

SCUOLA PERMANENTE DI ALTA FORMAZIONE IN METABOLOMICA

07 Ottobre
25 Novembre
2023
03 Febbraio
23 Marzo
2024

RELATORI

Simona Alessandri
Valentina Andrulli
Vassilios Fanos
Carla Marzetti
Michele Mussap
Antonio Noto
Daniela Pavarella
Marco Valentini

DIRETTORE SCIENTIFICO

Michele Mussap

Bologna

Hotel Europa

*Via Cesare Boldrini 11
(200 mt dalla stazione)*

Sono stati conferiti
32 crediti ECM

VALSAMBRO
Research & Academy



Corso avanzato residenziale, strutturato in 4 moduli programmati in un arco temporale di circa 6 mesi. Il corso è finalizzato alla formazione di professionisti specializzati o in formazione. L'obiettivo è fornire conoscenze di base e specialistiche sulla metabolomica che al termine del corso consentano ai discenti di richiedere in modo appropriato ai laboratori specialisti indagini metabolomiche e di interpretare correttamente i relativi risultati

DESTINATARI

Il corso è rivolto a medici, biologi, dietisti, chimici farmaceutici, tecnici di laboratorio biomedico e specializzandi delle scuole di biochimica clinica-biologia molecolare e di patologia clinica.

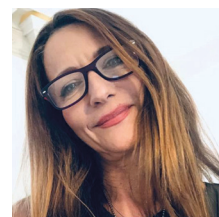
SCOPO DEL CORSO AVANZATO

La medicina evolve rapidamente e sempre più si avvale di nuove conoscenze e nuovi approcci che comportano l'allungamento della vita e il miglioramento delle cure e della sopravvivenza. Ciò impone l'aggiornamento costante e qualificato dei professionisti dell'area medica e assistenziale, nell'interesse dei pazienti. Lo scopo di questo corso avanzato è di fornire una formazione di primo livello su 2 principali aree tematiche: l'area biomolecolare e l'area biomedica, inclusa l'area nutrizionale.

La partecipazione al corso non è frazionabile ed è subordinata alla frequenza completa dei 4 moduli previsti.

PRESENTAZIONE DOCENTI

SIMONA ALESSANDRI



Biologa con Laurea Magistrale in Scienze della Nutrizione Umana. Precedentemente laurea in Dietistica. Ha partecipato a numerosi corsi di alta forma-

zione di Medicina e Nutrizione Sistemica e Nutrizione funzionale. Ha svolto attività di docenza nei corsi di Nutrizione per l'Accademia Italiana Fitness e per il primo work-shop nazionale di Metabolomica e Nutrizione di Precisione. Oggi, con l'utilizzo dei Test Genetici, del Microbiota della Metabolomica e l'approccio funzionale sistemico applica la Nutrizione di Precisione

Abstract

La risposta individuale alla dieta è modulata, in ogni individuo, dalla interazione continua tra ambiente interno ed esterno. Da qui la necessità di indagini precise atte a perfezionare la classificazione dei fenotipi, che costituiscono il pilastro fondamentale alla comprensione della variabilità interindividuale osservata in determinate patologie e nella loro evoluzione. La nutrizione di precisione richiede uno studio approfondito dei fattori che determinano le risposte individuali ai trattamenti dietetici. La metabolomica è in grado di fornire risposte in tempistiche molto brevi, il suo utilizzo non è limitato alla ricerca scientifica ma è di grande applicazione anche nella pratica clinica. Grazie alla sua metodica siamo in grado di "leggere" i processi metabolici ed ogni disregolazione degli stessi necessiterà anche di un intervento nutrizionale. In questo percorso didattico andremo a valutare vari aspetti, quali: le carenze nu-

trizzionali, la biodisponibilità dei macro- e dei micronutrienti, il funzionamento dei processi di produzione di energia, i processi enzimatici, il microbiota intestinale e i sistemi detox, evidenziando i passaggi fondamentali delle reazioni biochimiche e il loro funzionamento. Conseguentemente applicheremo la nutrizione di precisione in diversi stati patologici confermati o emersi dalla lettura funzionale del profilo metabolomico

VALENTINA ANDRULLI BUCCHERI



Laurea in Scienze Biotecnologiche; Abilitata alla professione di Biologo. Dottorato di ricerca in biotecnologie dei trapianti d'organo. Corso di Perfezio-

namento universitario in Nutrizione umana. Master SANIS in nutrizione sportiva. CoCEO della scuola di Medicina e Nutrizione Funzionale. Responsabile scientifico regionale della scuola nazionale SANIS. 17 abstract, 1 paper PubMed e 3 capitoli su libri. Docente e responsabile scientifico per diversi enti di formazione e in numerosi corsi e congressi nazionali.

Abstract

In ambito sportivo, la nutrizione è considerata un pilastro fondamentale della prestazione sportiva. Le raccomandazioni nutrizionali post-allenamento sono fondamentali per l'efficacia dei processi di recupero e di adattamento, e un adeguato apporto energetico è la chiave di volta nella pratica atletica, in quanto supporta la funzione ottimale dell'organismo,

determina la capacità di assunzione di macro e micronutrienti e determina la composizione corporea. Il fabbisogno energetico di un atleta dipende da molteplici fattori, tra cui i cicli e l'intensità di allenamento e gara, l'ambiente, la composizione corporea, eventuali lesioni e infortuni. In questo campo, la metabolomica viene sempre più utilizzata per studiare la fisiologia dell'esercizio e il metabolismo ad esso associato. Questa applicazione nello sport è stata definita con il termine "sportomica". È noto, infatti, che lo sport predispone a variazioni significative del metabolismo di numerosi tessuti e organi. Tuttavia, la maggior parte degli studi pubblicati sul metabolismo e fisiologia dell'esercizio fisico ha misurato meno di decine di metaboliti e ha esaminato solo una o due vie metaboliche alla volta. La natura complessa e combinata della risposta dell'organismo umano all'attività fisica rende l'uso della metabolomica un metodo utile per colmare le lacune nella nostra attuale comprensione delle risposte cellulari associate all'esercizio.

VASSILIOS FANOS



Full Professor of Pediatrics and Director of the School of Specialty in Pediatrics, University of Cagliari, Italy. Director Neonatal

Intensive Care Unit, University of Cagliari. Immediate Past-President of the Union of UMEMPS, President Italian Society of Pediatric Psychology. Editor-in-Chief of the Journal of Pediatric and Neonatal

Individualized Medicine. With metabolomics he won 3 European Projects, 2 PNNR with European grants, 2 CCM Italian projects. Author of 481 papers on PubMed, 555 on Scopus, 32 books (8 in English). Speaker in > 150 International Congresses in more than 40 Nations. H-index 63 with more than 15,700 citations (Google), 47 (Scopus). Impact Factor > 1,300

Abstract

La metabolomica è un approccio basato sullo studio sistematico del set completo di metaboliti di un campione biologico. Altre definizioni come "profilo metabolomico", "impronta metabolica" e "analisi bersaglio dei metaboliti" sono usate nella pratica corrente. Il termine "metabolomica" deriva dal greco metabolí (stessa radice di "metabolismo"), che significa "cambiamento", e dal suffisso -oma, che significa "tutto". È lo studio globale dei metaboliti, molecole di piccole dimensioni presenti nelle cellule, nei tessuti, negli organi, nei liquidi biologici. Si tratta di lipidi, glucidi, piccoli peptidi, aminoacidi e vitamine. Presi tutti insieme, i metaboliti costituiscono un metabolic fingerprint, una specie di impronta digitale metabolica specifica di ogni individuo. Il metaboloma è così vicino al fenotipo da poter essere considerato il fenotipo stesso: è ritenuto il fenotipo più predittivo ed è in grado di considerare le differenze epigenetiche. La genomica è "to be able to", la trascrittomica è "to start", la proteomica è "to do", la metabolomica è "to be". La metabolomica costituisce la base per una medicina personalizzata o sartoriale. Consiste in 2 passaggi sequenziali: 1) una tecnica analitica (generalmente risonanza magnetica nucleare, gas cromatografia-spettrometria

di massa, cromatografia liquida-spettrometria di massa) capace di misurare un grande numero di metaboliti presenti nei campioni biologici; 2) l'elaborazione statistica multivariata dei dati ottenuti dai campioni analizzati.

CARLA MARZETTI



Laurea in Scienze Biologiche ed iscrizione all'albo dei Biologi, Direttore del Laboratorio Analisi Valsambro dal 1980 ad oggi, consulente scientifico per aziende

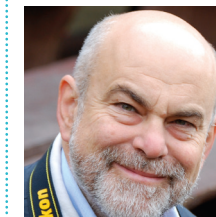
farmaceutiche per lo studio e formulazione di integratori alimentari. Docente corsi ECM. Attraverso collaborazioni con Università e centri di ricerca, ha messo a punto nuovi test diagnostici sul microbiota intestinale e infiammazione a basso grado. Ha approfondito la tecnica in Campo Oscuro con nuovi sistemi iperspettrali e nanotecnologie e collabora con laboratori esteri per tecniche raffinate come "Elispot" per la diagnostica dei batteri endocellulari, virus e parassiti trasmessi da insetti ematofagi.

Abstract

Il microbiota intestinale contribuisce alla digestione degli alimenti, sintetizza vitamine e minerali essenziali per il corretto funzionamento della cellula. Con i suoi metaboliti è strettamente connesso con lo sviluppo e la modulazione del sistema immunitario, governa la mucosa intestinale e ne contrasta la permeabilità, regola la produzione di neurotrasmettitori come attore nell'asse intestino-cervello. Il microbiota intestinale è in grado di presiedere a tutte

queste funzioni, a condizione che si trovi in uno stato di equilibrio, definito eubiosi. Parimenti, la disbiosi, che è alla base di fenomeni di infiammazione cronica di bassa intensità della mucosa intestinale, può essere l'elemento scatenante di principali disturbi intestinali, quali IBS, IBD, leaky gut, SIBO, ecc. Lo studio del microbiota batterico che fungino potrà quindi evidenziare la permanenza di batteri patogeni a bassa carica, la sovracrescita di famiglie di microorganismi proinfiammatori e la carenza della flora di protezione. La metabolomica fornirà, attraverso l'esame dei metaboliti, l'espressione della produzione di sostanze sia necessarie che tossiche di batteri e funghi anche se nascosti nella mucosa o organizzati in biofilm e quindi non presenti nel campione fecale. Questo percorso didattico ci insegnerà a leggere e interpretare l'esame del microbiota e la sequenza dei metaboliti ad esso correlati portando alla formulazione di un trattamento funzionale e specifico.

MICHELE MUSSAP



Lauree Scienze Biologiche e Medicina e Chirurgia; specializzazione in Patologia Clinica. Abilitato alle professioni di Biologo e Medico Chirurgo. Corso

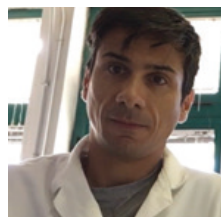
di Formazione Manageriale per Direttore Struttura Complessa. Abilitazione nazionale alle funzioni di professore universitario di prima fascia per i settori concorsuali 05/E3 e 06/N1. Senior consultant Università di Cagliari per la metabolomica. Oltre 400 pubblicazioni scientifiche, 158 indicizzate PubMed,

190 Scopus, 64 non indicizzate, 18 capitoli su libri, 160 abstracts.

Abstract

I disturbi dello spettro autistico sono un complesso insieme di condizioni eterogenee caratterizzate da un disturbo pervasivo dello sviluppo con compromissione del linguaggio, della comunicazione, dell'interazione sociale e da modelli comportamentali ripetitivi e stereotipati, che compaiono prima dei 3 anni di età. La crescente prevalenza nelle popolazioni di tutto il mondo e le recenti evidenze sul ruolo dell'interazione genoma umano-microbioma-ambiente hanno stimolato la ricerca delle basi genetiche e neurobiologiche, promuovendo un approccio basato sulla biologia dei sistemi. In particolare, la metabolomica, definita come lo studio qualitativo e quantitativo dei metaboliti presenti in una matrice biologica, assume un ruolo fondamentale perché in grado di rappresentare in tempo reale il risultato delle interconnessioni sopra menzionate, cioè il fenotipo molecolare o "metabotype" di un individuo. Insieme ad altri, il nostro gruppo di ricerca ha confermato che la metabolomica riflette non solo l'esistenza della malattia, ma anche la gravità, il polimorfismo genetico e clinico, le comorbidità, come epilessia, ritardo mentale, patologie gastrointestinali, ecc., e il rischio di sviluppo in età molto più precoce rispetto a quella nella quale si diagnostica l'autismo. La metabolomica consente quindi di individuare biomarcatori metabolici ad elevata specificità e sensibilità per la diagnosi precoce e la cura efficace dell'autismo.

ANTONIO NOTO



Laurea in Biotecnologie Mediche presso Università di Palermo; dottorato di ricerca in Biologia Molecolare presso l'Università di Southampton, UK.

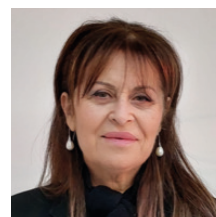
Ricercatore presso l'Università di Cagliari, si occupa di metabolomica applicata all'uomo; la sua area di competenza include l'uso della spettrometria di massa per studiare matrici biologiche come i campioni di urina, plasma e tessuti. È autore e coautore di 162 pubblicazioni con un h-index di 26 (Scopus).

Abstract

Sempre maggiori evidenze mostrano punti di collegamento tra l'intestino ed i sintomi neuro-comportamentali. È noto che il sistema nervoso centrale ed il tratto intestinale non siano entità autonome, ma formino il cosiddetto asse intestino-cervello. Lungo quest'asse avvengono continui scambi bidirezionali di natura metabolica ed ormonale. Nei soggetti affetti da malattie neuropsichiatriche, la biodiversità del microbiota intestinale è alterata, con un rapporto invertito tra i Firmicutes e i Bacteroidetes. Pertanto, è stato ipotizzato che tali patologie siano collegate alla disbiosi, definita come l'alterazione qualitativa della flora batterica umana. Tale alterazione è stata correlata ai disturbi dello spettro autistico, spesso associati a disturbi gastrointestinali. Il disturbo dello spettro autistico colpisce il soggetto durante il suo neuro sviluppo e ad oggi, i fattori che contribuiscono alla patologia fanno parte della componente genetica, immunitarie ed ambientale.

I batteri che popolano l'intestino, possono dunque influenzare alcune attività del cervello attraverso la secrezione di sostanze o la regolazione del sistema immunitario, agendo proprio sull'asse intestino-cervello. È da sottolineare che si sta valutando l'efficacia terapeutica dell'impiego di probiotici nel trattamento del disordine dello spettro autistico e alcune ricerche recenti hanno evidenziato il loro potenziale nel modificare positivamente l'equilibrio del microbiota intestinale e nel migliorare i comportamenti di tali soggetti.

DANIELA PAVARELLA



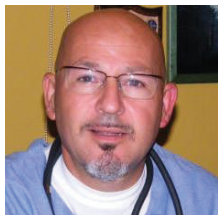
Laurea in Medicina e Chirurgia, specializzazione in Geriatria, master in Omeopatia Immunofarmacologia e diploma in Agopuntura. Vasta

esperienza in medicina interna e formata in medicina funzionale presso la clinica Carvalho di Porto Alegre (Brasile) Consulente scientifico in centri di ricerca per le malattie autoimmuni e inneschi infettivi Speaker in numerosi convegni scientifici. Da trent'anni ha approfondito il modello immuno-patologico della maggior parte delle patologie croniche e si sta occupando dell'applicazione della Medicina Metabolomica alle malattie croniche e autoimmuni. Autrice di un libro sulla menopausa, ha pubblicato numerosi articoli e video on-line. Svolge l'attività libero-professionale presso l'ASL Roma 3, lo studio medico specialistico a Bologna, e il Centro di medicina integrata a Roma

Abstract

Per le complesse interazioni ospite-patogeno la metabolomica si è concentrata sulla disregolazione delle vie metaboliche al fine di comprendere l'impatto delle infezioni sull'immunità scoprendo nuovi biomarcatori. Nelle infezioni batteriche le cellule macrofagiche M1 (pro-infiammatori) sovregolano la glicolisi e la via dei pentosi fosfati con aumento del glutatione ossidato, lattato, glutammato e aspartato. Uno dei requisiti chiave dell'oncogenesi virale è la riprogrammazione metabolica (effetto Warburg). Il processo infiammatorio è connesso al processo dell'invecchiamento: l'inflammaging è uno stato (pro) infiammatorio associato all'invecchiamento, in cui le cellule immunitarie secernono quantità eccessive di citochine pro-infiammatorie. La reazione a stimoli esterni sarebbe una reazione infiammatoria/immunitaria normale nei confronti del patogeno, finalizzata alla sua neutralizzazione. Tuttavia l'attivazione cronica del sistema immunitario, dovuta alla riattivazione di agenti patogeni persistenti come il citomegalovirus, porta all'immunosenescenza (predominanza di cellule T di memoria rispetto a quelle naïve e Treg.) e a una condizione infiammatoria cronica associata a importanti comorbidità. Per il processo di invecchiamento sono state proposte molte altre teorie tra cui quella dello stress ossidativo, che si basa sul danno strutturale a DNA, lipidi e proteine. Lo stress ossidativo è collegato alla modificazione delle proteine, tra cui la glicazione, l'ossidazione, ecc. Le proteine glicate e ossidate, vengono indirizzate alla proteolisi che forma metaboliti aminoacidici escreti nelle urine e misurabili con la metabolomica.

MARCO VALENTINI



Laurea in Medicina e Chirurgia, specializzazione in Reumatologia. Responsabile sia del Servizio di Diagnostica e Cura dell'osteoporosi e malattie metaboli-

che dell'osso Primus Forlì Medical Center che del Servizio di Reumatologia Centro Osteoporosi San Pier Damiano Hospital Faenza. Studioso della morfologia della membrana sinoviale nei reumatismi infiammatori cronici, con tecniche di artroscopia, microscopia ottica e ecografia ad alta frequenza con powerdoppler. Autore di 46 pubblicazioni scientifiche nel campo della Reumatologia e della Osteoporosi. Docente di Reumatologia Sistemica. Relatore in convegni scientifici della Società Italiana di Reumatologia e del GIBIs.

Abstract

Nonostante i notevoli progressi nella diagnosi e nella terapia delle malattie reumatiche, rimangono aree di "oscurità" diagnostica, prima fra tutte la sindrome fibromialgica. Le connettiviti presentano una varietà di sintomi la cui patogenesi

è difficile da inquadrare. Per esempio, il lupus e. sistemico in cui troviamo sintomi come l'astenia o manifestazioni cutanee, espressione anche di sovrapposizioni infettive (miceti, batteri). L'osteoporosi è la prima manifestazione di una profonda alterazione sistemica con gravi ripercussioni sulla condizione futura dell'individuo. La nuova sfida della moderna reumatologia sta nella diagnosi e terapia di precisione, la cui realizzazione necessita di una altrettanto diagnostica di precisione.

La metabolomica, rilevando le specifiche impronte chimiche lasciate da precipi processi cellulari non riscontrabili con le comuni metodiche di laboratorio, fornisce un'istantanea della fisiopatologia di quella cellula; non solo, essa dà al clinico la visione della condizione e dell'equilibrio dei sistemi, fornendo una fotografia della condizione di salute/malattia. In conclusione, la metabolomica rappresenta allo stato attuale la metodica di laboratorio ideale non solo per comprendere la patogenesi di molte malattie reumatiche, ma soprattutto per dare al clinico la "visione sistemica", indispensabile per ricondurre il malato reumatico ad una nuova condizione di salute.

PROGRAMMA

MODULO 1 (07 OTTOBRE 2023)

- 09:00** *Registrazione dei partecipanti*
- 09:30** **Presentazione del corso e del corpo docente**
Michele Mussap
- 09:45** **Introduzione alla metabolomica e alla biologia dei sistemi**
Michele Mussap
- 10:30** *Coffee break*
- 10:45** **La metabolomica per la medicina di precisione e la medicina individualizzata**
Vassilios Fanos
- 12:30** *LUNCH*
- 14:00** **Metabolomica clinica: presentazione del profilo metabolico**
Carla Marzetti
- 15:00** **Studio del mitocondrio attraverso la metabolomica**
Carla Marzetti
- 16:00** *Coffee break*
- 16:15** **Nutrizione di precisione**
Simona Alessandri
- 17:15** *Discussione interattiva e conclusioni*

MODULO 2 (25 NOVEMBRE 2023)

- 09:00** *Registrazione dei partecipanti*
- 09:30** **Metabolomica e microbioma umano: metaboliti dei batteri, funghi e virus**
Carla Marzetti
- 10:30** *Coffee break*
- 10:45** **Screening delle disbiosi intestinali**
Carla Marzetti
- 11:45** **Asse intestino-cervello e metabolismo dei neurotrasmettitori**
Antonio Noto
- 12:45** *LUNCH*
- 14:00** **Metabolomica nelle malattie neurodegenerative**
Antonio Noto
- 15:00** **Disturbi del neurosviluppo: la metabolomica nei disturbi dello spettro autistico**
Michele Mussap
- 16:00** *Coffee break*
- 16:15** **Nutrizione di precisione nelle disbiosi, neuroinfiammazione e autismo**
Simona Alessandri
- 17:15** *Discussione interattiva e conclusioni*

MODULO 3 (03 FEBBRAIO 2024)

09:00 *Registrazione dei partecipanti*

09:30 **Metabolomica nelle malattie reumatiche**

Marco Valentini

10:00 **Fibromialgia**

Marco Valentini

11:00 *Coffee break*

11:15 **Metabolomica dell'osso: il network immunologico-biochimico**

Marco Valentini

12:30 *LUNCH*

14:00 **Metabolomica nelle connettiviti**

Marco Valentini

15:00 **Metabolomica nelle infezioni e nell'infiammazione**

Daniela Pavarella

16:15 *Coffee break*

16:30 **Nutrizione nelle patologie infiammatorie croniche**

Simona Alessandri

17:00 *Discussione interattiva e casi clinici*

MODULO 4 (23 MARZO 2024)

09:00 *Registrazione dei partecipanti*

09:30 **Sportomica: protocolli di allenamento e prevenzione degli infortuni**

Vassilios Fanos

10:30 *Coffee break*

10:45 **Nutrizione nello sport**

Valentina Andrulli

11:45 **Farmacometabolomica**

Vassilios Fanos

12:45 *LUNCH*

14:30 **La metabolomica nell'invecchiamento**

Daniela Pavarella

16:00 *Coffee break*

16:15 **COVID-19: quale ruolo per la metabolomica?**

Michele Mussap

16:30 **Discussione interattiva e casi clinici**

17:30 *Chiusura del corso e valutazioni finali*

Vassilios Fanos, Carla

Marzetti, Michele Mussap

MODULO DI ISCRIZIONE

Da completare in ogni sua parte in stampatello ed inviare, insieme alla copia del bonifico, alla segreteria organizzativa *Libera Accademia di Medicina Biologica* via email a marinella.galletti@valsambro.it

DATI DEL PARTECIPANTE

COGNOME

NOME

LUOGO DI NASCITA DATA

CODICE FISCALE

PROFESSIONE DISCIPLINA

ATTIVITÀ LIBERO PROFESSIONISTA

DIPENDENTE ENTE DI APPARTENENZA

MEDICO IN CONVENZIONE

ALTRO

ISCRIZ. ALL'ORDINE/COLLEGIO/ASSOCIAZIONE PROF N.

INDIRIZZO DI RESIDENZA N.

CITTÀ

CAP

TEL.

CELL.

P.IVA

E-MAIL (chiara e leggibile)

CODICE UNIVOCO

PEC (chiara e leggibile)

IL CORSO SI SVOLGE IN PRESENZA

DATA FIRMA

Il sottoscritto ai sensi del DLg 196/03 dichiara di autorizzare la segreteria organizzativa ad utilizzare i dati personali

FIRMA

SCUOLA DI ALTA FORMAZIONE IN METABOLOMICA

DIRETTORE SCIENTIFICO

Michele Mussap

mumike153@gmail.com

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

MARINELLA GALLETTI

mercoledì, giovedì, venerdì 09,00 – 13,00

tel. **366-3919948** anche Whatsapp

email **marinella.galletti@valsambro.it**

LUOGO E DATA

BOLOGNA

Hotel Europa,

Via Cesare Boldrini, 11

(distante 200 m dalla Stazione Centrale)

Sabato 07 Ottobre 2023

Sabato 25 Novembre 2023

Sabato 03 Febbraio 2024

Sabato 23 Marzo 2024

QUOTA DI ISCRIZIONE

€ 488,00 (IVA compresa)

Promozione per iscrizioni entro il 15 maggio 2023

€ 427,00 (IVA compresa)

MODALITÀ DI PAGAMENTO:

Bonifico bancario

Intestato a Libera Accademia

di Medicina Biologica

IBAN IT66N 03069 04632 10000013952

Inserire nella causale

Iscrizione SCUOLA METABOLOMICA +

“nome cognome del partecipante”

*L'attuazione del corso è subordinata
al raggiungimento del numero minimo
di partecipanti*



VALSAMBRO®
LABORATORIO ANALISI
INNOVATION RESEARCH

ISCRIZIONI TRAMITE

SITO DEL PROVIDER

<https://accademiamedica.eu/corsi-ed-eventi/scuola-permanente-di-alta-formazione-in-metabolomica/>



LAMB
Libera Accademia di
Medicina Biologica

Indicazioni per raggiungere l'hotel

