

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-105
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	La thérapie combinée de Dacomitinib et de Palbociclib contre le cancer du sein triple négatif.
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	18/06/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	18/06/2020 – 17/06/2025
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)	Cancer du sein – triple négatif – Dacomitinib – Palbociclib – EGFR – MT4-MMP - CDK4/6
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui/<del>non</del></p> <p><del>Recherches translationnelle ou appliquée</del> : oui/<del>non</del></p> <p><del>Test réglementaire et production de routine</del> : oui/<del>non</del></p> <p><del>Protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien-être de l'homme ou de l'animal</del> : oui/<del>non</del></p> <p><del>Conservation des espèces</del> : oui/<del>non</del></p> <p><del>Enseignement supérieur ou formation</del> : oui/<del>non</del></p> <p><del>Enquête médico-légale</del> : oui/<del>non</del></p> <p><del>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences</del> : oui/<del>non</del></p> <p><del>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences</del> : oui/<del>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 cancers du sein triple négatifs (TNBC) sont des tumeurs très hétérogènes, agressives et métastatiques. Étant donné la surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans le TNBC, des thérapies ciblées anti-EGFR ont été menées, mais étaient inefficaces chez certaines patientes. Un co-partenaire de l'EGFR, la MT4-MMP favorise l'activation de l'EGF et augmente l'activité des cyclines et des kinases dépendantes des cyclines conduisant ainsi à la prolifération des cellules cancéreuses.</p> <p>Ici nous proposons d'évaluer l'efficacité d'une combinaison de médicaments : Le Dacomitinib (pan anti-EGFR) et le Palbociclib (anti-CDK4 / 6 (cycle cellulaire)), dans un projet financé par Breast Cancer Now (BCN), UK. Dans le but d'inhiber la croissance tumorale dans le TNBC et de trouver un traitement efficace contre ce type de cancer</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)	Nous espérons que ce projet puisse poser les bases d'un nouveau traitement efficace contre le cancer du sein triple négatif.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris (Athymic Nude et NOD-SCID)
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	708 souris
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?	De base, les traitements n'auront pas d'effets secondaires et n'entraîneront pas une souffrance pour les animaux. Les souris seront évaluées quotidiennement sur base d'un tableau de scoring (euthanasie si score > ou = 5) et pesées 2x/semaine. Aucun animal ne sera laissé en souffrance. Si : - La tumeur sous cutanée dans le flanc atteint une taille de 1 cm3 - la perte de poids atteint 20% du PV initial - il y a un manque d'activité, une apathie, une déshydratation La souris sera euthanasiée. En fin d'expérimentation, les souris seront euthanasiées.
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	Après avoir consulté diverses banques de données, aucune méthode alternative ne permet de rendre compte de la complexité de la composition et de l'évolution du microenvironnement tumoral. Le microenvironnement tumoral est largement composé par les cellules de l'hôte et n'est comparable qu'entre mammifères.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Initialement, de la culture cellulaire in vitro sera réalisée, ce qui permettra d'économiser en nombre d'animaux. De plus, le logiciel G-Power nous permet d'obtenir un nombre de souris par groupe nécessaire afin d'avoir les meilleures chances d'obtenir des résultats statistiquement significatifs.
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 utiliserons des souris de laboratoire. A notre connaissance et d'après la littérature, le microenvironnement de la tumeur est largement composé par les cellules de l'hôte et est donc comparable qu'entre mammifères.

<p>Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).</p>	<p>Pour tous les protocoles, nous observerons les animaux et nous ferons porter notre attention sur l'état de santé des souris et plus particulièrement sur la prise de nourriture (pesée des souris), de boisson, l'état d'hydratation (pli de peau) et l'activité des animaux. Ces observations seront quotidiennes et suivies via le tableau de scoring. Les souris seront euthanasiées dès que le score d'évaluation quantitative du bien-être sera supérieur ou égale à 5.</p> <p>Pour les injections de cellules tumorales ou les implantations des PDX (xénogreffes dérivées de patientes), elles seront effectuées sous anesthésie. L'administration des drogues p.o. par sonde de gavage ne sera pas effectuée sous anesthésie, mais respectera les règles de bonnes pratiques vétérinaires.</p> <p>Nous n'attendons pas de douleur particulière liée à ces protocoles chez les souris. Néanmoins nous effectuerons les mesures nécessaires en cas d'apparition de symptomatologies douloureuses, un analgésique sera administré dans l'eau de boisson des animaux (acétaminophen® : paracétamol 16mg/100ml d'eau de boisson).</p>
---	---