

INTRODUCTION - BUT DU PROJET

Notre projet a pour but de mieux comprendre les conséquences du stress et de la production associée de neuromédiateurs sur la réponse immunitaire antitumorale dans un modèle murin de tumeur. Pour cela, nous évaluerons différents paramètres immunitaires suite à l'induction du stress et l'application de différents traitements agissant sur ses médiateurs chimiques.

CONTEXTE

-
PATHOLOGIE
ETUDIEE
-
NON
TECHNIQUE
-
VULGARISE

Des études réalisées chez l'homme et la souris ont révélé que le stress psychologique avait une influence considérable sur l'établissement et l'évolution de certaines pathologies, dont le cancer. Il est généralement admis que le stress et ses médiateurs chimiques favorisent la croissance tumorale en agissant directement sur les cellules tumorales et/ou sur l'angiogenèse. Cependant, leurs effets pro-tumoraux pourraient également être dus à leurs actions sur la réponse immunitaire antitumorale associée. **Cette proposition est largement appuyée par le fait que les cellules du système immunitaire expriment une panoplie importante de récepteurs aux neuromédiateurs (adrénaline/ noradrénaline, acétylcholine, etc.) dont il a été montré qu'ils pouvaient moduler considérablement leurs fonctions.** Seule l'expérimentation *in vivo*, mimant le plus fidèlement possible le microenvironnement tumoral, permettra de répondre à cette proposition.

ANIMAL ET TECHNICITE

-
RECOURS A
L'ANIMAL
-
SCHEMA
EXPERIMENTAL
-
DUREES
-
AVANTAGES -
DOMMAGES
-
NOMBRE

La souris est le meilleur modèle animal permettant d'étudier le développement tumoral et la réponse immunitaire.

3 traitements pharmacologiques agissant sur différentes voies du système nerveux autonome, seront appliqués à 3 groupes de souris. La moitié des souris de chaque groupe sera quotidiennement soumise à un stress « dit de contrainte », en les introduisant dans une chambre de contention. Il s'agit de chambres suffisamment petites pour empêcher la souris de bouger/se retourner librement mais tout en leur permettant de respirer convenablement.

14 jours après le début des traitements pharmacologiques et 7 jours après le début d'induction du stress, des cellules tumorales seront injectées en sous-cutanée à toutes les souris. Ces cellules proviennent du modèle murin spontané de tumeur mammaire.

La croissance des tumeurs sera suivie quotidiennement et comparée entre les différents groupes. Pour évaluer l'action du stress et des différents agents pharmacologiques appliqués nous utiliserons des tests statistiques non-paramétriques aux différentes dates.

15 à 20 jours après l'implantation tumorale, les tumeurs et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphoïdes et rate) seront prélevés pour analyses, après euthanasie de l'animal. Cette étude, prévue sur 3 ans, nécessitera au total 384 souris.

Les différentes procédures expérimentales ont été consciencieusement pensées et élaborées afin d'utiliser le moins d'animaux possible tout en permettant d'obtenir des résultats statistiquement satisfaisants : certains paramètres expérimentaux, tels que le type cellulaire et le nombre de cellules nécessaires à l'implantation, ont déjà été déterminés par d'autres projets et permettent de réduire le nombre d'animaux utilisés. D'autres études concernant les effets des neuromédiateurs sur l'établissement d'une réponse immunitaire ont auparavant été réalisées *in vitro*.

Nous nous attacherons à réduire au maximum la souffrance des souris. Au score clinique est adjointe une grille d'évaluation de la douleur adaptée à ce projet, évaluant l'état général de l'animal, la perte de poids, l'apparence et le comportement de l'animal, révélateurs du niveau de douleur. Des antalgiques sont prévus en cas de nécessité et un niveau de douleur trop élevé entraînerait l'euthanasie anticipée de l'animal.

3 R

Remplacer
Réduire
Raffiner

CONCLUSION

A terme, les résultats de ce projet permettront de comprendre plus précisément les mécanismes impliqués dans la régulation de la tumorigenèse et de la réponse immunitaire antitumorale par le stress. Ils pourraient renforcer ou infirmer l'idée selon laquelle l'utilisation de thérapeutiques agissant sur les médiateurs du stress pourrait avoir un effet bénéfique chez des patients atteints d'un cancer.