

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-65
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Quel est le rôle du transporteur cystine/glutamate après une lésion médullaire induite chez la souris ?
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	19/11/20
Durée du projet (date de début et de fin)	Du 19/11/20 au 19/04/21
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, au terme de l'étude (juillet 2021)
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Traumatisme médullaire cervical, souris, système Xc-, xCT
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> <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)	<p>L'objectif du projet est d'investiguer le rôle du système Xc- et son implication potentielle après une lésion de la moelle épinière chez la souris. Au cours d'un traumatisme de moelle épinière, l'architecture du tissu nerveux est perturbée et bon nombre de cellules nerveuses dont les neurones meurent. Parmi les événements contribuant à la mort des neurones, une exposition trop longue ou trop importante au glutamate, un neurotransmetteur du système nerveux, devient toxique pour les neurones mais aussi pour les oligodendrocytes. Le système Xc- fait entrer une cystine dans la cellule en échange d'une molécule de glutamate dans l'espace extracellulaire via la sous-unité xCT. L'excitotoxicité au glutamate médiée par le système Xc- a été mise en évidence dans plusieurs maladies neurologiques (Mesci et al., 2015, Brain). Le System Xc- pourrait être une cible thérapeutique intéressante pour limiter la neurodégénération. Actuellement aucune étude ne s'est intéressée au rôle du système Xc- dans la physiopathologie des lésions médullaires.</p>
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)	<p>Suite à une lésion médullaire, les neurones meurent. Cette neurodégénération a partiellement pour origine la libération massive de glutamate dans le milieu extracellulaire à des niveaux qui leur sont toxiques. Une des pistes dans le traitement des lésions médullaires est de limiter/contrôler la libération excessive de glutamate. Une des cibles possibles pour limiter cette libération de glutamate est le système Xc-. Ainsi, il serait intéressant d'étudier de façon précise le rôle du système Xc- dans l'excitotoxicité au glutamate suite à une lésion médullaire. Grâce aux souris xCT-/- (invalidées pour le système xc-) et des souris sauvages (xCT+/+), il est possible d'étudier les conséquences d'une lésion médullaire en l'absence</p>

	de xCT et de déterminer si cette délétion a un effet protecteur/délétère sur la moelle épinière lésée de ces animaux KO. Si cette théorie s'avère fondée, ces résultats pourraient fournir une base de travail quant à la mise au point de nouveaux traitements pour la prise en charge des personnes souffrant de lésions médullaires.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Mus musculus C57BL/6J
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	120
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 gravité attendu est modéré. Une douleur sera présente en post-opératoire liée à l'incision de la peau, des muscles dorsaux et résection du fragment d'os vertébral afin d'accéder à la moelle épinière sous-jacente. Les analgésiques (type buprénorphine) permettront de soulager la douleur. La lésion de moelle épinière est unilatérale (à droite) et produira des déficits moteurs au niveau du membre antérieur droit. A leur réveil, les animaux seront autonomes et capables de respirer, boire, se nourrir, uriner, excréter et se laver. Les animaux seront observés quotidiennement pendant toute la durée de l'expérience et une grille d'évaluation du bien-être sera dûment remplie pour chaque animal. Si un animal atteint le point limite (score de 6 sur la grille d'évaluation du bien-être) il sera euthanasié. A la fin de l'expérience, les animaux sont sacrifiés et le cerveau et moelle épinière seront prélevés pour analyses.
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 difficulté dans la recherche sur les traumatismes médullaires est d'une part l'hétérogénéité des types de trauma médullaires (contusion, transection, compression...) que l'on retrouve chez l'homme. Pour cela, il faut mettre au point un modèle animal approprié selon la recherche effectuée et qui se rapproche de ce qui est observé chez l'Homme. Malheureusement, il n'existe pour le moment aucun autre modèle n'utilisant pas d'animaux pour modéliser les trauma médullaires et leur hétérogénéité. D'autre part, la complexité des phénomènes consécutifs à un trauma médullaire nécessite un modèle animal pour les comprendre. En effet, il se déroule une cascade considérable d'événements à la suite d'une lésion médullaire impliquant une multitude de facteurs et d'interactions cellulaires qui ne peuvent malheureusement pas être reproduites dans leur globalité ailleurs qu'in vivo. De plus, une part importante de ce projet repose sur l'étude comportementale des animaux après une lésion médullaire. Cette aspect de la recherche ne peut également que se dérouler in vivo.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Avant le début de l'expérimentation et sur base de la littérature concernant les modèles de contusion médullaire chez la souris, une étude statistique a été conduite afin d'estimer le nombre d'animaux nécessaires pour parvenir à des conclusions définitives et d'éviter une sur-utilisation d'animaux. Etant donné que nous souhaitons voir une différence en terme de taille de lésion médullaire ou de nombre de neurones, nous nous sommes basés sur ces variables pour calculer le nombre d'animaux à inclure dans chaque groupe expérimental.
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 sont les animaux les plus caractérisés en modélisation des lésions médullaires. L'anatomie de la moelle épinière est proche de celle de l'homme. Les lésions observées microscopiquement ainsi que les pertes cellulaires sont similaires à celles trouvées dans les échantillons humains post-mortem..

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 suivis par des chercheurs, des techniciens animaliers et des vétérinaires expérimentés. Différentes mesures sont prévues pour prévenir ou traiter la douleur et des points limites éthiques ont été définis. Pour limiter la douleur, les animaux recevront un analgésique (buprénorphine) en pré-opératoire puis 12h et 24h après la chirurgie. Enfin, ils seront observés quotidiennement afin de détecter rapidement toute diminution du bien-être et si le point limite établi est atteint.