

Résumé non technique du projet (Version 1.2/20.01.2015)

<p>Titre (court) du projet de recherche (max. 50 caractères) Ne doit pas être identique au titre dans la demande de projet</p>	<p>Untersuchungen zur Entwicklung von T Zell Lymphomen</p>
<p>But du projet de recherche (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 réglementaires 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>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) ?</p>	<p>Lymphome gehören zu Tumorerkrankungen des Immunsystems. In dem vorliegenden Forschungsvorhaben soll der Einfluss der Gene Uev1a, Arih2 und Gclc auf die Entstehung von T Zell Lymphomen bestimmt werden. Dazu werden veränderte Mausmutanten verwendet, in denen die Faktoren Ubc13, Uev1a, Mms2, Arih2 und Gclc ausgeschaltet wurden. In diesen Mutanten wird die T Zell Lymphom Entstehung in zwei klinisch relevanten Mausmodellen untersucht:</p> <p>(1) Eine Vielzahl von Studien haben gezeigt, dass Mutationen in PTEN in vielen verschiedenen humanen Krebsarten vorkommen und die Krebsentstehung teilweise bedingen. In der Maus führt die T Zell-spezifische Deletion von PTEN zu aggressive T Zell Lymphomen.</p> <p>(2) In 90% der peripheren T Zell Lymphome (PTCL) konnte eine erhöhte Expression der Kinase SYK festgestellt werden. Dadurch wird ein Antigen-Rezeptor-Signal initiiert, welches die PTCL-Entstehung begünstigt. Diese Annahme wird durch die Charakterisierung der einzig signifikant rezidiv auftretenden chromosomalen Translokation t(5;9)(q33;q22) bestärkt. Diese konnte in 17% aller humanen PTCL nachgewiesen werden und bewirkt eine Fusion der Signalkaskaden ITK und SYK. Dieses T Zell-aktivieren Fusionsprotein führt direkt zur Bildung von PTCL. Das in</p>

	<p>Patienten identifizierte ITK-SYK Fusionsprotein kann im Mausmodell transgen exprimiert werden und wie im Patienten entstehen auch in der Maus PTCL.</p> <p>Wir planen in T Zellen: (1) PTEN auszuschalten oder (2) ITK-SYK zu exprimieren und die T cell Lymphom Entstehung im Kontext unserer genetisch Defizienten Mutanten zu untersuchen. Die zu erwartenden Ergebnisse sind von hoher wissenschaftlicher Relevanz und zielen darauf ab unbekannte Signalwege aufzudecken, die bei Lymphomen eine Rolle spielen. Ziel ist es eine spezifische therapeutische Intervention zu ermöglichen.</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 degré de gravité selon la loi européenne (cf. « guidelines», voir sources)</p>	<p>Sowohl PTEN-defiziente als auch bei ITK-SYK-tg Mutanten entwickeln zwischen der 10-14 Woche T Zell Lymphome. Dies geht mit einer starken Vergrößerung der Milz einher, welche über den sog. Milzindex Quantitativ erfasst wird. Ein Milzindex von <u>4</u> entspricht dem Endpunkt. Weitere Endpunkte: Verlust der körperlichen Aktivität, Atemnot und starker Gewichtsverlust (>20%). Diese Mäuse werden proaktiv euthanasiert.</p> <p>Schwere der Erkrankung: Important</p>												
<p>Espèce et nombre d'animaux utilisés Cochez la case correspondante et indiquez le nombre. Des sélections multiples sont possibles.</p>	<table border="0"> <tr> <td>Souris</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td>2240.....</td> </tr> <tr> <td>Rats</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>Poissons zébra</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>Autres :</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> </tr> </table>	Souris	x	2240.....	Rats	<input type="checkbox"/>	Poissons zébra	<input type="checkbox"/>	Autres :	<input type="checkbox"/>
Souris	x	2240.....											
Rats	<input type="checkbox"/>											
Poissons zébra	<input type="checkbox"/>											
Autres :	<input type="checkbox"/>											

Application du principe des 3 R de Russel et Burch (1959)
(Laissez-vous guider par les questions)

<p>Replacement / 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>Der Projekterfolg hängt vollständig von der Verwendung der verschiedenen Mausmodelle ab. Ein ‚Replacement‘, d.h. ein Austausch des Tiermodells gegen ein anderes Model (z.B. ein Zellkulturmodell) ist nicht möglich. Im vorliegenden Projekt sollen komplexe physiologische Prozesse wie Tumor Entstehung untersucht werden denen ein funktionierender, teils genetisch veränderter ganzer Organismus zugrunde liegen muss.</p>
<p>Reduction / Réduction (max. 500 caractères) Expliquer comment le nombre d'animaux utilisé est réduit au minimum indispensable (biostatistiques) ?</p>	<p>Aufgrund unserer Erfahrung mit verschiedenen Tumor-Modellen und Störungen der Immunhomöostase kann die verwendete Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich gehalten werden. Das Prinzip der Reduktion wurde bereits bei der Auswahl der Mausstämme berücksichtigt.</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>Vor der 10ten Woche sollen die Versuchstiere 1-2 wöchentlich untersucht werden. Je nach Tumorprogression spätestens aber ab der 10ten Woche wird daher die Untersuchung auf 3 mal wöchentlich intensiviert. Nach 10-14 Wochen entwickeln die Versuchstiere T Zell Lymphome. Dies kann zu Bewegungs- und Aktivitätseinschränkungen der Versuchstiere führen. Daher wird ab dieser Stufe neben der normalen Nahrung den Versuchstieren zusätzliche Nahrung auf dem Boden des Käfigs liegend angeboten. Zusätzlich wird eine Wasserflasche angeboten um die Dehydratation der Tiere zu vermeiden.</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.

