

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-109
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Rôles des ADAMTS au cours de processus physiologiques et pathologiques.
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	24/09/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	Octobre 2020 à octobre 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)	souris, ADAMTS, collagène, tumeur, substrats
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : <del>oui/non</del></p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : <del>oui/non</del></p> <p>Test réglementaire et production de routine : <del>oui/non</del></p> <p>Protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien-être de l'homme ou de l'animal : <del>oui/non</del></p> <p>Conservation des espèces : <del>oui/non</del></p> <p>Enseignement supérieur ou formation : <del>oui/non</del></p> <p>Enquête médico-légale : <del>oui/non</del></p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : <del>oui/non</del></p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : <del>oui/non</del></p>
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	<p>Les ADAMTS2, 3, 12 et 14 sont des enzymes majoritairement sécrétées par les cellules d'origine mésenchymateuse. Elles sont impliquées dans les processus de maturation des collagènes et d'homéostasie des tissus conjonctifs. Des mutations affectant l'ADAMTS2 provoquent une maladie génétique humaine (Ehlers-Danlos de type dermatosparactique). Nous avons également démontré que l'ADAMTS3 est requise pour la formation des vaisseaux lymphatiques et que l'absence conjointe des ADAMTS2 et 14 mène à une activation du système immunitaire et à des manifestations cutanées semblables à la dermatite atopique intrinsèque humaine.</p> <p>Des études in vitro réalisées à l'ULiège démontrent que les ADAMTS au centre de cette demande participent aux mécanismes régulant l'angiogenèse et la croissance tumorale. Toutefois, les mécanismes à l'origine de ces effets n'ont pas encore été recherchés et leur identification sera au centre de ce projet.</p>

Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la la science pourraient-elles être attendues ou comment les humains, les animaux ou les plantes pourraient-ils bénéficier du projet)? (1000 caractères maximum)	Outre une fragilité de la peau, une absence d'activité de l'ADAMTS2 est à l'origine d'autres symptômes et déficits, dont une stérilité masculine ou des ruptures de tissus mous tels la vessie. L'étude conjointe des ADAMTS2, 3 et 14 chez l'animal a pour objectif principal à court terme de comprendre leurs rôles respectifs dans la physiologie des tissus conjonctifs, dans la régulation du système immunitaire ainsi qu'au cours de diverses maladies acquises (cancer) ou héréditaires. Par la suite, ces connaissances nouvelles pourraient servir de base au développement de traitements innovants pour les maladies des tissus conjonctifs ou liées à des défauts de régulation du système immunitaire.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	400 souris/an
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?	Pour l'étude des fonctions des ADAMTS2, 3, 12 et 14 dans l'homéostasie des tissus conjonctifs, toutes les caractérisations seront réalisées post mortem sur des animaux n'ayant subi aucun traitement préalable. Aucune souffrance n'est donc attendue. L'euthanasie ou le recours à des analgésiques seront réalisé si nécessaire.
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	La plupart des caractérisations des ADAMTS2, 3, 12 et 14 ont été réalisées dans des modèles de culture cellulaire. Les conclusions obtenues in vitro concernant les propriétés antiangiogènes et antitumorales des ADAMTS, ainsi que leur implication dans la régulation du système immunitaire, doivent toutefois être validées chez l'animal afin de déterminer si ces enzymes et les voies de régulation qui en dépendent sont de possibles cibles thérapeutiques dans la lutte contre les cancers.
2. Réduction (1000 caractères maximum)	Toutes nos hypothèses et caractérisations seront d'abord évaluées de la manière la plus complète possible dans des modèles in vitro de complexité croissante dont nous disposons au laboratoire. Un passage aux études in vivo sera réalisé uniquement pour valider les hypothèses les plus prometteuses. Pour chaque modèle expérimental, une expérience pilote sera réalisée. Si aucun effet n'y est observé, ce modèle particulier ne sera pas poursuivi. Les expériences seront menées de manière séquentielle. De cette manière, nous pourrons analyser quelles expériences doivent être répétées ou abandonnées
Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	
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 expériences évaluant la croissance tumorale chez le poisson ou les autres animaux à sang froid ne sont que très peu représentatives des conditions rencontrées chez l'Homme.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	L'injection sous-cutanée, sous anesthésie, de cellules cancéreuses n'engendre pas de douleur. De même, aucune souffrance n'est attendue suite à la croissance d'une petite tumeur sous la peau. L'euthanasie ou le recours à des analgésiques seront réalisés, si nécessaire.