

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-102
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Une nouvelle contribution des forces mécaniques sur les interneurones corticaux pendant le développement
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	19/05/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	5 ans 19/05/2020 – 19/05/2025
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, en fin de projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Développement, cerveau, interneurones, forces mécaniques
Objectif du projet	Recherche fondamentale : oui
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	Au cours du développement, les progéniteurs du cerveau antérieur génèrent des vagues successives de neurones qui naviguent dans la paroi corticale pour s'installer dans les couches cellulaires où ils se différencient. Pendant la migration, ces neurones sont soumis à des forces mécaniques résultant d'interactions dynamiques avec les cellules voisines et la matrice extracellulaire (ECM), qui sont traduites en signaux biochimiques intracellulaires via un processus appelé mécanotransduction. Le but de ce projet est de caractériser comment les forces mécaniques contribuent à la migration et différenciation des interneurones. A cet effet, le transcriptome et l'épigénome, et la migration des interneurones corticaux au cours de trois stades embryonnaires (E12.5, E14.5 et E18.5) seront étudiés. Nous nous attellerons à décrypter l'expression des protéines candidates ainsi que les mécanismes épigénétiques impliqués dans les événements de mécanotransduction au cours du développement cortical. Par conséquent, nous utiliserons des embryons Dlx5,6-Cre-GFP (expression de Cre/GFP limité à la plupart des interneurones du cerveau antérieur).
Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la science pourraient-elles être attendues ou comment les humains, les animaux ou les plantes pourraient-ils bénéficier du projet)? (1000 caractères maximum)	Notre travail permettra de comprendre la contribution des propriétés mécaniques des interneurones aux processus de migration et de formation du cortex cérébral, ainsi que les mécanismes pathologiques qui se produisent au cours des processus neurogénératifs.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris Mus musculus
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	166 femelles gestantes

Dans le contexte de ce qui est fait aux animaux, quels sont <u>les effets négatifs attendus</u> sur les animaux, <u>le niveau de gravité</u> probable ou attendu et <u>le sort</u> des animaux?	Le niveau de douleur attendu après chirurgie est considéré comme modérée. Les souris seront surveillées quotidiennement et euthanasiées si des complications infectieuses ou d'altération de l'état général se manifestent.
Application des 3Rs	
1. Remplacement (1000 caractères maximum) Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées	Les mécanismes impliqués dans cours des processus neurogénératifs dans différentes structures cérébrales en développement qu'il est impossible de reproduire in vitro. Il est donc indispensable d'associer aux études in vitro des études chez l'animal entier qui reproduit la pathologie humaine.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	D'un point de vue statistique, le nombre d'animaux utilisés par groupe et au total a été calculé à l'aide du programme G power. Nous avons réalisés des ANOVA et t test (différence entre trois et deux moyennes indépendante, respectivement) en utilisant le coefficient « effect size ».
3. Raffinement (1000 caractères maximum) Expliquez le choix des espèces animales et pourquoi le(s) modèle(s) animal(aux) utilisé(s) sont les plus raffinés, eu égard aux objectifs scientifiques	Nous nous intéressons au développement cérébral et à son implication dans l'apparition des processus neurogénératifs. Il faut donc choisir une espèce dont le cerveau est suffisamment semblable au cerveau humain. Pour cette raison, des espèces trop éloignées du point de vue évolutif (insectes et poissons par exemple) ne sont pas appropriées au contraire des mammifères puisque leur cerveau est très différent de ceux des mammifères.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Les animaux seront observés quotidiennement. Il peut arriver que des animaux soient sporadiquement en souffrance, ce qui est détecté à travers les points limites suivants : la posture de l'animal (prostration), poil hirsute, amaigrissement, arrêt du toilettage. La détection de ces points-limites entraînera une mise à mort anticipée. En ce qui concerne les souris gestantes opérées, elles recevront un analgésique à effet prolongé pour limiter la douleur suite à l'opération et une surveillance accrue se fera dans les jours suivants l'expérience. Si la souris présente des signes des saignements (signe d'avortement) ou des signes d'infection, elle sera euthanasiée.