

Résumé Non Technique (RNT)

Titre du projet de recherche (Doit être identique au titre dans la demande de projet)	Novel HER2- and CD20-targeting immuno-therapeutic strategies towards human breast cancer/lymphoma xenografts	
But du projet de recherche (Cochez la case correspondante, des sélections multiples sont possibles)	Recherche fondamentale Recherche translationnelle et appliquée Application pour des fins réglementaires et la production de routine Protection de l'environnement dans l'intérêt de la santé et du bien-être des hommes et des animaux Préservation des espèces Formation supérieure ou formation ayant le but d'obtenir, de préserver et de développer des capacités professionnelles Examens forensiques / Requêtes légales Conservation des colonies d'animaux génétiquement modifiés, qui ne sont pas utilisés dans d'autres projets de recherche	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bénéfices prévus à travers ce projet de recherche (max. 1500 caractères) Quelles sont les avancées scientifiques qui pourront être tirées de ce projet (concernant l'homme et les animaux) ?	Système de ciblage cellulaire destructeur : Montrer l'efficacité thérapeutique <i>in vivo</i> (preuve de concept) dans un modèle souris et de xénogreffes de tumeurs humaines d'immunoconjugués multifonctionnels activant sélectivement le système immunitaire humoral inné de l'hôte - en particulier le système du complément - à la surface des cellules cibles tumorales. Les dépôts massifs de complément (C3b) à la surface de cellules cibles entraîne (i) leur destruction directe par la formation de complexes d'attaques membranaires entraînant la lyse cellulaire, ainsi que (ii) leur reconnaissance par les cellules phagocytaires de l'hôte – en particulier les macrophages, suivi de leur destruction par phagocytose. Si l'efficacité thérapeutique en modèle souris est avérée, ces immunoconjugués constitueront potentiellement une nouvelle classe de molécules thérapeutiques utilisées en immunothérapie des cancers, à même d'intéresser les	

Résumé Non Technique (RNT)

	compagnies pharmaceutiques ou biotech pour de futurs développements industriels		
<p>Dommages causés à travers ce projet de recherche (max. 500 caractères) Quels sont les éventuels effets néfastes attendus sur les animaux ? Qu'arrive-t-il aux animaux à la fin de l'expérience ? Nommez le niveau de sévérité selon le Chapitre III, article 15, 1. de la Directive européenne 2010/63/UE.</p>	<p>Développement de tumeurs humaines sous cutanées en xénogreffes, cela peut entraîner une gêne pour les souris lorsque les tumeurs atteignent une certaine taille : La taille des tumeurs constitue un « point critique ».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niveau de sévérité modéré. • Les animaux sont euthanasiés à la fin de l'expérience 		
<p>Espèce et nombre d'animaux utilisés Cochez la case correspondante et indiquez le nombre. Des sélections multiples sont possibles.</p>	<p>Souris</p> <p>Rats</p> <p>Poissons zébra</p> <p>Autres</p>	<p>◆</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>n= 315.....</p> <p>n=</p> <p>n=</p> <p>n=</p>
<p>Application du principe des 3 R de Russel et Burch (1959) (Laissez-vous guider par les questions)</p>			
<p>Remplacement / Remplacement (max. 500 caractères) Pourquoi le but de ce projet ne peut-il être atteint par d'autres méthodes ? Pourquoi l'expérimentation animale ne peut-elle être remplacée ?</p>	<p>Une étude exhaustive de la réponse immunitaire innée, en particulier dans un modèle de molécules thérapeutiques dirigeant l'activation du complément de l'hôte vers des cellules cibles tumorales, nécessite l'utilisation d'un modèle animal, parce qu'il n'existe pas de modèles de culture <i>in vitro</i> de tissus qui simulent de manière suffisamment satisfaisante une réponse immunitaire innée <i>in vivo</i> utilisant de manière concomitante /i) le système du complément et la réponse cellulaire cytotoxique (NK, macrophages, neutrophiles).</p>		
<p>Reduction / Réduction (max. 500 caractères) Expliquer comment le nombre d'animaux utilisé est réduit au minimum indispensable (biostatistiques) ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Afin d'optimiser le nombre de cellules SK-OV-3 et EL4-humCD20 / EL4 pour une prise de tumeur et une cinétique d'apparition de tumeurs optimisées, 2 études pilotes en nombre restreint de souris seront réalisées. Ces études permettront l'optimisation du setting des afin de maximiser les chances de réussite des expériences complètes, et ainsi d'utiliser des souris NUDE sur des settings d'expérience préalablement optimisés. • Pour le modèle CD20, nous ne ferons que l'expérience en réduction tumorale (« staged »), afin de réduire le nombre de souris, les lymphomes étant plus sensibles à l'attaque du complément que les tumeurs solubles. • Les souris non utilisées dans les expériences « staged » de xénogreffes seront utilisées pour les expériences de cinétique. 		

Résumé Non Technique (RNT)

<p>Refinement /Amélioration (max. 500 caractères) Expliquer les mesures générales mises en œuvre pour minimiser les répercussions négatives sur le bien-être animal? Comment les dommages sont-ils réduits ? Pourquoi utilisez-vous cette espèce précise ?</p>	<p>Critères de douleur, souffrance, consécutives d'un un arrêt immédiat de l'expérimentation</p> <p>« Endpoints » ou points critiques :</p> <ul style="list-style-type: none">- Perte de 10% du poids initial- La tumeur présente des traces de grattage, ou une nécrose consécutive à un grattage répétitif- La tumeur excède un volume de 700 mm³.- Un nombre de 1x3 ou 3x2 est attribué selon les critères de la « score-sheet ». <p>Si le point critique de l'expérience est atteint pour un animal en particulier, celui-ci se trouve dans une situation de souffrance, et il doit être sacrifié.</p> <p>Les souris immuno-déficientes sont le seul modèle de petits animaux qui développent des cancers xénogéniques sous-cutanés et qui nous permettront de tester <i>in vivo</i> l'efficacité thérapeutique anti-tumorale de nos immuno-conjugués multimériques multifonctionnels. Nous utiliserons les souches murines immuno-déficientes NUDE et SCID</p>
---	--

