

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-21
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Modèles de souris au système immunitaire partiellement humanisé pour étudier les interactions cerveau-immunité
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, humanisée
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)	Les modèles expérimentaux de souris ont été un outil important dans le développement de médicaments au cours des dernières décennies. Ils sont essentiels pour valider l'efficacité des thérapeutiques chez un animal vivant avant de les tester chez l'homme. Cela est possible en raison de l'homologie importante entre la physiologie murine et humaine. Néanmoins, nous avons également rencontré des problèmes avec des études sur des modèles de souris, y compris des cas dans lesquels des médicaments ont pu guérir efficacement des modèles de souris, mais se sont révélés plus tard inefficaces chez les patients. La cause d'un tel échec est souvent attribuée aux différences entre les souris et les humains. Le but de cette étude est de minimiser cet écart et d'augmenter la valeur dite de translation possible entre les modèles murins et l'homme. Cela se fera par injection de cellules immunitaires humaines chez la souris à un âge très précoce. Ces cellules se sont récemment révélées s'intégrer et coexister de manière stable chez la souris. Avec une telle approche, nous pouvons caractériser les cellules humaines dans un organisme vivant et concevoir des thérapies qui ciblent les cellules humaines. Cet objectif ultime est d'augmenter le taux de réussite des études de développement de médicaments visant à guérir des maladies potentiellement mortelles.
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)	Le but ultime de ce projet est d'augmenter le taux de réussite des études de développement de médicaments. Une fois le modèle de souris établi, il peut être utilisé dans plusieurs domaines thérapeutiques. Nous avons prévu des études dans le contexte de la démence du lobe fronto-temporal (FTLD), de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et du glioblastome. Il est à noter qu'aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour ces trois maladies, et qu'elles conduisent finalement au décès des malades. Alors que les patients FTLD et ALS vivent généralement plusieurs années après le diagnostic initial, les soins standards pour le gliome ne prolongent la survie que jusqu'à 12-15 mois en moyenne. Nous avons identifié une forte composante du système immunitaire dans la progression de ces maladies. Ainsi, l'établissement d'un modèle de souris capable de récapituler fidèlement les réponses immunitaires au niveau cérébral est essentiel pour accroître la valeur de la recherche préclinique.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	88

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 souche de souris utilisée dans ce projet ne représente pas en soi un phénotype pathologique et lors des premières études, les animaux subiront une seule intervention chirurgicale pour injecter des cellules humaines. Des anesthésiques et une analgésie seront fournis pour minimiser l'inconfort de cette chirurgie. Aucune souffrance supplémentaire n'est attendue à ce stade. Le niveau de gravité est modéré.
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'interaction entre la physiologie immunitaire humaine et les modèles murins de maladies neurodégénératives. Nous sommes conscients des 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 in vitro, de tels modèles ne reproduiront jamais l'organisation anatomique précise du cerveau dans un organisme vivant. Un modèle vivant est essentiel pour étudier plusieurs aspects importants, notamment (a) l'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) la bio-disponibilité et la puissance des médicaments visant à arrêter ou à ralentir la progression de la maladie. Les modèles in vitro ou in silico qui peuvent récapituler ces processus dans leur intégralité ne sont pas disponibles pour le moment.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Nous avons estimé le nombre d'échantillons requis pour l'expérience pilote en fonction du nombre d'animaux décrits par d'autres groupes de recherche pour des études similaires. De plus, nous avons fourni un outil d'analyse statistique (c'est-à-dire une analyse de puissance) pour modifier ce nombre après la finalisation de nos résultats pilotes. À ce stade, nous affinerons notre protocole si nécessaire.
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	Les modèles de souris sont utilisés dans la recherche biomédicale car leurs caractéristiques génétiques, biologiques et physiologiques ressemblent étroitement à celles des humains, et de nombreux symptômes des pathologies humaines peuvent être reproduits chez la souris et le rat. Alors que l'utilisation d'organismes plus simples augmenterait l'écart de translation pour les humains, l'utilisation de primates non humains pose des problèmes éthiques supplémentaires.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Les souris sont regroupées dans des cages ventilées séparément. Un enrichissement à base de coton et / ou de carton sera placé dans chaque cage. De la nourriture et de l'eau sont disponibles à volonté. Les souris sont surveillées quotidiennement et une inspection plus approfondie selon les critères d'évaluation est effectuée les jours suivant la chirurgie. Une analgésie / anesthésie adéquate sera administrée.