

Titre du Projet	Développement de nouveaux virus oncolytiques pour le traitement du glioblastome		
Mots Clés (Maximum 5)	Oncolytic viruses, H-1PV, adeno-parvovirus chimeras, virus and drugs or checkpoint blockade combinations		
But du projet	Recherche fondamentale	oui	non
	Recherche translationnelle et appliquée	oui	non
	Utilisation réglementaire et production de routine	oui	non
	Protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien être humain ou animal	oui	non
	Préservation d'espèces	oui	non
	Enseignement supérieur ou formation	oui	non
	Requêtes légales	oui	non
	Entretien des colonies d'animaux génétiquement modifiés, et non utilisées dans d'autres procédures	oui	non
Décrire les objectifs du projet	<p>(1) Développer et valider dans des modèles de tumeur animale une deuxième génération de chimères de parvovirus adénovirus (Ad-PV) avec une activité oncolytique améliorée et une capacité à susciter des réponses immunitaires anticancéreuses plus fortes (preuve du concept);</p> <p>(2) De concevoir de nouveaux traitements combinés à base de chimères H-1PV / Ad-PV et d'autres agents anticancéreux pour un effet synergique. L'objectif ultime est de transférer les candidats prometteurs en clinique.</p>		
Quels seront les avancées scientifiques qui pourront être tirées de ce projet ? (pour l'humain et pour l'animal)	<p><u>Chez l'homme</u>: Des études antérieures de notre équipe ont démontré des signes encourageants d'amélioration clinique avec le parvovirus oncolytique mais sans éradication de la tumeur chez les patients. Pour améliorer ce résultat, une nouvelle thérapie basée sur des chimères oncolytiques Adeno-Parvovirus seules ou combinées avec des médicaments synergiques sera évaluée pour ce projet.</p> <p><u>Chez le rat</u>, des données sur l'infectiosité et le cycle de réplication des chimères dans ce réservoir naturel de parvovirus seront obtenus.</p>		
Quelles espèces seront utilisées ? Quel est le nombre approximatif d'animaux prévus ?	Rats, quantité d'animaux nécessaire pour atteindre nos objectifs de recherche: 248 .		
Dans le contexte des techniques mises en œuvre sur les animaux : quels sont les éventuels effets néfastes? quel est le niveau attendu de gravité ? quel est le sort final des animaux?	<p>Effets secondaires: Non</p> <p>Classification estimée de la gravité: modérée</p> <p>Tous les animaux sont tués dans les groupes traités et témoins après 12 semaines.</p>		
Application des trois R			
1. Remplacement Indiquer pourquoi le recours à des animaux est nécessaire et pourquoi l'objectif poursuivi ne peut être atteint par des méthodes alternatives et pourquoi l'expérimentation sur l'animal ne peut pas être évité	Nous avons obtenu des résultats prometteurs dans des modèles de culture cellulaire utilisant des chimères Ad-PV et des traitements combinés. Une expérimentation animale est requise pour l'évaluation préclinique d'un agent anticancéreux avant que tout transfert en clinique puisse être envisagé. De plus, les activités oncosuppressives, les réponses immunitaires et les effets secondaires toxiques indésirables ne peuvent être évalués dans les modèles de culture cellulaire.		
2. Réduction Expliquer comment le nombre d'animaux utilisés est réduit au strict minimum indispensable (biostatistiques)	Le nombre d'animaux par groupe est réduit au maximum pour permettre une analyse statistique des différences entre les groupes expérimentaux. Aux vues des résultats précédents du laboratoire 6 animaux par groupe (et un animal par groupe pour pallier à la perte d'un animal du fait d'une prise de tumeur de 80 à 90 %) + 2 animaux sacrifiés en cours de manipulation soit 9 animaux est un nombre minimal et suffisant.		
3. Raffinement Expliquer le choix des espèces et pourquoi le modèle animal utilisé (s) est/sont le plus raffiné(s). Expliquer les mesures générales mises en œuvre pour minimiser les répercussions négatives sur le bien-être des animaux.	<p>Le modèle de gliome de rat est établi et utilisé fréquemment dans nos laboratoires. L'efficacité du H-1PV de type sauvage contre les gliomes a déjà été évaluée en utilisant ce modèle orthotopique de rat RG2 et les résultats déjà obtenus peuvent être utilisés pour comparer l'efficacité améliorée des thérapies combinées à base de parvovirus. Ainsi, l'efficacité thérapeutique du traitement sur des cellules de glioblastome peut être évaluée dans cette espèce dans laquelle le virus peut - contrairement à la souris - non seulement se répliquer sélectivement dans les cellules tumorales, mais aussi dans les cellules non malignes.</p> <p>Afin de minimiser les effets sur le bien-être de l'animal, les diverses interventions seront pratiquées après anesthésie par inhalation.</p> <p>Si les animaux obtiennent un score de 3, l'euthanasie sera pratiquée.</p>		

