

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-132
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Un nouvel acteur de la mort cellulaire dans le cerveau
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	21/12/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	22/12/2020 -21/12/2022
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, à la fin du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Mort cellulaire, cerveau, neurones, développement embryonnaire et pore nucléaire
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : non</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 mort précoce des neurones du cortex est un phénomène essentiel à la base de nombreuses pathologies du cerveau. Nous nous intéressons à une maladie génétique orpheline qui se traduit par une mort prématurée de certains types de neurones suite à une mutation d'une protéine particulière, Nup62. Cette mutation ponctuelle engendre une maladie appelée « <i>familial infantile bilateral striatal necrosis</i> ». Nup62 est une protéine du nucléopore (NUP). Ce pore est essentiel pour un transport des protéines entre le noyau et le cytoplasme. Nous allons tenter de comprendre pourquoi cette mutation conduit à la mort de ces neurones en développant un nouveau modèle expérimental. Basé sur des expériences menées au niveau cellulaire, nous pensons que cette mutation pourrait empêcher des interactions entre la protéine mutée et d'autres candidats régulateur de NF-KB, ce qui entraîne cette mort des neurones.
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)	Nos travaux nous permettront de mieux comprendre les mécanismes à la base de la perte précoce des neurones, un phénomène commun à de nombreuses pathologies neurodégénératives de même qu'à certaines microcéphalies.

Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris, Mus musculus domesticus, C57Bl/6, Souris, Mus musculus domesticus, TgKlp62 Souris, Mus musculus domesticus VGATcre
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	126
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?	Aucun problème n'a été observé depuis l'arrivée des souris Nup62 mutée (Juin 2018). Les protocoles utilisés n'engendrent pas de mal-être ou souffrance pour les animaux. Cependant, il peut arriver que des animaux soient sporadiquement altérés, 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 euthanasie anticipée. Les animaux seront euthanasiés au terme des expériences.
Application des 3Rs	
1. Remplacement (1000 caractères maximum)	Nous consultons quotidiennement des sites tels que PubMed et Google Scholar pour s'assurer que nos études n'ont pas encore été publiées.
Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées	La similarité de physiologie du développement chez la souris par rapport à l'humain est la raison pour laquelle les souris sont l'espèce la plus utilisée pour la réalisation des modèles neuropathologiques. Le modèle murin offre également la possibilité d'avoir accès aux animaux génétiquement modifiés avec la possibilité supplémentaire de tracer les différents types de neurones en couleurs pour d'éventuelles analyses mécanistiques.
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 effectué cette analyse avec un Power de 0.8 et un coefficient de 0.05 pour 4 groupes, car on analyse les mâles et les femelles par génotype.
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	Le modèle murin Nup62 reproduit fidèlement les étapes du développement du cerveau. Nous pouvons y observer les deux types neuronaux et leurs migrations que nous retrouvons dans les cerveaux humains. Enfin la structure des pores nucléaires de ce modèle est similaire à celle retrouvée chez l'humain.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Le local d'hébergement des animaux est ventilé, thermostatisé à 22°C et le cycle de lumière/obscurité est en cycle inversé de 12 heures (lumière OFF à 10h00, ON à 22h00). Surveillance des animaux tous les jours. Au cours de l'expérimentation, les souris sont placées par groupe de 5 souris. L'eau et la nourriture sont disponibles en permanence et les cages sont nettoyées une fois par semaine afin de maintenir un état sanitaire optimal. L'état de santé des animaux est vérifié quotidiennement par les expérimentateurs eux-mêmes afin de s'assurer qu'il n'y a pas de perte d'appétit. En cas de dégradation de l'état général des souris n'entraînant pas l'euthanasie de l'animal, (par exemple : présence de mimique faciale, mobilité réduite) cela sera traité par du tramadol (un opioïde) en eau de boisson, à la dose de 100 mg (1 ml) pour 5 L d'eau, et les biberons changés tous les 2 jours. Si cela ne suffit pas, des administrations de buprénorphine (0,05mg/kg/12h) seront données. Les souris seront également isolées dans une cage spécifique. Les animaux sont euthanasiés en fin d'expérience.