



BIOVALIANCE
Bourgogne-Franche-Comté

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE

BIOTHÉRAPIES & BIOPRODUCTION

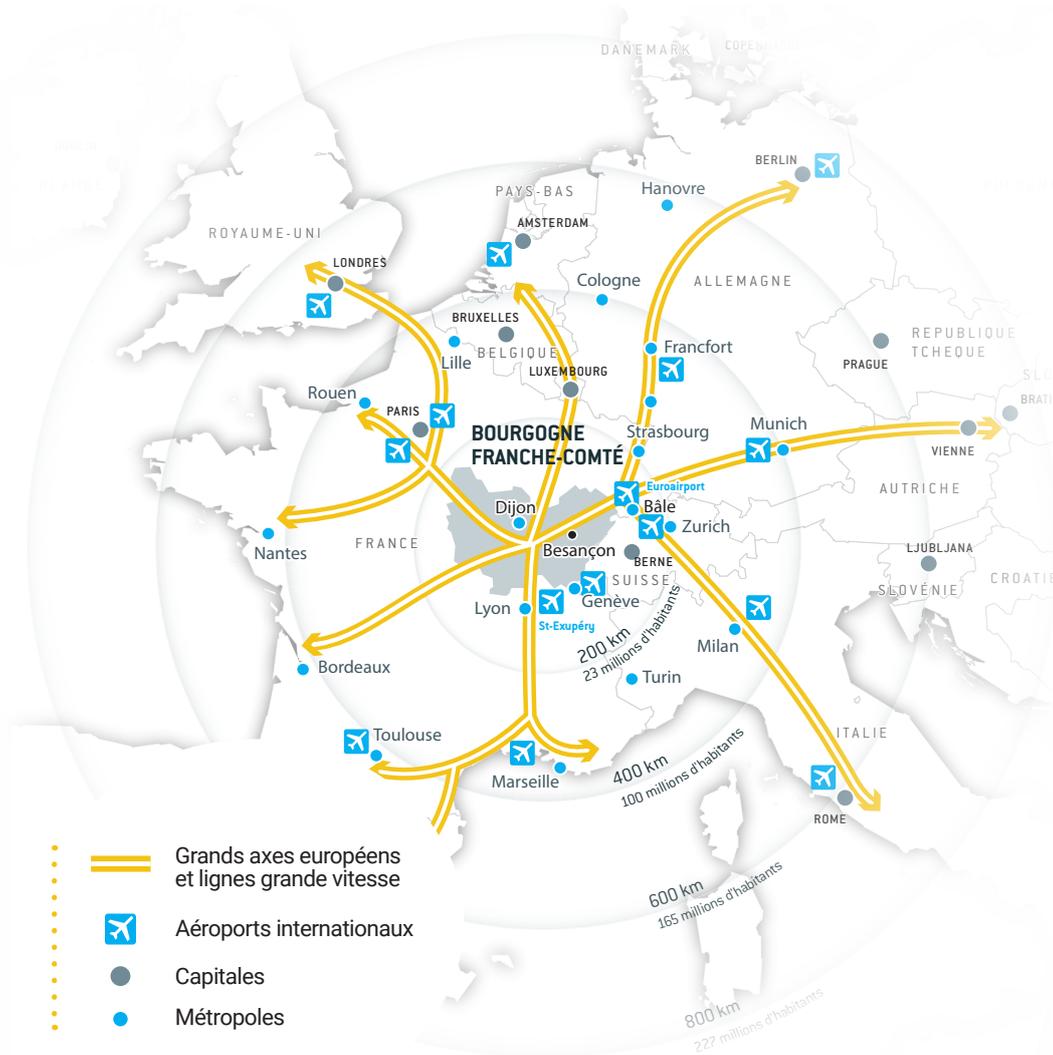
aer
agence économique
régionale de
bourgogne-franche-comté



LA BOURGOGNE-FRANCHE-COMTÉ, UNE POSITION STRATÉGIQUE EN EUROPE

Avec ses parcs d'activités, ses infrastructures et ses services d'accompagnement aux entreprises, la Bourgogne-Franche-Comté, forte de 2,8 millions d'habitants, dont 1,3 million d'actifs (23 % de salariés dans l'industrie) met à votre disposition les conditions de réussite de vos projets.

UNE RÉGION POUR ACCUEILLIR VOS PROJETS



500
entreprises
en santé



2
CHU



1
centre
anti-cancer



38 000
étudiants en sciences
85 000
étudiants



420 000
établissements
21 400
établissements
industriels



14
gares
TCV



6
aéroports
internationaux
à proximité



9
autoroutes formant
un carrefour
stratégique
au cœur de l'Europe



UN FORT SOUTIEN PUBLIC À LA FILIÈRE BIOTHÉRAPIES



SOUTIEN NATIONAL LA STRATÉGIE D'ACCÉLÉRATION FRANCE 2030

- ▷ Permettre aux patients de **bénéficier des meilleurs traitements**
- ▷ Positionner la France en **leader européen** des biothérapies et de leur bioproduction
- ▷ **Produire 20 biomédicaments d'ici 2030**
- ▷ **Doubler le nombre d'emplois** dans le domaine de la bioproduction
- ▷ Faire émerger une licorne et 5 ETI

SOUTIEN RÉGIONAL LA FEUILLE DE ROUTE 2024-2028 BIOTHÉRAPIES & BIOPRODUCTION

En lien avec la stratégie d'accélération nationale, la Région Bourgogne-Franche-Comté a élaboré un cadre stratégique en se dotant d'une feuille de route portant les ambitions pour sa filière biothérapies et bioproduction avec 3 axes :

- ▷ **Favoriser l'émergence de médicaments innovants** pour contribuer à la souveraineté de notre pays
- ▷ **Soigner les citoyens à des coûts acceptables**, pour les patients comme pour notre système de santé
- ▷ **Améliorer sa notoriété** et devenir une terre d'accueil d'investissements et de projets pour les biothérapies et la bioproduction



BIOVALIANCE
Bourgogne-Franche-Comté



BIOVALIANCE est la marque de la filière régionale des biothérapies et de la bioproduction de Bourgogne-Franche-Comté. Reflet de la complémentarité des acteurs, elle illustre la spécialisation régionale dans les domaines de la conception et production de thérapies innovantes, ainsi que la fourniture de bioactivateurs et d'équipements industriels.



Jérôme Durain
Président de la Région Bourgogne-Franche-Comté

UN ÉCOSYSTÈME COMPLET* BIOTHÉRAPIES & BIOPRODUCTION

CENTRES DE SOINS & développement clinique



FORMATION



RECHERCHE



PLATEFORMES & pôles technico-scientifiques



TRANSFERT DE TECHNOLOGIES & INCUBATION





ENTREPRISES

Biomédicaments et thérapies

Advesya
ABTX
Carla
Biotherapeutics
Med'Inn Pharma
OPM
URGO Médical
Vetoquinol

Biotechnologies et services

APEX
Biomnigene
Chematech
Corden Pharma
Covalab
Delpharm
Filab
ICTA
Medix Biochemica
Nexidia
Oncodesign
Services
Orinova
RD-Biotech
Smaltis
SON S.A.S.
Theraxel

Équipements, instrumentation, DM

ARDPI Biotech
Biomané
Cellaven
Cellquest
De Dietrich
Demgy
Gerresheimer
Gilson Plastics
IDS
ILSA
JB Tecnics
Macopharma
Sartstedt
Static
URGO Médical

ACCOMPAGNEMENT & ingénierie financière

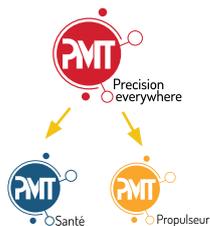
RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE

aer
agence économique
régionale de
bourgogne-franche-comté

santenov
— DIJON BOURGOGNE —

ars
Agence Régionale de Santé
Bourgogne-
Franche-Comté

CCI BOURGOGNE
FRANCHE-COMTÉ



TEMIS
TECHNOPOLE
BESANCON

CANCÉROPOLE Est
Région Bourgogne-Franche-Comté | Grand Est

PUI
BFC
Haut
université
d'innovation

Fédérer pour faire avancer la santé

« Nous souhaitons que chaque entreprise, chaque organisation, chaque acteur de la santé en Bourgogne puisse faire appel à nous, quels que soient son projet, sa question ou sa problématique. Mise en relation, conseil, écoute... Santenov répond présent ! »

Pascal Auzière
Président Santenov Dijon Bourgogne

Santenov soutient les filières du médicament et des technologies médicales dans leurs enjeux de transition et de croissance :

- ▷ Transition digitale
- ▷ Transition environnementale-RSE
- ▷ Performance économique et promotion des métiers

Santenov Dijon Bourgogne soutient les filières d'avenir du territoire qui développent des innovations de rupture dans les secteurs phare :

- ▷ Imagerie et radiopharmacie
- ▷ Réadaptation et santé numérique
- ▷ Biothérapies et bioproductions



Hébergez vos projets dans le bâtiment totém Sully Santenov qui accueillera sur 9 300 m² :

- ▷ Écoles et plateformes technologiques pharma, biotech, healthtech
- ▷ Espace plug & play pour start-ups et biotech (bureaux, labos L1/L2)
- ▷ Locaux pour biopharma, medtech, healthtech (bureaux, labos L1/L2/L3)
- ▷ Services communs (restaurant, événementiel, etc.)

Rejoignez notre écosystème biopharmaceutique dynamique :

- ▷ 6 000 emplois, 150 entreprises, 1 500 M€ de CA (chiffre 2019)
- ▷ L'université Bourgogne Europe UBE classée au Top 301-400 en human biological Sciences et public Health et Top 401- 500 en clinical medicine du Ranking Shanghai 2024
- ▷ Le CHU Dijon placé 15^e établissement sur 1 400 hôpitaux
- ▷ Le CGFL : 2^e centre anticancer en France et 4^e en Europe
- ▷ 95 ha de foncier dédié à l'industrie pharmaceutique
- ▷ 50 ha de foncier à construire disponible

Notre offre de services - Deux programmes pour vous accompagner

Accompagnement et accélération des projets des adhérents start-ups, entreprises de santé et laboratoires académiques, en innovation, recherche partenariale, croissance, investissement ou hébergement



Partage des meilleures pratiques, renforcement des coopérations, formation sur les enjeux communs (affaires réglementaires, RH, RSE..), identification d'opportunités d'affaires et d'expertises via notre réseau

Contact : contact@santenov.com



TEMIS

TECHNOPOLE
BESANÇON

Biocluster et parc scientifique Healthtech

De la recherche aux patients, accélérer l'innovation en santé



BIO Innovation
© E. EME

Sur 250 ha, TEMIS concentre solutions d'implantation, plateaux techniques, expertises scientifiques, accès à une large gamme de ressources biologiques, équipements de pointe, capacités de bioproduction GMP et supports de recherche translationnelle et clinique. Écoles, Université, EFS et CHU y occupent une place centrale avec les 170 entreprises du secteur.

Des champs d'expertises alliant sciences de l'ingénieur, santé et sciences du vivant :

Ingénierie des microsystèmes, Optique-photonique...
Ingénierie cellulaire, tissulaire et génique,
Affaires réglementaires et systèmes qualité.

Des domaines d'applications :

MTI, Biomédicaments, Bioprocédés et Bioproduction, Dispositifs médicaux, DM-DIV, Automatisation et robotique

Des supports Ingénierie, Business et Industrialisation

- ▷ Pôle d'innovation en biothérapies - EFS : Intégrateur industriel du biomédicament France 2030
- ▷ Suites de bioproduction GMP - EFS
- ▷ Productions locales GLP, GMP : mAb, DNAP/RNAm, LSP, Stem cell...
- ▷ 170 entreprises Med-Biotech fédérées par le pôle de compétitivité PMT
- ▷ Ingénierie de projets : études de faisabilité, accès clinique, essais, financements, PI...



BIO Innovation - laboratoire EFS
© Grand Besançon Métropole

Des accès facilités depuis les 2 hubs de la technopole :

TEMIS Innovation spécialisé microsystèmes medtechs

- ▷ 4 000 m² de pépinière-hôtel d'entreprises : bureaux, ateliers
- ▷ 850 m² utiles de salle blanche Iso 5 à 7
- ▷ Plateformes de microfabrication et manipulation MIMENTO
- ▷ Centre de développement FEMTO Engineering, interface entreprises-recherche

BIO Innovation dédié aux biothérapies et à la bioproduction

- ▷ 2 300 m² de bureaux privés, open-space et salle de conférence
- ▷ 500 m² de laboratoires plug&play (L1, L2) équipés et opérés par l'EFS
- ▷ Centre de développement BIONOVEO, interface entreprises-recherche
- ▷ Centre d'investigation clinique du CHU-inserm

- 2 écoles d'ingénieurs SupMicrotech et ISIFC avec leurs plateformes partenariales
- 2 instituts de recherche FEMTO-ST (CNRS) et RIGHT (Inserm) ouverts aux entreprises via FC Innov'
- 25 000 étudiants - 1 200 chercheurs

Ils ont choisi TEMIS-Besançon : Advesya, Affluent Medical, Carl Zeiss Meditec, Carla Biotherapeutics, CellQuest, Cisteo, Coltène, Ilsa, Macopharma, Maincare, Medix Biochemica, RD Biotech, Sophysa, Stattice...

Demander une visite - Plus d'informations :
contact@temis.org - 03 81 50 46 95

RECHERCHE & INNOVATION*

LABORATOIRES DE RECHERCHE



UNITÉ DE RECHERCHE EN SANTÉ

TUTELLES : EFS BFC, INSERM, uMLP

Nouveaux traitements modulant le système immunitaire pour éviter son emballement, l'empêcher de rejeter un greffon, ou le rendre plus apte à éliminer une tumeur



TUTELLES : UBE, INSERM, Institut AGRO Dijon

Centre de recherche Translationnelle en médecine moléculaire travaillant sur diverses thématiques : thérapies et réponse immunitaire dans les cancers, épigénétique, récepteurs TNF...



TUTELLES : UBE, CNRS

Sondes d'imagerie intelligentes, technologies d'imagerie multimodale, agents théranostiques, radiothérapie interne vectorisée, pour des applications notamment en cancérologie



TUTELLES : uMLP, UTBM, CHU Besançon

Soins intégrés, ingénierie en santé, nouveaux moyens théranostiques & nanotechnologies, biomarqueurs, intelligence artificielle...



TUTELLES : UBE, Institut AGRO Dijon, INRAE

Procédés de culture, de stabilisation et de mise en forme de probiotiques commensaux humains, y compris anaérobies



TUTELLES : CNRS, uMLP, SUPmicrotech-ENSMM, UTBM

Microsystèmes physiologiques, microfluidique, microrobotique pour la manipulation d'objets biologiques, biocapteurs, surfaces biofonctionnalisées, vision, intelligence artificielle, organes sur puce, vésicules extracellulaires, caractérisation échelles micro et nanométriques



TUTELLE : UBE

Imagerie et vision artificielle : systèmes de vision, analyse d'images temps réel, IA pour l'analyse de signaux et d'images, systèmes d'imagerie multi-modale, commande robotique...



TUTELLES : UTBM, UBE

Recherche et innovation en intelligence artificielle pour la conception des IA de demain



TUTELLES : UBE, CNRS

CO-TUTELLE : UTBM

Technologies avancées pour les thérapies innovantes, théranostique & bioproduction intelligente : fabrication de microsystèmes intégrant photonique, micro-fluidique, mécanique et automatisation ; nanocapteurs et biocapteurs ; nano-vectorisation et nano-fonctionnalisation ; élaboration des nanoparticules ; enzymologie et bioproduction ; jumeaux numériques ; modélisation des systèmes biologiques



TUTELLES : uMLP, CNRS

Développement de biomatériaux à base de complexes de coordination à activité anticancéreuse/antidiabétique ou de polymères conducteurs dérivés de liquides ioniques antibactériens



mesocentre de calcul de franche-comté

TUTELLE : UBE

Le mesocentre de calcul MesoBFC est une plateforme scientifique d'appui à la recherche pour les chercheurs spécialistes en simulations numériques haute performance et en modélisations dans différents domaines scientifiques, dont le domaine de la santé



TUTELLE :

CNRS, D'INRAE, DE L'INSTITUT AGRO DIJON ET DE L'UNIVERSITÉ BOURGOGNE-EUROPE.

Le Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation est une unité mixte dépendant du CNRS et de l'INRAE ainsi que deux établissements d'enseignement supérieur publics, l'Université de Bourgogne et l'école d'ingénieurs Institut Agro



LE PÔLE D'INNOVATION EN BIOTHÉRAPIES (PIBT)



Labellisé Intégrateur Biothérapies Bioproduction en mai 2023, l'ambition du PIBT est de catalyser l'innovation en fédérant les acteurs et compétences nécessaires à chaque projet, tels que :

- Les laboratoires RIGHT et CTM
- L'ingénierie de rupture dans FC'INNOV, issue des recherches de FEMTO-ST, en contribuant à lever les verrous technologiques des procédés de production actuels
- Les CHUs et les centres de soins afin d'identifier les besoins cliniques, orienter et valider les stratégies thérapeutiques

CENTRES DE SOINS & ESSAIS CLINIQUES



Immunité, métabolisme, inflammation, interactions Œil-Cœur-Cerveau, approche intégrative de la prise en charge en oncologie et hématologie, maladies rares : de la génomique aux innovations thérapeutiques



Développement et évaluation des biothérapies en oncologie et en hématologie, transplantation, greffe de tissus et d'organes, maladies inflammatoires...



Hôpital et centre de recherche en cancérologie, médecine personnalisée, imagerie moléculaire, radiothérapie interne vectorisée...



1^{er} fournisseur français de cellules et tissus destinés à la greffe, 1^{er} producteur de médicaments de thérapie innovante pour les essais cliniques de phase I et II

TRANSFERT DE TECHNOLOGIE, INCUBATION ET LABELLISATION DE PROJETS



Centre de R&D de la Fondation FC'INNOV, développant de nouvelles stratégies thérapeutiques et diagnostiques et des procédés de bioproduction, dans le prolongement des savoir-faire de RIGHT et de l'EFS



SATT SAYENS détecte, protège et développe les innovations de la recherche publique de Lorraine, Sud-Champagne Ardenne (Troyes) et Bourgogne-Franche-Comté, en vue de transfert aux entreprises ou via la création de start-ups



Incubateur de la recherche publique en BFC, proposant un parcours entrepreneurial DeepTech sur mesure de 36 mois notamment pour des projets Medtech, Biotech et Pharma



Pôle des microtechniques, pôle de compétitivité régional permettant l'émergence et la labellisation de projets innovants. Il anime un cluster « technologies de santé » d'entreprises medtech-biotech-pharma

AUTRES STRUCTURES



Le Pôle Universitaire d'Innovation Bourgogne-Franche-Comté (PUI BFC) a pour objectif de valoriser les résultats de la recherche académique, d'accompagner l'entrepreneuriat et les start-ups deeptech au travers de son hub stratégique « Santé, diagnostic et biothérapies connectées »



Accompagnement, structuration et valorisation de la recherche contre le cancer en Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est



Cette labellisation est attribuée par l'Institut National du Cancer. En région, elle a été attribuée à l'Unité de Phases Précoces (U2P) du Centre Georges-François Leclerc, au CHU de Besançon (Immuno-Oncologie) et au CHU de Dijon (Hématologie Clinique)



DES EXEMPLES DE PROJETS D'INNOVATION



Biolmp : optimiser la fabrication des biomédicaments

Dans le cadre de l'Appel à Projets RIS 3 et porté par un consortium d'acteurs académiques et industriels spécialisés en bioproduction, biotechnologies et microtechnologies, Biolmp est un projet d'envergure visant à développer et déployer des solutions technologiques et biotechnologiques innovantes, afin d'optimiser les procédés de fabrication des biomédicaments.

Partenaires : Établissement Français du Sang BFC, CellQuest, RD-Biotech, Diaclone, Med'Inn'Pharma, laboratoires RIGHT et FEMTO-ST, FC'Innov, Université Marie et Louis Pasteur.

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE

Subvention FEDER : **17 884 k€** au titre de l'AAP RIS 3



COMÈTE : molécules radiothéragnostiques

Le projet COMÈTE porte sur le développement d'un portefeuille de molécules radiothéragnostiques pour le diagnostic et le traitement de cancers digestifs avancés (radiothérapie interne vectorisée).

Partenaires : Oncodesign Precision Medicine (OPM), l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne Europe (ICMUB, UMR CNRS 6302) et le Centre Georges-François Leclerc (CGFL).

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE

Subvention FEDER : **7 769 k€** au titre de l'AAP RIS 3

GENESIS : la peau artificielle pour les grands brûlés

Spécialiste de la cicatrisation des plaies, URGO MEDICAL pilote le projet Genesis dont l'objectif est l'élaboration d'une peau artificielle prête à l'emploi permettant de couvrir en une seule opération les zones brûlées. Un tel protocole allégerait considérablement la douleur du patient et réduirait les coûts du système de soins.

Partenaires : l'Établissement Français du Sang de Nantes, un laboratoire de l'AFM-Téléthon, Dassault Systèmes et le LBTI (CNRS / Université Claude Bernard Lyon 1).

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE

Subvention Région BFC : **250 k€** attribués à la société ADHARA pour la construction du laboratoire de R&D dédié à ce projet, dans le cadre du dispositif d'aide aux projets structurants



Essai clinique CARTALLEU

Un essai clinique de phase 3 dénommé CARTALLEU a lieu dans 5 pays européens pour confirmer la validité du traitement et ainsi obtenir l'approbation de l'Agence européenne des médicaments.

Fort de son expérience en développement et bioproduction, l'EFS Bourgogne-Franche-Comté s'est vu confier la production des lots pour l'ensemble des patients français.

DES FORMATIONS SPÉCIALISÉES*



Du BUT au Master, formations autour des biotechnologies, pharmaceutique, biologie et ingénierie cellulaire, instrumentation, microbiologie, génomique, IA...



BUT, licence, master : formations autour du génie biologique, pharmaceutique, innovation en biotechnologies, interactions immunitaires et ingénierie cellulaire, signalisation cellulaire et moléculaire, IA...

GRADUATE SCHOOL INTHERAPI

INTHERAPI propose un cursus formation-recherche de niveau master et doctorat. Elle est adossée à des laboratoires, à des centres d'investigations techniques et rassemble 3 écoles doctorales de Bourgogne-Franche-Comté.

Les 9 masters couvrent 3 domaines :

- ▷ **Vectorisation de substances bioactives**
- ▷ **Pharmaco-imagerie et imagerie multimodale**
- ▷ **Thérapies ciblées dans l'inflammation / Immunothérapie du cancer**

GRADUATE SCHOOL ONE HEALTH

Portée par l'Université de Bourgogne Europe, la Graduate School One Health fait référence à un concept unifiant santé animale, végétale, environnementale et humaine.

Elle croise les recherches multidisciplinaires et interdisciplinaires qui s'appuient sur des nouvelles technologies dont, par exemple, l'intelligence artificielle et les nanotechnologies.



DES FORMATIONS SPÉCIALISÉES*

ÉCOLES D'INGÉNIEURS



Génie biomédical, Affaires cliniques et affaires réglementaires dans l'industrie du DM, Gestion qualité



Mécanique et microtechniques option bio-microsystèmes pour la santé



Informatique, Santé numérique, Intelligence Artificielle appliquée à la santé, Bachelor IA dans le domaine de la santé



Informatique - Électronique Spécialité e-santé / industrie 4.0



Objets connectés, Systèmes embarqués, Intelligence Artificielle, Robotique, Cobotique



Alimentation, spécialité biotechnologies microbiennes et fermentations alimentaires



Ingénierie d'affaires spécialité Chimie-Biotech

FORMATIONS POST-BAC



Les lycées et CFA proposent des formations spécialisées :
Bac STL spécialité biotechnologie,
Bac pro industries pharmaceutiques,
BTS technicien en bioproduction,
BTS biotechnologies...



BTS en analyses et biotechnologies (ANABIOTEC), en qualité et sécurité (BIOQUALITÉ), en sciences de l'alimentaire (BIOQUALIM)



Bachelor Génie des Bioprocédés Pharmaceutiques

DES SAVOIR-FAIRE DIFFÉRENCIANTS AU SERVICE DES BIOTHÉRAPIES ET DE LA BIOPRODUCTION

PROCÉDÉS DE BIOPRODUCTION

Micro-fluidique
Micro-mécanique
Micro-robotique
Biocapteurs
Micro-puces

INGÉNIERIE TISSULAIRE

INGÉNIERIE CELLULAIRE ET GÉNÉTIQUE

Matériel biologique
pour des applications
recherches à cliniques
(cellules, anticorps,
protéines recombinantes,
ADN plasmides)

DISPOSITIFS MÉDICAUX

CHIMIE

ESSAIS CLINIQUES

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

BIOMARQUEURS PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

THÉRANOSTIQUE

(contraction de « thérapie »
et « diagnostic ») vise à la fois
à diagnostiquer et à traiter les
cancers dans le cadre d'une
approche unifiée.
Le médicament est marqué
par un isotope radioactif
(radiopharmaceutique) en vue
de la destruction des tumeurs,
de façon spécifique.



DES ÉVÈNEMENTS DÉDIÉS EN RÉGION

INNOVATIVE THERAPIES DAYS

INNOVATIVE THERAPIES DAYS



📍 Grand Kursaal - Besançon

📅 Octobre - chaque année

Évènement à rayonnement international porté par le PMT, ce symposium est dédié aux thérapies innovantes (CAR-T cells, thérapies cellulaires et géniques, vésicules extracellulaires, sécrétome), notamment en oncologie, maladies inflammatoires et médecine régénérative.

À travers des posters et conférences, une plateforme de networking et un village exposants, cet événement rassemble académiques, biotechs et industriels autour d'un programme allant de la preuve de concept à l'accès au marché en favorisant les échanges, les collaborations stratégiques et le partage d'expériences.

JiIC Journées d'immunologie et immunothérapie des cancers



📍 Université - Dijon

📅 Décembre - tous les 3 ans

Journées de conférences et d'échanges organisées par des membres du Centre de recherche Translationnelle en Médecine moléculaire (CTM) et de l'EPHE-PSL.



📍 Alternance entre la BFC et le Grand Est

📅 Tous les 2 ans

Colloque sur les thématiques suivantes (édition différente chaque édition) :

- ▷ Radiothérapie et traitements combinés
- ▷ Médecine nucléaire et radiothérapie interne vectorisée
- ▷ Nanoparticules en médecine
- ▷ Technologies innovantes
- ▷ Immunothérapie
- ▷ Biomarqueurs

**RETROUVEZ TOUS LES
ÉVÈNEMENTS, TOUT AU LONG
DE L'ANNÉE DANS L'AGENDA SUR
[BIOVALIANCE.COM](https://biovaliance.com)**



SCANNEZ
POUR PLUS D'INFOS



VOTRE CONTACT FILIERE BIOTHERAPIES-BIOPRODUCTION

Béatrice Joly
bjoly@aer-bfc.com
+33 (0)6 32 83 42 41



Maison de l'Économie
46 avenue Villarceau - 25000 Besançon
T. +33 (0)3 81 81 82 83

Maison Régionale de l'Innovation
64 A rue Sully - CS 77124
21071 Dijon Cedex
T. +33 (0)3 80 40 33 88

Présence
de développeurs économiques de proximité
sur les 8 départements du territoire

www.aer-bfc.com



L'AGENCE ÉCONOMIQUE RÉGIONALE DE BOURGOGNE-FRANCHE-COMTÉ

L'AER BFC travaille en étroite collaboration et en adéquation avec les acteurs du développement économique de l'innovation, de la formation et de l'emploi :



Ingénierie de projet
d'entreprise
par filière stratégique et
par territoire



Ingénierie
financière



Ingénierie de projet
innovant,
de transition
écologique et
de récupération
d'énergie



Mutations
économiques



Promotion et
communication



L'AER BFC, est membre de la communauté French Care, preuve de son engagement au service de l'innovation en Santé.