AG, FRANCHINI G, ALDRICH K, MYAGLIK M, MARKHAM P, GARD E, GAUO RG, ROBERT GUROFF M. Humoral and cellular immune responses in rhesus macaques infected with human immunodeficiency virus type 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995, **11**: 383-393

BABA TW, JEONG YS, PENNING D, BRONSON R, GREENE ME, RUPRECHT RM. Pathogenicity of live, attenuated SIV after mucosal infection of neonatal macaques. *Science* 1995, **267**: 1820-1825

BARRÉ-SINOUSSE FC, CHERMANN JC, REY F. NUGEYRE MT, GRUEST J. DAUGUET C, AXLER-BLIN C, VÉZINET-BRUN F. Rouiloux C, ROZENBAUM W. MONTAGNIER L Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983, **220**: 868-871.

BENNETT M, HART CA. Feline immunodeficiency virus infection - a model for HIV and AIDS ? *J Med Microbiol* 1995, **42**: 233-236

BENVENISTE O, VASLIN B. LE GRAND R. CHÉRET A, MATHEUX F. THÉODORO F. ROQUES P. DORMONT D. Comparing Interleukin responses during acute infection of macaques with an attenuated nef-deleted or a pathogenic SIVmac 251. *First International Conference on HIV & Cytokines*, Reims, France, March 14-17 1995

CHEN IS. ZACK JA. Modeling human retroviral pathogenesis and antiretroviral gene therapy in the SCID mouse. *Res Immunol* 1994, **145**: 385-392

CLAYETTE P. LE GRAND R. NOACK O, VASLIN B. LE NAOUR R. BENVENISTE O, THÉODORO F. FRÉTIER PH, DORMONT D. Tumor necrosis factor alpha in serum of macaques during SIVmac251 acute infection. *J Med Primatol* 1995, **24**: in press

DORMONT D, LIVARTOWSKI J. VOGT G. CHAMARET S. NICOL I, DWYER D, LEBON P. GUETARD D, MONTAGNIER L Second *in vivo* passage of HIV-2 in rhesus monkeys. *Animal Models in AIDS*. H. Schellekens and MC. Horzineck, Amsterdam: Elsevier 1990 ; p. 63-71

GAJDUSEK DC, AMYX HL, GIBBS CJJ, ASHER DM, YANAGIHARA RT. Transmission experiments with human T-lymphotropic retroviruses and human AIDS tissue. *Lancet* 1984, **1**:1415

GONDA MA. Bovine immunodeficiency virus. *AIDS* 1992, **6**: 759

GRANDADAM M, CESBRON JY, CANDOTTI D, VILATIER D, PAUCHARD M, CAPRON A, DEBRÉ P. HURAUX JM, AUTRAN B. AGUT H. Dose-dependent systemic human immunodeficiency virus infection of SCID-hu mice after intraperitoneal virus injection. *Res Virol* 1995, **146**: 101-112

LE GRAND R. CLAYETTE P. NOACK O, VASUN B. THEODORO F. MICHEL G. ROQUES P. DORMONT D. An animal model for antiretroviral therapy: effect of Zidovudine on viral load during acute infection after exposure of macaques to Simian Immunodeficiency Virus. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994, **10**: 1279-1287

LE GRAND R. NADAL M, CHÉRET A, ROQUES P. VASLIN B. MATHEUX F. THÉODORO F. GRAS G. GAUTHIER L, AUBERTIN AM, DORMONT D. Infection of macaques after vaginal exposure to a primary isolate of SIVmac251. *AZDS* 1995, **9**: 308-310

MOSIER DE, YETTER EA, MORSE HC. Retroviral induction of acute lymphoproliferative disease and profound immunosuppression in adult C57BL/6 mice. *J Exp Med* 1985, **161**:766

NAMIKAWA R. KANESHIMA H. LIEBERMAN M, WEISSMANN IL, MCCUNEJM. Infection of the SCID-hu mouse by HIV-1. *Science* 1988, **242**: 1684

NEIL J. FIV-studies on *env* proteins and host cell receptors. *Workshop on "Animal models for AIDS research "* Hanover. (Germany) February 1994

PEDERSEN NC, Ho EW, BROWN ML YAMAMOTO JK. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science* 1987,**235**: 790

PERSIDKY Y, STEFFAN AM, GENDRAULT JL, BOYER C, BEYER C, MUCHMORE E. KIRN A, AUBERTIN AM. Morphological changes in lymph nodes and expression of VCAM1 and cytokines at the last stages of SIV-induced disease in rhesus monkeys. *Res Virol* 1995, **146**: 185-200

PETURSSON G. PALSSON PA, GLORGSSON G. Maedi-Visna in sheep: host interactions and utilization as a model *Intervirology* 1989 **30**, **suppl** 1: 36

SAKUGARI S. SHIBATA R. MUKAI R. KOMATSU T, FUKASAWA M, SAKAI H. SAKURAGI JI, KAWAMURA M, IKUBI K. HAYAMI M, ADACH' A. Infection of macaque monkeys with a chimeric human and simian immunodeficiency virus. *J Gen Virol* 1992, **73**: 2983-2987

SIMON MA, CHALIFOUX LV, RINGLER D. Pathologic features of SIV-induced disease and the association of macrophage infection with disease evolution. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992 **8**: 327

STONE JD, HEISE Cc, MILLER CJ, HALSTED CH, DANDEKAR S. Development of malabsorption and nutritional complications in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *AIDS* 1994, **8**: 1245-1256

STOTT J. ALMOND N. Assessing animal models of AIDS. *Nature Medicine* 1995, **1**: 295-297

VITKOVIC L, STOVER E. KOSLOW SH. Animal models recapitulate aspects of HIV/CNS disease. *AIDS Res Hum Retrovirus* 1995, **11**: 753-759