

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-75(4)
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Développement d'un traitement par thérapie génique pour les épilepsies héréditaires
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. Dans certains cas, l'épilepsie peut être d'origine génétique. On parle alors d'épilepsie idiopathique familiale. Cette dernière est causée par des mutations génétiques qui peuvent se transmettre de génération en génération et 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. Les traitements actuels consistent le plus souvent à contrôler les crises par la prise de plusieurs antiépileptiques disponibles sur le marché. Cependant, la rémission reste de courte durée dans la plupart des cas. Il en résulte, pour le patient, une qualité de vie médiocre, 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 qui permette de réduire la fréquence et la sévérité des crises spontanées et d'atténuer les troubles comportementaux associés apparaissant au cours du temps. Nous souhaitons développer des modèles génétiques murins souffrant d'une mutation semblable à celle rencontrée dans les épilepsies familiales humaines afin de tester une thérapie génique, délivrée par vecteur viral, induisant une amélioration pérenne de la maladie basée sur une restauration permanente du fonctionnement cellulaire.</p>

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, chez lesquelles un gène qui est différent de celui étudié dans un autre projet, a été modifié dans le but de développer et reproduire une épilepsie d'origine génétique semblable à celle retrouvée chez l'homme. La deuxième partie du projet consiste à tester une thérapie génique visant à réduire considérablement la fréquence et la sévérité des attaques ainsi que les déficits comportementaux associés à la maladie de manière à offrir une meilleure qualité de vie aux patients souffrant d'épilepsie génétique.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	1542 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 humains. Les animaux subiront une douleur modérée causée par les chirurgies cérébrales. Une anesthésie interviendra et des analgésiques seront utilisés. Tout effet potentiellement négatif qui surviendrait à la suite d'un traitement avec les vecteurs viraux sera vérifié et géré. 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 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 les cellules adéquates, à être traduit en une protéine fonctionnelle et dans les bonnes quantités, 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. Seuls les construits les plus prometteurs sont testés <i>in vivo</i> , sur un nombre limité de souris, de manière à sélectionner le candidat réunissant les propriétés requises, qui sera évalué dans les tests de comportement.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Ne seront testés 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. Les résultats seront analysés sur base régulière et après chaque expérience clé pour réévaluer la stratégie et le nombre d'animaux requis.
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 humaines d'origine génétique.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Une analgésie pré- et post-opératoire et un suivi post-opératoire sont réalisés et des points limites sont fixés. Les souris sont surveillées par vidéo pendant plusieurs semaines au cours des enregistrements EEG dans des cages permettant les déplacements afin d'évaluer la progression de la pathologie.

