

## Nichttechnische Projektzusammenfassung (Version 1.2/11.04.2015)

<p><b>(Kurz-) Titel des Versuchsvorhabens</b> (max. 50 Zeichen mit Leerzeichen) Nicht identisch mit dem Titel im Genehmigungsantrag.</p>	<p>Untersuchungen des angeborenen Immunsystems bei entzündlichen Darmerkrankungen</p>
<p><b>Zweck des Versuchsvorhabens</b> (Bitte entsprechendes Feld ankreuzen ; Mehrfachantworten sind möglich)</p>	<p>Grundlagenforschung <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Translationale und angewandte Forschung <input type="checkbox"/></p> <p>Verwendung zu regulatorischen Zwecken und Routineproduktion <input type="checkbox"/></p> <p>Schutz der natürlichen Umwelt im Interesse der Gesundheit oder des Wohlbefindens von Menschen und Tieren <input type="checkbox"/></p> <p>Erhaltung der Art <input type="checkbox"/></p> <p>Hochschulausbildung bzw. Schulung zum Erwerb, zur Erhaltung oder zur Verbesserung beruflicher Fähigkeiten <input type="checkbox"/></p> <p>Forensische Untersuchungen <input type="checkbox"/></p> <p>Erhaltung von Kolonien etablierter genetisch veränderter Tiere, die nicht in anderen Verfahren verwendet werden <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Zu erwartender Nutzen des Versuchsvorhabens</b> (max. 1500 Zeichen) Welche wissenschaftlichen Fragestellungen sollen mit dem Vorhaben beantwortet werden? Welcher wissenschaftliche Fortschritt wird durch das Projekt gefördert? Was kommt Menschen oder Tieren durch das Projekt zugute?</p>	<p>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) haben vor allem in den Industrieländern in Europa und Amerika massiv zugenommen. Die Inzidenz beträgt 600–800 CED-Patienten pro 100.000 Einwohner. Die beobachteten Darm-Entzündungsreaktionen sind häufig progressiv und destruktiv. Diese können teilweise zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Generell gilt das der Leidensdruck der Patienten hoch ist und die Therapiemöglichkeiten beschränkt sind. Die Mechanismen der CED murinen Krankheitsmodell der Natrium-Dextransulfat (DSS) induzierte Colitis untersucht. Dabei handelt es sich um ein etabliertes und anerkanntes Tiermodell der chronisch-entzündliche Darmerkrankung Colitis Ulcerosa. Es ist nicht genau bekannt wie DSS die entzündlichen Darmprozesse auslöst, aber es wird angenommen, dass es zu einer Beschädigung des Darmepithels kommt was mit einem Barrierebruch einhergeht. Interessanterweise sind hauptsächlich Immunzellen des angeborenen Immunsystems bei der DSS-induzierten Entstehung der Entzündungsreaktion beteiligt (Makrophagen, Neutrophile). Daher sollen mit Hilfe dieses Mausmodells Regulationsmechanismen aufgedeckt werden, die die Entstehung von CED verhindern bzw. diese fördern. Dies soll im Kontext spezifischer genetischer Mausmutanten Stämme untersucht werden die Defizienzen für die Faktoren Ubc13, Uev1a, Mms2, Arih2 und Gclc in Makrophagen aufweisen. Alle diese Faktoren beeinflussen verschiedene Aspekte der Entstehung von inflammatorischen oder</p>

	regulatorischer Prozesse im Immunsystem. Die Funktion dieser Gene in Makrophagen ist allerdings bisher nicht untersucht worden. Dies könnte eine Grundlage für eine gezielte therapeutische Intervention sein.
<b>Zu erwartende Schäden durch das Versuchsvorhaben</b> (max. 500 Zeichen) Welche Belastungen und Schäden der Tiere werden erwartet? Was geschieht mit den Tieren am Ende des Versuchs. Bitte nennen Sie, welcher Schweregrad erwartet wird (cf. « guidelines», siehe Quellen).	Im Verlauf der DSS-Colitis entsteht eine Entzündungsreaktion im Colon die mit Diarrhoe und einem Gewichtsverlust der Tiere einhergeht. Der Gewichtsverlust wird über 14 Tage dokumentiert, wobei dieser je nach Mausstamm und DSS-Charge zwischen den Tagen 4-10 am stärksten sein kann. Nach dieser Phase erholen sich die Versuchstiere und nehmen wieder an Gewicht zu. Der Endpunkt wird am Ende der 14tägigen Versuchsobservationsperiode erreicht oder wenn die Tiere mehr als 20% ihres anfänglichen Gewichts verlieren. Am Endpunkt werden die Versuchstiere euthanasiert. Schweregrad: Mäßig
<b>Verwendete Tierart und Tierzahl</b> (Bitte entsprechendes Feld ankreuzen ; Mehrfachantworten sind möglich)	Mäuse <span style="float: right;">X</span> <span style="float: right;">n° ...880.....</span> Ratten <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span> <span style="float: right;">....</span> Zebrafische <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span> <span style="float: right;">n° .....</span> Andere : <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span> <span style="float: right;">n° .....</span> ..... <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span> <span style="float: right;">n° .....</span>

### Anwendung des 3R-Prinzips nach Russel et Burch (1959)

(Bitte orientieren Sie sich dabei an den vorgegebenen Fragen)

<b>Replacement / Vermeidung</b> (max. 500 Zeichen) Warum kann der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden? Warum kann der Tierversuch nicht vermieden werden?	Der Projekterfolg hängt vollständig von dem DSS-Krankheitsmodell ab. Es sollen komplexe physiologische Prozesse untersucht werden denen ein funktionierender, teils genetisch veränderter ganzer Organismus zugrunde liegen muss. Wir werden die 3R's (Replacement, Reduction, Refinement) wann immer möglich berücksichtigen. Ein ‚Replacement‘, d.h. ein Austausch des Tiermodells gegen ein anderes Model nicht möglich ist. Aufgrund unserer Erfahrung mit verschiedenen Colitis-Modellen kann die verwendete Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich gehalten werden.
--	---



<p><b>Reduction / Verminderung</b> (max. 500 Zeichen) Wie wird die Zahl der verwendeten Tiere auf das unerlässliche Maß begrenzt?</p>	<p>Aufgrund unserer Erfahrung mit dem gut charakterisierten DSS Colitis-Modell kann die verwendete Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich gehalten werden. Das Prinzip der Reduktion wurde bereits bei der Auswahl der Mausstämme berücksichtigt. Alle der verwendeten Mausmodelle sind im genetischen Hintergrund der C57/BL6 Mäuse. Dies gewährleisten zum einen die Reproduzierbarkeit der Experimente, bei gleichzeitiger Minimierung der Anzahl der Versuchstiere.</p>
<p><b>Refinement / Verbesserung</b> (max. 500 caractères) Mit welchen Maßnahmen wird die artspezifische Fähigkeit der verwendeten Tiere, unter den Versuchseinwirkungen zu leiden und Schmerzen zu empfinden, auf das unerlässliche Maß beschränkt? Wie werden Schäden auf das unerlässliche Maß beschränkt? Warum werden die angegebenen Tierarten verwendet? Warum können keine Tiere, deren Fähigkeit Leiden zu empfinden weniger stark entwickelt ist, für den verfolgten Zweck verwendet werden?</p>	<p>Der Gesundheitszustand der Tiere wird täglich anhand von vorab festgelegten Kriterien evaluiert. Sollten Tiere dehydriert aufgefunden werden soll diesen über eine ip Injektion ein isotonische 0.9% Kochsalzlösung (200-500µL) verabreicht werden.</p>