

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-80
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Cibler la kinase NIK dans la maladie du greffon.
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	21/02/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	03/2020 jusqu'au 03/2022
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui dans un délai de deux ans
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Transplantation, rejet, lymphocytes Th17, kinase NIK, inhibiteur, trafic cellulaire
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 de cette étude est de déterminer si le rôle nucléaire de la kinase NIK est déterminant dans le développement de la maladie du greffon. A ce jour, il n'existe aucun modèle animal qui puisse répondre à cette question. Pour cette raison, des souris génétiquement modifiées au niveau de la kinase NIK ont été générées et permettront de répondre à cette question.</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)	Ce projet pourrait aboutir à de nouvelles pistes thérapeutiques pour prévenir la maladie du greffon. En effet, si nous démontrons que le trafic nucléaire de la kinase NIK est associé à son rôle pathologique dans la maladie du greffon, nous aurons une opportunité thérapeutique d'empêcher ce mécanisme par l'utilisation de molécules inhibitrices.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris receveuses BalBc et donneuses de moëlle C57BL6/N
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	108
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?	La maladie du greffon génère une réaction inflammatoire inappropriée à cause du rejet de la greffe. Le signe clinique le plus significatif dans la majorité des souris BALB/c développent une GVH sévère est la perte de leur poids initial ($10\% < X < 30\%$). Des autres signes cliniques sont une posture naturelle modifiée (voussure), la manifestation de diarrhée, une modification de la texture du pelage et/ou l'apparition de lésions au niveau cutané. Afin de minimiser le stress des animaux, le mal-être et les effets de cette perte de poids, un gel nutritif (Dietgel [®]) sera donné aux souris le nécessitant, l'environnement enrichi, et un analgésique administré (Buprénorphine 0.05mg/kg/12h sous la peau. Les animaux seront euthanasiés en cas de mal-être profond ou lorsque ils dépassent la limite du 30% de perte de leur poids.
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	Il n'existe pas de bon modèle de la maladie du greffon in vitro. Le développement de la maladie fait intervenir un ensemble de cellules du système immunitaire qu'il est impossible de reconstituer in vitro.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Le nombre de souris minimum à utiliser pour la souche de souris BalBc receveuses a été clairement établi dans de nombreuses publications. Quant au nombre de souris donneuses de moëlle, le nombre à utiliser est simplement lié à la quantité minimale de splénocytes pour garantir l'effet désiré, à savoir la maladie du greffon. En aucun cas, nous ne préparons une quantité excédentaire de splénocytes ou de cellules de moëlle.
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	Le modèle de souris pour la maladie du greffon est utilisé dans le monde entier depuis plusieurs décennies et il s'avère être un modèle que l'on peut transposer 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>Le bien-être des animaux sera apprécié tous les jours et leur environnement également enrichi. L'observation sera augmentée à 2 fois par jour si les animaux montrent des signes pathologiques. En cas de mal-être et de douleur, un analgésique sera administré (Buprénorphine 0.05mg/kg/12h sous la peau) afin de réduire au mieux les douleurs qui pourraient survenir pendant le développement de la maladie du greffon contre l'hôte. L'inconfort des animaux, également provoqué par l'inflammation (fièvre, mobilité réduite), peut aussi contribuer à plus de difficultés pour une alimentation adéquate. Afin de faciliter et de garantir une hydratation et une alimentation appropriées, un gel nutritif et hydratant (Dietgel®) sera distribué dans la cage à tous les animaux qui montreront des difficultés à atteindre leur nourriture et l'eau de boisson. Les animaux seront euthanasiés en cas de mal-être profond ou lorsque ils dépasse la limite du 30% de perte de leur poids.</p>
---	---