

SARS-CoV-2

kontra

zwierzęta

(i ich opiekunowie)



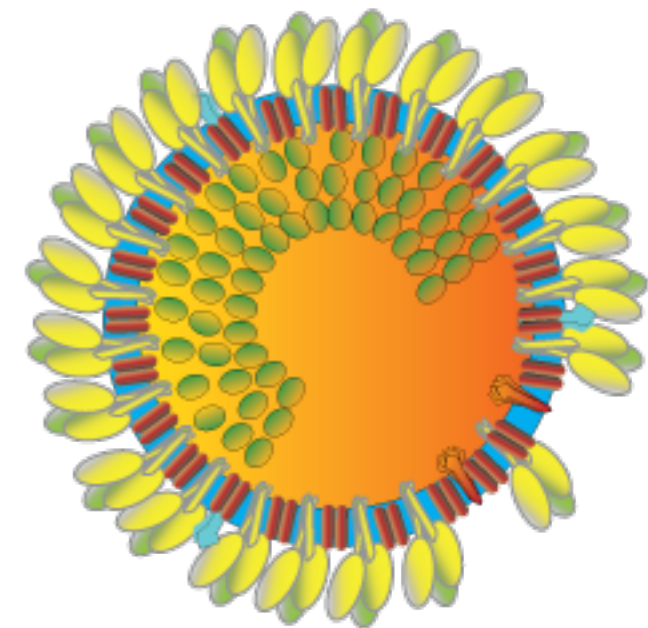
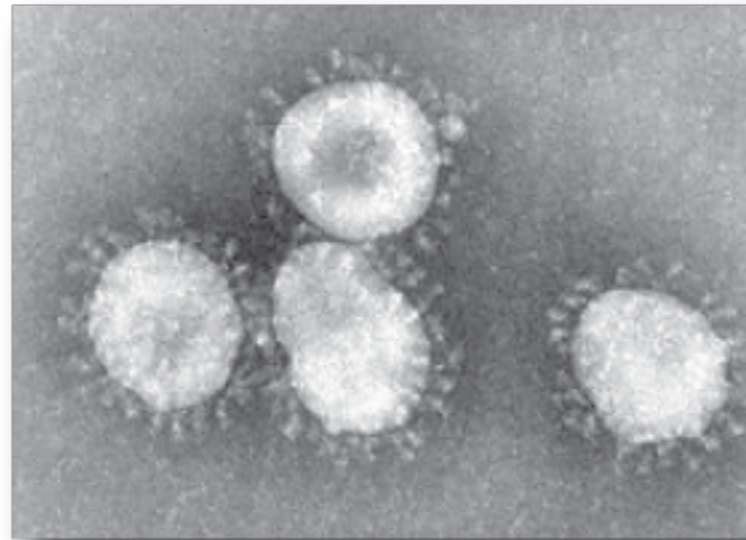
lek.wet. Rafał Niziołek
specjalista chorób psów i kotów
VETCARDIA Warszawa

Tematyka

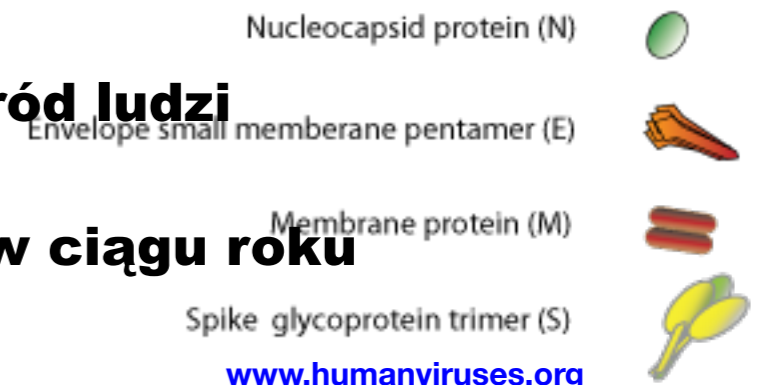
- **Co wiemy o koronawirusach zwierzęcych i epidemiach ?**
- **Czy ta wiedza może być obecnie przydatna ?**
- **Co wiemy o transmisji koronawirusa ze zwierząt na ludzi ?**
 - **SARS**
 - **MERS**
 - **SARS-CoV-2**
- **Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt ?**
 - **Czy są jakieś leki ?**
- **Relacje opiekun - zwierzę w czasie pandemii SARS-CoV-2**
 - **w domu**
 - **w lecznicy weterynaryjnej**
 - **na spacerach**
- **Piśmiennictwo i potrzebne informacje**

Co wiemy o koronawirusach zwierzęcych ?

- Koronawirusy to duże otoczkowe wirusy RNA
- Cztery rodzaje - alfa-,beta-, delta-, gamma-koronawirusy
- Jakie zwierzęta są nosicielami - ssaki, ptaki
- Wywołują choroby
 - układu oddechowego
 - układu pokarmowego
 - układu nerwowego



- Koronawirusy są odpowiedzialne za około 1/3 przeziębień wśród ludzi
- Zakażamy się niepatogennymi koronawirusami wielokrotnie w ciągu roku



Koronawirusowe choroby zwierząt

- **Koronawirusowe choroby bydła - EPC, CE**
- **Koronawirusowe choroby świń - TEG, PED, PRCV, PHEV**
- **Koronawirusowe choroby drobiu - IBV**
- **Koronawirusowe choroby kotów - FECV, CVLP**
- **Koronawirusowe choroby psów - CCV**

Koronawirusowe choroby zwierząt

- **BCV - bovine coronavirus - koronawirus bydła**
 - **betakoronawirus**
- **CE - zakaźne zapalenie jelit u cieląt (Calf enteritis)**
- **EPC - zespół enzootycznego zapalenia płuc (Enzootic pneumonia complex)**
- **dwie lokalizacje tkankowe ale w EPC to wirus „startowy”,
potem główną przyczyną są bakterie Mycoplasma i
Pasteurella sp.**

Koronawirusowe choroby zwierząt

- **TGE - Transmissible Gastroenteritis (zakaźne zapalenie żołądka i jelit świń)**
 - **bardzo groźna , powodująca liczne zgony na fermach**
- **PED - Porcine Epidemic Diarrhea (zakaźna biegunka świń)**
 - **ogromne epidemie prosiąt w USA - 20 mln zgonów od 2013 roku**
- **PRCV - Porcine Respiratory Coronavirus (koronawirus płucny świń)**
 - **niegroźna mutacja wirusa TGE**
 - **ochrona krzyżowa przed infekcją TGE**
 - **powszechny w populacji świń, nie powoduje problemów**

Koronawirusowe choroby zwierząt

- **TGE - deltakoronawirus**

- **UWAGA ! mutacja tego wirusa zmieniła tkanki - z jelit na płuca**

- **PED - alfakoronawirus**

- **szybko opanowana infekcja w USA**

- **samoograniczenie się w Europie (30 % zgonów)**

- **rygor bioasekuracji - dezynfekcja środków transportu**

- **wysoka wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe**

Koronawirusowe choroby zwierząt

- **Inne koronawirusy ssaków i ptaków**
 - **Koronawirus zapalenia wątroby myszy - MHC (Murine Hepatitis Virus)**
 - **Koronawirus zapalenia ślinianek i gruczołów łzowych u szczurów (rat sialodacroadenitis virus)**
 - **Koronawirus hemaglutynującego zapalenia mózgu i opon mózgowych bydła - PHEV**
 - **Koronawirus koni - Equine coronavirus**
 - **Koronawirus fretek - podobny do kociej mutacji FIP**
 - **Koronawirus zakaźnego zapalenia oskrzeli ptaków - Avian Infectious Bronchitis Coronavirus**

Koronawirusowe choroby zwierząt

- **Koronawirusy kotów**

- **FECoV - Feline Enteric Coronavirus**

- **łagodne objawy oddechowe, przemijające biegunki i wymioty**

- **mutacja ? a w zasadzie bardziej choroba kompleksów immunologicznych (monocyty z wirusem FCoV tworzą kompleks uszkadzający śródbłonek naczyniowy i wnikają do tkanek)**

- **bardziej to FCV - Feline Coronaviral Vasculitis czyli koronawirusowe zapalenie naczyń**

Koronawirusowe choroby zwierząt

- **Koronawirusy psów**
 - **CCV - Canine Coronavirus - powoduje łagodne biegunki, groźny w koinfekcji z parwowirusem**
 - **CRCoV - Canine Respiratory Coronavirus**
 - **jeden z kilku patogenów wirusowych CIRDC (Canine Infectious Respiratory Disease) - zespół chorób układu oddechowego psów - parainfluenza, adenowirus, wirus nosówki (CPIV/CAV-2, CDV)**
 - **łagodne objawy oddechowe, przeziębienie**
 - **ale...możliwa droga przy osłabieniu odporności do zakażeń bakteryjnych (Bordetella i Mycoplasma)**

Co wiemy o transmisji koronawirusów ze zwierząt na ludzi

- **Lekcja numer 1 - rok 2002 - SARS-CoV czyli Ostra Niewydolność Oddechowa wywołana przez koronawirusy**
- **Wirus szybko rozprzestrzenił się po świecie**
- **Duża śmiertelność - 9% (a ludzie starsi - do 50%)**
- **wysokie miano przeciwciał u handlarzy dzikimi zwierzętami**
- **podobne genetycznie wirusy u cywet (kotowate)**
- **Źródło zakażenia - nietoperze z rodziny podkowcowatych, a przypadkowi gospodarze to cywety**

Co wiemy o transmisji koronawirusów ze zwierząt na ludzi

- **Lekcja numer 2 - rok 2010 - MERS czyli Zespół Niewydolności Oddechowej Środkowego Wschodu**
- **Pierwotne podejrzenie jako źródło zakażenia - wielbłądy**
- **Duża śmiertelność - 40%**
- **Zdecydowanie trudniejsza transmisja**
- **ostateczne źródło zakażenia - nietoperze, a przypadkowi gospodarze to wielbłądy**

Co wiemy o transmisji koronawirusów ze zwierząt na ludzi

- **Lekcja numer 3 - 2019/2020 - SARS-CoV-2**
- **Pierwotne podejrzenie jako źródło zakażenia - łuskowce**
- **Prawdopodobnie również nietoperze, a przypadkowi gospodarze to łuskowce (łuski jako afrodyzjaki)**

Czy zwierzęta domowe mogą być źródłem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 ?

- **Ludzie mają własne genetycznie odrębne typy koronawirusów**
- **Transfer międzygatunkowy możliwy ale po znaczącej mutacji i po bardzo długim czasie**
- **Skąd takie podejrzenia ?**

Szpic pomorski z Hong Kongu

- **Pod koniec lutego informacja z Hong Kongu o kwarantannie psa rasy szpic pomorski, którego opiekunka miała rozpoznany COVID-19**
- **dodatnie wyniki testów z jamy ustnej i nosa - „słabo pozytywne” w kierunku COVID-19**
- **pies bezobjawowy - zakończył kwarantannę (trwała od 26/02)**

Information received on 08/03/2020 from Dr Thomas Sit, Chief Veterinary Officer / Assistant Director (Inspection & Quarantine), Agriculture, Fisheries and Conservation Department, Hong Kong Special Administrative Region Government, Hong Kong , Hong Kong (SAR - PRC)

Summary

Report type	Follow-up report No. 1
Date of start of the event	26/02/2020
Date of confirmation of the event	28/02/2020
Report date	07/03/2020
Date submitted to OIE	08/03/2020
Reason for notification	Emerging disease
Morbidity	1 (scale 0 to 5)
Mortality	0 (scale 0 to 5)
Zoonotic impact	Zoonotic potential unknown at this time
Causal agent	SARS-CoV-2
Related reports	Immediate notification (29/02/2020) Follow-up report No. 1 (07/03/2020) Follow-up report No. 2 (16/03/2020)

Outbreaks	There are no new outbreaks in this report
-----------	---

Epidemiology

Source of the outbreak(s) or origin of infection	Unknown or inconclusive
Epidemiological comments	The dog was placed under quarantine on 26 February 2020 after its owner was hospitalised due to COVID-19 infection. Following veterinary examination nasal, oral, rectal swabs as well as faeces were taken after the dogs admission to the quarantine facility. Nasal and oral samples tested positive for SARS-CoV-2. The dog has not exhibited any specific clinical signs. Follow up nasal, oral and rectal swab samples and faeces were subsequently taken on 28 February and 2 and 5 March 2020. Both oral and nasal samples taken on 28 February 2020 tested positive. The nasal samples taken on 2 & 5 March continued to test positive. Investigation is ongoing. Risk management measures are in place for this case, including cleansing and disinfection of the premises, and proper personal hygiene and protection. Mammalian pets from households with confirmed human cases of COVID-19 will be placed under quarantine and veterinary surveillance for 14 days. Samples will be collected for testing of SARS-CoV-2 as appropriate.

Information received on 08/03/2020 from Dr Thomas Sit, Chief Veterinary Officer / Assistant Director (Inspection & Quarantine), Agriculture, Fisheries and Conservation Department, Hong Kong Special Administrative Region Government, Hong Kong , Hong Kong (SAR - PRC)

Summary

Control measures

Measures applied	Screening Traceability Quarantine Disinfection Vaccination permitted (if a vaccine exists) No treatment of affected animals
Measures to be applied	No other measures

Diagnostic test results

Laboratory name and type	Species	Test	Test date	Result
Tai Lung Veterinary Laboratory, Agriculture Fisheries and Conservation Department (National laboratory)	Dogs	real-time reverse transcriptase/polymerase chain reaction (RRT-PCR)	02/03/2020	Positive
Tai Lung Veterinary Laboratory, Agriculture Fisheries and Conservation Department (National laboratory)	Dogs	real-time reverse transcriptase/polymerase chain reaction (RRT-PCR)	05/03/2020	Positive
School of Public Health, The University of Hong Kong (Regional Reference Laboratory)	Dogs	virus isolation		Pending
School of Public Health, The University of Hong Kong (Regional Reference Laboratory)	Dogs	virus neutralisation test (VNT)		Pending

Future Reporting

The event is continuing. Weekly follow-up reports will be submitted.

Co dalej ?

- **Kilka dni po zakończeniu kwarantanny pies zmarł**
- **Opiekunowie nie zgodzili się na wykonanie badania post mortem**
- **NIE WYKAZYWAŁ ŻADNYCH OBJAWÓW COVID-19**
- **Miał 17 lat...**

- **IOE (Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt ostrzegła, że nie ma dowodów na to, że zwierzęta domowe przenoszą wirusa na ludzi: „Ponieważ jednak zwierzęta i ludzie czasami mogą się dzielić chorobami... nadal zaleca się, aby osoby chore na COVID-19 ograniczały kontakt ze swoimi i innymi zwierzętami, dopóki nie będzie więcej informacji na temat wirusa.**

Drugi przypadek

- **„Owczarek niemiecki mieszkający w okolicy Pok Fu Lam na wyspie Hongkong został wysłany na kwarantannę wraz z innym psem rasy mieszanej z tej samej rezydencji w czwartek po potwierdzeniu, że ich właściciel jest zarażony” - powiedział w oświadczeniu Departament Rolnictwa, Rybołówstwa i Ochrony (AFCD).**
- **U owczarka stwierdzono dodatni wynik testu na obecność wirusa, u drugiego psa nie uzyskano takiego wyniku, ale „żaden pies nie wykazywał objawów choroby”, powiedziało AFCD, dodając, że będzie nadal monitorował oba psy i przeprowadzał powtarzane testy zwierzęta.**
- **WNIOSKI : ?**

Ale...

- **Jeśli jesteś chory, przeziębiony, masz gorączkę, kaszlesz unikaj zbyt długiego kontaktu ze swoim zwierzęciem (spania z nim, głaskania, przytulania).**
- **Jeśli w Twoim otoczeniu są inne zdrowe osoby unikaj takich sytuacji. Pies może na sierści przenosić biernie wirusa, który znalazł się na nim z powodu takich kontaktów.**
- **W kontakcie z psem lub kotem, który przebywał w otoczeniu osoby z COVID-19, nosić maseczkę ochronną**
- **Zachowuj standardowe zasady higieny w czasie pandemii – myj ręce po powrocie ze spaceru, ograniczaj kontakty z innymi opiekunami zwierząt (to nie czas na grupowe spacery)**
- **Ograniczaj wizyty w lecznicach weterynaryjnych do tych niezbędnych.**
- **PAMIĘTAJ ! Zwierzęta nie chorują na COVID-19 !**

Stanowisko IDEXX

- **Laboratorium IDEXX - nie stwierdziło pozytywnych wyników na SARS-CoV-2 u zwierząt domowych (tysiące próbek)**
- **W przypadku psów lub kotów z objawami ze strony układu oddechowego zaleca się kontakt z lekarzami weterynarii w celu oceny pod kątem częstszych patogenów układu oddechowego, niż koronawirus SARS-CoV-2**
- **„Jeśli wiodące organy ds. Zdrowia stwierdzą, że konieczne będzie badanie zwierząt pod kątem wirusa COVID-19, IDEXX będzie gotowy do udostępnienia testu RealPCR™ IDEXX SARS-CoV-2 (COVID-19)” – powiedział Jay Mazelsky, prezes i Dyrektor Generalny IDEXX Laboratories. „Zwierzęta są ważnymi członkami naszej rodziny, a my chcemy, aby były zdrowe i bezpieczne. Będziemy nadal monitorować COVID-19 i zdrowie zwierząt w naszej globalnej sieci laboratoriów referencyjnych IDEXX w miarę rozwoju tej sytuacji. ”**

Stanowisko lekarzy weterynarii

- **Krajowa Izba Lekarsko-Weterynaryjna**
- **WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) czyli Światowa Organizacja Lekarzy Weterynarii Małych Zwierząt,**
- **AVMA (American Veterinary Medicine Association) czyli Amerykańskie Stowarzyszenie Medycyny Weterynaryjnej**
- **OIE ((World Organization for Animal Health) czyli Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt**

Zwierzęta domowe (psy i koty) nie przenoszą wirusa SARS-CoV-2, który wywołuje chorobę COVID-19

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **Skoro mamy takie doświadczenie z koronawirusami to co możemy doradzić ?**
- **Większość epidemii zwierząt domowych (bydło, świnie) była likwidowana przez szerokopojęte działania higieniczne**
 - **dezynfekcja środków transportu zwierząt**
 - **szczególny przypadek to wirusy świń i ograniczenie infekcji wirusowych TGE przez pojawienie się mutacji PRCV (wirus oddechowy)**

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **Leczenie zwierząt domowych (psy, koty) to głównie leczenie objawowe, bo większość infekcji koronawirusowych jest łagodna i szybko ulega wyleczeniu**
- **Szczepienia na koronawirusowe zapalenie jelit u psów jest szczepieniem marginalnym i ma znaczenie w małych grupach ryzyka (psy wystawowe, duże skupiska)**
- **Największe wyzwanie to mutacja wirusa FCoV w postać powodującą zapalenie otrzewnej, czyli FIP**

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **Do niedawna zakażenie FIP to wyrok dla kota**
- **Choroba nieuleczalna, leczenie tylko objawowe**
 - **okresowe punkcje klatki piersiowej / jamy brzusznej**
 - **łagodzenie objawów - leki immunosupresyjne i GSK**
- **Obecnie „leczenie” nowymi eksperymentalnymi terapiami**

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **Terapia „eksperymentalna” - może poligon doświadczalny dla leków przeciwko SARS-CoV-2 ?**
- **Mutian X**
- **GS-441524**
- **GC376**

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **GS-441524 (Gilead Sciences)**
 - **biologicznie aktywny składnik leku remdesivir (obecnie testowany z dobrymi efektami w leczeniu COVID-19) -GS 441424 (różnica jednej grupy fosforanowej)**
 - **remdesivir to prolek zamieniany przez zainfekowane komórki w aktywną postać czyli GS-441524**
 - **hamuje produkcję wirusowego RNA**
 - **skuteczna terapia u kotów z zakaźnym zapaleniem otrzewnej - stosowany od 1,5 roku na świecie**
 - **Problemy z prawnymi aspektami rejestracji leku dla kotów**
 - **czarny rynek w Chinach - Chińczycy też mają duże problemy z FIP u kotów**



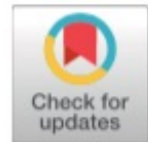
Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic



The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies



B.G. Murphy^a, M. Perron^c, E. Murakami^c, K. Bauer^a, Y. Park^c, C. Eckstrand^a, M. Liepnieks^a,
N.C. Pedersen^{b,*}

^a Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA, USA

^b Center for Companion Animal Health, School of Veterinary Medicine, University of California, One Shields Ave., Davis, CA, USA

^c Gilead Sciences, Foster City, CA, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Feline infectious peritonitis (FIP)
FIP virus (FIPV)
Nucleoside analog
GS-441524
Cell culture
EC50
Tri-phosphorylation
Pharmacokinetics
Experimental infection
Laboratory cats

ABSTRACT

Feline infectious peritonitis (FIP) is a common and highly lethal coronavirus disease of domestic cats. Recent studies of diseases caused by several RNA viruses in people and other species indicate that antiviral therapy may be effective against FIP in cats. The small molecule nucleoside analog GS-441524 is a molecular precursor to a pharmacologically active nucleoside triphosphate molecule. These analogs act as an alternative substrate and RNA-chain terminator of viral RNA dependent RNA polymerase. We determined that GS-441524 was non-toxic in feline cells at concentrations as high as 100 μ M and effectively inhibited FIPV replication in cultured CRFK cells and in naturally infected feline peritoneal macrophages at concentrations as low as 1 μ M. We determined the pharmacokinetics of GS-441524 in cats *in vivo* and established a dosage that would sustain effective blood levels for 24 h. In an experimental FIPV infection of cats, GS-441524 treatment caused a rapid reversal of disease signs and return to normality with as little as two weeks of treatment in 10/10 cats and with no apparent toxicity.

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **GC-376 (Anivive Lifesciences)**
 - **Inhibitor proteazy 3C**
 - **bezpośrednio hamuje replikację wirusa**
 - **inhibitory proteazy - „złoty standard”
leczenia antywirusowego w chorobach
takich jak HIV czy hepatitis C i B**



Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis

Niels C Pedersen¹, Yunjeong Kim², Hongwei Liu¹,
Anushka C Galasiti Kankanamalage³, Chrissy Eckstrand⁴,
William C Groutas³, Michael Bannasch¹, Juliana M Meadows⁵
and Kyeong-Ok Chang²

Journal of Feline Medicine and Surgery
2018, Vol. 20(4) 378–392
© The Author(s) 2017



Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1098612X17729626
journals.sagepub.com/home/jfms

This paper was handled and processed
by the American Editorial Office (AAFP)
for publication in *JFMS*



Abstract

Objectives The safety and efficacy of the 3C-like protease inhibitor GC376 was tested on a cohort of client-owned cats with various forms of feline infectious peritonitis (FIP).

Methods Twenty cats from 3.3–82 months of age (mean 10.4 months) with various forms of FIP were accepted into a field trial. Fourteen cats presented with wet or dry-to-wet FIP and six cats presented with dry FIP. GC376 was administered subcutaneously every 12 h at a dose of 15 mg/kg. Cats with neurologic signs were excluded from the study.

Results Nineteen of 20 cats treated with GC376 regained outward health within 2 weeks of initial treatment. However, disease signs recurred 1–7 weeks after primary treatment and relapses and new cases were ultimately treated for a minimum of 12 weeks. Relapses no longer responsive to treatment occurred in 13 of these 19 cats within 1–7 weeks of initial or repeat treatment(s). Severe neurologic disease occurred in 8/13 cats that failed treatment and five cats had recurrences of abdominal lesions. At the time of writing, seven cats were in disease remission. Five kittens aged 3.3–4.4 months with wet FIP were treated for 12 weeks and have been in disease remission after stopping treatment and at the time of writing for 5–14 months (mean 11.2 months). A sixth kitten was in remission for 10 weeks after 12 weeks of treatment, relapsed and is responding to a second round of GC376. The seventh was a 6.8-year-old cat with only mesenteric lymph node involvement that went into remission after three relapses that required progressively longer repeat treatments over a 10 month period. Side effects of treatment included transient stinging upon injection and occasional foci of subcutaneous fibrosis and hair loss. There was retarded development and abnormal eruption of permanent teeth in cats treated before 16–18 weeks of age.

Conclusions and relevance GC376 showed promise in treating cats with certain presentations of FIP and has opened the door to targeted antiviral drug therapy.

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **GC-376 (Anivive Lifesciences)**
- **19/20 kotów leczonych GC376 odzyskało zdrowie w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia**
 - **nawrót objawów 1-7 tygodni po pierwszym leczeniu (leczenie późniejsze trwało 12 tygodni)**
- **Nawroty, które nie reagowały już na leczenie, wystąpiły u 13/19 kotów w ciągu 1–7 tygodni od pierwszego lub powtórnego leczenia**
 - **Poważne objawy neurologiczne - 8/13 kotów**
 - **5/13 nawrót zmian w jamie brzusznej**
 - **7/13 w trakcie remisji (średnio 11,2 miesiąca), 1/13 remisja (10 tygodni)**
- **Skutki uboczne leczenia**
 - **przejściowe pieczenie po wstrzyknięciu i sporadyczne ogniska zwłóknienia podskórnego i wypadania włosów**
 - **U kotów leczonych przed 16–18 tygodniem życia - opóźniony rozwój i opóźnione pojawienie się zębów stałych.**

Nasze doświadczenia w leczeniu zakażeń koronawirusowych u zwierząt

- **MUTIAN X (adenine C-nucleoside analog)**
- **substancja bardzo zbliżona do GS-441524**
- **sprzedawany jako suplement a nie lek przez firmę z Chin**
- **obejście oficjalnego systemu rejestracji leku przez FDA jako niezarejestrowany lek w postaci suplementu**

Nasze oczekiwania wobec opiekunów

- **Bądź odpowiedzialny i zachowaj ostrożność**
 - **wizyty u lekarzy weterynarii TYLKO niezbędne**
 - **jeden pacjent + jeden opiekun**
 - **unikaj tłoku (czekaj na zewnątrz a nie w poczekalni)**
 - **dezynfekuj ręce**
 - **jeśli jesteś chory/na kwarantannie/masz chorych w domu - NIE PRZYCHODŹ**
- **Zachowaj dystans do personelu**

SOCIAL DISTANCING



Przydatne linki

1. Krajowa Izba Lekarsko-Weterynaryjna – <https://www.vetpol.org.pl/strona-aktualnosci>
2. Laboratorium IDEXX – <https://www.idexx.com/.../news/no-covid-19-cases-pets/...>
3. WSAVA – <https://wsava.org/news/highlighted-news/the-new-coronavirus-and-companion-animals-advice-for-wsava-members/>
4. AVMA – <https://www.avma.org/javma-news/no-evidence-pets-become-ill-covid-19-virus-it-surges-us?>
5. E-book o koronawirusie SARS-CoV-2 i psach z bloga Simply Wild – <https://simplywild.life>

Dziękuję

