

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-75(3)
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Mise au point d'une thérapie génique pour traiter les épilepsies d'origine génétique
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	17/11/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	17/11/2020 – 17/11/2021
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui – au plus tard un mois après la fin de la validité du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Epilepsie idiopathique familiale, thérapie génique, souris transgénique, électroencéphalographie, vecteur viral
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : non</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : oui</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)	<p>L'épilepsie est une maladie neurologique qui affecte 1% de la population mondiale. Moins de 1% des cas d'épilepsies sont causés par la mutation d'un seul gène. On parle alors d'épilepsie idiopathique familiale monogénique, causée par des mutations génétiques qui peuvent se transmettre de génération en génération. Ces mutations entraînent un dysfonctionnement du cerveau secondaire à un déséquilibre de la transmission synaptique et/ou de l'excitabilité neuronale. L'épilepsie se traduit alors par l'apparition soudaine de crises, convulsives ou non, accompagnées de perte de conscience. Le traitement actuel consiste le plus souvent à contrôler les crises par la prise de plusieurs antiépileptiques disponibles sur le marché. Cependant, la réduction des crises n'est que partielle et limitée dans le temps dans la plupart des cas. Il en résulte, pour le patient, une mauvaise qualité de vie, le développement de troubles cognitifs et une stigmatisation sociale. Mieux comprendre les mécanismes initiant la maladie et contribuant à sa persistance permettra de développer un traitement approprié réduisant la fréquence et la sévérité des crises spontanées et d'atténuer les troubles comportementaux associés qui apparaissent au cours du temps. C'est pourquoi nous utilisons des modèles génétiques murins d'épilepsie, représentatifs de la maladie génétique humaine, afin de les caractériser et d'évaluer ensuite le potentiel thérapeutique d'une thérapie génique induisant une amélioration pérenne</p>

	basée sur une restauration permanente du fonctionnement d'une protéine-cible impliquée dans les épilepsies familiales.
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)	La première partie du projet consiste à caractériser le phénotype épileptique et comportemental de souris qui ont été génétiquement modifiées dans le but de développer une épilepsie d'origine génétique existant chez l'Homme. La deuxième partie du projet consiste à tester une thérapie génique visant à réduire considérablement la fréquence et la sévérité des crises ainsi que les déficits comportementaux associés à la maladie de manière à offrir une meilleure qualité de vie aux patients souffrant d'épilepsie d'origine génétique.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	1186 animaux
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 ?	Une perte de conscience se produit lors de la crise d'épilepsie spontanée, comme c'est le cas chez les patients. Les animaux subiront une douleur modérée causée par les chirurgies cérébrales bien que des analgésiques seront utilisés. Tout effet potentiellement négatif qui surviendrait à la suite d'un traitement avec les vecteurs viraux sera vérifié. Le niveau de gravité du projet est modéré. Les animaux sont euthanasiés à la fin de l'expérience.
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	Les construits contenant un gène d'intérêt à transférer et les assemblages construit-virus seront soigneusement sélectionnés <i>in vitro</i> et sur base des informations existantes. Cependant, l'efficacité anticonvulsive dépend de l'aptitude du gène d'intérêt à être transféré dans un nombre suffisant de cellules-cibles, à être traduit en une protéine fonctionnelle dans les bonnes quantités et pour une durée suffisante, ce qui ne peut être évalué que sur un animal vivant. De plus, l'observation du comportement de l'animal est indispensable pour s'assurer d'un effet protecteur du transfert du gène d'intérêt sur les crises d'épilepsie.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Ne seront testées sur animaux que les construits et vecteurs viraux ayant passé avec succès les tests préalables <i>in vitro</i> . Les groupes expérimentaux sont réduits au minimum en tenant compte de la variabilité biologique tout en visant une bonne robustesse des résultats, plus difficile à atteindre dans des modèles de pathologie sévère. Une analyse statistique préalable établit le nombre d'animaux nécessaire pour garantir la validité scientifique des expériences. De plus, le nombre de variables à tester dans chaque expérience sera reconsidéré en fonction des résultats des expériences précédentes. Le personnel sera formé aux différentes approches techniques nécessaires à la réalisation du projet.
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	La souris est une espèce fréquemment utilisée en recherche sur l'épilepsie et les données récoltées sont transposables à l'Homme. Les modèles utilisés sont représentatifs et prédictifs des épilepsies d'origine génétique chez l'Homme.

<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>Une anesthésie interviendra, des analgésiques seront utilisés en périodes pré- et post-opératoires et un suivi post-opératoire adapté à l'âge de l'animal au moment de l'intervention chirurgicale sera réalisé. Les animaux sont constamment suivis avec une grille d'évaluation adaptée et des points limites appropriés sont fixés pour chaque type d'expérience. Les souris sont surveillées par vidéo pendant plusieurs semaines au cours des enregistrements EEG afin d'évaluer la progression de la pathologie et placées dans des cages permettant les déplacements.</p>
---	---