

Glial Fibrillary Acidic Protein (EP672Y) Rabbit Monoclonal Antibody

K použití v diagnostice in vitro (IVD)

Identifikace produktu

Ventana REF	Roche #	Popis
760-4345	05269784001	Dávkovač na 50 testů

Definice symbolů

KEY-CODE	kód
A	ascites
E	sérum
S	supernatant

Určené použití

Primární protilátka Glial Fibrillary Acidic Protein (EP672Y) Rabbit Monoclonal Primary Antibody je určena pro laboratorní použití při detekci gliového fibrilárního kyselého proteinu v tkáni fixované formalínem a zalité v parafínu, která je barvena nástroji VENTANA BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ). Tento výrobek by měl interpretovat kvalifikovaný patolog, a to ve spojení s histologickým vyšetřením, relevantními klinickými informacemi a vhodnými kontrolami. Tato protilátka je určena pro diagnostiku *in vitro* (IVD).

Souhrn a vysvětlení

Protilátka anti-GFAP detekuje astrocyty, Schwannovy buňky, satelitní buňky, eneterické gliové buňky a některé skupiny endymálních buněk. Tento marker se hlavně používá k odlišení novotvarů astrocytického původu od jiných novotvarů centrální nervové soustavy.¹⁻³

Principy a postupy

Glial Fibrillary Acidic Protein (EP672Y) Rabbit Monoclonal Antibody (tato protilátka) se používá jako primární protilátka při imunohistochemickém barvení tkáňových řezů fixovaných formalínem a zalitých v parafínu. Imunohistochemické barvení obecně umožňuje vizualizaci antigenů prostřednictvím sekvenci aplikace specifické protilátky (primární protilátka) proti antigenu, sekundární protilátky (spojovací protilátka) proti primární protilátce, komplexu enzymů a chromogenního substrátu, která je proložena promývacími kroky. Enzymatická aktivace chromogenu vede k viditelnému reakčnímu produktu v místě antigenu. Vzorek pak může být doplňkově obarven a zakryt krycím sklíčkem. Výsledky se interpretují pomocí světelné mikroskopie a pomáhají v diferenciální diagnostice patofyziologických procesů, které mohou a nemusí souviset s konkrétním antigenem.

Tuto protilátku lze volitelně ředit, aby byla kompatibilní s detekčními soupravami VENTANA a nástroji BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ). Doporučené barvicí protokoly naleznete v části Tabulky v Návodu k použití. Každý krok barvicího

protokolu zahrnuje inkubaci se stanovením její přesné doby a specifické teploty. Na konci každého inkubačního kroku jsou řezy v nástroji BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ) opláchnuty za účelem ukončení probíhající reakce a odstranění nenavázaného materiálu, který by mohl bránit požadované reakci v následujících krocích. Aby odpařování vodných činidel ze vzorků na podložních sklíčkách bylo co nejmenší, aplikuje barvicí automat na sklíčka krycí roztok. Další informace o provozu přístroje naleznete v příslušném Návodu k obsluze nástroje BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ).

Materiály a metody

Dodávaná činidla

Jeden dávkovač této protilátky obsahuje dostatečné množství předem naředěného činidla na 50 testů.

Složení výrobku	
Předředěný přípravek: naředěn v	Tlumivém roztoku Tris, pH 7,3 – 7,7, s 1% BSA a < 0,1% azidem sodným
Hostitel	králíčí
Izotyp	IgG
Zdroj	supernatant

Štítek výrobku obsahuje následující informace o šarži:

- Koncentraci imunoglobulinu v protilátce
- Podrobnosti o zdroji

Rekonstituce, smísení, ředění nebo titrace

Tato protilátka je optimalizována k použití v nástrojích BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ) v kombinaci s detekčními soupravami VENTANA a příslušenstvím. Není vyžadována rekonstituce, smísení, ředění nebo titrace. Další ředění může způsobit ztrátu barvení antigenu. Uživatel musí všechny takové změny ověřit. Rozdíly ve zpracování tkáně a technických postupech v laboratoři mohou způsobit výraznou variabilitu výsledků a vyžadují pravidelné používání kontrolních vzorků. (Viz část Postupy kontroly kvality).

Potřebné nedodávané materiály a činidla

Nejsou poskytována barvicí činidla, jako jsou například detekční soupravy VENTANA a doplňkové komponenty, včetně sklíček pro negativní a pozitivní kontrolu tkáně. Ne všechny produkty uvedené v příbalové dokumentaci mohou být k dispozici ve všech geografických oblastech. Obratě se na svého místního zástupce podpory.

Skladování a zacházení

Po přijetí a v případě, že produkt nepoužíváte, uchovávejte ho při teplotě 2–8 °C. Nezmrazujte.

Aby byl zajištěn správný výkon činidla a stabilita protilátky, vyměňte po každém použití víčko dávkovače a dávkovač okamžitě umístěte ve vertikální poloze do chladničky. Každý dávkovač s protilátkou má stanovenou dobu expirace. Je-li činidlo řádně skladováno, je stabilní do data uvedeného na štítku. Nepoužívejte činidlo po datu expirace.

Tento produkt nejeví žádné známky indikující nestabilitu, proto by se současně s testováním neznámých vzorků měly provádět testy s pozitivními i negativními kontrolními vzorky. V případě podezřelých známek nestability činidla se obraťte na technickou podporu společnosti Cell Marque.

Sběr vzorků a příprava pro analýzu

Běžně zpracované tkáně fixované neutrálně pufovaným formalínem a zalité v parafínu jsou vhodné k použití s detekční soupravou VENTANA a příslušenstvím a nástroji BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ). Doporučené vhodné fixativum je 10% neutrální pufovaný formalín. V důsledku delší fixace nebo speciálních procesů, jako např. dekalifikace preparátů kostní dřevě, mohou být získány variabilní výsledky.

Každý řez je třeba nařezat na správnou tloušťku (asi 3 µm) a umístit na pozitivně nabitě podložní sklíčko. Sklíčka obsahující řezy tkáně je třeba sušit po dobu nejméně 2 hodin (avšak ne déle než 24 hodin) při teplotě 53 až 65 °C.

Upozornění a bezpečnostní předpisy

- Při zacházení s činidly buďte opatrní. Používejte jednorázové rukavice a laboratorní pláště při manipulaci s podezřelými karcinogenními nebo jedovatými materiály (například: xylem).
- Vyvarujte se kontaktu činidel s očima nebo sliznicemi. Jestliže se činidla dostanou do kontaktu s citlivými oblastmi, omyjte je vydatným množstvím vody.
- Se vzorky pacientů a všemi materiály, které s nimi přišly do styku, je třeba zacházet jako s biologicky nebezpečnými materiály a zneškodňovat je podle správných opatření. Nikdy nepipetujte ústy.
- Vyvarujte se mikrobiologické kontaminaci činidel, protože by to mohlo způsobit nesprávné výsledky.
- Doby a teploty inkubace jiné než uvedené mohou vést k chybným výsledkům.
- Činidla musí být případně zředěna a další ředění může vést ke ztrátě barvení antigenu. Jakékoli změny tohoto druhu musí uživatel ověřit.
- Při použití v souladu s pokyny není tento přípravek klasifikován jako nebezpečná látka. Konzervační látkou v činidle je azid sodný s koncentrací nižší než 0,1 %, který při uvedené koncentraci nenaplní kritéria OSHA (USA) pro nebezpečnou látku. Viz bezpečnostní list.
- Uživatel musí ověřit jakékoli skladovací podmínky, které jsou jiné, než je uvedeno v příbalovém letáku.
- Ředící roztok může obsahovat bovinní sérový albumin a supernatant může obsahovat bovinní sérum. Přípravky obsahující fetální bovinní sérum a přípravky obsahující bovinní sérový albumin jsou kupovány od komerčních dodavatelů. Certifikáty původu pro zvířecí zdroje použité v těchto přípravných jsou uloženy ve společnosti Cell Marque. Tyto certifikáty dokládají, že zdroj bovinních přípravků je ze země se zanedbatelným rizikem BSE a uvádějí zdroje bovinních přípravků z USA a Kanady.
- Stejně jako v případě jiných produktů odvozených z biologických zdrojů je třeba používat správné postupy zacházení.

Návod k použití

Jednotlivé kroky postupu

Tato protilátka byla vyvinuta pro použití v nástrojích BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ) v kombinaci s detekčními soupravami VENTANA a příslušenstvím.

Doporučené barvicí protokoly:

Doporučený barvicí protokol pro tuto protilátku s detekční soupravou ultraView Universal DAB v kombinaci s nástroji BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ).

Doporučený protokol barvení pomocí ultraView™	
Typ zákroku	Metoda
Deparafinizace	Vybráno
Kondicionování buněk (odmaskování antigenu)	Kondicionování buněk 1, mírné
Enzym (proteáza)	Není požadováno
Protilátka (primární)	Přístroj BenchMark ULTRA: 16 minut, 36 °C Přístroj BenchMark XT: 16 minut, 37 °C Přístroj BenchMark GX: 16 minut, 37 °C
Amplifikace	Nevybráno
Protibarvení	Hematoxylin II, 8 minut
Po protibarvení	Modření, 4 minuty

Postupy kontroly kvality

Pozitivní kontrolní vzorek tkáně

Při každém provedeném barvicím postupu je třeba použít i pozitivní kontrolní vzorek tkáně. Tkáň může obsahovat pozitivně i negativně zbarvené buňky nebo části tkáně a slouží jako pozitivní i negativní kontrolní vzorek tkáně. Kontrolní vzorky by měly být čerstvé vzorky z pitvy, biopsie nebo operace připravené nebo fixované co nejdříve a zalité stejným způsobem jako testované řezy. Použití tkáňového řezu fixovaného nebo zpracovaného jiným způsobem než testovaný vzorek zajistí kontrolu pro všechna činidla a kroky metody kromě fixace a zpracování tkáně.

Tkáň se slabým pozitivním zbarvením je pro optimální kontrolu kvality a pro detekci i malé degradace činidla vhodnější. Pozitivní tkáňová kontrola pro uvedenou primární protilátku může zahrnovat následující:

Pozitivní kontrolní vzorek tkáně	
Tkáň	Vizualizace
Mozek	Cytoplasmatické

Známé pozitivní kontrolní vzorky tkání by měly být používány pouze ke sledování správné funkce zpracovaných tkání a testových činidel, nikoliv jako pomůcka k formulaci specifické diagnózy vzorků pacientů. Pokud se u pozitivních kontrolních vzorků tkání neprojeví odpovídající pozitivní zbarvení, je nutno považovat výsledky testovacích vzorků za neplatné.

Negativní kontrolní vzorek tkáně

Jako negativní kontrolní vzorek tkáně lze použít stejnou tkáň, která se používá jako pozitivní kontrolní vzorek. Rozmanitost různých typů buněk, které se nacházejí ve většině řezů tkání, nabízí oblasti pro negativní kontrolní vzorky, ale to by měl ověřit uživatel. Části, které se nebarví, by měly prokázat nepřítomnost specifického zbarvení a zajistit indikaci nespecifického zbarvení pozadí. Pokud se projeví specifické zbarvení v částech negativního kontrolního vzorku tkáně, je nutno považovat výsledky vzorků pacienta za neplatné.

Nevysvětlené rozdíly

O nevysvětlených rozdílech v kontrolách by měl být okamžitě informován místní zástupce. Pokud se výsledky kontrol neshodují se specifikacemi, výsledky pacienta jsou neplatné. Viz část Řešení problémů v tomto letáku. Zjistíte a napravte problém, a pak zopakujte celý postup se vzorky pacienta.

Negativní kontrolní činidlo

K usnadnění interpretace výsledků je třeba provést pro každý vzorek cyklus s negativním kontrolním činidlem. Negativní kontrolní činidlo se používá místo primární protilátky, aby se dalo vyhodnotit nespecifické zbarvení. Krycí sklíčko by mělo být ošetřeno negativním kontrolním činidlem, které odpovídá druhu hostitele primární protilátky a ideálně má stejnou IgG koncentraci. Inkubační doba negativního kontrolního činidla by měla odpovídat inkubační době primární protilátky.

Interpretace výsledků

Proces imunobarvení probíhající v nástrojích BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ) způsobuje zbarvený reakční produkt, který se vysráží v oblastech antigenu lokalizovaných touto protilátkou. V příbalovém letáku k příslušnému detekčnímu systému naleznete očekávané reakční barvy. Před interpretací výsledků musí pozitivní a negativní kontrolní vzorky vyhodnotit kvalifikovaný patolog se zkušeností s imunohistochemií.

Pozitivní kontrolní vzorek tkáně

Nejprve je nutné provést test zbarveného pozitivního kontrolního vzorku tkáně, a ověřit tak správnost funkce všech reagenií. Přítomnost správně zbarveného reakčního produktu uvnitř cílových buněk indikuje pozitivní reaktivitu. V příbalovém letáku k detekčnímu systému naleznete očekávané reakční barvy. V závislosti na délce inkubační doby a potenci použitého hematoxylinu způsobí kontrastní barvení bleděmodré až tmavomodré zbarvení buněčných jader. Přílišné nebo neúplné kontrastní zbarvení může ohrozit správnou interpretaci výsledků. Pokud se u pozitivních kontrolních tkání neprojeví příslušné pozitivní zbarvení, je nutno považovat výsledky testovaných vzorků za neplatné.

Negativní kontrolní vzorek tkáně

Negativní kontrolní vzorek tkáně je nutno testovat po pozitivním kontrolním vzorku, abychom ověřili specifitu značení cílového antigenu primární protilátkou. Nepřítomnost specifického zbarvení v negativním kontrolním vzorku potvrzuje nepřítomnost zkřížené reaktivity s buňkami nebo částmi buněk. Pokud se projeví specifické zbarvení v negativním kontrolním vzorku tkáně, je nutno považovat výsledky vzorků pacienta za neplatné. Pokud se vyskytuje nespecifické zbarvení, je většinou difúzní. Sporadické slabé zbarvení pojivové tkáně lze také pozorovat v řezech z tkání, které nejsou optimálně fixované. K interpretaci výsledků barvení používejte pouze intaktní buňky. Nekrotické nebo degenerované buňky vykazují nespecifické zbarvení.

Tkáň pacienta

Vzorky pacienta se vyšetřují jako poslední. Intenzitu pozitivního zbarvení je nutno posuzovat v kontextu jakéhokoli zbarvení pozadí negativního kontrolního činidla. Jako u každého imunohistochemického testu, negativní výsledek znamená, že antigen nebyl detekován, nikoli že antigen není v testovaných buňkách nebo tkáni přítomen. Při identifikaci falešných negativních reakcí může pomoci panel protilátek (viz část Souhrn očekávaných výsledků). Ke správné interpretaci každého imunohistochemického výsledku by měla být testována rovněž morfologie každého vzorku tkáně s využitím řezů barvených hematoxylinem a eozinem. Morfologické nálezy pacientů a klinické údaje týkající se pacientů musí interpretovat kvalifikovaný patolog.

Omezení

1. Protilátka barva nemá vliv na výkonnost
2. Toto činidlo je určeno pouze pro „odborné použití“, protože imunohistochemie je několikakrokový proces, který vyžaduje speciální školení při výběru vhodných činidel, tkání, fixace a zpracování, přípravě imunohistochemického sklíčka a interpretaci výsledků barvení.
3. Pouze pro laboratorní užití.
4. Pro diagnostiku *in vitro*.
5. Barvení tkáně závisí na zacházení a zpracování tkáně před barvením. Nesprávná fixace, zmrazení, rozmrazení, umývání, sušení, zahřívání, řezání nebo kontaminace jinými tkáněmi nebo tekutinami může vést ke vzniku artefaktů, zachycení protilátky nebo falešně negativním výsledkům. Následkem odchylek při fixaci a metodách zalévání, ale i následkem stávajících nerovnoměrností ve tkáni může docházet k inkonzistentním výsledkům.
6. Přílišné nebo neúplné kontrastní zbarvení může ohrozit správnou interpretaci výsledků.
7. Klinická interpretace jakéhokoli pozitivního zbarvení nebo jeho nepřítomnosti musí být posouzena v kontextu klinické anamnézy, morfologie, dalších histopatologických kritérií a rovněž dalších diagnostických testů. Tato protilátka je určena k použití v panelu protilátek. Je odpovědností kvalifikovaného patologa, aby se seznámil s protilátkami, činidly a metodami používanými k barvení preparátů. Barvení se musí provádět v certifikované laboratoři s příslušným oprávněním a pod dohledem patologa zodpovědného za hodnocení barvených podložních skel a zaručení adekvátnosti pozitivních a negativních kontrolních vzorků.
8. Společnost Cell Marque poskytuje protilátky v optimálním ředění pro použití podle pokynů. Jakákoli odchylka od doporučených testovacích postupů může způsobit neočekávané výsledky. Je nutno používat a zdokumentovat příslušné kontrolní vzorky. Uživatelé, kteří nedodrží doporučené postupy, musejí za těchto okolností přijmout zodpovědnost za interpretaci výsledků pacienta.

9. Činidla mohou prokázat neočekávané reakce na dřívě netestovaných tkání. V důsledku biologické variability exprese antigenu v novotvarech nebo jiných patologických tkáních nelze zcela vyloučit možnost neočekávaných reakcí i v testovaných skupinách tkání. Se zdokumentovanými neočekávanými reakcemi se obraťte na technickou podporu společnosti Cell Marque.
10. Tento přípravek není určen pro průtokovou cytometrii; výkonové charakteristiky nebyly určeny.
11. Tkáně od osob infikovaných virem hepatitidy B a obsahující povrchový antigen hepatitidy B (HBsAg) mohou vykazovat nespecifické barvení křénové peroxidázy.
12. Při použití v krocích blokování mohou normální séra ze stejného zvířecího zdroje jako sekundární protilátky způsobit falešně negativní nebo falešně pozitivní výsledky vzhledem k účinku autoimunitních protilátek nebo přirozených protilátek.
13. Je možné pozorovat falešně pozitivní výsledky v důsledku neimunologické vazby bílkovin nebo reakčních produktů substrátu. Mohou být také způsobeny aktivitou pseudoperoxidázy (erythrocyty) a endogenní peroxidázy (cytochrome C) nebo endogenním biotinem (příklad: játra, mozek, prs, ledvina), v závislosti na použitém typu imunobarvení.
14. Stejně jako u každého imunohistochemického testu, znamená negativní výsledek, že antigen nebyl zjištěn, nikoli, že antigen není přítomný ve vyšetřovaných buňkách nebo tkáni.
15. Tato protilátka je optimalizována pro inkubační dobu uvedenou v části Návod k použití v kombinaci s detekčními soupravami VENTANA a příslušenstvím a v nástrojích BenchMark IHC/ISH (pro imunohistochemii a hybridizaci in situ). Vzhledem k různým způsobům fixace a zpracování tkání může být potřeba pro jednotlivé vzorky prodloužit nebo zkrátit inkubační dobu primární protilátky.
16. Tato protilátka použitá ve spojení s detekčními soupravami VENTANA a příslušenstvím detekuje antigeny, které přežívají běžnou fixací ve formalínu a zpracování a řezání tkáně. Uživatelé, kteří nedodrží doporučené postupy, musejí za těchto okolností přijmout zodpovědnost za interpretaci výsledků pacienta.

Souhrn očekávaných výsledků

Viz následující tabulky reaktivity:

Běžná studie			
Tkáň	Počet barvených (+)	Celkem	Poznámky
Mozek	3	5	
Kůra nadledvin	0	1	
Vaječník	0	1	
Slinivka	0	1	
Příštítná tělíska	0	1	
Hypofýza	1	1	
Varle	0	1	
Štítná žláza	0	1	
Prso	0	1	

Běžná studie			
Tkáň	Počet barvených (+)	Celkem	Poznámky
Slezina	0	1	
Mandle	0	1	
Brzlík	0	1	
Kostní dřev	0	1	
Plíce	0	2	
Srdce	0	1	
Jícen	0	1	
Břícho	0	1	
Tenké střevo	0	1	
Tračník	0	1	
Játra	0	1	
Slinná žláza	0	1	
Žlučník	0	1	
Ledviny	0	1	
Močový měchýř	0	1	
Prostata	0	2	
Děloha	0	1	
Vejcovod	0	1	
Močovod	0	1	
Čípek	0	1	
Kosterní sval	0	1	
Hladký sval	0	2	
Kůže	0	1	
Periferní nerv	1	1	
Mesothelium	0	1	
Tuk	0	1	
Placenta	0	1	

Tato protilátka barví normální tkáně, jak je uvedeno ve zveřejněné literatuře.

Studie postižené tkáně			
Tkáň	Počet barvených (+)	Celkem	Poznámky
Astrocytom	8	8	

Studie postižené tkáně			
Tkáň	Počet barvených (+)	Celkem	Poznámky
Oligodendrogliom	3	3	
Glioblastom	2	2	
Meningiom	1	14	
Neuroblastom	0	10	
Neurofibrom	0	17	

Tato protilátka barví nádory, jak je uvedeno ve zveřejněné literatuře.

Řešení problémů

1. Pokud pozitivní kontrola ukáže slabší zbarvení, než očekávané, je třeba během stejného cyklu na přístroji zkontrolovat další pozitivní kontrolní vzorky, aby se dalo stanovit, zda je to způsobeno primární protilátkou nebo některým z běžných sekundárních antigenů.
2. Pokud je pozitivní kontrola negativní, je třeba zkontrolovat, zda má sklíčko správný štítek s čárovým kódem. Jestliže je sklíčko opatřeno správným štítkem, je třeba během stejného cyklu na automatu zkontrolovat další pozitivní kontrolní vzorky, aby se dalo stanovit, zda je to způsobeno primární protilátkou nebo některým z běžných sekundárních antigenů. Sběr, fixace nebo odstraňování parafinů z tkání mohlo být provedeno nesprávným způsobem. Sběr tkáně, její fixace a skladování musí probíhat ve správném postupu.
3. Dojde-li k nadměrnému zbarvení pozadí, mohou být přítomné vysoké hladiny endogenního biotinu. Měl by být zahrnut i krok blokování biotinu, pokud není používán detekční systém bez biotinu; v takovém případě by přítomný biotin nepřispíval k zbarvení pozadí.
4. Pokud není veškerý parafin odstraněn, je třeba proces odstranění parafinu opakovat.
5. Pokud je zbarvení specifické protilátky příliš intenzivní, je třeba stanovení opakovat s inkubační dobou zkrácenou o interval 4 minut, dokud není dosažena požadovaná intenzita zbarvení.
6. Pokud se tkáňový řez spláchne ze sklíčka, je třeba sklíčka zkontrolovat zda jsou kladně nabitá.

Nápravná opatření naleznete v části Pokyny k použití nebo kontaktujte technickou podporu společnosti Cell Marque na adrese techsupport@cellmarque.com.

Literatura

1. Choi BH, et al. Expression of glial fibrillary acidic protein in immature oligodendroglia. *Science*. 1984; 223:407-409.
2. Jessen KR, et al. Astrocyte-like glia in the peripheral nervous system: an immunohistochemical study of enteric glia. *J Neurosci*. 1983; 3:2206-2218.
3. Kawahara E, et al. Expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in peripheral nerve sheath tumors. A comparative study of immunoreactivity of GFAP, vimentin, S-100 protein, and neurofilament in 38 schwannomas and 18 neurofibromas. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12:115-20.

Odmítnutí odpovědnosti

*VENTANA, ultraView, OptiView a BenchMark jsou registrované ochranné známky společnosti Ventana Medical Systems, Inc. Protilátky Cell Marque jsou vyvíjeny, vyráběny a distribuovány společností Cell Marque Corporation a jejich prodej prostřednictvím Ventana Medical Systems, Inc. (člen skupiny Roche Group) neznámá schválení, potvrzení nebo záruku výkonu těchto protilátek Cell Marque společností Ventana Medical Systems, Inc.

©2017 Sigma-Aldrich Co. LLC. Všechna práva vyhrazena. SIGMA-ALDRICH je ochranná známka společnosti Sigma-Aldrich Co. LLC registrovaná v USA a dalších zemích.

 www.cellmarque.com

 6600 Sierra College Blvd. • Rocklin, CA 95677 USA • 916-746-8900

EC REP EMERGO EUROPE
 Prinsessegracht 20, 2514 AP The Hague, The Netherlands



CM Template #4.1
 Implementation date 26 Oct 2017