

## Résumé non technique du projet (Version 1.2/20.01.2015)

<p><b>Titre (court) du projet de recherche</b> (max. 50 caractères) Ne doit pas être identique au titre dans la demande de projet</p>	EXOSOMES LLC
<p><b>But du projet de recherche</b> (Cochez la case correspondante, des sélections multiples sont possibles)</p>	<p>Recherche fondamentale <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Recherche translationnelle et appliquée <input type="checkbox"/></p> <p>Application pour des fins régulatrices et la production de routine <input type="checkbox"/></p> <p>Protection de l'environnement dans l'intérêt de la santé et du bien-être des hommes et des animaux <input type="checkbox"/></p> <p>Préservation des espèces <input type="checkbox"/></p> <p>Formation supérieure ou formation ayant le but d'obtenir, de préserver et de développer des capacités professionnelles <input type="checkbox"/></p> <p>Examens forensiques / Requêtes légales <input type="checkbox"/></p> <p>Conservation des colonies d'animaux génétiquement modifiés, qui ne sont pas utilisés dans d'autres projets de recherche <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Bénéfices prévus à travers ce projet de recherche</b> (max. 1500 caractères) Quelles sont les avancées scientifiques qui pourront être tirées de ce projet (concernant l'Homme et les animaux) ?</p>	<p>Ce projet de recherche est la suite directe de notre étude actuelle où nous avons clairement démontré que les exosomes de leucémie lymphoïde chronique LLC vont modifier les cellules stromales du microenvironnement leur permettant d'acquérir un phénotype de CAF, et ainsi induire en retour une meilleure survie des cellules leucémiques (Blood, en révision).</p> <p>Nous souhaitons désormais étudier l'impact sur la leucémogénèse de la sécrétion d'exosomes par les cellules de LLC dans un modèle murin spontané de LLC. Ceci permettra de mieux comprendre les mécanismes de survie des cellules leucémiques <i>in vivo</i> et permettre ainsi de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques</p>
<p><b>Domages causés à travers ce projet de recherche</b> (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 degré de gravité selon la loi européenne (cf. « guidelines», voir sources)</p>	<p>Les souris Eμ-TCL1 développent une LLC mimant la maladie humaine. La pénétrance est de l'ordre de 100%. Le modèle Eμ-TCL1 est un outil particulièrement utile pour étudier les mécanismes pathogéniques de la LLC et un excellent modèle préclinique pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques. Le croisement de ces souris avec les souris déficientes pour Rab27 (Rab27a<sup>ash/ash</sup>Rab27b<sup>-/-</sup>), nous permettra d'avoir un modèle de LLC avec des cellules leucémiques ne sécrétant plus d'exosomes, ce qui devrait</p>

	<p>diminuer la leucémogénèse compte-tenu de nos résultats précédents.</p> <p>Lors du sacrifice des souris (aux environs de 8-10 mois), les différents organes hématopoïétiques (moelle osseuse, rate, ganglions lymphatiques, sang périphérique) seront prélevés et analysés d'un point de vue morphologique et histologique. De plus, différentes analyses moléculaires et cellulaires seront effectuées sur les cellules isolées de ces organes.</p> <p>Niveau 2 de gravité.</p>		
<p><b>Espèce et nombre d'animaux utilisés</b>          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>X</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>...120.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

**Application du principe des 3 R de Russel et Burch (1959)**

(Laissez-vous guider par les questions)

<p><b>Remplacement / Remplacement</b>          (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>Nos recherches ont d'abord été effectuées sur les cellules stromales <i>in vitro</i>. Nos résultats doivent être désormais confirmés <i>in vivo</i>. En effet la leucémogénèse et le microenvironnement tumoral ne peuvent pas être recréés <i>in vitro</i> et nécessite donc l'expérimentation animale.</p>
<p><b>Reduction / Réduction</b>          (max. 500 caractères)          Expliquer comment le nombre d'animaux utilisé est réduit au minimum indispensable (biostatistiques) ?</p>	<p>Il y aura 3 groupes de souris : Eμ-TCL1 (contrôle), Eμ-TCL1-Rab27+/- (hétérozygotes) et Eμ-TCL1-Rab27-/- (homozygotes).</p> <p>40 souris seront nécessaires par groupe pour avoir des données statistiquement fiables et permettre la réalisation de toutes les études moléculaires et cellulaires après sacrifice des animaux.</p>

<p>Refinement / Amélioration (max. 500 caractères)</p> <p>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>Les souris Eμ-TCL1 développent une LLC mimant la maladie humaine. Le modèle Eμ-TCL1 est un outil particulièrement utile pour étudier les mécanismes pathogéniques de la LLC et un excellent modèle préclinique pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques.</p> <p>Le comportement et l'état général des animaux seront observés régulièrement. Le poids des animaux sera suivi. Le développement de la LLC sera suivi par analyse sanguine régulière et IRM. Les animaux seront anesthésiés par isoflurane avant tout prélèvement sanguin.</p> <p>Les animaux seront euthanasiés dès lors que l'animal atteint les points limites définis.</p>
--	--

**Sources :**

- **Service Central de Législation** (2013). Règlement grand-ducal du 11 janvier 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Luxembourg.
- **Bundesinstitut für Risikobewertung** (2013). Leitfaden zur Erstellung der Nichttechnischen Projektzusammenfassung. Berlin.
- **Berlin Work Group of Animal Welfare Officers** (2010). Guidelines to help evaluate the stress factor for laboratory animals during authorized animal experiments. Berlin.