

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

DECNR: 2011-025

Versie 2006

Herziene versie

Ontvangen: 30-03-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag ₂
05-04-2011	Nieuw / Herz.versie / Pilot

VROM/GGONR ³

LNV/CBDNR ⁴

Hoofdproject	CARIM	NUTRIM	Hersenen en gedrag	GROW	biomaterialen	Ander UM	Geen UM
--------------	-------	--------	--------------------	------	---------------	----------	---------

Deelproject	1. 2. 3.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3.	1. 2. 3.			
-------------	----------	-------------	----------	----------	--	--	--

Financieel beheerder	
----------------------	--

Budgetnummer	31964235N
--------------	-----------

Titel van het onderzoek:

Development of short-term assay(s) to predict dermal cancer potential of petroleum streams

 startdatum **Maart 2011** einddatum ⁹ **Juli 2011** Duur van de proef¹⁰: ± 1,5 week (dier in proef)

	Naam	Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM)	E-mailadres	Bevoegdheid ⁵	Cap. groep /afdeling
1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)				Art.9	
2. Vervanger VO (VVO)				Art.9	
3. Verantwoordelijk medewerker (VM) GGO ⁷				Art.9	
4. overige uitvoerenden		Medewerkers CPV		Art.9/12 ⁸ Anders ⁶ :	CPV
5.				Art.9/12 ⁸ Anders ⁶ :	

Diergroep	1	2	.	.	.	.	.
ctrl/exp/sham	exp						
Diersoort	01						
Stam	C3H						
Construct / mutatie ?	geen						
Herkomst (leverancier) *	01						
Aantal	100						
Geslacht	Mannelijk						
Dieren immuuncompetent ?	ja	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸
Leeftijd/gewicht	12-16 weken						
Doel van de proef *	23						
Belang van de proef *	01						
Toxicologisch onderzoek *	07						
Bijzondere technieken *	07						
Anesthesie *	04						
Pijnbestrijding *	01						
Mate ongerief *	02						
Toestand dier einde exp*	01						

* VHI-coderingen zie bijlage

1 Verantwoording

Aanvraag dierproef DEC-UM (kaders zijn licht flexibel, maar het geheel is max. 5 pag. versie 2006)

Titel: Development of short-term assay(s) to predict dermal cancer potential of petroleum streams

1. Doel van de proef.

Het doel van het onderzoek is om met behulp van transcriptomics, in het bijzonder het meten van genexpressieprofielen (mRNA en miRNA) m.b.v. DNA microarrays, een voorspellende short-term *in vivo* test voor huidkanker, veroorzaakt door petroleum streams (producten vervaardigd tijdens de raffinage van aardolie), te ontwikkelen. Immunohistochemische evaluatie van de behandelde huid zal toegepast worden voor fenotypische verankering van de transcriptomics resultaten.

Dit alternatieve testsysteem zou dierproeven met langdurige blootstelling kunnen vervangen, en draagt dus bij tot vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven.

Dit onderzoek focust zich op huidcellen omdat de huid de belangrijkste route is waarlangs personen aan petroleum streams kunnen worden blootgesteld. De muis is als model gekozen, omdat hiermee al veel toxicologische huidstudies zijn uitgevoerd. Hiervoor zal de huid van de muizen 3 maal worden blootgesteld aan carcinogene en niet-carcinogene petroleum streams binnen een termijn van 1 week. Op 24u na de laatste blootstelling zullen de muizen opgeofferd worden en de blootgestelde huid zal gefixeerd worden voor immunohistochemie of gebruikt worden voor RNA en DNA isolatie om genexpressieprofielen te meten m.b.v. microarray technologieën. Het doel is om biomerkers te identificeren die belangrijk zijn voor de voorspelling van huidkanker, zodat in de toekomst geen langdurige dierstudies nodig zijn, maar kan worden volstaan met korte studies en met veel minder dieren.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang



De kankerverwekkende eigenschappen van petroleum streams worden momenteel bepaald door chronische *in vivo* huid bioassays met muizen (1). Deze *in vivo* experimenten hebben vooral praktische nadelen: ze vereisen veel dieren die minstens gedurende 24 maanden, blootgesteld moeten worden. Een korte termijn *in vivo* bioassay zou daarvoor een goed alternatief zijn.

Functionele genomics, bv. het meten van genexpressiepatronen met behulp van DNA microarrays, stelt de onderzoeker in staat om veel meer parameters tegelijkertijd te meten. De verwachting is dat de identificatie van biomerkers met behulp van toxicogenomics kan bijdragen tot de ontwikkeling van een korte termijn bioassay (2,3).

In dit onderzoeksplan is de focus daarom gericht op het meten van genexpressiepatronen (mRNA) in de huid van muizen en na te gaan in hoeverre mRNA merkers geïdentificeerd kunnen worden om carcinogene eigenschappen van petroleum streams te voorspellen. Genexpressieprofielen zullen worden bepaald van 3 carcinogene en 3 niet-carcinogene petroleum streams. Dit zal uiteindelijk inzicht en kennis geven in de effecten op genexpressieprofielen van carcinogene t.o.v. niet-carcinogene petroleum streams. Verschillen in deze profielen kunnen worden gebruikt om nieuwe petroleum streams te testen op carcinogene eigenschappen, terwijl de profielen ook informatie zullen geven over mechanismen die aan de basis liggen van de carcinogenese.

Daarnaast zal immunohistochemische evaluatie plaatsvinden als fenotypische verankering van de verandering op het niveau van genexpressie. Initieel is het niet gepland, maar indien toekomstige budgetten het toelaten, zullen ook nog extra analyses uitgevoerd worden, waaronder de bestudering van microRNA expressie profielen en analyses van epigenetische effecten op het niveau van promoter hypermethylering in het hele genoom. MicroRNAs zijn kleine niet-coderende RNAs die de expressie van mRNAs reguleren en ontergeld kunnen zijn in kanker cellen (4,5) en door kankerverwekkende stoffen (6,7). Eerder werd al aangetoond dat epigenetische veranderingen

geassocieerd zijn met de gewone vorm van huidkanker, basale cel carcinomas (van Steensel et al. in voorbereiding). *In vivo* studies tonen aan dat die epigenetische veranderingen kunnen bijdragen tot carcinogenese. Epigenetische veranderingen zouden dus mogelijk relevante biomerkers voor het risico op huidkanker kunnen zijn (8).

Het project is dus gericht op de ontwikkeling van een korte termijn *in vivo* bioassay als alternatief voor de huidige chronische *in vivo* bioassay en kan daarmee leiden tot een vermindering van het proefdiergebruik voor kanker risico-evaluatie.

3. Alternatieven

Hoewel hier gebruik wordt gemaakt van proefdieren, zijn de studies er met name juist op gericht om de ontwikkeling en toepassing van methoden te bevorderen die de dierproeven zullen verminderen. Een mogelijk alternatief is het gebruik van *in vitro* huidmodellen bv. 3D huidmodellen (bv. EST-1000, Human Skin Equivalent). Het nadeel van deze *in vitro* modellen is dat de natuurlijke huidbarrière niet meer aanwezig is waardoor er een snellere absorptie plaats zal vinden vergeleken met de *in vivo* situatie (9). Daarnaast zijn, in deze modellen, enkel effecten waarneembaar na een lange blootstelling of bij een hogere dosis (10).

4. Ethische afweging

Ondanks dat er gebruik wordt gemaakt van proefdieren is dit onderzoek gericht op de ontwikkeling en toepassing van alternatieven voor dierproeven. Voor dit onderzoek zal de huid van muizen blootgesteld worden aan carcinogene en niet-carcinogene stoffen. Door het gebruik van toxicogenomics als uitlezer, hoeven de dieren dan niet meer gedurende lange tijd te worden blootgesteld aan chemicaliën. Bovendien zullen veel minder dieren nodig zijn (10-tallen voor toxicogenomische studies, versus 100-nen voor carcinogeniciteitsstudies). Omdat dit onderzoek zal bijdragen aan vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven, weegt het belang van de proef op tegen het ongerief van het dier.

3 Wetenschap

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Toxicogenomics is een nieuwe wetenschappelijke discipline die functionele genomics en proteomics/metabolomics combineert met klassieke toxicologie. Toxicogenomics houdt zich bezig met het verklaren van complete toxische processen aan de hand van veranderingen in de expressie en activiteit van genen, mRNA moleculen, miRNA moleculen, eiwitten en metabolieten. Verondersteld wordt dat toxiciteit veroorzaakt door blootstelling aan chemicaliën verklaard kan worden door veranderingen in de expressie van genen (mRNA en miRNA) of eiwitten. Door toepassing van toxicogenomics kan dus een beter begrip ontstaan van de biochemische veranderingen als een organisme of een cel wordt blootgesteld aan chemicaliën en deze kennis kan vervolgens worden gebruikt om nieuwe toxiciteitstesten te ontwikkelen.

In dit onderzoeksplan zal er getracht worden om genexpressieprofielen te identificeren waarmee mogelijke carcinogene eigenschappen van chemische stoffen (in dit geval petroleum streams) opgespoord kunnen worden m.b.v. kortdurende i.p.v. langdurige dierproeven. Verder zullen de genexpressieprofielen gebruikt worden om dieperliggende moleculaire mechanismen, die geassocieerd zijn met chemische carcinogenese, verder te ontrafelen (11-14).

6. Wetenschappelijke beoordeling

Dit DEC protocol is wetenschappelijk beoordeeld en goedgekeurd door

Dit onderzoeksplan maakt deel uit van onderzoek gedaan binnen het kader van een postdoc project
Dit postdoc

project maakt onderdeel uit van het onderzoeksprogramma van het
en wordt uitgevoerd in samenwerking met het , met financiering door

Resultaten van dit onderzoek zullen ter publicatie aan worden geboden aan peer-reviewed journals. Hierdoor zal de wetenschappelijke inhoud op uitstekende wijze getoetst kunnen worden.

4 Proefdier

7. Proefdier keuze

7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

Soort, stam: Er wordt gekozen voor C3H muizen omdat deze het meest frequent gebruikt worden in chronische huid bioassays voor petroleum streams (15-17).

Herkomst: Harlan, Charles River of andere erkende commerciële leverancier.

Eindbestemming: De dieren worden gedood 24u na de laatste blootstelling.

7b. Sexe

Er zal gebruik worden gemaakt van mannelijke muizen. De reden om niet met beide geslachten te werken is dat er verschillen tussen geslachten bestaan m.b.t. hun metabole capaciteiten om lichaamsvreemde stoffen om te zetten. Hiervoor bestaan vele voorbeelden (18-20), welke zelfs kunnen leiden tot geslachtsverschillen in carcinogeniciteit (21,22). Deze verschillen kunnen dus invloed hebben op de door carcinogene stoffen geïnduceerde genexpressieprofielen. Om de variatie in genexpressieprofielen zo veel mogelijk te beperken, is het daarom van belang om met maar één geslacht te werken. Indien dat niet wordt gedaan, dan zal de variatie groter zijn, en zijn dan meer experimenten (en dus muizen) nodig om tot significante resultaten te komen zijn.

De keuze voor mannetjes i.p.v. vrouwtjes, is omdat in eerdere studies van mannelijke muizen gebruikt werden. Hierdoor kunnen onze onderzoeksresultaten vergeleken worden met deze eerder uitgevoerde experimenten.

7c. Aantallen

In dit gedeelte van het project zullen 100 dieren worden gebruikt. Dit aantal is gebaseerd op het aantal chemicaliën dat zal worden onderzocht (namelijk 6 en controle oplosmiddel, met ieder 3 concentraties en 5 dieren per concentratie). Daarnaast wordt er rekening gehouden met een uitval van maximaal 5% (= technische uitval; indien er iets mis zou gaan tijdens het transport van de dieren, met de uitvoering van de experimenten, e.d.).

De berekening voor het benodigde aantal dieren staat hieronder weergegeven:

1. Aantal chemicaliën	6
2. Aantal dosissen	3
3. Aantal dieren per behandeling	5
4. Aantal controledieren	5
5. Uitval 5%	5
Totaal aantal dieren (6x3x5) + controledieren (5 in totaal) + uitval (5)	100

Er wordt gekozen voor 5 dieren per groep, omdat bij het gebruik van genexpressiestudies >20.000 analyses (genen) tegelijkertijd worden uitgevoerd, waarbij de standaard deviatie erg afhangt van de mate van expressie van elk gen. Grote toxicogenomics databases, zoals Drugmatrix van ICONIX/ENTELOS en ToxExpress van Gene Logic, en in vele vergelijkbare studies, worden 5-6 dieren per dosisgroep onderzocht. In verschillende publicaties worden richtlijnen gegeven, waaruit blijkt dat 5 dieren/arrays per groep bij gebruik van de juiste statistische testen, een sensitiviteit kan hebben van 95% (23-27).

5 Dierproef

8. Experiment

De dieren die in deze experimenten zullen worden gebruikt, worden op standaard voer en water gehouden. Ten laatste 1 dag voor de behandeling van de muizen, wordt de rug geschoren.

Vervolgens zal 3x per week de geschoren huid worden behandeld volgens een standaardprotocol (skin painting). De dosis zal dezelfde zijn als die chronische carcinogenese studies is gebruikt, waardoor dus geen grote neveneffecten worden verwacht. 24u na de laatste blootstelling zullen de muizen worden gedood door cervicale dislocatie.

Alle biotechnische handelingen, zoals scheren van de muizen, blootstelling, en opoffering zullen door medewerkers van CPV worden uitgevoerd, volgens standaardprotocollen van

GROEP	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
Controle	<i>in vivo</i> behandeling met oplosmiddel	Huid wordt geschoren en 3x blootgesteld aan het oplosmiddel d.m.v. skin painting	5 muizen.	♂
3 Carcinogenen (dosis 1)	<i>in vivo</i> behandeling met carcinogene stof	Huid wordt geschoren en 3x blootgesteld aan een carcinogene stof d.m.v. skin painting	5 muizen per stof = 15.	♂
3 Carcinogenen (dosis 2)	<i>in vivo</i> behandeling met carcinogene stof	Huid wordt geschoren en 3x blootgesteld aan een carcinogene stof d.m.v. skin painting	5 muizen. per stof = 15	♂
3 Carcinogenen (dosis 3)	<i>in vivo</i> behandeling met carcinogene stof	Huid wordt geschoren en 3x blootgesteld aan een niet-carcinogene stof d.m.v. skin painting	5 muizen. per stof = 15	♂
3 Niet- carcinogenen (dosis 1)	<i>in vivo</i> behandeling met niet-carcinogene stof	Huid wordt geschoren en 3x blootgesteld aan een niet-carcinogene stof d.m.v. skin painting	5 muizen. per stof = 15	♂

3 Niet-carcinogenen (dosis 2)	<i>in vivo</i> behandeling met niet-carcinogene stof	Huid wordt geschoren en 3x blootgesteld aan een niet-carcinogene stof d.m.v. skin painting	5 muizen. per stof = 15	♂
3 Niet-carcinogenen (dosis 3)	<i>in vivo</i> behandeling met niet-carcinogene stof	Huid wordt geschoren en 3x blootgesteld aan een niet-carcinogene stof d.m.v. skin painting	5 muizen. per stof = 15	♂

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

Sedatie door middel van 3 - 4 % isofluraan (in inductiekamer) voor cervicale dislocatie.

9b. Pijnbestrijding

Is niet toegepast (geen aanleiding).

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

- *De wijze van euthanaseren dient beschreven te worden.*

De dieren zullen na afloop van het experiment geëuthanaseerd worden door middel van cervicale dislocatie (onder sedatie).

Moest zich enig ongerief voordoen door ziekte of extreme huidirritatie dan zullen de dieren ook geëuthanaseerd worden als volgende symptomen zich voordoen: bijvoorbeeld niet meer wassen zodat rood traanvocht zichtbaar wordt rond ogen en neus, abnormale lichaamshouding bv. sterk gebogen rug en abnormaal gedrag bv. staartknagen, rode/gezwollen/vochtige huid, pijnlijke of open wonden, verlies van lichaamsgewicht (>15%).

10a. Ongerief



De muizen zullen 3x blootgesteld worden via de (geschoren) huid d.m.v. skin painting en dit binnen de termijn van 1 week. De huid moet dus eerst geschoren worden en vervolgens blootgesteld via skin painting, waardoor wat ongerief ontstaat. **De stoffen waaraan de dieren blootgesteld zullen worden zijn niet irriterend, waardoor de muizen er weinig of geen hinder van zullen ondervinden.** De muizen zullen 24u na de laatste blootstelling gedood worden.

Er ontstaat dus enkel ongerief door het scheren (1x), skin painting (3x) en sedatie door inhalatie op het einde van de proef.

De mate van ongerief kan vergeleken worden met die van SOP Far-02-M en wordt daarom geschat op gering/matig = 02.

Gering	= 01
Gering/matig	= 02
Matig	= 03
matig/ernstig	= 04
Ernstig	= 05
Zeer ernstig	= 06

10b. Welzijnsevaluatie

Uit eerdere vergelijkbare studies van _____ blijkt dat het experiment zodanig kort is dat de muizen er waarschijnlijk zeer weinig last van zullen hebben. Indien er toch significant irritatie zou optreden, zullen de nodige stappen ondernomen worden om dit tot een minimum te beperken (behandeling stoppen, dier euthanaseren)

11. Verzorging en huisvesting

De muizen worden na aankomst gedurende 1 week per 2 gehuisvest in macrolon kooien type 1 met bedding, een rol of tissue als kooiverrijking. De muizen hebben ad libitum toegang tot water en voeding. De dieren worden gehuisvest bij het CPV van de Universiteit Maastricht onder constante temperatuur, en luchtvochtigheid gelijk aan de temperatuur en luchtvochtigheid binnen het CPV, een dag- nacht lichtregiem en achtergrondmuziek.

De muizen zullen, 1 week voor de start van het experiment, per dier in een macrolon kooi gehuisvest worden om de dieren te laten wennen aan deze huisvesting. Daarna zullen de muizen geschoren worden en nog eens 24u later zullen de experimenten gestart worden. De dieren moet hier per dier in 1 kooi zitten, omdat ze anders het testmateriaal van elkaars huid zullen likken. Daarnaast zullen de stoffen net onder de nek op de rugzijde aangebracht worden om het weglikken van de stof tot een minimum te beperken.

De experimenten zullen op de afdeling van het CPV verricht worden. In geval van calamiteiten dienen de verantwoordelijke onderzoekers gewaarschuwd te worden.

12. Deskundigheid

Alle experimenten zullen uitgevoerd worden door bevoegd (art. 9) en ervaren personeel van CPV.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

Bijlage 1: scheren van de huid

Bijlage 2: blootstellen van de geschoren huid bij de muis.

Relevante literatuur

1. Broddle, W.D., et al., *Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. Fundam Appl Toxicol*, 1996. **30**(1).
2. Ellinger-Ziegelbauer, H., et al., *Prediction of a carcinogenic potential of rat hepatocarcinogens using toxicogenomics analysis of short-term in vivo studies. Mutat Res*, 2008. **637**(1-2).
3. Mathijs, K., et al., *Gene expression profiling in primary mouse hepatocytes discriminates true from false-positive genotoxic compounds. Mutagenesis*, 2010. **25**(6).
4. Suzuki, H.I., et al., *Modulation of microRNA processing by p53. Nature*, 2009.

5. Wrighton, K.H., Small RNAs: p53 makes microRNAs mature. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(9).
6. Gant, T.W., Novel and future applications of microarrays in toxicological research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2007. **3**(4).
7. Lema, C., et al., MicroRNAs and their implications in toxicological research. *Toxicol Lett*, 2010. **198**(2).
8. Hellebrekers, D.M., et al., GATA4 and GATA5 are potential tumor suppressors and biomarkers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(12).
9. Eppler, A.R., et al., Assessment of skin absorption and irritation potential of arachidonic acid and glyceryl arachidonate using in vitro diffusion cell techniques. *Food Chem Toxicol*, 2007. **45**(11).
10. Lombardi Borgia, S., et al., In vitro skin absorption and drug release - a comparison of six commercial prednicarbate preparations for topical use. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008. **68**(2).
11. Ellinger-Ziegelbauer, H., et al., Characteristic expression profiles induced by genotoxic carcinogens in rat liver. *Toxicol Sci*, 2004. **77**(1).
12. Nie, A.Y., et al., Predictive toxicogenomics approaches reveal underlying molecular mechanisms of nongenotoxic carcinogenicity. *Mol Carcinog*, 2006. **45**(12).
13. Ellinger-Ziegelbauer, H., et al., Application of toxicogenomics to study mechanisms of genotoxicity and carcinogenicity. *Toxicol Lett*, 2009. **186**(1).
14. Ellinger Ziegelbauer, H., et al., Prediction of a carcinogenic potential of rat hepatocarcinogens using toxicogenomics analysis of short-term in vivo studies. *Mutat Res*, 2008. **637**(1-2).
15. Biles, R.W., et al., Dermal carcinogenic activity of petroleum-derived middle distillate fuels. *Toxicology*, 1988. **53**(2-3).
16. Kane, M.L., et al., Toxicological characteristics of refinery streams used to manufacture lubricating oils. *Am J Ind Med*, 1984. **5**(3).
17. Lewis, S.C., Crude petroleum and selected fractions. *Skin cancer bioassays. Prog Exp Tumor Res*, 1983. **26**.
18. Thangavel, C., et al., Intrinsic sex differences determine expression of growth hormone-regulated female cytochrome P450s. *Mol Cell Endocrinol*, 2004. **220**(1-2).
19. Visalli, T., et al., Gender differences in cocaine pharmacokinetics in CF-1 mice. *Toxicol Lett*, 2005. **155**(1).
20. Wiwi, C.A., et al., Role of hepatocyte nuclear factors in transcriptional regulation of male-specific CYP2A2. *J Biol Chem*, 2005. **280**(5).
21. Thomas-Ahner, J.M., et al., Gender differences in UVB-induced skin carcinogenesis, inflammation, and DNA damage. *Cancer Res*, 2007. **67**(7).
22. Yoshimi, N., et al., Species and sex differences in genotoxicity of heterocyclic amine pyrolysis and cooking products in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat, mouse, and hamster hepatocytes. *Environ Mol Mutagen*, 1988. **12**(1).
23. Ganter, B., et al., Development of a large-scale chemogenomics database to improve drug candidate selection and to understand mechanisms of chemical toxicity and action. *J Biotechnol*, 2005. **119**(3).
24. Guo, L., et al., Rat toxicogenomic study reveals analytical consistency across microarray platforms. *Nat Biotechnol*, 2006. **24**(9).
25. Lin, W.J., et al., Power and sample size estimation in microarray studies. *BMC Bioinformatics*, 2010. **11**.
26. Natsoulis, G., et al., The liver pharmacological and xenobiotic gene response repertoire. *Mol Syst Biol*, 2008. **4**.
27. Wang, S.J., et al., Sample size for identifying differentially expressed genes in



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon: 043

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 01-03-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Development of short-term assay(s) to predict dermal cancer potential of petroleum streams*", is op de DEC vergadering van 25 februari 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De DEC verzoekt het privételefoonnummer van de verantwoordelijke onderzoeker en de vervangend verantwoordelijke onderzoeker te vermelden op het voorblad.
- Bij punt 6 verzoekt de DEC aan te geven door wie of welke commissie **dit DEC** protocol wetenschappelijk is beoordeeld en goedgekeurd.
- De DEC verzoekt bij punt 8 te verantwoorden waar de groep testdieren voor worden gebruikt en wat daarmee gebeurt.
- De DEC vraagt zich af of het ongerief bij irriterende stoffen niet hoger is dan code 02? Gaarne toelichten.
- Bij punt 9a verzoekt de DEC de inhalatiemethode te beschrijven of te verwijzen naar de SOP. Een en ander in overleg met de Proefdierdeskundige.
- Op het voorblad, bij de overige uitvoerende de "medewerkers CPV" (hoeft niet met naam) vermelden.

Conclusie:

Het project wordt aangehouden.

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-025, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

1

Voorzitter DEC-UM



Aan:

Voorzitter p/a Secretariaat DEC-UM

Uw referentie: MQ-107-11

Onze referentie : 2011-025

Maastricht, 04-03-2011

Geachte Leden van de DEC-UM,

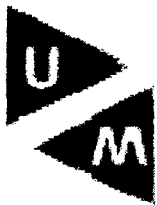
Ons projectaanvraag: "*Development of short-term assay(s) to predict dermal cancer potential of petroleum streams*", werd tijdens de DEC vergadering van 25 februari 2011 besproken.

Daarbij werden een aantal vragen en opmerkingen gegeven, die in de volgende versie van het projectvoorstel aangepast en grijs gemarkeerd werden:

- * Het privételefoonnummer van de verantwoordelijke onderzoeker en de vervangend verantwoordelijke onderzoeker werd toegevoegd op het voorblad.
- * Bij punt 6: dit projectvoorstel werd wetenschappelijk beoordeeld en goedgekeurd door een interne commissie bestaande uit medewerkers van [redacted] en van de afdelingen [redacted] van de universiteit Maastricht. Dit werd vermeld in het projectvoorstel.
- * Bij punt 8: de testdieren werden vervangen door reservedieren. Deze zullen nodig zijn indien er iets mis zou gaan met de experimentele dieren (bijvoorbeeld omwille van humane eindpunten). Ook dit werd vermeld in het projectvoorstel.
- * Het ongerief wordt geschat op 02, aangezien de dieren enkel ongerief ondervinden door het scheren, bij de skin painting en op het einde van de proef. Dit ongerief is vergelijkbaar met een bestaande SOP (Far-02-M). Dit werd ook aangepast in het projectvoorstel.
- * Bij punt 9a: na overleg met meerdere ervaringsdeskundigen werd aangeraden om 3-4% isofluraan te gebruiken, alvorens de dieren te euthanaseren. Dit werd aangepast in het projectvoorstel.
- * De medewerkers van het CPV werden toegevoegd op het voorblad, bij de overige uitvoerende.

Wij hopen dat deze aanpassingen voldoende zullen zijn om het projectvoorstel goed te keuren.

Met vriendelijke groeten,



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine
and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

, voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon: 043

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 29-03-2011

Geachte Onderzoeker,

De **herziene versie** van uw projectaanvraag: "*Development of short-term assay(s) to predict dermal cancer potential of petroleum streams*", is op de DEC vergadering van 25 maart 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- Bij punt 6 verzoekt de DEC aan te geven door wie of welke commissie **dit DEC** protocol wetenschappelijk is beoordeeld en goedgekeurd.
- De DEC wenst een onderbouwing van de uitval en vraagt zich af waarom of men uitval verwacht. De DEC verzoekt de uitval als percentage over het geheel te berekenen.

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in **een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.**

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer **2011-025**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoopachtend

Voorzitter DEC-UM

From:
Sent: woensdag 30 maart 2011 14:14
To:
Subject: RE: Project 2011-025-w
Attachments: DEC aanvraag formulier 2011-025.doc; Voorblad aanvraag dierproef DEC 2011-025.doc; Bijlage 1 Clipping animals.pdf; Bijlage 2 Dosing Procedure dermal carcinogenesis.pdf

Beste M

Na ons gesprek heb ik het DEC protocol aangepast:

De DEC had deze vragen en opmerkingen:

- Bij punt 6 verzoekt de DEC aan te geven door wie of welke commissie **dit DEC** protocol wetenschappelijk is beoordeeld en goedgekeurd.
Bij punt 6 werd dus de zin "Dit DEC protocol werd wetenschappelijk...." Toegevoegd.
- De DEC wenst een onderbouwing van de uitval en vraagt zich af waarom of men uitval verwacht. De DEC verzoekt de uitval als percentage over het geheel te berekenen.
De mogelijke uitval werd in percentages weergegeven en reservedieren werd vervangen door uitval.

Ik hoop dat het op deze manier in orde is en bedankt voor de hulp.

Met vriendelijke groeten,

University Maastricht
PO Box 616
6200 MD Maastricht
The Netherlands

From:
Sent: woensdag 30 maart 2011 12:39
To: I
Subject: FW: Project 2011-025-w

Dag

Heb je tijd om even langs te komen?

Met vriendelijke groet namens DEC-UM:

Ambtelijk Secretaris Dierexperimentencommissie

Postbus 616-UNS 50-Box 48, 6200 MD Maastricht
T 043
E-mail.

Werktijden: Ma-Di-Wo-Don van 08.00 uur tot 16.00 uur

From:
Sent: dinsdag 29 maart 2011 10:22

31-3-2011

Aan:

Ons kenmerk

Doorkiesnummer
043-

Maastricht
07-04-2011

Project: Development of short-term assay(s) to predict dermal cancer potential of petroleum streams.

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM

Verantwoordelijk onderzoeker (VO)

p/a secretariaat DEC-UM

Hierbij delen wij U mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.

Secretariaat DEC-UM
T (043):

De DEC maakt geen bezwaar tegen uitvoering van dit project zoals aangevraagd en geeft een **positief advies**.

Bezoekadres

Projectnummer: 2011-025

Diersoort: muis

Aantal dieren: 100

Einddatum: 05-04-2015

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Uw project staat bij de DEC en CPV geregistreerd onder bovenstaand nummer. Gelieve dieren, die voor dit project bestemd zijn, ook onder dit nummer aan te vragen.

Voorzitter DEC-UM

Vice-Voorzitter DEC-UM