

Titre (court) du projet de recherche (max. 50 caractères) Ne doit pas être identique au titre dans la demande de projet	Rôle de IRG1 dans le gliome	
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 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) ?	L'acide itaconique est une substance bactéricide produite par certains champignons. Nos études récentes ont montré que cette substance est produite chez les mammifères par les cellules immunitaires du cerveau appelées cellules microgliales ainsi que par les macrophages périphériques. D'ailleurs, on a été capable de caractériser la voie métabolique responsable de sa production ainsi que d'identifier l'enzyme, IRG1, qui catalyse cette réaction. Aujourd'hui, étant donné le toujours plus évident lien entre le système immunitaire, le système nerveux ainsi que les voies métaboliques impliquées dans les processus énergétiques, démontré aussi par notre découverte, on se pose la question du rôle potentiel de l'acide itaconique, ainsi que de la modulation de l'expression du gène IRG1, à l'interface de ces	

	<p>systèmes ayant différentes fonctions dans l'organisme, mais au même temps étant en stricte lien entre eux.</p> <p>Pour cela, après avoir travaillé avec différentes lignées cellulaires afin d'éclairer cette nouvelle voie métabolique, on se pose maintenant l'objectif d'élucider son importance dans un modèle animal représentant le développement et la progression d'une tumeur cérébrale chez l'homme. Spécifiquement, le glioblastome est encore aujourd'hui une tumeur incurable avec une survie moyenne d'un an après diagnostique. Il est connu que lors du développement de la tumeur, les cellules microgliales, ainsi que les monocytes et macrophages qui proviennent du système circulatoire, sont en partie responsables de la progression tumorale en favorisant sa croissance. Ainsi, il est d'une grande importance de comprendre si l'absence de IRG1 dans la microglie et les macrophages pourrait moduler la progression de la tumeur dans le but d'utiliser IRG1, ou le métabolite synthétisé, comme potentielles cibles thérapeutiques dans le futur.</p>		
<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 la loi européenne (cf. « guidelines », voir sources)</p>	<p>Des tumeurs issues de patients ou des lignées cellulaires vont être implantées dans le cerveau de la souris IRG1 KO.</p> <p>A terme, cela pourrait être associé aux effets néfastes suivants : Perte de poids sévère, Symptômes neurologiques sévères (mouvements anormaux...), Immobilité, Kyphose sévère.</p> <p>Le niveau de gravité est moyen car l'injection d'analgésiques va permettre de réduire la douleur due à la chirurgie.</p> <p>Les animaux seront sacrifiés avant l'apparition de symptômes pouvant amener un niveau de gravité sévère.</p>		
<p>Espèce et nombre d'animaux utilisés Cochez la case correspondante et indiquez le nombre. Des sélections multiples sont possibles.</p>	<p>Souris Rats Poissons zébra Autres :</p>	<p>× <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>.....120...</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</p>	<p>l'utilisation de la souris est indispensable, étant donné la complexité du système immunitaire ainsi que du système nerveux qui se rapproche le plus à celle de l'homme. Les expériences prévues à cet effet impliquent l'implantation de cellules tumorales et</p>		

<p>l'expérimentation animale ne peut-elle être remplacée ?</p>	<p>comparer le développement et la progression de la tumeur dans des souris qui ont été privées du gène IRG1 (souris IRG1 KO), et qui ne sont donc pas capables de produire de l'acide itaconique, avec des souris qui produisent normalement cette substance (souris WT).</p>
<p>Reduction / Réduction (max. 500 caractères) Expliquer comment le nombre d'animaux utilisé est réduit au minimum indispensable (biostatistiques) ?</p>	<p>Chaque groupe compte 8 souris. Ce nombre correspond au nombre minimum de souris qui permettra une analyse statistique du volume tumorale, ainsi qu'une analyse histologique et par flowcytometrie des tumeurs en fin d'expérience..</p>
<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><u>Pendant l'opération :</u> Les souris seront anesthésiées (anesthésie locale et générale). Elles recevront également un analgésique.</p> <p><u>Après opération :</u> La souris est placée en chambre chauffante (27-30°C) jusqu'au réveil.</p> <p><u>Durant l'expérience :</u> Une surveillance accrue des animaux par IRM, mesure de poids et score de la souffrance permet de minimiser les répercussions négatives sur le bien-être animal.</p>