

Titre du Projet	Etude d'enzymes de réparation métabolique basée sur la création de lignées poisson-zèbre déficientes pour les gènes <i>naxd</i> et <i>naxe</i> utilisant CRISPR/Cas9		
Mots Clés (Maximum 5)	Réparation métabolique, NAD(P)H, zebrafish, erreur innée du métabolisme, neurodégénérescence infantile		
But du projet	Recherche fondamentale	oui	
	Recherche translationnelle et appliquée		non
	Utilisation réglementaire et production de routine		non
	Protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien être humain ou animal		non
	Préservation d'espèces		non
	Enseignement supérieur ou formation		non
	Requêtes légales	oui	
	Entretien des colonies d'animaux génétiquement modifiés, et non utilisées dans d'autres procédures	oui	
Décrire les objectifs du projet	Le but de ce projet est de générer 2 lignées mutantes stables poisson-zèbre pour l'étude de la déficience de 2 enzymes de réparation métabolique.		
Quels seront les avancées scientifiques qui pourront être tirées de ce projet ? (pour l'humain et pour l'animal)	Il a été montré que des modifications dans les gènes codant pour les 2 enzymes de réparation en question étaient responsables du développement d'une maladie neurométabolique sévère chez des enfants. Le but de ce projet est de générer des modèles de laboratoire pour cette maladie qui nous permettront d'étudier le mécanisme menant du défaut génétique aux symptômes observés chez les patients et d'identifier les processus moléculaires qui se déroulent au cours du développement de la maladie.		
Quelles espèces seront utilisées ? Quel est le nombre approximatif d'animaux prévus ?	<i>Danio rerio</i> (zebrafish). Ce projet utilisera 2800 larves poisson-zèbre. De ces derniers, environ 1400 seront cultivés jusqu'à l'âge adulte. De ces derniers, environ 770 poissons-zèbre adultes seront porteurs d'une modification génétique (partielle ou totale).		
Dans le contexte des techniques mises en œuvre sur les animaux : quels sont les éventuels effets néfastes attendus ? quel est le niveau probable / attendu de gravité ? quel est le sort final des animaux?	Le phénotype attendu est léger voir absent pour les poissons avec une modification génétique partielle, et éventuellement sévère pour les poissons avec une perte de fonction totale. Si cette dernière cause de la souffrance chez les poissons, ils seront suivis quotidiennement et des animaux avec des impacts négatifs sur le bien-être vont être euthanasiés par des méthodes autorisées (hypothermie ou surdosage anesthésique).		
Application des trois R			
1. Remplacement Indiquer pourquoi le recours à des animaux est nécessaire et pourquoi l'objectif poursuivi ne peut être atteint par des méthodes alternatives et pourquoi l'expérimentation sur l'animal ne peut pas être évité	Les mutations dans les gènes concernés dans les organismes modèles simples (bactéries, levure) n'ont pas montré ce changement phénotypique sévère. Voilà pourquoi, il y a besoin d'utiliser un organisme plus complexe, afin d'identifier les processus et fonctions cellulaires qui sont affectés par ces mutations.		
2. Réduction Expliquer comment le nombre d'animaux utilisés est réduit au strict minimum indispensable (biostatistiques)	Le nombre de poissons-zèbre utilisés dans ce projet est limité au minimum nécessaire pour la création des lignées mutantes stables d'intérêt.		
3. Raffinement Expliquer le choix des espèces et pourquoi le modèle animal utilisé (s) est/sont le plus raffiné(s). Expliquer les mesures générales mises en œuvre pour minimiser les répercussions négatives sur le bien-être des animaux.	Il y a une conservation génétique importante entre le poisson-zèbre et l'homme. En neurobiologie, le poisson-zèbre est devenu un bon modèle pour l'observation <i>in vivo</i> du développement du cerveau pendant l'embryogenèse et l'organogenèse. Les larves et poissons adultes vont être observés quotidiennement. Dans le cas d'impacts négatifs sur le bien-être des animaux, ils vont être euthanasiés.		