

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-20
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Modèle d'épilepsie induite par une tumeur du cerveau chez la souris
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	22/06/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	18/06/2020 - 18/06/2025
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, dans le mois qui suit la fin de la période de validité du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Neuroinflammation, microglie, glioblastome, GL261
Objectif du projet	Recherche translationnelle ou appliquée
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	<p>Le glioblastome est le type de tumeur cérébrale maligne le plus agressif. La thérapie classique actuellement appliquée en clinique comprend la résection tumorale, l'irradiation et la chimiothérapie. Malheureusement, cela n'augmente que légèrement le pronostic et la durée typique de survie n'est que de 12 mois après le diagnostic. De plus, la qualité de vie des patients est affectée pendant cette période par l'apparition d'autres symptômes, tels que l'épilepsie.</p> <p>Le but de ce projet est de trouver de nouvelles thérapies pour le glioblastome qui peuvent prolonger la survie des patients et / ou augmenter la qualité de vie en diminuant les symptômes concomitants, tels que l'épilepsie. Considérant qu'une grande partie du tissu du glioblastome malin est constituée de cellules immunitaires recrutées (jusqu'à 50%), nous étudierons les thérapies qui ciblent le recrutement et l'activité de ces cellules.</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)	<p>Le but ultime de ce projet est d'identifier des thérapies modifiant la maladie qui améliorent la qualité de vie des patients atteints de glioblastome et / ou prolongent leur durée de vie. Ce faisant, nous acquerrons également des connaissances fondamentales sur l'interaction entre le glioblastome et le système immunitaire, qui, à leur tour, permettront d'identifier de nouvelles cibles médicamenteuses. Dans ce processus, nous développerons également des tests scientifiques qui ont une applicabilité plus large au sein de notre groupe, maximisant le gain potentiel de cette étude animale. Enfin, en diffusant les résultats de ces travaux à travers la littérature scientifique et des conférences, notre objectif est également de diffuser ces connaissances à d'autres chercheurs.</p>
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	144
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 ?	<p>Des cellules de tumeur gliale sont implantées dans le cerveau de souris sous anesthésie. Les souris ne sont pas gardées plus de 22 jours de manière à limiter l'inconfort qui pourrait résulter de la croissance de la tumeur et éviter d'atteindre les points limites, en accord avec diverses publications. Elles sont hébergées en groupe. Elles sont étroitement surveillées pendant toute la durée de l'expérimentation à l'aide des grilles de scoring. Une partie des souris sont instrumentées avec des électrodes d'encéphalographie de manière à évaluer l'effet de la tumeur sur EEG. L'implantation se fait sous anesthésie, selon un protocole établi avec suivi postopératoire et les souris sont libres de leur mouvements durant les</p>

	<p>enregistrements EEG. Les souris sont évaluées pour leur performances motrices à l'aide de tests établis et non invasifs, de force de préhension et de fil suspendu.</p> <p>Une fois le modèle maîtrisé, des molécules à but thérapeutique seront évaluées. Ces molécules feront préalablement l'objet d'une caractérisation et d'une sélection rigoureuse pour leur profil d'innocuité et leurs chances d'efficacité.</p> <p>le niveau de gravité est considéré modéré, étant donné que l'expérimentation se termine avant l'apparition de symptômes d'inconfort dus au développement de la tumeur et que la surveillance des animaux à l'aide des grilles de scoring permet aux animaux qui développeraient des symptômes d'éviter d'atteindre les points limites.</p>
Application des 3Rs	
<p>1. Remplacement (1000 caractères maximum)</p> <p>Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées</p>	<p>Ce projet concerne l'interaction entre le glioblastome, la physiologie immunitaire du cerveau et ses effets fonctionnels. Nous suivons de près la littérature concernant les efforts déployés sur le terrain pour tenter de récapituler ces effets avec des modèles de culture cellulaire. Malgré une amélioration continue pour modéliser cela dans un contexte 3D avec plusieurs types de cellules co-cultivées dans une boîte, de tels modèles ne récapitulent pas l'organisation anatomique précise du cerveau dans un organisme vivant. Un modèle vivant est essentiel pour étudier les effets à multiples facettes de la physiopathologie du glioblastome, y compris (a) son effet sur l'organisation cérébrale (b) la réponse cellulaire hétérogène (c) l'infiltration régulée des cellules immunitaires périphériques à travers la barrière hémato-encéphalique (d) les effets du glioblastome sur la fonction cérébrale et potentiellement systémique (e) la biodisponibilité, l'efficacité, la toxicité locale et systémique des médicaments visant à arrêter ou à ralentir la progression de la maladie. Nous ne connaissons aucun modèle in vitro ou in silico qui puisse récapituler ces processus dans leur intégralité.</p>
<p>2. Réduction (1000 caractères maximum)</p> <p>Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie</p>	<p>Étant donné que ce projet comprend des expériences pilotes, il est très difficile de décrire avec précision le nombre total d'animaux requis. Nous proposons de ré-évaluer le nombre d'animaux au terme des expériences pilotes, en fonction des résultats et en nous aidant d'un outil d'analyse statistique (c'est-à-dire une analyse de puissance) pour modifier ce nombre après la finalisation de nos résultats pilotes.</p>
3. Raffinement (1000 caractères maximum)	
<p>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</p>	<p>Les modèles de souris sont utilisés en recherche biomédicale tels que le glioblastome parce que leurs caractéristiques génétiques, biologiques et comportementales ressemblent étroitement à celles des humains, et de nombreux symptômes des maladies humaines peuvent être reproduits chez la souris et le rat en ce qui concerne le glioblastome et les réponses immunologiques associées. Alors que l'utilisation d'organismes complexes inférieurs augmenterait encore l'écart de traduction pour les humains, l'utilisation de primates non humains pose des problèmes éthiques supplémentaires.</p>
<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>Les souris sont surveillées quotidiennement et de façon plus approfondie les jours suivant la chirurgie.</p> <p>Ce projet ne nécessite pas de maintenir d'animaux pendant une période prolongée, et des points limites ont été décrits. Une analgésie / anesthésie adéquate sera administrée.</p>