

Titel des Versuchsvorhabens	Generierung von transgenen Linien zur Expression der dominant-negativen Form D83V der Gene <i>pcmt</i> und <i>pcmtl</i> im Zebraärbli		
Schlüsselwörter (Maximum 5)	PCMT1, P1MT, Enzymreparatur, Epilepsie, Zebraärbli		
Zwecke des Versuchsvorhabens ( <i>Mehrfachnennung möglich</i> )	Grundlagenforschung	ja	
	Translationale und angewandte Forschung		nein
	Verwendung zu regulatorischen Zwecken und Routineproduktion		nein
	Schutz der natürlichen Umwelt im Interesse der Gesundheit oder des Wohlbefindens von Menschen und Tieren		nein
	Erhaltung der Art		nein
	Hochschulausbildung bzw. Schulung zum Erwerb, zur Erhaltung oder zur Verbesserung beruflicher Fähigkeiten		nein
	Forensische Untersuchungen		nein
	Erhaltung von Kolonien etablierter genetisch veränderter Tiere, die nicht in anderen Verfahren verwendet werden	ja	
Ziele des Versuchsvorhabens – wissenschaftliche Fragestellung	Die Anhäufung von beschädigten Proteinen wurde mit verschiedenen neurologischen Störungen in Zusammenhang gebracht. Der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch noch unklar. Durch die Generierung von stabilen transgenen Linien im Zebraärbli, in denen Proteinreparaturenzyme unwirksam gemacht werden, wollen wir die Funktion dieser Enzyme besser verstehen und untersuchen wie Proteinschäden zu Epilepsie führen können.		
Welcher wissenschaftlicher Fortschritt wird durch das Projekt gefördert? Was kommt Menschen oder Tieren durch das Projekt zugute?	Dieses Projekt wird es uns ermöglichen die Funktion von Proteinreparaturenzymen besser zu verstehen. Die erzeugten transgenen Linien werden außerdem als <i>in vivo</i> -Modell dienen, um Arzneimittelscreenings durchzuführen, die auf die Identifizierung neuer antiepileptischer Arzneimittel abzielen.		
Art der zur Verwendung vorgesehenen Tiere. Anzahl der zur Verwendung vorgesehenen Tiere.	<i>Danio rerio</i> (Zebraärbli, Zebrafisch) Für jede transgene Linie werden insgesamt 1.350 Fischlarven verwendet.		
Bitte beschreiben Sie, welche Belastungen und Schäden der Tiere erwartet werden und was mit den Tieren am Ende des Versuchs geschehen wird. Bitte benennen Sie, welcher Schweregrad erwartet wird.	Da das Transgen in der Elterngeneration (P <sub>0</sub> ) nur als Mosaik vorhanden ist, erwarten wir keinerlei Belastung. Für die darauffolgende Generationen erwarten wir eine geringe Belastung. Sollte die Linie eine Belastung zeigen, werden die Fische täglich überwacht. Sollten die Tiere schwer belastet sein, werden sie umgehend euthanasiert.		
<b>Anwendung der 3R</b>			
<b>Replacement/Vermeidung</b> Warum kann der verfolgte Zweck nicht durch andere Verfahren erreicht werden? Warum kann der Tierversuch nicht vermieden werden?	Obwohl die enzymatische Aktivität von Proteinreparaturenzymen bereits <i>in vitro</i> getestet wurde, ist es noch völlig unklar wie die Anhäufung von geschädigten Proteinen zu neurologischen Störungen führen kann. Deshalb ist es notwendig die Funktion des Enzyms innerhalb eines lebendigen Organismus zu untersuchen.		
<b>2. Reduction/Verminderung</b> Wie wird die Zahl der verwendeten Tiere auf das unerlässliche Maß begrenzt?	Für jede kreierte Linie, werden 500 Eier injiziert, die durch das natürliche Laichen eines einzigen Fischpaares gewonnen werden können. Pro Gründerfisch werden jeweils in der F <sub>1</sub> und F <sub>2</sub> Generation 100 Nachfolger in die Aufzucht gegeben. Die Anzahl der Fische ermöglicht eine gewisse genetische Variabilität und vermeidet somit Inzuchtsdepression.		
<b>3. Refinement/Verbesserung</b> Warum wird die angegebene Tierart verwendet? Warum ist keine Tierart verwendbar, deren Fähigkeit Leiden zu empfinden weniger stark entwickelt ist? Welche Maßnahmen werden ergriffen um die Schäden auf das unerlässliche Maß zu beschränken?	Durch das Verwenden von Wirbeltieren mit einem geringeren Empfindungsvermögen anstatt von Säugern, wird die Belastung reduziert. Sollten die Fische starkes Leiden zeigen, werden sie umgehend euthanasiert (Humane Endpunkte).		