

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-74(2)
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Indentification de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	16/10/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	16/10/2020 – 16/10/2025
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	oui - l'analyse rétrospective se fera un mois après la fin de la période de validité
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Parkinson - Alzheimer - Sclérose amyotrophique latérale - Chorée de Huntington- Ataxie cérébelleuse- thérapie génique – adeno-associated virus (AAV) – injection intracérébrale
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : non</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : oui</p> <p>Test réglementaire et production de routine : non</p> <p>Protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien-être de l'homme ou de l'animal : non</p> <p>Conservation des espèces : non</p> <p>Enseignement supérieur ou formation : non</p> <p>Enquête médico-légale : non</p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : non</p>
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	La caractéristique commune des maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, sclérose amyotrophique latérale, paralysie supranucléaire progressive, démence fronto-temporale) est la perte des cellules du système nerveux central provoquée par l'agrégation anormale et la perte de fonction de protéines propres à chacune de ces maladies. Actuellement, seuls quelques symptômes peuvent être soulagés mais aucun traitement n'existe pour ralentir la progression des maladies neurodégénératives. Ce projet a pour but de moduler à long terme l'expression de protéines particulières dans le tissu cérébral ou spinal (administration locale de matériel génétique afin d'induire une modulation positive ou négative) afin de mieux comprendre leur rôle dans les pathologies visées.

Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la science pourraient être attendues ou comment les humains, les animaux ou les plantes pourraient-ils bénéficier du projet)? (1000 caractères maximum)	<p>Ce projet va évaluer l'effet thérapeutique potentiel lié à la présence (sur-expression) ou à l'absence (sous-expression) ou la modulation de l'abondance de certaines protéines qui sont suspectées comme ayant un rôle majeur dans les processus de neurodégénérescence. Le rôle de ces protéines aura été démontré au préalable <i>in silico</i> et <i>in vitro</i>, à partir de nombreux tests cellulaires. Ensuite, une validation <i>in vivo</i> de l'hypothèse de travail devra être envisagée.</p> <p>Ce type d'étude permettra donc de valider le rôle de la modulation biologique d'une protéine définie dans un modèle <i>in vivo</i> de la pathologie. Ces études permettront donc de vérifier que, dans ces modèles représentatifs de certaines maladies neurodégénératives, le traitement est potentiellement efficace. Ces études permettront aussi de s'assurer que la modulation de cette protéine n'impacte pas de manière significative les sujets sains ou transgéniques (vérification de l'absence de toxicité liée au mode d'action de la protéine en question).</p>
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	souris et rats
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	6000 souris et 1750 rats
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 ?	<p>Le niveau de gravité est considéré comme sévère. Trois expériences constituent ce projet. La première (qui comptera le plus grand nombre d'animaux) est classée en modéré ainsi que la deuxième. Cependant la troisième expérience (plus petit nombre d'animaux) est classée en sévère. Seules les constructions virales prometteuses seront testées à ce stade.</p> <p>En fin d'expérience, les animaux sont euthanasiés et les tissus sont collectés.</p>
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	<p>Seul un système intégré permet de modéliser la complexité des phénomènes qui s'opèrent et le plus souvent interagissent entre eux tels que l'agrégation des protéines d'intérêt, la neurodégénérescence, la neuroinflammation, les processus d'oxydation. Ces différents phénomènes agissent sur le cerveau et la moelle épinière dans leur ensemble et sont donc interdépendants. Tester l'impact de la modulation de certaines protéines sur un animal représentant la pathologie étudiée, reste l'unique moyen à l'heure actuelle qui existe pour estimer si ce type de modulation pourra avoir un impact positif sur la maladie humaine. Par la même occasion, seul le testing <i>in vivo</i> permet de déjà évaluer si ce même traitement aux effets potentiellement positifs est également exempt de tout effet délétère sur le système nerveux central, autonome et les organes de la périphérie.</p>
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	<p>Caractérisation rigoureuse des thérapeutiques afin de s'assurer qu'ils présentent bien toutes les propriétés nécessaires pour être administrés à des animaux vivants et qu'ils sont parfaitement optimisés au niveau des propriétés attendues (vérifie la qualité des solutions selon un cahier des charges prédéfini).</p> <p>Par exemple, la stricte sélection des vecteurs candidats sur base de tests <i>in vitro</i> spécifiques, l'utilisation de groupes contrôles historiques et un design expérimental qui suit strictement la guidance "ARRIVE".</p>
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	Les rongeurs (rats / souris) restent à l'heure actuelle les espèces de choix pour comprendre le rôle de la modulation de certaines protéines et pour aider au développement de thérapeutiques innovantes. En effet, pour bon nombre de protéines d'intérêt du système nerveux central, l'homologie est grande entre le rongeur et l'homme, ce qui permet l'extrapolation des données obtenues chez le rongeur vers l'humain. Lorsque l'homologie entre la protéine humaine et murine n'est pas assez grande, des techniques de biologie moléculaire permettent assez facilement d'insérer la séquence de gènes humains dans le génome de la souris et donc, de créer des lignées de souris adaptées aux besoins de la recherche. Ce type de technique a particulièrement été très bien développé sur certaines lignées de souris.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Anesthésies générales et locales plus analgésies adaptées aux procédures techniques, définition et mesure des point limites, soins chirurgicaux et post-chirurgicaux spécifiques pour prévenir toute douleur (source de chaleur, réhydratation, nourriture enrichie), training continu du personnel, suivi continu des avancées scientifiques.