

(vervolgaanvraag)

**Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren**  
**ONDERZOEK** 2009



**Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum**

Het aanmeldingsformulier dient uiterlijk 12 dagen voor de eerstvolgende DEC vergadering van de juiste Kamer gemaakt te worden naar:

**dec-abc@umcutrecht.nl**

**Te behandelen in:**

- Kamer I (Beeldvorming, Gedrag en Hersenen, GGO)
- Kamer II (Hart/longen, Immunologie & Infectie, Vaten)
- Kamer III (Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Epidemiologie, Experimentele oncologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, IRAS, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde, Orthopedie)
- Ter beoordeling aan de DEC

**Aantal toegevoegde C-formulieren: 2**

**Voor toelichting zie website (www.dec.uu.nl).**

Indien u te weinig ruimte heeft, kunt u een aparte bijlage meesturen.

**Niet invullen door aanvrager**

Behandeling op: 28/01/09

Vergaderstuk: 3 p

DEC nr: 2007 14.01.013

Vervolg: 3

**DEEL A: GEGEVENS ONDERZOEKSPROJECT:**

- 1a. **Titel van het onderzoeksprogramma:** Lama zware keten antilichamen voor diagnostiek en therapie
- 1b. **Titel van deze studie:** Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes  
(uniek, betreft uitsluitend de hieronder aangemelde dierproeven!)
- 1c. **Code t.b.v. registratie dierproeven en proefdieren:** 01  
Zie www.dec.uu.nl voor de lijst met codes (bij formulieren)
- 1d. **Nummer deelvergunninghouder** (niet van toepassing voor externe vergunninghouders)

- Betawetenschapper:** [redacted]  
10856 (biologie, overige leerstoelgroepen)
- Diergeneeskunde:**  
Maak een keuze
- UMC (BMG/H&L/DHS):**  
Maak een keuze
- UMC (overige divisies)**  
Maak een keuze

<b>ARCHIEF R.v.B. UMC</b>	
cont.nr.	02577
datum ontv.	06 FEB 2009
behandeling:	Dec
afschrift:	

- 1e. **Faculteit (geldt voor UU aanvragen):** Betawetenschappen  
**Divisie (geldt voor UMC aanvragen):** Indien anders:  
**Externe vergunninghouders:**
- Anders:
- 1f. **Departement (UU)/ Afdeling (UMC Utrecht):** [redacted]
- 1g. **Verantwoordelijk onderzoeker (art. 9 status):** (Direct verantwoordelijke) [redacted]
- 1h. **Adres (Inclusief huispostnummer):**
- 1i. **Telefoonnr.:** [redacted] **E-mail adres:** [redacted]
- 1j. **Aanvang studie (zie 1b):** 01 jan. 2008 **Einde studie:** 31 dec. 2010



2a. Deze aanvraag betreft (zie zonodig website voor toelichting):

- een nieuwe aanvraag (voor indiening verplichte controle door artikel 14 functionaris!)
- een onderzoeksproject dat langer dan 5 jaren loopt en daarom als volledig nieuwe aanvraag wordt ingediend (voor indiening verplichte controle door artikel 14 functionaris!) Graag tevens toevoegen:
  - een korte samenvatting (half A4'tje) van behaalde resultaten met vermelding van gepubliceerde artikelen;
  - een argumentatie waarom u het onderzoek wil voortzetten.
- een vervolgaanvraag
- een herhaalde aanvraag:  ongewijzigd  
 gewijzigd

Indien bekend graag vermelden

DEC-nummer:

2007.III.01.013

Laatst bekende vervolnummer: 2

GDL reg.nr.:

2b. In geval van een herhaalde aanvraag MET wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan welke wijzigingen zijn aangebracht t.o.v. de eerdere aanvraag.

2c. In geval van een herhaalde aanvraag ZONDER wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan waarom u het onderzoek opnieuw aanvraagt.

2d. In geval van een vervolgaanvraag, geef hieronder duidelijk aan op welke onderzoeksresultaten u deze vervolgaanvraag baseert.

Immunisaties in Lama resulteerde in de afgelopen 2 jaar in het genereren van goede antilichamenbibliotheken en het isoleren van zware keten antilichaamfragmenten met uitstekend toepassingen in microscopie en het moduleren van biologisch functies.



**3. Overige medewerkers betrokken bij handelingen aan proefdieren:**

onderzoekers	(art. 9 bevoegd)	
diervverzorgers/biotechnici Niet-GDL	(art. 12 bevoegd)	[redacted] (toezichhoudende dierenarts), [redacted] [redacted] (hoofd diervverzorgers), [redacted] [redacted]
analisten	functie of bevoegdheid	
stagiaires, studenten	(zonder bevoegdheid)	[redacted]
anderen	functie of bevoegdheid	

**4. Het betreft hier onderzoek uit de:**

- 1e geldstroom;  
 2e geldstroom; via:  
 3e geldstroom; via: EU project (EMPRO)  
 4e geldstroom; via: [redacted]

Indien het een commercieel gesponsord onderzoek (4<sup>e</sup> geldstroom) betreft, dat wordt uitgevoerd door een onderzoeker met een dienstverband met de UU of het UMC Utrecht, dient ook het formulier 'Interne doorbelasting' ingevuld en meegezonden te worden. U kunt dit formulier vinden op de website ([www.dec.uu.nl](http://www.dec.uu.nl)) onder 'formulieren'. Zonder dit formulier wordt uw aanvraag niet in behandeling genomen.

**5. Hoe heeft de beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoeksproject plaatsgevonden?**

- Interne wetenschappelijke commissie(s), te weten:  
 Extern, te weten: maak een keuze  
 Collectebusfondsen, namelijk:  
 Industrie, namelijk:  
 Anders, nl: Projectleider



6. **Korte omschrijving van vraagstelling, doel en belang van het onderzoek, mede in het licht van het voorgestelde proefdiergebruik en resultaten tot op heden behaald in het onderzoekstraject:**

**Achtergrond**

Kameelachtigen zoals lama's en kamelen beschikken over een IgG klasse die uitsluitend uit twee zware ketens bestaat, in tegenstelling tot de conventionele IgG die gevormd zijn door twee zware en twee lichte polypeptideketens. Het functionele antigeen bindend domein van deze zware keten antilichaam (VHH) is als gevolg hiervan een kleine polypeptide van ~15 kDa. Door hun kleine maat en hun hoge recombinant expressie in verschillende micro-organismen, hebben de VHHs een hoge potentie om gebruikt te worden in diagnostiek en therapie voor menige ziektes voor mens en dier. Uit de literatuur zijn verschillende voorbeelden bekend van het opwekken van een geschikte immuunrepons in lama's tegen antigenen van diverse oorsprong en vervolgens het isoleren van specifieke VHHs tegen deze antigenen. De verkregen VHHs bleken geschikt te zijn voor diverse toepassingen. VHHs bezitten alle eigenschappen en capaciteit van een monoklonaal antilichaam wat betreft herkenning en binding aan het antigen. Bovendien bezitten VHHs door hun kleine maat additionele voordelen ten opzicht van conventionele monoklonale antilichamen. Zodoende zijn er bijvoorbeeld VHHs geselecteerd die als enzym inhibitor fungeren.

In deze studie, willen wij voor de duur van een periode van drie jaar VHHs genereren tegen eiwitten, receptoren en hun liganden uit humaan cellen en hun pathogenen. De bijdrage van de geselecteerde VHHs in de strijd tegen infectieziektes en chronische ziektes (bv. Kanker) wordt onderzocht. Het aantal immunisatie experimenten en het aantal dieren dat gebruikt zal worden per experiment zal gespecificeerd worden in de C formulieren.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**Doel/Hypothese**

VHHs kunnen een bijdrag leveren in de strijd tegen acute en chronische aandoeningen. VHHs tegen specifiek antigenen, die een sleutelrol spelen bij dergelijke aandoeningen, worden opgewekt door Lama's te immuniseren met het antigeen. Vervolgens, worden de VHHs gezuiverd en toegepast om de functie van dat antigeen te moduleren en de aandoening te genzen. Doel van elke experiment is het verkrijgen van een goed immuunrespons in lama's tegen de gebruikte antigenen. VHHs, die agonistische of antagonistische functies hebben, worden geselecteerd in vitro door middel van display en hun diagnostisch en therapeutisch belang wordt onderzocht. Wetenschappelijk belang: Monoklonale zware keten antilichamen zijn goede instrumenten om de processen in cellen en organismen te bestuderen en te manipuleren. VHHs kunnen hun doel moleculen vinden zelfs als ze zich diep in weefsels of binnenin de cellen bevinden. Door hun hoge stabiliteit worden deze VHHs voor verschillende doeleinden toegepast.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

Maatschappelijk belang: Kanker en infectieziektes vormen een grote bedreiging voor de maatschappij. VHHs kunnen kanker stoppen doordat ze als antagonisten van groeireceptoren kunnen fungeren. VHHs kunnen een waardige alternatief in de strijd tegen pathogenen, die resistent worden tegen de huidige medicijnen.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)



**Lekensamenvatting:**

Deze tekst (in het Nederlands!) wordt opgenomen in het openbaar Nederlandstalige jaarverslag van de DEC en dient begrijpelijk te zijn voor de geïnteresseerde leek zonder medische kennis.

Nederlandse titel: Ontwikkeling van Lama zware keten antilichamen voor therapie en diagnostic

Achtergrond: Lama beschikt over antilichamen die verstoken zijn van lichte ketens. Het gevolg hiervan is dat de antigeen bindende domain (VHH) is een kleine, simple molecule die geschikt is voor allerlei biotechnologische toepassingen.

Doel/hypothese: VHHs bezitten de eigenschappen van monokonaal antilichamen in binding en herkenning van het antigeen. Door hun kleine maat, zijn ze bovendien meer geschikt voor het moduleren van biologisch functies op en in de cellen, in tegenstelling tot conventioneel antilichamen.

Opzet van onderzoek: Lama's worden geïmmuniseerd met simple en complex antigenen door 2 wekelijks injecties voor 6 weken. VHH-bibliotheken worden gegenereerd uit het RNA van perifere bloedcellen. VHH komen uitsluitend bij Kameelachtigen voor (Lama's en Kamelen). Er werd voor Lama's gekozen doordat ze in klein ruimtes gehouden kunnen worden en ze beter handelbaar zijn.

**7. Gezien door de proefdierdeskundige:**

(N.B. Per 1 januari 2008 verplicht voor nieuwe aanvragen!)

Ja, door [redacted]  
 Nee

**8. Hierbij verklaart indiener dat de projectleider kennis heeft genomen van en akkoord gaat met de inhoud van deze aanvraag.**

Projectleider:

[redacted]

Datum:  
09 januari 2009

Onderzoeker/art.9. functionaris:

[redacted]

Datum:  
09 januari 2009



**DEEL B: GEGEVENS PROEFDIEREN**

1. In geval van herhaalde aanvraag: hoeveel dieren heeft u voor deze studie (zie 1b) in de afgelopen twaalf maanden aangevraagd (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?  
12 Lama's (lama glama)  
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)  
Hoeveel dieren heeft u daadwerkelijk gebruikt (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?  
Verklaar een afwijking tussen aantal aangevraagd en aantal gebruikt.

11 dieren werden minstens 1 keer geïmmuniseerd. 1 Lama brak een poot en werd geëuthanaseerd voor de start van de immunisaties.  
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

2. Aantal te gebruiken dieren per soort/stam in de komende twaalf maanden.

Diersoort/stam	Aantal	Herkomst
1. Lama glama	12	3 (niet geregistreerde fok/afl levering NL)
2.		maak een keuze
3.		maak een keuze
4.		maak een keuze
5.		maak een keuze
6.		maak een keuze

3. Worden surplusdieren gebruikt of dieren die al eerder als proefdier zijn ingezet?

Diersoort/stam

1 2 3 4 5 6 (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

Ja, tenzij ze niet immunocompetent zijn

Nee, omdat

- 4a. Waar worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/stam	Locatie	Indien elders, waar? (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)
1. lama glama		
2.	maak een keuze	
3.	maak een keuze	
4.	maak een keuze	
5.	maak een keuze	
6.	maak een keuze	



**4b. Hoe worden de dieren gehuisvest?**

Diersoort/ stam	Alleen/ groeps verband	Bedding	Kooi verrijking	Specificeer kooiverrijking (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!):
1.	groep	ja	nee	
2.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
3.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
4.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
5.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
6.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	

**4c. Indien van toepassing, motiveer waarom dieren solitair en/of zonder bedding en/of zonder kooiverrijking worden gehuisvest. (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)**

Groepshuisvesting, 2 kooien met stro bedding en buitenomloop.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**5. Wat is de bestemming van de dieren na afloop van het experiment?**

Diersoort/stam	Bestemming	Euthanasiemethode:	Anderszins:
1. lama glama	Euthanasie	Overdosis euthasaat	
2.	maak een keuze	maak een keuze	
3.	maak een keuze	maak een keuze	
4.	maak een keuze	maak een keuze	
5.	maak een keuze	maak een keuze	
6.	maak een keuze	maak een keuze	

**6. Geef een korte argumentatie waarom de vraagstelling niet met minder dieren of anders dan d.m.v. dierproeven (bijvoorbeeld m.b.v. celkweek, computermodellen, etc.) beantwoord kan worden. Waar heeft u advies hierover ingewonnen?**

Het verkrijgen van antilichamen met hoge affiniteit is van groot belang voor hun uiteindelijke toepassingen, vooral als het gaat om antilichamen die als antagonist of agonist van een cellulaire receptor moeten fungeren. Antilichamen met hoge affiniteit worden voornamelijk verkregen door immunisatie en de vervolg maturatie van de immune cellen in het lichaam. Dit mechanisme is moeilijk, en zelfs onmogelijk, na te bootsen in vitro. Om die redenen zijn immunisatie experimenten in dieren noodzakelijk.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)



**7. Geef een motivering van de keuze van de diersoorten en stammen.**

Functionele zware keten IgG komt alleen bij kameelachtigen, zoals lama's en kamelen voor. Aangezien lama's in relatief kleinere ruimtes kunnen gehouden worden en aangezien dat ze beter handelbaar zijn in vergelijking met kamelen, hebben wij voor lama's gekozen. Bovendien hebben wij in de afgelopen jaren veel ervaringen opgebouwd in het werken met lama VHHs.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**8. Welke methodologische aspecten zijn meegenomen om het aantal dieren (hoeveel per groep en hoeveel groepen) te berekenen? Indien van toepassing, motiveer uw antwoord met**

- 1) het benoemen van de belangrijkste uitkomstvariabele;
- 2) de aard van deze uitkomstvariabele (dichotoom, continu, ...);
- 3) de door u gekozen power (minimaal 80% - maximaal 90%, afwijkingen beargumenteren), de mate van onbetrouwbaarheid of type I fout, de grootte van het gewenste effect en een maat voor de spreiding (denkt u bij een pilotstudie aan Cohen's effect size\*);
- 4) (eventueel) een gedetailleerde methodologische opzet.

\*Voor informatie over bovenstaande verwijst de DEC u graag naar het Interne rapport Sample Size Determination van dr. I. van der Tweel van het Centrum voor Biostatistiek op te vragen via [Secretariaat.Biostatistiek@bio.uu.nl](mailto:Secretariaat.Biostatistiek@bio.uu.nl).

Het aantal dieren dat gebruikt wordt voor elke immunisatie experiment zal in de meeste gevallen tot een minimum beperkt gehouden worden (1 lama voor 1 of meerdere antigenen). Door de variaties in de immuunrespons van de dieren wensen wij twee lama's voor een enkel antigeen te gebruiken.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**9. Betreft de aanvraag onderzoek met genetisch gemodificeerde dieren?**

ja       nee





**DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF**

Per diersoort en per procedure DEEL C apart beantwoorden en doornummeren. Dit is exemplaar 1.

DEC nr (indien bekend): 2007.III.01.013/vervolg2

Naam onderzoeker

Afdeling

Titel van deze studie      Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes

Doel van dit C formulier      Zware keten antilichamen tegen gezuiverde antigenen

1. Diersoort:              Lama glama  
Aantal dieren:              2

2a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedure (nummeren) waaraan de dieren worden onderworpen. Vermeld hierbij tevens frequentie, klinische effecten etc. aard, duur ingreep en, indien van toepassing, lengte van het interval tussen de ingrepen.

***Graag protocol/werkplan/behandelschema bijvoegen!***

Zware keten antilichamen worden opgewekt tegen zuivere eiwit antigenen door intramusculaire injectie van het antigeen in de aanwezigheid van adjuvans 50 tot 100 ug antigeen wordt geïnjecteerd. Enkel antigeen of een cocktail van antigenen wordt gebruikt. Afhankelijk van het volume wordt er op 1 of 2 plekken geïnjecteerd (Max. injectie volume ~2 ml).

Immunisatie schema is als volgt:

1. Dag 0, 10 ml pre-immune serum nemen uit halsader via een venoject systeem.
2. Dag 0, primaire immunisatie i.m.
3. Dag 14, 1st booster.
4. Dag 28, 10 ml immune serum nemen (als in 1.).
5. Dag 28, 2de booster.
6. Dag 35, 3de booster.
7. Dag 43, 150 ml bloed nemen.

2b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt?      Ja  /  Nee  
Zo ja, vermeld aard, wijze, concentratie, volume, frequentie en plaats van toediening en dosering  
alsmede mogelijke bijwerkingen.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DECI)

De beslissing om met de bloedcollectie op dag 43 (2a) door te gaan zal afhangen van de titer van antilichamen tegen de gebruikte antigenen in de immuun serum (bloedafname op dag 28). Bij lage antilichamentiter (niet hoger dan factor 5 ten opzicht van de pre-immune serum (bloedafname op dag 0)), zal het immunisatie experiment met vier wekelijks boosters verlengd worden.



**3a. Schatting van het ongerief dat als gevolg van het experiment bij de dieren optreedt per handeling en per bijbehorend interval.**

Gebruik uw opsomming uit vraag 2a als basis maar beschrijf niet alleen ongerief dat wordt veroorzaakt door de handeling zelf maar ook ongerief dat op termijn kan ontstaan als gevolg van die handeling. Neem ook de euthanasie op in de tabel inclusief bijbehorend ongerief.

Procedure			Ongerief	
Nr.	Duur procedure/ duur gevolg	Frequentie	Beschrijving van het ongerief tijdens en ten gevolge van de procedure	Inschatting
1	5 min/0	1		gering
2-3	5 min/0	2	ongerief door het vasthouden en injecteren, geen effect van [REDACTED]	gering/matig
4	5 min/0	1		gering
5-6	5 min/0	2	ongerief door het vasthouden en injecteren, geen effect van [REDACTED]	gering/matig
7	10 min/0	1		gering
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze

**3b. Duur gehele experiment** 6-8 weken

**Inschatting ongerief gehele experiment** gering/matig  
 (minimaal gelijk aan hoogste ongerief in tabel 3a!)



**4a. Wordt anesthesie toegepast?**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

ja, nl.:

in welke vorm en  
dosering:  
hoe lang:

met welke  
intervallen:

nee, omdat: de verrichte handelingen geen anesthesie behoeven. Als de dieren onhandelbaar worden, wordt, in overleg met de dierenarts, anesthesie gebruikt.

**4b. Wordt pijnbestrijding toegepast?**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

pre-operatief

peri-operatief

post-operatief

peri- en postoperatief

nl.:

Finadyne

in welke vorm en  
dosering :

4 ml oplossing i.m.

hoe lang:

eenmalig

met welke  
intervallen:

nee, omdat:

**4c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?**

(N.B. Groepshuisvesting en kooiverrijking zijn bij de wet verplicht en kunt u hier dus niet noemen)

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

ja, nl.:

nee, omdat: er geen merkbaar ongerief is

**4d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?  
Wilt u deze duidelijk beschrijven?**

De welzijn en gezondheidstoestand van de dieren wordt regelmatig gecontroleerd door een dierenarts. Als blijkt dat een van de dieren lijdt, dan wordt het geëuthanaseerd. Een mogelijk humaan eindpunt is bij onthouding van een dier van voedsel en/of wateropname voor lange tijd en als gevolg daarvan meer dan 20% gewichtverlies optreedt in 2 dagen.



**5a. Zijn er proefdieren bij die reeds eerder gebruikt zijn in andere experimenten?**  
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**Ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en De dieren zullen hergebruikt worden voor het zelfde project  
met welk ongerief: 2007.III.01.013 (gering/matig)

**nee**

**5b. Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele procedures onderworpen?**  
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**Ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en  
met welk ongerief:

**nee**

**UITSLUITEND VOOR GENETISCH GEMODIFICEERDE DIEREN:**

**6a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel geralateerd ongerief.**  
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**6b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?**  
Maak een keuze

**7. Opmerkingen:**  
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

De Lama's worden hergebruikt voor immunisaties na de ingelaste rustperiode tussen 2 immunisaties van 1 maand. Elke immunisatie en de bijbehorende antigenen wordt gemeld bij de proefdierdeskundige. Na toestemming van DEC wordt er gestart met de nieuwe immunisaties.



**DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF**

Per diersoort en per procedure DEEL C apart beantwoorden en doornummeren. Dit is exemplaar 2.

DEC nr (indien bekend): 2007.III.01.013/vervolg2

Naam onderzoeker: [REDACTED]

Afdeling: CA&D

Titel van deze studie: Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes

Doel van dit C formulier: Zware keten antilichamen tegen complex antigenen

1. Diersoort: Lama glama  
Aantal dieren: 2

2a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedure (nummeren) waaraan de dieren worden onderworpen. Vermeld hierbij tevens frequentie, klinische effecten etc. aard, duur ingreep en, indien van toepassing, lengte van het interval tussen de ingrepen.

***Graag protocol/werkplan/behandelschema bijvoegen!***

Zware keten antilichamen worden opgewekt tegen complex antigenen in cellen en weefsels door injectie van het antigeen (zonder adjuvans) subcutaan of intramusculaire. Afhankelijk van het volume wordt er op 1 of 2 plekken geïnjecteerd (Max. injectie volume ~2 ml).

Immunisatie schema is als volgt:

1. Dag 0, 10 ml pre-immune serum nemen uit halsader via een venoject systeem.
2. Dag 0, primaire immunisatie
3. Dag 14, 1st booster.
4. Dag 28, 10 ml immune serum nemen (als in 1.).
5. Dag 28, 2de booster.
6. Dag 35, 3de booster.
7. Dag 43, 150 ml bloed nemen.

2b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt? Ja  /  Nee  
Zo ja, vermeld aard, wijze, concentratie, volume, frequentie en plaats van toediening en dosering alsmede mogelijke bijwerkingen.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

De beslissing om met de bloedcollectie op dag 43 (2a) door te gaan zal afhangen van de titer van antilichamen tegen de gebruikte antigenen in de immuun serum (bloedafname op dag 28). Bij lage antilichamentiter (niet hoger dan factor 5 ten opzicht van de pre-immune serum (bloedafname op dag 0)), zal het immunisatie experiment met vier wekelijks boosters verlengd worden.



**3a. Schatting van het ongerief dat als gevolg van het experiment bij de dieren optreedt per handeling en per bijbehorend interval.**

Gebruik uw opsomming uit vraag 2a als basis maar beschrijf niet alleen ongerief dat wordt veroorzaakt door de handeling zelf maar ook ongerief dat op termijn kan ontstaan als gevolg van die handeling. Neem ook de euthanasie op in de tabel inclusief bijbehorend ongerief.

Procedure			Ongerief	
Nr.	Duur procedure/ duur gevolg	Frequentie	Beschrijving van het ongerief tijdens en ten gevolge van de procedure	Inschatting
1	5 min/0	1		gering
2-3	5 min/0	2	ongerief door het vasthouden en injecties	gering/matig
4	5 min/0	1		gering
5-6	5 min/0	2	ongerief door het vasthouden en injecties	gering/matig
7	10 min/0	1		gering
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze

**3b. Duur gehele experiment**

6-8 weken

**Inschatting ongerief gehele experiment** (minimaal gelijk aan hoogste ongerief in tabel 3a!)

gering/matig



**4a. Wordt anesthesie toegepast?**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

ja, nl.:

in welke vorm en  
dosering:  
hoe lang:

met welke  
intervallen:

nee, omdat: de verrichte handelingen geen anesthesie behoeven. Als de dieren onhandelbaar worden, wordt, in overleg met de dierenarts, anesthesie gebruikt.

**4b. Wordt pijnbestrijding toegepast?**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

pre-operatief       peri-operatief       post-operatief       peri- en postoperatief

nl.: Finadyne

in welke vorm en dosering : 4 ml oplossing i.m.

hoe lang: eenmalig

met welke  
intervallen:

nee, omdat:

**4c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?**

(N.B. Groepshuisvesting en kooiverrijking zijn bij de wet verplicht en kunt u hier dus niet noemen)

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

ja, nl.:

nee, omdat: er geen merkbaar ongerief is

**4d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?**

**Wilt u deze duidelijk beschrijven?**

De welzijn en gezondheidstoestand van de dieren wordt regelmatig gecontroleerd door een dierenarts. Als blijkt dat een van de dieren lijdt, dan wordt het geëuthanaseerd. Een mogelijk humaan eindpunt is bij onthouding van een dier van voedsel en/of wateropname voor lange tijd en als gevolg daarvan meer dan 20% gewichtverlies optreedt in 2 dagen.

Bij optreden van enige ongerief door overleving van de geïnjecteerde cellen en groei van een tumor worden de dieren geëuthanaseerd.



**5a. Zijn er proefdieren bij die reeds eerder gebruikt zijn in andere experimenten?**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en De dieren zullen hergebruikt worden voor het zelfde project  
met welk ongerief: 2007.III.01.013 (gering/matig)

**nee**

**5b. Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele procedures onderworpen?**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en  
met welk ongerief:

**nee**

**UITSLUITEND VOOR GENETISCH GEMODIFICEERDE DIEREN:**

**6a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

**6b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?**

Maak een keuze

**7. Opmerkingen:**

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

De Lama's worden hergebruikt voor immunisaties na de ingelaste rustperiode tussen 2 immunisaties van 1 maand.

Elke immunisatie en de bijbehorende antigenen wordt gemeld bij de proefdierdeskundige. Na toestemming van DEC wordt er gestart met de nieuwe immunisaties.



Postadres:  
Huispost D01.343, Heidelberglaan 100, 3584 CX UTRECHT



DEC ABC

Vergunninghouder Universiteit van Utrecht

Heidelberglaan 8  
De Uithof, Utrecht

Ons kenmerk

20602050

Telefoon

(088) 755 9247

Faxnummer

(088) 755 5022

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Internet

www.dec.uu.nl

Contactpersoon

ambtelijk secretaris

Datum  
30/01/09  
Bijlagen

Onderzoeksplan : ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes  
DEC-nummer : 2007.III.01.013/vervolg3  
Advies d.d. 28/01/09 : Positief advies tot 1 februari 2012  
Aantal en soort : 12 lama's  
Geldstroom : Intern  
Status : vervolg

**Behandeling:**

- in DEC-vergadering d.d. 28 januari 2009  
 na advies proefdierdeskundige  
 ambtelijke afhandeling  
 anders:

**Maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang:**

De commissie onderschrijft het maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang zoals door de onderzoeker is verwoord in het onderzoeksplan.

**Doel:**

Ontwikkeling van Lama zware keten antilichamen voor therapie en diagnostiek

**Aantal en soort dieren en verantwoording daarvan (inclusief herkomst en hergebruik):**

De DEC onderschrijft de onderbouwing van het aantal en soort dieren voor bovengenoemd project.

**Maximaal verwacht cumulatieve mate van ongerief (uitgesplitst per C-deel):**

Deel C1: gering/matig; deel C2: gering/matig;

**Ethische afweging:**

In haar afweging heeft de commissie de volgende aspecten betrokken:

1. het al dan niet aanwezig zijn van reële alternatieven;
2. het belang van het experiment;
3. het verwachte ongerief voor de dieren (als gevolg van zowel de experimentele handelingen, als huisvesting, eventuele genetische aanleg, duur van de proef, de toestand van het dier na afloop van de proef en alle andere factoren die het ongerief van het dier kunnen beïnvloeden);
4. eventuele andere ethische aspecten ten aanzien van het gebruik van de dieren.

De commissie is ervan overtuigd dat voor het bereiken van de doelstelling van dit onderzoeksplan het gebruik van de aanvraagde dieren onvermijdelijk is en dat die doelstelling niet te realiseren is met minder dieren en/of met minder ongerief voor de dieren. Voorts is de commissie van oordeel dat het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van deze dierproeven opweegt tegen het ongerief voor het betrokken dier.

De commissie heeft kennis genomen van de wijze waarop de toetsing van de wetenschappelijke kwaliteit heeft plaatsgevonden en heeft geen twijfel over de deugdelijke opzet van het onderzoek.

**Advies en voorwaarde(n):**

Op grond van bovenstaande komt de commissie tot het oordeel dat de haar voorgelegde dierexperimenten ethisch toelaatbaar zijn en formuleert zij het volgende advies:

- Positief  
 Intentie tot positief advies *(eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk)*  
 Aangehouden *(eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk)*  
 Negatief

De DEC verzoekt de vergunninghouder het volgende aan de onderzoeker voor te leggen:

De DEC erkent dat het belang van het onderzoek opweegt tegen het ongerief voor de dieren en geeft een positief advies af voor het gebruik van 12 dieren voor een periode van 3 jaar. Na het eerste jaar ontvangt de DEC graag uw terugrapportage (voorwaarde). De DEC heeft de proefdierdeskundige verzocht om bij de lama's te gaan kijken om de humane eindpunten en welzijnsaspecten met u te evalueren.

De onderzoeker dient iedere wijziging van het onderzoeksplan ten opzichte van dit advies, alsmede onverwachte gebeurtenissen, onverwijld te melden aan de DEC en de proefdierdeskundige.

Met vriendelijke groet,

  
ambtelijk secretaris DEC-ABC



**ARCHIEF R.v.B. UMC**

corr.nr.

03709

Universiteit Utrecht

datum  
ontv.

23 FEB 2009

College van Bestuur

Heidelberglaan 8, Utrecht

behandeling:

Dec

CvB, Postbus 80125, 3508 TC

Utrecht  
afschrift:[redacted]  
Faculteit Betawetenschappen[redacted]  
De Uithof, Utrecht

Ons kenmerk

CvB, [redacted]

Faxnummer

088 755 5022

Telefoon

088 755 9247

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Blad

Blad 1 van 1

Datum

4 februari 2009

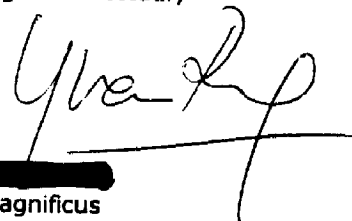
Onderwerp

Toestemming dierproef 2007.III.01.013/vervolg3

Geachte heer [redacted]

Op 28 januari 2009 heeft de dierexperimentencommissie (DEC) aan het college van bestuur advies uitgebracht over uw onderzoeksproject 'ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes', DEC nummer 2007.III.01.013/vervolg3. De DEC is tot de conclusie gekomen dat het belang van het onderzoek opweegt tegen het ongerief voor de dieren en geeft een positief advies. Een afschrift daarvan treft u bijgevoegd aan.

Het college van bestuur is van mening dat de DEC op zorgvuldige wijze tot haar standpunt is gekomen. Conform het advies van de DEC verleen ik u daarom bij deze toestemming voor het verrichten van dierproeven in het kader van bovengenoemd onderzoeksproject. Ik wijs u erop, dat u bij eventuele wijzigingen in de aard van het onderzoek - met name als het gaat om de gebruikte experimentele technieken, aantal dieren, soort dieren en dergelijke - onmiddellijk opnieuw een oordeel van de DEC dient te vragen.

Hoogachtend,  
het college van bestuur,b.a.   
[redacted]  
rector magnificusc.c.: Secretariaat DEC, proefdierdeskundigen, GDL  
bijlage: Brief met het advies van de DEC-ABC