



Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum

Het aanmeldingsformulier dient uiterlijk 12 dagen voor de eerstvolgende DEC vergadering van de juiste Kamer geëmaild 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.

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)

☒ Betawetenschappen/U-Cytech:
10856 (biologie, overige leerstoelgroepen)

☐ Diergeneeskunde:
Maak een keuze

☐ UMC (BMG/H&L/DHS):
Maak een keuze

☐ UMC (overige divisies)
Maak een keuze

1e. Faculteit (geldt voor UU aanvragen):
Divisie (geldt voor UMC aanvragen):
Externe vergunninghouders:

Anders:

**1f. Departement (UU)/
Afdeling (UMC Utrecht):**

**1g. Verantwoordelijk onderzoeker (art. 9
status):** (Direct verantwoordelijke)

1h. Adres (inclusief huispostnummer):

1i. Telefoonnr.: (030) ~~030 253 5000~~

1j. Aanvang studie (zie 1b): 01 apr. 2010

Indien anders:
Betawetenschappen

E-mail adres: ~~dec@umcutrecht.nl~~

Einde studie: 31 apr. 2011

Niet invullen door aanvrager

Behandeling op: 24.3.2010

Vergaderstuk: 3 G

DEC nr: 2010.TII.03.038

Vervolg: _____

was: 2007.TII.01.013/
U3.

ARCHIEF R.v.B. UMC	
corr. nr.	08986
datum ontv. openen	12 APR. 2010
behandeling:	Dec
afschrift:	



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 vervolgnummer: 3

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.

Deze aanvraag is bedoeld om toestemming te vragen om een aantal dieren (10) dat vaak geïmmuniseerd werden in het afgelopen jaar te mogen vervangen door nieuwe dieren. Net als voorgaande jaren hebben de immunisaties van de Lama's afgelopen jaar geleid tot het genereren van waardevolle antilichaambibliotheken.



3. Overige medewerkers betrokken bij handelingen aan proefdieren:

onderzoekers (art. 9 bevoegd)

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

(toezichthoudende dierenarts).
(hoofd diervverzorgers),

analisten functie of bevoegdheid

stagiaires, studenten (zonder bevoegdheid)

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:

Indien het een commercieel gesponsord onderzoek (4^e 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) 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 immuunrespons 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 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. 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 monoklonaal 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 gegeneerd 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:

17 februari 2010

Onderzoeker/art.9. functionaris:

[redacted]

Datum:

17 februari 2010



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.

10 dieren werden minstens 2 keer geïmmuniseerd. 1 Lama brak een poot en werd geëuthanaseerd. 1 Lama kwam te overleden kort na de acclimatisatieperiode.
(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/aflevering 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	Kool 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 soltair 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, 4 kooien met stro bedding.

(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 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.

(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, continue, ...);
- 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.

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/vervolg3

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 gezuiverde antigenen

1. Diersoort: Lama glama
Aantal dieren: 2

2a. 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, 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.

Procedura			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 (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.



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 met welk ongerief: De dieren zullen hergebruikt worden voor het zelfde project 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.



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/vervolg3

Naam onderzoeker

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.



Indien deze terugrapportage een koepelaanvraag onderwijs/onderzoek betreft, dan gaarne per onderdeel/practicum onderstaande vragen beantwoorden. Er zijn dan dus meerdere terugrapportages voor het verlengen van een koepelaanvraag noodzakelijk!

1. Titel programma/onderwijsonderdeel:

Lama zware keten antilichamen voor diagnostiek en therapie

Titel aanvraag/practicum:

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

Cursuscode (indien van toepassing):

Practicumnummer (indien van toepassing):

2. DEC nummer:
2007.III.01.013/vervolg3

3. Verantwoordelijk onderzoeker of docent (artikel 9): [redacted]

Naam departement/afdeling: [redacted]

Volledig adres (inclusief huispostnummer indien van toepassing):
[redacted]

E-mail adres:
[redacted]

4. Aanvang: 30- jan. 2009

Einde: 1 feb. 2012

5. Deze aanvraag betreft:

☒ Een ongewijzigde herhaalde aanvraag

☐ Een gewijzigde herhaalde aanvraag

Indien gewijzigd, welke wijziging betreft dit?

Leidt deze wijziging tot een wijziging in het ongerief?

☒ nee

☐ ja, toelichting:

6. Zijn methodes ter verfijning van de proeven beschikbaar gekomen?

☐ ja

☒ nee

Indien ja, welke methodes zijn dit?

Worden deze methodes nu toegepast?

☐ ja

☐ nee, toelichting:

7. Aantal benodigde dieren (soort en stam) voor de komende 12 maanden:
12

Indien gewijzigd, onderbouwing van dit aantal:

8. Hebben zich de afgelopen 12 maanden nog bijzonderheden met betrekking tot de dierexperimenten voorgedaan?

☒ nee

☐ ja, toelichting:



9. Hiermee verklaart de eindverantwoordelijke van de aanvraag dat zij/hij akkoord gaat met de inhoud van deze aanvraag.

Verantwoordelijk onderzoeker/docent:

Datum:

19 feb. 2010

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

10/07985

Telefoon

(088) 755 9247

Faxnummer

(088) 755 5022

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Internet

www.dec.uu.nl

Contactpersoon

[Redacted], ambtelijk secretaris

Datum
26 maart 2010
Bijlagen

Onderzoeksplan : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes
DEC-nummer : 2010.III.03.038 was: 2007.III.01.013/v3
Deelvergunningsnr. : 10856
Advies d.d. 24-03-10 : Positief advies tot 1 april 2011 met vraag.
Aantal en soort : 4 lama's
Geldstroom : Intern
Status : vervolg

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 24 maart 2010
☐ na advies proefderdeskundige
☐ 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 diagnostic.

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.



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Zie www.dec.uu.nl voor meer informatie over de werkwijze van de DEC.
U vindt hier o.a. het vergaderschema en de formulieren voor 2008.



Universiteit Utrecht

Pagina 1 van 2

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 ontvangt graag nog wel voor 1 mei a.s. uw reactie op het volgende punt:

De DEC zou graag van u een terugrapportage ontvangen met daarin de resultaten tot op heden. Kunt u vermelden wat de toepassing van de antistoffen is?

De DEC verzoekt de onderzoeker vragen en/of opmerkingen te beantwoorden in een brief, per mail te sturen naar de DEC en NIET naar de vergunninghouder, en zo nodig aangepaste formulieren als bijlage mee te zenden.

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



Heidelberglaan 8, Utrecht

College van Bestuur

CvB, Postbus 80125, 3508 TC Utrecht

Aan [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

ARCHIEF R.v.B. UMC	
corr.nr.	09255
datum ontv.	13 APR. 2010
behandeling:	Dec
afschrift:	

Ons kenmerk

CvB [redacted]

Faxnummer

088 755 5022

Telefoon

088 755 9247

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Blad

Blad 1 van 1

Datum

26 maart 2010

Onderwerp

Toestemming dierproef 2010.III.03.038

[redacted]

Op 24 maart 2010 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 2010.III.03.038. 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,

[redacted]
rector magnificus

dec-abc

Antwoord n

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 1 april 2010 19:18
Aan: dec-abc
Onderwerp: motivatie en terugrapportage DEC 2010.HI.03.038

ARCHIEF V.H. HME 8	
corr.nr.	11398
datum ontv.	10 MEI 2010
behandeling:	Dec
afschrift:	

Beste mevrouw [REDACTED],

Naar aanleiding van ons telefonisch gesprek van vanochtend, stuur ik u deze informatie als uitleg voor de opbouw van het aantal Lama's dat gebruikt zal worden voor immunizaties in de komende periode.

Voor de algemeenheid heb ik de DEC aanvraag onderscheid gemaakt tussen twee soorten immunisaties: 1) immunisatie met gezuiverde antigenen (Deel C1) en 2) immunisatie met complex antigenen (Deel C2). Voor elke proef worden er 2 dieren gebruikt om de mogelijk verschil in reactiviteit tussen de dieren op te vangen. Verder worden de dieren hergebruikt voor immunisatie proeven met nieuwe antigenen na een ingelaste rustperiode van 1 maand. Volgens bovengenoemde schema worden de dieren gemiddeld 3-keer geïmmuniseerd in de periode van 1 jaar.

Afhankelijk van de beschikbaarheid van de antigenen wordt er een of meer immunizatie proeven tegelijk gestart. Elke immunisatie proef wordt gespecificeerd (welke antigeen en hoeveel dieren), en van te voeren aangemeld bij de proefdierdeskundige. De proef wordt pas gestart na toestemming van de proefdierdeskundige.

Voor de verwerking van de proef (verzameling bloedcellen, RNA extractie, kloneren van antilichamen DNA...ect) is het aantal van 12 dieren optimaal voor ons. Bovendien is de ruimte die beschikbaar gesteld door [REDACTED] toerijkend voor de huisvesting van 12 dieren. Van de groep dieren die gebruikt werden vorig jaar zijn er 2 dieren die helemaal niet geïmmuniseerd werden (jonge dieren geboren afgelopen zomer), en die ik graag wil gebruiken voor de volgende immunsatie proeven. Om aan het aantal van 12 te komen, wens ik 10 nieuwe Lama's te mogen aanschaffen.

Voor wat betreft de resultaten van de immunisaties van afgelopen jaar:

Er werden 14 verschillende immunizaties uitgevoerd voor onze onderzoeksgroep en andere onderzoeksgroepen waarmee we samen werken (UMCU; LUMC en AzM). De immunizaties hebben geleid to aanmaak van goede VHH-bibliotheken waaruit antilichamen worden geïsoleerd en gekarakteriseerd worden door de verschillende groepen. Om een voorbeeld van de antigenen te noemen waar tegen Lama VHHs worden geïsoleerd: bloedstolling factoren (GP1b, FV, d-dimers, FIX, LRP8, FXII en FVIII) in samenwerking met Hematologie (UMCU, Prof. [REDACTED]); Notch peptides en cellen die ongekliefde notch eiwitten tot expressie berengen in samenwerking met Pathologie (UMCU, [REDACTED]) en hersenen materieel van Parkinson patienten in samenwerking met Humaan genetica (LUMC, [REDACTED]). De toepassing van de VHHs die geselecteerd werden uit deze VHH banken in therapie en diagnostic worden in de toekomst bewijzen.

Van de immunizatie die eerder zijn uitgevoerd (2006/2007) zijn we nu bezig met het schrijven van 2-tal publicaties over de VHHs die werden geselecteerd tegen HIV-1 eiwitten.

Ik hoop dat het gevraagde aantal dieren (10 Lama's) voldoende gemotiveerd werd, en dat deze beknopte terugrapportage over de resultaten van eerdere immunisaties naar wens van de commissie is.

Vriendelijke groeten,

[Redacted signature]

[Redacted text block containing multiple lines of information, possibly a list or detailed report, with some lines starting with 'Bijlage' and 'Bijlage 1'.



Aan [REDACTED]

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



Academic Biomedical Centre Utrecht

DEC ABC

Vergunninghouder Universiteit van Utrecht
Heidelberglaan 8
De Uithof, Utrecht

RECTIFICATIE
(Wijziging aantal dieren)

Datum
6 april 2010
Bijlagen

Ons kenmerk
10/07985
Telefoon
(088) 755 9247
Faxnummer
(088) 755 5022
E-mail
dec-abc@umcutrecht.nl
Internet
www.dec.uu.nl
Contactpersoon
[redacted], ambtelijk secretaris

Onderzoeksplan : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes
DEC-nummer : 2010.III.03.038 was: 2007.III.01.013/v3
Deelvergunningnr. : 10856
Advies d.d. 24-03-10 : Positief advies tot 1 april 2011 met vraag.
Aantal en soort : 10 lama's
Geldstroom : Intern
Status : vervolg

Behandeling:

- ☒ In DEC-vergadering d.d. 24 maart 2010
☐ 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 diagnostic.

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 ontvangt graag nog wel voor 1 mei a.s. uw reactie op het volgende punt:

De DEC zou graag van u een terugrapportage ontvangen met daarin de resultaten tot op heden. Kunt u vermelden wat de toepassing van de antistoffen is?

De DEC verzoekt de onderzoeker vragen en/of opmerkingen te beantwoorden in een brief, per mail te sturen naar de DEC en NIET naar de vergunninghouder, en zo nodig aangepaste formulieren als bijlage mee te zenden.

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

Met vriendelijk opzet,

ambtelijk secretaris DEC-ABC



Indien deze terugrapportage een koepelaanvraag onderwijs/onderzoek betreft, dan gaarne per onderdeel/practicum onderstaande vragen beantwoorden. Er zijn dan dus meerdere terugrapportages voor het verlengen van een koepelaanvraag noodzakelijk!

1. Titel programma/onderwijsonderdeel:

Lama zware keten antilichamen voor diagnostiek en therapie

Titel aanvraag/practicum:

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

Cursuscode (indien van toepassing):

Practicumnummer (indien van toepassing):

2. DEC nummer:
2010.III.03.038

3. Verantwoordelijk onderzoeker of docent (artikel 9): [redacted]

Naam departement/afdeling: [redacted]

Volledig adres (inclusief huispostnummer indien van toepassing): [redacted]

E-mail adres: [redacted]

4. Aanvang: 30- jan. 2009

Einde: 1 feb. 2012

5. Deze aanvraag betreft:

- ☒ Een ongewijzigde herhaalde aanvraag
☐ Een gewijzigde herhaalde aanvraag

Indien gewijzigd, welke wijziging betreft dit?

Leidt deze wijziging tot een wijziging in het ongerief?

- ☒ nee
☐ ja, toelichting:

6. Zijn methodes ter verfijning van de proeven beschikbaar gekomen?

- ☐ ja
☒ nee

Indien ja, welke methodes zijn dit?

Worden deze methodes nu toegepast?

- ☐ ja
☐ nee, toelichting:

7. Aantal benodigde dieren (soort en stam) voor de komende 12 maanden:
12

Indien gewijzigd, onderbouwing van dit aantal:

8. Hebben zich de afgelopen 12 maanden nog bijzonderheden met betrekking tot de dierexperimenten voorgedaan?

- ☒ nee
☐ ja, toelichting:



DEC formulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
Terugrapportage ter continuering aanvragen met 3 jaar positief advies 2009



9. Hiermee verklaart de eindverantwoordelijke van de aanvraag dat zij/hij akkoord gaat met de inhoud van deze aanvraag.

Verantwoordelijk onderzoeker/docent:



Datum:
21 feb. 2011

Terugrapportage ter continuering van aanvraag voor 3 jaar met postive advies

Immunisaties in Lama's DEC#2010.III.03.038

1- Titel programma:

Lama zware keten antilichamen voor diagnostiek en therapie

Titel studie:

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

2- DEC nummer: 2010.III.03.038

3- Verantwoordelijk onderzoeker: [REDACTED]

Department/afdeling: Betawetenschappen/Biologie

[REDACTED]

Tel: [REDACTED]

Email: [REDACTED]

- 4- Aanvang programma/studie: 30 jan. 2009 Einde: 1 feb. 2012
- 5- Aanvraag wordt gecontinueerd volgens positive advies van DEC. Dieren die drie keer of meer zijn geïmmuniseerd worden vervangen door nieuwe dieren.
- 6- Voor de volgende periode worden 2 dieren vervangen. Deze dieren zijn veel ouder dan de rest van de groep en gaven meestal slechte kwaliteit RNA die niet geschikt bleken voor het maken van VHH bibliotheken. Samen met de 10 Lama's nog aanwezig en waarvan de meeste 1 maal geïmmuniseerd zijn, zullen er weer 12 dieren gebruikt worden voor de volgende immunisatie periode.
- 7- Ongerief: De immunisaties in Lama's zoals ze nu uitgevoerd worden (zuivere antigenen gemixt met adjuvants [REDACTED], en complex antigenen zonder adjuvants) hebben niet tot enige mate van ongerief geleidt boven de stress door vasthouden en prikken. Het ongerief van de immunisatieproef wordt daarom als gering/matig beschouwd
- 8- Uitgevoerde immunisaties: In 2010 werden er 10 verschillende immunizaties uitgevoerd in Lama koppels. Hiervoor werden er 8 gezuiverde antigenen en 2 complex antigenen gebruikt. De antigenen werden aangevoerd door vakgroep Cellulaire Architectuur en

Dynamica en andere onderzoeksgroepen waarmee we samenwerken (UMCU, Sanger Institute en UCL, England). De immunizaties hebben altijd geleid tot een goed immuunrespons. Jammerlijk waren de RNA geïsoleerd uit 2-tal dieren van zodanig slechte kwaliteit dat het maken van immuunbibliotheken tot 2-maal toe mislukte. Er werden daarom maar 8 VHH-bibliotheken gemaakt. De VHH-bibliotheken worden nu gebruikt om VHHs te selecteren en te karakteriseren. Als immunogenen werden, in samenwerking met Sanger institute (), gezuiverde Clostridium toxines. En in samenwerking met UCL () werden DNA en eiwit antigenen die betrokken zijn bij HIV infecties gebruikt voor immunisaties. In samenwerking met Pathologie, UMCU, werden hypoxia cellen gebruikt als immunogeen en vanuit CA&D werden Her2-expresserende cellen gebruikt voor immunisatie. Selectie en karakterisatie van VHHs tegen de verschillende targets is aan de gang en de toepassing van de geselecteerde VHHs voor therapie en diagnostic wordt bestudeerd.

- 9- Hiermee verklaart de onderzoeker dat hij akkoord is met de inhoud van deze aanvraag.

21 apr. 2011

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



Academic Biomedical Centre Utrecht

DEC ABC

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

Ons kenmerk

[Redacted] 11/06482

Telefoon

(088) 755 9247

Faxnummer

(088) 755 5022

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Internet

www.dec.uu.nl

Contactpersoon

[Redacted] ambtelijk secretaris

Datum

25 maart 2011

Bijlagen

Onderzoeksplan : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en andere ziektes
DEC-nummer : 2010.III.03.038 was: 2007.III.01.013/v3
Deelvergunningnr. : 10856
Advies d.d. 28-03-11 : Continuering positief advies tot 1 april 2012 met voorwaarde
Aantal en soort : 12 lama's voor de komende 12 maanden
Geldstroom : Intern
Status : vervolg

Behandeling:

- ☒ In DEC-vergadering d.d. 29 april 2010
☐ na advies proefderdeskundige
☐ ambtelijke afhandeling
☐ anders:

De DEC dankt u voor uw terugrapportages en continueert haar positief advies voor het gebruik van 12 lama's (waarvan 10 reeds in uw bezit) voor de komende 12 maanden. Volgend jaar ontvangt de DEC wederom graag een terugrapportage.

Met vriendelijke groet,

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

ambtelijk secretaris DEC-ABC