

Titre du Projet	<b>Etude d'une nouvelle maladie pédiatrique basée sur la création d'une lignée poisson-zèbre déficiente pour le gène <i>tkfc</i> utilisant CRISPR/Cas9</b>		
Mots Clés (Maximum 5)	Triokinase, TKFC, FMN cyclase, zebrafish, cataracts		
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		non
	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 une lignée mutante stable de poisson-zèbre pour l'étude de la déficience d'une enzyme métabolique appelée la triokinase.		
Quels seront les avancées scientifiques qui pourront être tirées de ce projet ? (pour l'humain et pour l'animal)	Des mutations dans le gène codant pour la triokinase ont récemment été identifiées chez de jeunes enfants malades, présentant des symptômes de maladie métabolique, mais n'ayant pas de mutations dans d'autres gènes typiquement impliqués. Ceci est la première fois que le gène de la triokinase a été associé avec une maladie, ce qui ouvre la possibilité d'investiguer le mécanisme de cette maladie. La triokinase est conservée chez le poisson-zèbre, et ce projet vise à reproduire la déficience en triokinase dans cet organisme pour essayer de comprendre comment elle cause la maladie, notamment des cataractes qui sont observées chez les jeunes patients. Ce modèle ainsi que sa caractérisation devraient par la suite permettre d'envisager et de tester des traitements à visée thérapeutique.		
Quelles espèces seront utilisées ? Quel est le nombre approximatif d'animaux prévus ?	<i>Danio rerio</i> (poisson-zebra). Ce projet utilisera 1400 larves poisson-zèbre. De ces derniers, environ 700 seront cultivés jusqu'à l'âge adulte. De ces derniers, environ 385 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 modérée 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).		
<b>Application des trois R</b>			
<b>1. Remplacement</b> 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	La mutation dans le gène concerné a mené chez les patients identifiés jusqu'à présent au développement de cataractes et c'est ce phénomène que nous visons à reproduire plus particulièrement. Par le passé, d'autres équipes ont montré que le poisson-zèbre se prête particulièrement bien à l'étude de mutations ou de composés affectant les yeux, motivant aussi notre choix de cet organisme modèle.		
<b>2. Réduction</b> 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.		
<b>3. Raffinement</b> 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. Le poisson-zèbre est devenu un bon modèle pour l'observation <i>in vivo</i> du développement des divers organes (par exemple, œil, cerveau, cœur, foie) 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.		