

2007-III. 01.013

betreft: melding nieuwe immunisaties DEC-nummer: 06/303

Beste [REDACTED]

Een onderzoeker ([REDACTED]) wil graag 2 nieuwe immunisaties uitvoeren in lama's. Het betreft hier immunisaties die gepaard gaan met minder dan matig ongerief. Conform de afspraak tussen DEC, onderzoeker en proefdierdeskundigen bied ik hierbij 2 C-delen aan waarin de immunisaties staan beschreven. Zie e-mail hieronder.

Ik heb geen bezwaar en verzoek derhalve vriendelijk een brief ter accordering te sturen.

Bovendien dient de onderzoeker er voor te zorgen dat een werkprotocol en welzijnsdagboek zich bij de dieren bevindt.

Met dank en groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: vrijdag 6 juli 2007 14:10
Aan: art14@vet.uu.nl
CC: [REDACTED]
Onderwerp: TRP-kanalen

ARCHIEF R.v.B. UMC	
corr.nr.	14060
datum ontv.	27 JULI 2007
behandeling:	Dec
afschrift:	

Mijn heren,

Hierbij stuur ik u een verzoek om Lama te mogen immuniseren met TRP kanaaleiwitten welke betrokken zijn bij pijn beleving in mensen. Ons doel is Lama zware keten antilichaamfragmenten te ontwikkelen welke gebruikt kunnen worden als therapie tegen pijn.

2 TRP kanalen: TRPV1 en TRPM4 behorend bij Vanilloïd en Melastatin families, respectievelijk, worden gebruikt voor het opwekken van zware keten antilichamen in Lama's. In eerst instantie wens ik 2 Lama's te reserveren voor elke eiwit. Als de 2 targets op tijd geleverd worden kunnen beide eiwitten in het zelfde Lama koppel ingespoten worden.

Door de instabiliteit van de eiwitten en hun afbraak tijdens isolatie en zuivering hebben we besloten om HEK cellen die TRPV1 en TRPM4 tot overexpressie brengen te gebruiken als antigeen. De cellen worden in aanwezigheid van Lama serum subcutaan geïnjecteerd (zonder adjuvans).

Als attachments stuur ik 2 Deel-C formulieren (1 voor elke antigeen), een kopie (scan) van het positief advies van DEC om 9 Lama's te gebruiken voor immunisaties tot December 2007 een excel-file met daarin de Lama's (nummers) en data van de start en eind van de immunisatie. Voor de immunisaties met TRP kanalen zullen wij 4 (of 2) Lama's van de 5 beschikbare Lama's gebruiken.

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]

[REDACTED]

Utrecht University

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

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

Naam onderzoeker [REDACTED]

Afdeling [REDACTED]

Titel van deze studie: zware keten antilichamen tegen hTRPV1

Indien bekend:
DEC nr
2007.III.01.013

1. Diersoort: Lama glama
Aantal dieren: 2

2. a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedure (nummers) 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 HEK293 cellen die humaan TRPV1 kanaal eiwit, welke betrokken is pijn beleving, tot overexpressie brengen. Per dosis worden er 10^8 cellen in Lama serum worden subcutaan geïnjecteerd.

1. Dag 0, 10 ml pre-immune serum nemen uit halsader via een venoject systeem.
2. Dag 0, primaire immunisatie met 10^8 cellen in 2 ml Lama serum.
3. Dag 7, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
4. Dag 14, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
5. Dag 21, 10 ml immune serum nemen (als in 1.).
6. Dag 21, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
7. Dag 28, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
8. Dag 35, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
9. Dag 45, 150 ml bloed nemen.

- b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt? Ja ☐ / ☒ Nee
Zo ja, geef aard, wijze, frequentie en plaats van toediening en dosering aan en mogelijke bijwerkingen.

Immunisaties met weefsels, cellen en celfracties vinden plaats door subcutaan injecties in de afwezigheid van adjuvants.

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 immune serum (bloedafname op dag 21). 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 weken verlengd worden. In die vier weken zullen wekelijkse boost gegeven worden (zoals beschreven onder 2a).



3. a **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
2-4	5 min/?	3	Ongerief door vasthouden en tijdens injecties. Overlevingskans van HEK cellen in Lama en het ongerief dat met zich meebrengt zijn niet bekend	gering/matig
5	5 min/0	1		gering
6-8	5 min/?	3	Ongerief door vasthouden en tijdens injecties. Overlevingskans van HEK cellen in Lama en het ongerief dat met zich meebrengt zijn niet bekend	gering/matig
9	10 min/0	1		gering
	/			maak een keuze

b. **Duur gehele experiment** 6 tot 8 weken

Inschatting ongerief gehele experiment. gering/matig



4. a. Wordt anesthesie toegepast?

☐ 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.

b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

☐ pre-operatief ☐ peri-operatief ☒ post-operatief ☐ peri- en postoperatief

nl.: Finadyne

In welke vorm en
dosering : oplossing 4 ml i.m.
hoe lang: eenmalige

met welke intervallen:

☐ nee, omdat:

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

☒ ja, nl.: -Stress wordt tot het minimum beperkt.
-Geen adjuvans.

☐ nee, omdat:

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

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.



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK 2007



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

☒ ja Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en 2007.III.01.013 (gering/matig)
met welk ongerief:

☐ nee

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

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

☒ nee

6. Uitsluitend voor genetisch gemodificeerde dieren:

a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.

b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?
Maak een keuze

7. Opmerkingen:

De 2 Lama's worden geïmmuniseerd na de gelaste rustperiode tussen 2 immunisaties. De vorige immunisatie beëindigde op 29 maart 2007.

Bij optreden van enige ongerief door overleving van HEK cellen worden de dieren geëuthanaseerd.



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

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

Naam onderzoeker [REDACTED]

Afdeling [REDACTED]

Titel van deze studie: zware keten antilichamen tegen hTRPM4

Indien bekend:
DEC nr
2007.III.01.013

1. Diersoort: Lama glama
Aantal dieren: 2

2. a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentale procedure (nummers) 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 HEK293 cellen die humaan TRPM4 kanaal eiwit, welke betrokken is pijn beleving, tot overexpressie brengen. Per dosis worden er 10^8 cellen in Lama serum worden subcutaan geïnjecteerd.

1. Dag 0, 10 ml pre-immune serum nemen uit halsader via een venoject systeem.
2. Dag 0, primaire immunisatie met 10^8 cellen in 2 ml Lama serum.
3. Dag 7, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
4. Dag 14, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
5. Dag 21, 10 ml immune serum nemen (als in 1.).
6. Dag 21, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
7. Dag 28, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
8. Dag 35, herhaling van de immunisatie (als in 2.).
9. Dag 45, 150 ml bloed nemen.

- b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt? Ja ☐ / ☒ Nee
Zo ja, geef aard, wijze, frequentie en plaats van toediening en dosering aan en mogelijke bijwerkingen.

Immunisaties met weefsels, cellen en celfracties vinden plaats door subcutaan injecties in de afwezigheid van adjuvants.

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 immune serum (bloedafname op dag 21). 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 weken verlengd worden. In die vier weken zullen wekelijkse boost gegeven worden (zoals beschreven onder 2a).



3. a **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 <u>tijdens</u> en <u>ten gevolge van</u> de procedure	Inschatting
1	5 min/0	1		gering
2-4	5 min/?	3	Ongerief door vasthouden en tijdens injecties. Overlevingskans van HEK cellen in Lama en het ongerief dat met zich meebrengt zijn niet bekend	gering/matig
5	5 min/0	1		gering
6-8	5 min/?	3	Ongerief door vasthouden en tijdens injecties. Overlevingskans van HEK cellen in Lama en het ongerief dat met zich meebrengt zijn niet bekend	gering/matig
9	10 min/0	1		gering
	/			maak een keuze

b. **Duur gehele experiment** 6 tot 8 weken

Inschatting ongerief gehele experiment. gering/matig



4. a. Wordt anesthesie toegepast?

☐ 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.

b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

☐ pre-operatief ☐ peri-operatief ☒ post-operatief ☐ peri- en postoperatief

nl.: Finadyne

In welke vorm en
dosering : oplossing 4 ml i.m.
hoe lang: eenmalige

met welke intervallen:

☐ nee, omdat:

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

☒ ja, nl.: -Stress wordt tot het minimum beperkt.
-Geen adjuvans.

☐ nee, omdat:

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

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.



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

☒ ja Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en 2007.III.01.013 (gering/matig)
met welk ongerief:

☐ nee

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

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

☒ nee

6. Uitsluitend voor genetisch gemodificeerde dieren:

a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.

b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?
Maak een keuze

7. Opmerkingen:

De 2 Lama's worden geïmmuniseerd na de gelaste rustperiode tussen 2 immunisaties. De vorige immunisatie beëindigde op 29 maart 2007.

Bij optreden van enige ongerief door overleving van HEK cellen worden de dieren geëuthanaseerd.

Lama nr.	date arrival	start imm-1	end imm-1	rust-1	start imm-2	end imm-2	rust-2	start imm-3	end imm-3	rust-3	start imm-4	end imm-4	rust-4	start imm-5	end imm-5
#02	27 Oct. 06	08 Nov. 06	21 Dec. 06	5 maanden	29 Mei. 07	12 Jul. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07
#03	27 Oct. 06	08 Nov. 06	21 Dec. 06	2.5 maand	07 Mar. 07	20 Apr. 07	1 maand	23 Mei. 07	12 Jul. 07	1 maand	15 Aug. 07	20 Sep. 07	1 maand	24 Oct. 07	06 Dec. 07
#04	27 Oct. 06	08 Nov. 06	21 Dec. 06	5 maanden	29 Mei. 07	12 Jul. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07
#06	27 Oct. 06	14 Feb. 07	29 Mar. 07	1 maand	01 Mei. 07	14 Jun. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07
#07	27 Oct. 06	14 Feb. 07	29 Mar. 07	1 maand	01 Mei. 07	14 Jun. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07
#08	27 Oct. 06	08 Nov. 06	21 Dec. 06	2 maanden	28 Feb. 07	29 Mar. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07
#09	27 Oct. 06	08 Nov. 06	21 Dec. 06	1 maand	28 Feb. 07	09 Mar. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07
#37	30 Jan. 07	14 Feb. 07	29 Mar. 07	3 maanden	28 Jun. 07	10 Aug. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07
#45	30 Jan. 07	14 Feb. 07	29 Mar. 07	3 maanden	28 Jun. 07	10 Aug. 07	1 maand	09 Mei. 07	21 Jun. 07	1 maand	25 Jul. 07	06 Sep. 07	1 maand	10 Oct. 07	22 Nov. 07



Universiteit Utrecht

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

12 juli 2007
[Redacted] 07/12936

Academisch Biomedisch Centrum
DEC-ABC

[Redacted]
ambtelijk secretaris
Telefoon 030 250 9247
Fax 030 250 5022
Huispost D 01.343
E-mail dec-abc@umcutrecht.nl

Onderzoeksproject : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen
cellulaire receptoren en hun liganden betrokken bij kanker
DEC-nummer : 2007.III.01.013 (= 06/303)
GDL-nummer : Onbekend
Advies d.d. 12/07/2007 : Voorlopig positief advies tot 1 maart 2008
Aantal en soort dieren : Geen dieren
Geldstroom : Intern

Geachte heer [Redacted]

Op advies van de artikel 14 deskundige geeft de DEC een positief advies voor de wijziging in uw protocol zoals omschreven in uw mail d.d. 6 juli 2007. Hierin geeft u aan dat u bij 2 tot maximaal 4 lama's twee verschillende soorten TRP kanaaleiwitten wil immuniseren. U heeft geen extra dieren nodig.

Conform het advies van de proefdierdeskundige wordt toestemming verleend tot het uitvoeren van deze dierproef. De DEC verzoekt u in geval van vragen en/of opmerkingen deze te beantwoorden in een brief en zo nodig aangepaste formulieren als bijlage mee te zenden.

Namens de vergunninghouders,
het College van Bestuur UU en/of Raad van Bestuur UMC Utrecht,

[Redacted]
[Redacted]
ambtelijk secretaris DEC-ABC

C.c.: [Redacted]