

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

DECNR: 2011-018

Versie 2006

Herziene versie

Ontvangen: 15-06-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag 2
16-06-2011	Nieuw / Herz. versie / Pilot

VROM/GGONR ³
N/A

LNV/CBDNR ⁴
N/A

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

Deelproject	2	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	1, 2, 3			
-------------	---	------------	---------	---------	--	--	--

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

Budgetnummer	3098 2250B
--------------	------------

Titel van het onderzoek: Regression of cardiac dilatation by UM206 after infarction

startdatum 1-9-2011

einddatum 9 31-4-2013

Duur van de proef¹⁰: 59 dagen

Naam

Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM)

E-mailadres

Bevoegdheid⁵

Cap. groep /afdeling

1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)

Art. 9

2. Vervanger VO (VVO)

Art 9

3. Verantwoorde-lijk medewerker (VM) GGO⁷

4. overige uitvoerenden

Art. 12

5.

Diergroep	1	2					
ctrl/exp/sham	Ctrl	Exp					
Diersoort	01	01					
Stam	swiss	swiss					
Construct / mutatie ?	n/a	n/a					
Herkomst (leverancier) *	01	01					
Aantal	20	23					
Geslacht	♂	♂					
Dieren immuuncompetent ?	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸	ja/nec ⁸
Leeftijd/gewicht	10-12 w	10-12 w					
Doel van de proef *	31	31					
Belang van de proef *	01	01					
Toxicologisch onderzoek *	01	01					
Bijzondere technieken *	01	01					
Anesthesie *	04	04					
Pijnbestrijding *	04	04					
Mate ongerief *	05	05					
Toestand dier einde exp*	01	01					

* VHI-coderingen zie bijlage

1 Verantwoording

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

Titel: Regression of cardiac dilatation by UM206 after infarction

1. Doel van de proef

Myocardial infarction (MI) and congestive heart failure (CHF) that is developed following an infarction event are leading causes of death in the Western societies. The ischaemia following an infarct of the heart ventricle causes the loss of cardiomyocytes and the development of scar tissue in the area. Remodeling of tissue that lies away from the actual infarct area can lead to the dilatation of the ventricle and can subsequently lead to heart failure. Heart failure is characterized by the decreased pumping of the heart, which can have detrimental effects on its ability to function properly, hence heart failure can lead to death. Up until now, the pharmacotherapy available (ACE inhibitors, Ang-II inhibitors, β -blockers) is limited in preventing further damage of the myocardium, once dilatation has begun and cannot cause regression of the adverse remodeling of the heart.

Our team has studied extensively the involvement of the Wnt/Fzd pathway in the remodeling of the heart, after an MI. Previous studies in our lab (DEC no.: 2009-005) showed that UM206 (a peptide that interferes with the binding of Wnt to Fzd-1 and Fzd-2 receptors) administration following an MI can have a protective effect. All animals treated with UM206 survived after its administration for 5 weeks, while 30% of the saline-treated animals died until the end of the experiment. It is clinically important, to demonstrate that if treatment of UM206 is commenced at a time point after the induction of an MI (and as a consequence, after the remodeling process has started), the peptide can also have a beneficial effect to the myocardium. The hypothesis is that UM206 can not only prevent further damage (which has been demonstrated with previous experiments), but also cause regression of the structural changes occurring in the myocardium and return the heart in its normal functional state.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

The research in this proposal aims at preventing heart failure, which is a major societal problem. It will improve our knowledge on the effect that UM206 can have on the remodeling process of the myocardium, following an infarct event. Should UM206 prove to cause regression of the left ventricular dilatation after an MI, this could potentially provide a valuable tool in the hands of clinicians in the treatment of congestive heart failure.

3. Alternatieven

Infarct healing following an MI requires a complex interplay between different structures (e.g. blood vessels) or cell types (e.g. myofibroblasts, macrophages, other inflammatory cells) that cannot be mimicked in vitro, using cell culture experiments.

On the other hand, it is not possible to conduct an experiment in humans, as the drug in question (UM206) has not been approved for administration in humans.

4. Ethische afweging

The researchers feel that the importance of research for better treatments of heart failure after MI justifies the discomfort of the animals used in this study.

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Myocardial infarction (MI) is one of the leading causes of mortality and morbidity in the Western societies. Due to the occlusion of a coronary artery, blood flow to the myocardium is prevented and this can lead to death of cardiomyocytes (1). The damage on the cardiomyocytes depends on the point of the occlusion, on its severity and the time taken for the artery to be “unblocked” (by itself, by the use of thrombolytics or by Percutaneous Coronary Intervention) (2,3). When cardiomyocytes die, scar tissue forms (by myofibroblasts) (4), in order for the myocardium to continue functioning. Formation of scar tissue away from the actual point of the infarct can lead to remodeling of the heart tissue, which is an ongoing and dynamic process. This can lead to dilatation and stiffness of the ventricle and consequently to loss of function of the left ventricle (congestive heart failure) (5,6). Up until now, the pharmacotherapy available (ACE inhibitors, Ang-II inhibitors, β -blockers) can only slow down the heart remodeling progression but cannot cause regression of the remodeling of the heart, i.e. return the heart’s functional ability back to normal levels (7).

It has been well established that the Wnt/Fzd pathway plays an important role during the cardiovascular system development, as well as following an infarct (8,9). Our team has been active in the involvement of the Wnt/Fzd pathway in the remodeling of the heart for a long time (11). Previous studies in our lab (DEC no.: 2009-005) demonstrated that the Wnt/Fzd pathway activation has a beneficial effect on the wound healing process following an MI. The administration of UM206 (a peptide that acts as an antagonist in the Fzd-1 and Fzd-2 receptors) after an MI, increases myofibroblasts presence, induces angiogenesis in the infarct area, prevents the expansion of the infarct to non-infarcted areas of the myocardium and most importantly prevents heart failure-associated mortality (100% survival) (10).

It is clinically important, to demonstrate that if treatment of UM206 is commenced at a time point after the induction of an MI (and as a consequence, after the remodeling process has started), the peptide can also have a beneficial effect to the myocardium. So, the aim of this study is to expand our knowledge on the role of the Wnt/Fzd pathway in the remodeling process and to prove whether UM206 can not only slow down the heart remodeling progression (which can be achieved already with the pharmacotherapy available) but also cause regression of the structural changes occurring in the myocardium and prevent heart failure development.

6. Wetenschappelijke beoordeling

This application is part of the BSIK project 03033 “Molecular imaging of ischaemic heart disease”. In this context, the scientific quality of this project has been approved. (Associate Professor in the , University of Maastricht.) has approved the scientific quality of this application.

Proefdier

7. Proefdier keuze

7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

The use of laboratory animals (Swiss Webster mice specifically) is mandatory, since an in vivo experiment is necessary, in order to prove the hypothesis. The choice of the specific breed of mice can be justified by a previous study from our group that was published in 2009 (15). Swiss mice compared to other breeds (C57Bl6, FVB, 129S6) are the best models in order to study heart-failure after an MI and they are also the ones that show the highest survival. Hence, no other breed or species can be used instead of them.

Male Swiss mice will be used (aged 10-12 weeks). These animals are bred in Charles River Laboratories (13) and housed in the University of Maastricht Animal Facility.

After the completion of the experiment, the animals are sacrificed by bleeding under Urethane anaesthesia. Their hearts will be removed, in order to conduct immunohistochemical and biochemical (western blotting, qPCR) measurements.

7b. Sexe

Only male Swiss mice will be used for the experiment. The reason for this is that there is a significant difference in the myocardial healing after an MI, between male and female mice. The incidence of cardiac rupture in males is a lot higher and when congestive heart failure is established, the cardiac function of males is poorer compared to females. Hence, the mixing of populations of both sexes is not reasonable. (14).

7.c. Aantallen

Readout parameters are: infarct size, myofibroblast numbers, wall thickness, end diastolic volume, ejection fraction. **The variation and group difference in the myofibroblast number is used to calculate the group size.**

Formula of L. Sachs:

$\alpha=0.05$; Discrimination $\pi=80\%$. Hence, $F_{0,80} = 15,7$
 $N=15.7 * (\sigma/\delta)^2$

Variation $\sigma=50\%$; Difference $\delta=50\%$, so $n=15.7 * (0.5/0.5)^2 = 15.7$

Drop out of animals:	UM206-treated	control
Perioperative (<24 hrs):	10%	10%
Heart failure:	10%	20%
Total:	20%	30%

This is the average dropout observed in our lab over many years and consists mainly of perioperative mortality and mortality due to heart failure. The acute mortality (<24 hours post-MI) the result of acute heart failure, arrhythmias and animals that can not be weaned from the ventilator. By having the surgery performed by skilled technicians, we have minimalized the perioperative mortality, and UM206 will not affect the perioperative mortality.

Mortality due to heart failure is estimated to be 20% over a 5 week period in untreated Swiss mice, based on several previous experiments in our lab. UM206 treatment from week 3-5 will reduce this mortality to 10%

UM206 treatment group size: $(\alpha - 0.2 * \alpha) = 15.7$ Control group size: $(\alpha - 0.3 * \alpha) = 15.7$

Hence, $\alpha = 19.6$

Hence, $\alpha = 22.5$

$n = 20$

$n = 23$

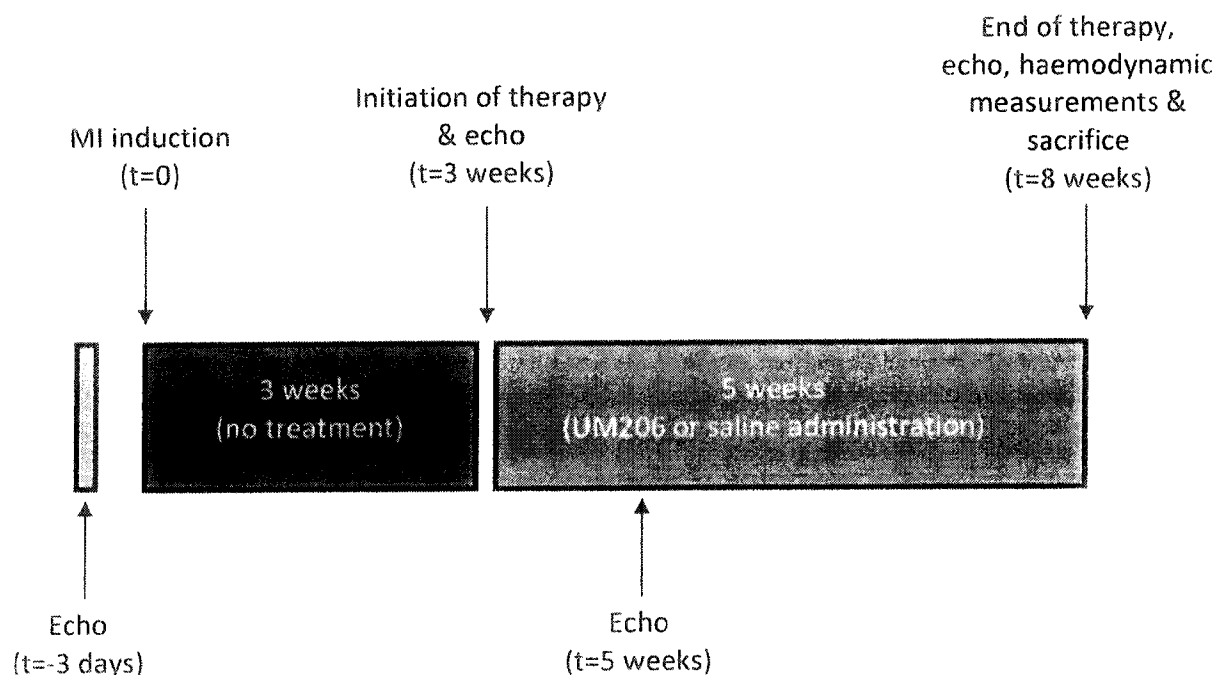
A total of 43 animals will be required for the experiment

8. Experiment

Three days before the initiation of the experiment, an echocardiography will be performed (SOP in order to get a baseline reading. On day "zero" ($t=0$) of the experiment, a myocardial infarction will be induced to the animals, by occlusion of the coronary arteries (SOP

For the next 3 weeks, no treatment will be performed. On the beginning of week 4 of the experiment, another echocardiography will be performed, in order to get a second baseline reading after the MI and a mini-pump will be implanted (SOP in order to administer either saline (control group) or UM206.

After 2 weeks (beginning of week 6 of the experiment), an echocardiography will be performed. Lastly, in the completion of the 8th week of the experiment, an echocardiography will be performed and haemodynamic measurements will be taken (SOP I), and the sacrificing of the animal will follow.



9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

Anesthesia will be introduced by 4% isoflurane and maintained by 1.5-2% isoflurane

9b. Pijnbestrijding

At 30 min before the operation, 0.1 mg/kg temgesic will be administered by s.c. injection. By the end of the day of operation and at the end of the two following days, temgesic (0.03 mg/kg) and carprofen (5 mg/kg) will be administered.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

The sacrificing of an animal without any means of anaesthesia or analgesia is ethically unacceptable. When specific criteria are met, an animal should be sacrificed, in order to prevent it from feeling excessive discomfort or unnecessary pain. The criteria are the following:

- General cachexia, severe lack of activity when handled
- Severe lack of exploration of the surrounding area
- Breathing problems (the animal's respiratory function will be monitored in order for a diagnosis of a probable Pulmonary Oedema to be made) or cyanosis
- Extreme loss of weight (>20% of original weight before the initiation of the experiment)

The euthanizing of the animal in these cases will be done by cervical dislocation.

**10a. Ongerief**

intervention	duration	frequency	discomfort
echocardiography	10 min	4x	02
MI induction	30 min	1x	05
MI development	8 weeks	1x	03
Minipump implant	5 min	1x	02
Final hemodynamics	45 min	1x	02

Total discomfort for the animal: **05**.

In case the animals develop heart failure during the course of the experiment, the animal will be sacrificed when the discomfort reaches 06 according to the criteria listed under 9c.

10b. Welzijnsevaluatie

The primary investigator will be responsible for the well-being of the animals throughout the experiment. He will be in close liaison with the Animal Facility Veterinary Doctors, in order to spot any unusual deterioration to the animal's health and act immediately as required. The distress caused to the animals will not be greater compared to the one caused during the experiments of our group in the past.

11. Verzorging en huisvesting

Animals will be socially housed in the Animal Facility of the University of Maastricht. No special conditions are needed for these laboratory animals. In a case of an emergency an "Article 14 accredited" person (or his representative) will be called. All experiments will be executed in the :

12. Deskundigheid

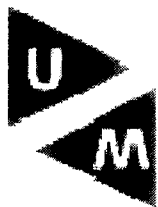
All experiments will be under the responsibility of the primary investigator (or his representative) and will be conducted in the . All persons that will be involved in the experiments and the handling of the animals are "Article 9 certified" (technicians assisting in the operations are all "Article 12" certified).

13. Standard Operation Procedures (SOP)

- Echocardiografie bij de muis (SOP)
- Terminale hemodynamische karakterisatie van de muis (SOP
- Implantatie van Alzet osmotische minipompjes bij de muis (SOP
- Myocardinfarct bij de muis (SOP

Relevante literatuur

1. Cleutjens et al. (1999). The infarcted myocardium: Simply dead tissue, or a lively target for therapeutic interventions. *Cardiovascular Research* 44, 232–241.
2. Akasaka (2011). What Can We Expect in PCI in Patients With Chronic Coronary Artery Disease *Circulation Journal* Vol.75, January .
3. Campbell et al. (2010). Recombinant Peptides in Thrombolysis. *SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS/VOLUME 36, NUMBER 5*.
4. Virag and Murray (2003). Myofibroblast and Endothelial Cell Proliferation during Murine Myocardial Infarct Repair. *American Journal of Pathology*, Vol. 163, No. 6, December.
5. McMurray and Pfeffer (2005). Heart failure. *Lancet*; 365: 1877–89.
6. Buja et al. (2008). Cardiomyocyte death and renewal in the normal and diseased heart. *Cardiovascular Pathology* 17, 349–374.
7. Drexler et al. (2008). Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling. *Cardiovascular Research* (2009) 81, 519–527.
8. Blankesteyn et al. (2008). The Wnt/frizzled/GSK-3 β pathway: a novel therapeutic target for cardiac hypertrophy. *Trends in Pharmacological Sciences* Vol.29 No.4.
9. Blankesteyn et al. (2008). The Wnt/frizzled pathway in cardiovascular development and disease: Friend or foe? *European Journal of Pharmacology* 585 (2008) 338-345.
10. Blankesteyn et al. (2010). Blocking of Frizzled with a fragment of Wnt5a reduces infarct expansion and prevents the development of heart failure after myocardial infarction (submitted for publication).
11. Blankesteyn et al. (2002). The wnt-frizzled cascade in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research* 55, 16–24.
12. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (updated 09/09, accessed 04/01/11).
13. <http://www.criver.com/EN-US/PRODSERV/BYTYPE/RESMODEOVER/RESMOD/Pages/SwissWebster%28CFW%29Mouse.aspx> (accessed 04/01/11).
14. Yang et al. (2004). Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Life Sciences* 75, 2181–2192.
15. Blankesteyn et al. (2009). Mouse strain determines the outcome of wound healing after myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 84, 273–282.



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine
and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

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

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 02-02-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Regression of cardiac dilatation by UM206 after infarction*", is op de DEC vergadering van 28 januari 2011 aan de orde geweest.

Conclusie van de DEC-UM:

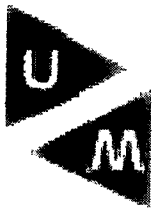
De DEC heeft het project niet in behandeling genomen, omdat de aanvraag niet volledig is aangeleverd.

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

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-018, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

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

Uw referentie:

Onze referentie:

Maastricht, 04-03-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Regression of cardiac dilatation by UM206 after infarctio*", is op de extra DEC vergadering van 2 maart 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De startdatum op het voorblad is niet juist. De DEC verzoekt dit aan te passen.
- Bij punt 6 verzoekt de DEC aan te geven door wie of welke commissie is dit DEC protocol wetenschappelijk beoordeeld en akkoord bevonden.
- De DEC mist de uitleesparameter bij punt 7c en de reden voor de uitval van 30%. De DEC verzoekt dit aan te passen.
- Bij punt 8 vraagt de DEC zich af of bij de MI inductie <-> therapie en echo, de tijd van 3 weken niet verkort kan worden.
- De DEC verzoekt de aard, de duur en de frequentie van de behandelingen per experimentele diergroep, duidelijk aan te geven in een tabel en het maximaal te verwachten ongerief aan te geven. (De ontwikkeling van een myocard infarct is extra ongerief voor de dieren en dient ook vermeldt te worden bij het ongerief).
- Bij de humane eindpunten verzoekt de DEC het maximale gewichtsverlies aan te passen.
- De DEC verzoekt punt 9a en 9b te beschrijven (analgesie tot 3 dagen postoperatief). Als het kan een combinatie van een opiaat (lage dosering) met NSAID.
- De DEC merkt op dat er nog een andere versie in omloop is. De aangeboden versie is buitengewoon onvolledig en adequaat aangeleverd.

Conclusie:

Het project wordt aangenomen

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

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-018, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM

Aan de Dierexperimenten commissie
Universiteit Maastricht

Betreft: DEC2011-018

Maastricht, 22-3-2011

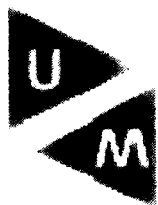
Geachte leden van de DEC,

Naar aanleiding van uw brief d.d. 04-03-2011 met daarin een aantal opmerkingen over mijn projectaanvraag heb ik deze als volgt aangepast:

- *De startdatum op het voorblad is niet juist. De DEC verzoekt dit aan te passen.*
De startdatum is veranderd in 1 april 2011.
- *Bij punt 6 verzoekt de DEC aan te geven door wie of welke commissie is dit DEC protocol wetenschappelijk beoordeeld en akkoord bevonden.*
Dit DEC-protocol is niet specifiek besproken in een commissie. Daarom hebben we gevraagd het te beoordelen, zijn oordeel was positief.
- *De DEC mist de uitleesparameter bij punt 7c en de reden voor de uitval van 30%. De DEC verzoekt dit aan te passen.*
De uitleesparameters zijn: infarct grootte, myofibroblast aantallen, wanddikte, eind diastolisch volume en ejectie fractie. Een motivatie voor de uitval van 30% is toegevoegd (zie 7c).
- *Bij punt 8 vraagt de DEC zich af of bij de MI inductie <-> therapie en echo, de tijd van 3 weken niet verkort kan worden.*
Dit is niet mogelijk, om de regressie van dilatatie te kunnen beoordelen zal er eerst een duidelijke dilatatie moeten zijn opgetreden. Dit is pas na drie weken het geval.
- *De DEC verzoekt de aard, de duur en de frequentie van de behandelingen per experimentele diergroep, duidelijk aan te geven in een tabel en het maximaal te verwachten ongerief aan te geven. (De ontwikkeling van een myocard infarct is extra ongerief voor de dieren en dient ook vermeldt te worden bij het ongerief)*
Onder punt 10 is een tabel opgenomen met daarin de behandelingen en het te verwachten maximale ongerief. Hier is specifiek het ongerief opgenomen voor ontwikkeling van een myocardinfalet.
- *Bij de humane eindpunten verzoekt de DEC het maximale gewichtsverlies aan te passen.*
Het maximale acceptabele gewichtsverlies is bijgesteld naar 20% (zie 9c)
- *De DEC verzoekt punt 9a en 9b te beschrijven (analgesie tot 3 dagen postoperatief). Als het kan een combinatie van een opiaat (lage dosering) met NSAID.*
Anesthesie en analgesie zijn onder 9a en b uitgewerkt. Analgesie is aangepast aan de richtlijnen van het CPV.
- *De DEC merkt op dat er nog een andere versie in omloop is. De aangeboden versie is buitengewoon onvolledig en adequaat aangeleverd.*
Deze opmerking van de DEC is terecht, er blijkt abusievelijk een vroege versie van het protocol te zijn ingediend. Hiervoor willen we onze excuses aanbieden.

We hopen dat onze aanvraag in zijn huidige vorm voldoet aan de toetsingscriteria.

Hoogachtend,



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

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

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 03-05-2011

Geachte Onderzoeker,

De herziene versie van uw projectaanvraag: "*Regression of cardiac dilatation by UM206 after infarction*", is op de DEC vergadering van 29 april 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- Bij punt 7c is het voor de DEC nog steeds niet duidelijk welke van de genoemde uitleesparameters van toepassing is op de sigma en delta.
- De startdatum op het voorblad is niet juist. De DEC verzoekt dit aan te passen.

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

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-018, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM

Aan de Dierexperimenten commissie
Universiteit Maastricht

Betreft: DEC2011-018

Maastricht, 15-6-2011

Geachte leden van de DEC,

Naar aanleiding van uw brief d.d. 03-05-2011 met daarin een aantal opmerkingen over mijn projectaanvraag heb ik deze als volgt aangepast:

- *Bij punt 7c is het voor de DEC nog steeds niet duidelijk welke van de genoemde uitleesparameters van toepassing is op de sigma en delta.*
Het betreft hier het aantal myofibroblasten in het infarct. Dit is aangegeven onder punt 7c.
- *De startdatum op het voorblad is niet juist. De DEC verzoekt dit aan te passen.*
De startdatum is gewijzigd in 1-9-2011

We hopen dat onze aanvraag in zijn huidige vorm voldoet aan de toetsingscriteria.

Hoogachtend,

Aan:

*Ons kenmerk**Dierproefnummer**Maastricht*
23-06-2011*Project: Regression of cardiac dilatation by UM206 after infarction.*DEC-UM
Voorzitter DEC-UM**Verantwoordelijk onderzoeker (VO):**

p/a secretariaat DEC-UM

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

Secretariaat DEC-UM

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

Bezoekadres

Projectnummer: 2011-018
Diersoort: muis
Aantal dieren: 43
Ginddatum: 16-06-2015

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

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

Voorzitter DEC-UM

Vice-Voorzitter DEC-UM