

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-17(2)
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Développement de thérapies visant à modifier la progression de différentes maladies neurodégénératives
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	14-02-2019
Durée du projet (date de début et de fin)	février 2019 - février 2024
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	oui - 5 ans
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Parkinson - Alzheimer - Sclérose amyotrophique latérale - Chorée de Huntington- ataxie cérébelleuse
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui/non</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : oui/non</p> <p>Test réglementaire et production de routine : oui/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 : oui/non</p> <p>Conservation des espèces : oui/non</p> <p>Enseignement supérieur ou formation : oui/non</p> <p>Enquête médico-légale : oui/non</p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : oui/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 de ces maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, Sclérose amyotrophique latérale, sclérose en plaques) est la perte des cellules du système nerveux central provoquée par l'agrégation anormale et la perte de fonction de protéines spécifiques à chacune de ces maladies. Actuellement, seuls quelques symptômes peuvent être soulagés mais aucun traitement n'existe pour stopper la progression de la maladie. Ce projet a pour but de reproduire chez le rongeur l'évolution de ces maladies neurodégénératives depuis leur origine et de développer des thérapeutiques capables de ralentir voire de stopper la progression de la pathologie (i.e. agrégation de protéines anormales, pertes de neurones et démyélinisation) afin d'éviter qu'une symptomatologie sévère ne se développe.
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)	Ce projet permettra de développer des modèles animaux qui auront pour objectif de mimer la lente progression des mécanismes pathophysiologiques qui s'opèrent durant l'évolution de ces maladies neurodégénératives. Ces modèles tendent à récapituler, autant que faire se peut, les processus qui ont lieu tant avant qu'après l'apparition des symptômes. Une fois ces différents processus bien compris, caractérisés et standardisés, des molécules visant à stopper ces processus délétères seront testées afin d'évaluer si elles peuvent stopper voire guérir la(les) maladie(s) incriminée(s). Pour ce faire, des animaux transgéniques et/ou des injections intracérébrales d'agents spécifiques (protéines pathologiques et/ou virus codant pour l'expression de ces dernières) pourront être utilisés afin de reproduire les mutations génétiques connues comme étant impliquées dans

	le dysfonctionnement et l'agrégation des protéines d'intérêt. Le recours à ces modèles permettra de mieux comprendre la mise en place des phénomènes toxiques pour les cellules nerveuses.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	souris et rats
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	250 rats/an et 3200 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 ?	Effets attendus: peu d'effets fonctionnels (diminution de la motricité et trouble des apprentissages sur le long terme). Niveau de gravité: de léger à sévère. Léger : pour des souches transgéniques qui n'expriment pas de phénotype fonctionnel en début de développement. Sévère : lorsque la pathologie se développe au cours du temps. Le niveau de gravité est donc considéré comme sévère. Pour les expériences nécessitant une prise en charge à long terme des animaux, un suivi quotidien sera effectué afin d'évaluer leur degré d'inconfort et les mesures nécessaires seront prises immédiatement lorsque l'état de l'animal le requiert.
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	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 son ensemble et sont donc interdépendants. Tester leur efficacité sur un animal, représentant la pathologie étudiée, est l'unique moyen à l'heure actuelle qui existe pour estimer si le traitement pourra avoir un impact positif sur la maladie humaine et par la même occasion cette méthode permet (en outre) de déjà évaluer si ce même traitement aux effets positifs est également exempt de tout effet potentiellement délétère sur le système nerveux central, autonome et les organes de la périphérie.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Caractérisation rigoureuse des composés 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. Par exemple, la stricte sélection des candidats médicaments sur base de tests in vitro spécifiques, l'utilisation de groupes contrôles historiques et un design expérimental qui suit strictement la guidance "ARRIVE".
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 souris génétiquement modifiées pour la protéine d'intérêt ou pour une protéine impliquée en amont ou en aval de la protéine d'intérêt restent le meilleur moyen actuellement pour valider les hypothèses de travail. L'administration de protéines exogènes pathologiques est la seule méthode qui permet à l'heure actuelle d'étudier sur une période de temps réduite la dissémination de la pathologie qui s'opère sur plusieurs années dans le cerveau humain.

<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>Anesthésie, définition et mesure des point limites, soins chirurgicaux et post-chirurgicaux spécifiques pour prévenir toute douleur, training continu du personnel, suivi continu des avancées scientifiques.</p>
---	--