

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-75(2)
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	L'utilisation de la technologie adénovirus: une stratégie pour identifier de nouvelles cibles potentielles de la neuroinflammation
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	09/10/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	09/10/2020 – 09/10/2025
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, maximum 1 mois après la fin de validité du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Neuroinflammation, microglie, particules d'adénovirus (AAV)
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> <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)	Le premier objectif de ce projet est d'établir une approche permettant d'intégrer ou de retirer du système nerveux central des protéines associées à une maladie. A cette fin, nous délivrerons du matériel génétique dans des cellules spécifiques à l'aide d'adénovirus afin de moduler des protéines impliquées dans la neuroinflammation. De nombreuses thérapies basées sur les AAV sont actuellement testées dans des essais cliniques et certaines ont d'ores et déjà été approuvées par les agences de régulation des produits de santé. Cette approche, vise à identifier de nouvelles molécules médicamenteuses permettant de développer de nouveaux traitements pour les patients souffrant de maladies neurologiques.

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)	Une fois établie la plateforme de délivrance de gènes AAV (ou "associés à des adénovirus"), ceux-ci peuvent être utilisés dans de nombreux domaines thérapeutiques et pour étudier de multiples cibles médicamenteuses. L'objectif principal serait de découvrir de nouvelles cibles moléculaires médicamenteuses et de développer de nouveaux traitements pour les patients souffrant de maladies neurologiques.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	810
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 ?	Au cours des premières études, les animaux non transgéniques seront soumis à une chirurgie unique dans le but d'injecter les particules AAV dans l'encéphale. Une anesthésie et une analgésie seront administrées pour limiter l'inconfort de la chirurgie. Aucune autre douleur n'est attendue de cette procédure. Le niveau de sévérité attendu est modéré. Une fois la diffusion des particules virales caractérisées, nous utiliserons une approche similaire dans des modèles murins de maladies humaines pour évaluer si notre stratégie influence le décours de la maladie. Les souris seront suivies pour évaluer ces symptômes spécifiques et en accord avec les grilles d'évaluation de santé, les animaux dont la santé se dégrade seront euthanasiés avant de présenter des symptômes sévères.
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	Ce projet étudie l'implication de certaines protéines lors d'inflammation du système nerveux central et également comment ces protéines peuvent être ciblées en utilisant les particules AAV. Malgré les progrès constants réalisés dans l'utilisation de plusieurs types cellulaires en co-culture dans un flacon, ces modèles ne permettent pas de recréer l'organisation anatomique précise de l'encéphale d'un organisme vivant. Le modèle vivant est essentiel pour étudier plusieurs aspects importants parmi lesquels (a) l'effet sur l'organisation de l'encéphale; (b) l'hétérogénéité de la réponse cellulaire; (c) la régulation de l'infiltration des cellules immunitaires périphériques au travers de la barrière hémato-encéphalique; (d) la bio-disponibilité et le potentiel des médicaments destinés à arrêter ou à ralentir la progression de la maladie. A notre connaissance, aucun modèle <i>in vitro</i> ou <i>in silico</i> n'est capable de reproduire complètement ces processus.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Considérant que ce projet inclut des expériences exploratoires pour évaluer le profil de diffusion des particules virales, il est très difficile de décrire précisément le nombre total d'animaux requis. Sur base de l'expérience des expérimentateurs avec ces techniques ainsi que sur la base de rapports établis par d'autres groupes de recherche, nous avons estimé le nombre d'échantillons nécessaires pour une expérience exploratoire.
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 murin est utilisé en médecine parce que ses caractéristiques génétiques, biologiques et comportementales ressemblent fortement à celles des humains et que beaucoup de symptômes et beaucoup de maladies humaines peuvent être reproduites chez la souris. Pour cette raison, ces modèles sur souris nous seront très utiles pour la découverte de nouvelles cibles de recherche translationnelle à adapter aux patients humains.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Ce projet ne nécessite pas le maintien des animaux pendant une période de souffrance prolongée, et des points limites ont été décrits plus tôt dans ce projet. Une analgésie / anesthésie adéquate sera administrée.