

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-103
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Un nouvel acteur du développement des tumeurs dans le foie
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	19/05/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	01.07.2020 et 31.12.2025
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, à la fin du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Cancers hépatiques, ARNs
Objectif du projet	Recherche fondamentale : oui
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	Les modifications chimiques des ARNs de transfert peuvent réguler la traduction des ARNs messagers et à ce titre, promouvoir l'initiation tumorale dans l'intestin et la progression métastatique depuis la glande mammaire. Le rôle potentiel de ces modifications dans le développement tumoral dans le foie est actuellement inconnu. Nous souhaitons explorer l'hypothèse qu'Elp3, l'enzyme qui catalyse certaines de ces modifications, régule l'initiation et le développement des tumeurs hépatiques. Notre projet pourrait conduire à la définition d'une nouvelle cible thérapeutique.
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)	S'il s'avère que le développement tumoral dans le foie s'accompagne d'une modification du profil des ARNs chimiquement modifiés, nous pourrions identifier Elp3 comme une enzyme responsable de ces modifications et définir dès lors cette enzyme comme une nouvelle cible thérapeutique. Nous pourrions alors développer des inhibiteurs pharmacologiques contre Elp3 et les tester dans nos modèles expérimentaux de cancers hépatiques.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris Mus. Musculus
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	400
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?	Développement de tumeurs hépatiques. Les animaux seront euthanasiés au terme des expériences.
Application des 3Rs	
1. Remplacement (1000 caractères maximum)	Nous consultons quotidiennement des sites tels que PubMed et Google pour s'assurer que nos études n'ont pas encore été publiées.

Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées	Le développement tumoral dans le foie (cellules de stellate, macrophages, neutrophiles, etc...). Il n'est pas possible de reproduire <i>in vitro</i> toutes ces composantes cellulaires pour suivre le développement tumoral.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	<p>En se basant sur les premières études publiées avec ce modèle de DENA chez la souris sur fond génétique C57BL/6 (PMID :15989949), nous utiliserons 5 souris par temps et par génotype (Elp3<sup>Contrôle</sup> ou Elp3<sup>□Hep</sup>) pour les injections de DENA à courts termes (4, 24 ou 48 heures). Dans ce cas, nous utiliserons le test Anova multi-paramétrique. Pour les injections de DENA à longs termes (8 à 10 mois), nous utiliserons 15 souris par génotype (Elp3<sup>Contrôle</sup> ou Elp3<sup>□Hep</sup>). Nous utiliserons également le test Anova multi-paramétrique.</p> <p>Concernant la taille de l'échantillon (souris/groupe/expérience) à utiliser afin de mesurer le nombre de tumeurs qui apparaissent après les 8 mois de traitement au DEN (ce nombre étant de 10 dans les publications antérieures qui ont utilisé les mêmes conditions expérimentales que les nôtres pour les souris sauvages C57BL/6), le n a été calculé afin d'obtenir un alpha de 0,05, une puissance= 0,80 et une différence de 3 tumeurs (entre les souris Elp3<sup>Contrôle</sup> et les souris Elp3<sup>□Hep</sup>) avec un écart-type de 4 tumeurs, soit un n de 14 souris par groupe.</p>
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 DENA reproduit fidèlement les étapes du développement tumoral dans le foie. Nous pouvons y observer une hyperprolifération des hépatocytes suite à l'acquisition de mutations oncogéniques que nous retrouvons dans les tumeurs hépatiques humaines.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Surveillance des animaux tous les jours. Au cours de l'expérimentation, les souris sont placées par groupe de 5 souris. L'eau et la nourriture sont disponibles en permanence et les cages sont nettoyées une fois par semaine afin de maintenir un état sanitaire optimal. L'état de santé des animaux est vérifié quotidiennement par les expérimentateurs eux-mêmes afin de s'assurer qu'il n'y a pas de perte d'appétit. En cas de dégradation de l'état général des souris n'entraînant pas l'euthanasie de l'animal, (par exemple : présence de mimique faciale, mobilité réduite) cela sera traité par du tramadol (un opioïde) en eau de boisson, à la dose de 100 mg (1 ml) pour 5 L d'eau, et les biberons changés tous les 2 jours. Si cela ne suffit pas, des administrations de buprénorphine (0,05mg/kg/12h) seront données. Les souris seront également isolées dans une cage spécifique. Les animaux sont euthanasiés en fin d'expérience. Nous ne pourrions administrer aucun anti-inflammatoire sous peine d'interférer avec notre étude. Dans tous les cas, le volume tumoral total ne dépassera pas 1 cm <sup>3</sup> .