

ABC
Dierexperimentencommissie DGK/FSB

04 januari 2008

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

Geachte commissie,

Ik deel de bezorgdheid van de commissie over het lot van de lama's die gebruikt werden in het afgelopen 13 maanden. Onze bedoeling is niet om de dieren onnodig te doden, en we zouden zeer gelukkig zijn als dit niet hoeft te gebeuren, maar we moeten ons aan het wettelijke verbod om deze dieren levend te vervoeren vanaf de locaties van [REDACTED] houden.

De 9 lama's die nu vervangen worden door nieuwe hebben allemaal antigenen gehad, waarvan we denken dat ze kruisreactiviteit zullen vertonen met de antigenen waarmee geïmmuniseerd gaat worden. Dit geldt zeker voor recombinante antigenen met een Fc-fusie.

In antwoord op uw opmerkingen in de brief van 20 december jl., en na overleg met de heer [REDACTED] het volgende:

1-Het zal niet meevallen om een strategisch plan van immunisaties op te stellen dat zal leiden tot een niet meer optreden van kruisreactiviteit. De prioriteiten van de immunisaties worden bepaald door de doorlopende projecten en de aanwezige antigenen. Het zal niet altijd mogelijk zijn om met immunisaties te schuiven zodat eerst met zuivere antigenen zonder Tags wordt geïmmuniseerd, vervolgens met antigenen met de ene Tag, dan met de andere Tag ... enzovoort om met intacte cellen en weefsels te eindigen. Zelfs in deze ideale omstandigheden, zullen de dieren aan het einde van het traject kruisreactiviteit vertonen. Ik vraag daarom de commissie om de mogelijkheid te bieden om die dieren waar van we denken dat ze kruisreactiviteit zullen vertonen met het gebruikte antigeen, doordat de aanwezige Tag in het recombinante antigeen is al eerder gebruikt, te mogen vervangen. Vervanging van de dieren mag best aan voorwaarden gebonden zijn. Voorwaarden die het optimaal benutten van de lama's waarborgen. Ik denk zelf, aan het aantal immunisaties dat ze moeten krijgen voordat ze in aanmerking komen om vervangen te worden. Details van zulke voorwaarden zullen samen met de proefdierdeskundigen ingevuld worden.

Andere voorwaarden om de dieren te vervangen, en oplossingen om de dieren te vervangen zonder ze te doden, die de DEC voorstelt zijn welkom.

2-Ik begrijp niet waarom de DEC af wil van een succesvol immunisatie schema, dat het afgelopen jaar, met goedkeuring van de DEC, werd toegepast. Er zijn weliswaar publicaties waarin lama's 3 keer geboosterd worden met een blijkbaar goede immuunrespons, maar er zijn ook publicaties die er op wijzen dat frequentere immunisaties leiden tot verrijking van antilichamen met specifieke functies (Zhang et al, 2007. PNAS 104; 10193-10198). Ik ben bereid om een immunisatie schema met 3 boosters ook toe te passen om te kijken of dit leidt tot het verkrijgen van zware keten antilichamen met dezelfde kwaliteit als wat we gewend zijn, maar ik wil graag de mogelijkheid houden om de vertrouwde immunisatie schema te gebruiken, mochten de 3 boosters niet de gewenste zware keten antilichamen produceren. Voor de aanpassing van de C formulieren ben ik uitgegaan van een immunisatie op dag0, gevolg door 2 boosters op dag14 en dag28. Op dag28 wordt bloed afgetapt om het immuunrespons te bepalen. Bij een goed immuunrespons wordt op dag35 nog een booster gegeven en 150 ml bloed afgenomen op dag43.

Tenslotte door de inspanning van het ABC-bestuur ([REDACTED]) en [REDACTED] is er extra huisvesting voor de lama's gecreëerd. Ik heb daarom het gevraagde aantal lama's voor de volgende periode van 10 naar 12 verhoogd.

2007 III 01.013
vervolg 2

ABC DIEREXP. COMMISSIE DGK/FSB	
corr.nr.	03550
datum ontv.	14 FEB 2008
behandeling:	Dec
afschrift:	

2B/1
BT

Vertrouwde u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd, hoop ik op een spoedig positief besluit.

Met vriendelijke groeten,

[Redacted signature]



Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum

Het aanmeldingsformulier dient uiterlijk 12 dagen voor de eerstvolgende DEC vergadering ge-e-mailed te worden naar:

dec-abc@umcutrecht.nl

Te behandelen in:

- ☐ Kamer I (Gedrag en Hersenen)
☒ Kamer II (Beeldvorming, Hart/longen, Immunologie & Infectie, Vaten)
☐ Kamer III (Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Experimentele cardiologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, 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, wordt u verzocht een aparte bijlage mee te sturen.

DEEL A: GEGEVENS ONDERZOEKSPROJECT:

1. a. **Titel van het onderzoeksprogramma:** Lama zware keten antilichamen voor diagnostiek en therapie
- b. **Titel van deze studie:** Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire
(*uniek, betreft uitsluitend de hieronder aangemelde dierproeven!*) receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes
- c. **Code t.b.v. registratie dierproeven en proefdieren.** 01
Zie www.dec.uu.nl voor de lijst met codes (bij formulieren)
- d. **Departement/Divisie/Anders:** Biologie
- e. **Sectie/Afdeling:** [REDACTED]
- f. **Projectleider:** [REDACTED]
(Eindverantwoordelijke)
- g. **Onderzoeker (met art.9 status):** [REDACTED]
(Direct verantwoordelijke)
- h. **Adres onderzoeker:** [REDACTED]
Telefoonnr.: [REDACTED] **E-mail adres:** [REDACTED]
- i. **Aanvang studie (zie 1b):** 01 januari 2008 **Einde studie:** 31 december 2010
2. a **Deze aanvraag betreft** (zie zonodig website voor toelichting):
- ☐ een nieuwe aanvraag
- ☐ een onderzoeksproject dat langer dan 5 jaren loopt en daarom als volledig nieuwe aanvraag wordt ingediend. 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
Vervolnummer:
GDL reg.nr.:



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



- b. In geval van een herhaalde aanvraag **MET** wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan welke wijzigingen zijn aangebracht t.o.v. de eerdere aanvraag. (Maximaal 500 tekens beschikbaar!)

In dit aanvraag beperken we het aantal dieren tot 12, door ze te hergebruiken voor immunisatie experimenten. De dieren worden opnieuw geïmmuniseerd na een rustperiode van 1 maand. De dieren worden gebruikt zolang ze immunocompetent zijn. Bij het uitblijven van een goed immuunrespons, vragen wij toestemming om het betreffende dier(en) te mogen vervangen.

(het aantal dieren is van 10 naar 12 verhoogd door extra geschikte ruimte dat beschikbaar gesteld werd door vakgroep LHD)

- c. In geval van een herhaalde aanvraag **ZONDER** wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan waarom u het onderzoek opnieuw aanvraagt. (Maximaal 500 tekens beschikbaar!)

- d. In geval van een vervolgaanvraag, geef hieronder duidelijk aan op welke onderzoeksresultaten u deze vervolgaanvraag baseert. (Maximaal 500 tekens beschikbaar!)

3. Overige medewerkers betrokken bij handelingen aan proefdieren:

onderzoekers (art. 9 bevoegd)

dierversorger/biotechnici (art. 12 bevoegd)
Niet-GDL

[redacted] (toezichthoudende dierenarts)
[redacted] (hoofd dierversorzgers), [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 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) 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: EU
- ☐ 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 proefdielgebruik en resultaten tot op heden behaald in het onderzoekstraject:

Achtergrond (Maximaal 2000 leestekens beschikbaar, indien u onvoldoende ruimte heeft, kunt u een bijlage toevoegen): 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 klein 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 monokonaal 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.



Doel/Hypothese (Maximaal 650 leestekens beschikbaar!):

VHHs kunnen een bijdrag leveren in de strijd tegen acute en chronische aandoeningen. VHHs tegen specifieke 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 genezen. 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.

Belang (Maximaal 325 leestekens beschikbaar!)

wetenschappelijk:

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.

Maatschappelijk (Maximaal 325 leestekens beschikbaar!)

Kanker en infectieziekten 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.

Samenvatting doel en belang van deze studie, bedoeld voor het openbaar jaarverslag van de DEC:

Deze tekst wordt opgenomen in het openbaar jaarverslag van de DEC en dient begrijpelijk te zijn voor de geïnteresseerde leek.

(Maximaal 1000 leestekens beschikbaar!)

Door Lama's te immuniseren met antigenen, die een sleutelrol spelen bij acute en chronische aandoeningen, hopen wij zware keten antilichamen te ontwikkelen, die toegepast zullen worden in diagnostiek en therapie van verschillende ziektes bij mens en dier.

7. Gezien door de proefdierdeskundige:

☒ Ja ☐ Nee, omdat

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

Projectleider:

[Redacted signature]

Onderzoeker/art.9. functionaris:

[Redacted signature]

Datum:

04 januari 2008

Datum:

04 januari 2008



DEEL B: GEGEVENS PROEFDIEREN

1. In geval van herhaalde of vervolgaanvraag: hoeveel dieren heeft u voor deze studie (zie 1b) in de afgelopen twaalf maanden aangevraagd (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?
15 Lama's (Lama glama)

Hoeveel dieren heeft u daadwerkelijk gebruikt (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?
Verklaar een afwijking tussen aantal aangevraagd en aantal gebruikt. (Maximaal 285 leestekens beschikbaar!)
9 Lama's. (Door beperkt geschikte ruimte bij vakgroep LHD van diergeneeskunde, en door hergebruik van de dieren).

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/aflevering Nederl
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

(Maximaal 75 leestekens beschikbaar!)

☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Ja, tenzij

de dieren niet meer immunocompetent zijn.

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Nee, omdat

4. a. Waar worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/stam	Aantal	Locatie	Indien elders, waar? (Maximaal 45 leestekens beschikbaar!)
1. Lama glama	12	maak een keuze	
2.		maak een keuze	
3.		maak een keuze	
4.		maak een keuze	
5.		maak een keuze	
6.		maak een keuze	

Indien elders: wie verzorgt de dieren? (Maximaal 60 leestekens beschikbaar!)

Dierenverzorgers van afdeling



b. Hoe worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/ stam	Alleen/ groeps verband	Bedding	Kool verrijking	Specificeer kooiverrijking (Maximaal 25 leestekens beschikbaar!)
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.	

c. Indien van toepassing, motiveer waarom dieren solitair en/of zonder bedding en/of zonder kooiverrijking worden gehuisvest. (Maximaal 450 leestekens beschikbaar!)

Groepshuisvesting, 2 kooien met stro bedding en buitenomloop.

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

Diersoort/stam	Bestemming	Euthanasiemethode:	Anderszins:
1. Lama glama	Euthanasie	T61	
2.	maak een keuze		
3.	maak een keuze		
4.	maak een keuze		
5.	maak een keuze		
6.	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. celweek, computermodellen, etc.) beantwoord kan worden. Waar heeft u advies hierover ingewonnen? (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar!)

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.



7. Geef een motivering van de keuze van de diersoorten en stammen. (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar!)

Functionele zware keten IgG komt alleen bij kameelachtigen, zoals lama's en kamelen voor. Aangezien lama's in relatief kleiner 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.

8. Welke methodologische maatregelen (proefopzet, statistiek) worden er genomen om het aantal dieren (zowel het aantal groepen als het aantal dieren per proefgroep) te berekenen en te beperken? Motiveer uw antwoord met uitkomsten van berekeningen (bijvoorbeeld power analyse) en een gedetailleerde methodologische opzet. (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar!)

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.

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.

Naam onderzoeker [REDACTED]

Afdeling [REDACTED]

Titel van deze studie: zware keten antilichamen tegen zuivere eiwit antigenen

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 zuivere eiwit antigenen door intramusculaire injectie van het antigeen in de aanwezigheid van adjuvans [REDACTED]. 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, 2^{de} booster.
6. Dag 35, 3^{de} booster.
7. Dag 43, 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.

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 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.



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



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
2-3	5 min/0	2	Ongerief door het vasthouden en tijdens injecties. Geen merkbaar ongerief door het gebruik van [redacted] als adjuvans	gering/matig
4	5 min/0	1		gering
5-6	5 min/0	2	Ongerief door het vasthouden en tijdens injecties. Geen merkbaar ongerief door het gebruik van [redacted] als adjuvans	gering/matig
7	10 min/0	1		gering
	/			maak een keuze

- b. **Duur gehele experiment** 6-8 weken
- Inschatting ongerief gehele experiment.** gering/matig



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK



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 : 4 ml oplossing i.m.
hoe lang: eenmalig

met welke intervallen:

☐ nee, omdat:

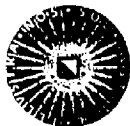
c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

☐ ja, nl.:

☒ nee, omdat: er geen merkbaar ongerief is

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 met welk ongerief: De dieren zullen hergebruikt worden voor het zelfde project 2007.III.01.013 (gering/matig)

☐ **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 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 1.

Naam onderzoeker [REDACTED]

Afdeling [REDACTED]

Titel van deze studie: zware keten antilichamen tegen complex antigenen (cellen, weefsels) Indien bekend:
DEC nr
2007.III.01.013

1. Diersoort: Lama glama
Aantal dieren: 2

2. a. 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). 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, 2^{de} booster.
6. Dag 35, 3^{de} booster.
7. Dag 43, 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.

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 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.



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
2-3	5 min/0	3	Ongerief door het vasthouden en tijdens injecties.	gering/matig
4	5 min/0	1		gering
5-6	5 min/0	3	Ongerief door het vasthouden en tijdens injecties.	gering/matig
7	10 min/0	1		gering
	/			maak een keuze

b. Duur gehele experiment 6-8 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 : 4 ml oplossing i.m.

hoe lang: eenmalig

met welke intervallen:

☐ nee, omdat:

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

☐ ja, nl.:

☒ nee, omdat: er geen merkbaar ongerief is

**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.

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



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

☒ **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**

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 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



Academic Biomedical Centre Utrecht

DEC ABC

Vergunninghouder Universiteit van Utrecht
Heidelberglaan 8
De Uithof, Utrecht

Ons kenmerk
08/02058
Telefoon
(088) 755 9247
Faxnummer
(088) 755 5022
E-mail
dec-abc@umcutrecht.nl
Internet
www.dec.uu.nl
Contactpersoon
M. J. J. J. J., ambtelijk secretaris

Datum
25 januari 2008
Bijlagen

Onderzoeksplan : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden betrokken bij kanker
DEC-nummer : 2007.III.01.013/vervolg2
Advies d.d. 23/01/2008 : Positief advies (met voorwaarde) tot 1 februari 2009
Aantal en soort : 12 lama's
Geldstroom : Intern
Status : vervolg

Behandeling:

- ☒ In DEC-vergadering d.d. 23 januari 2008
☐ na advies proefdierteskundige
☐ ambtelijke afhandeling
☐ anders:

Maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang:

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

Doel:

Door lama's te immuniseren met antigenen die een sleutelrol spelen bij acute en chronische aandoeningen wordt getracht zware keten antilichamen te ontwikkelen, die toegepast zullen worden in diagnostiek en therapie van verschillende ziektes bij mens en dier

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.

