

Réalisation d'une étude d'efficacité anticancéreuse de nouveaux composés sur la progression tumorale mammaire et colique *in vivo* par imagerie

**Cahier des clauses techniques particulières  
(CCTP)**

# SOMMAIRE

|                                                    |   |
|----------------------------------------------------|---|
| 1. OBJET DE LA PRESTATION.....                     | 2 |
| 2. CONTEXTE DES PRESTATIONS.....                   | 3 |
| 3. CONDITIONS DE RÉALISATION DES PRESTATIONS ..... | 7 |
| 4. DESCRIPTION DES EQUIPEMENTS ATTENDUS .....      | 7 |
| 5. GARANTIE ET SERVICE APRES-VENTE .....           | 9 |

## 1. OBJET DE LA PRESTATION

- **Objet de la prestation :**

Le contrat porte sur les prestations suivantes :

L'Unité Inserm UMR1327 ISCHEMIA de Tours porte un projet de recherche financé par C-Valo intitulé PepCAN, qui a pour objectif la « Mise en évidence de l'efficacité thérapeutique et valorisation de peptides inhibiteurs des voies de signalisation dépendantes des MAP Kinases/c-FOS et /ELK1 en cancérologie » (Porteur Pr Sébastien ROGER, Univ Tours). Ce projet de recherche se fait en partenariat avec la société MELKIN Pharmaceuticals (Orléans).

Il a pour objectif de valoriser des peptides interférents (peptides PepFos et PepElk) montrant des effets antitumoraux dans des modèles *in vitro* pour en faire des composés à visée thérapeutique anti-cancéreuse (programme de maturation).

Afin de concrétiser ces développements et de valider le potentiel thérapeutique de ces composés, il est essentiel d'apporter des évidences d'efficacité *in vivo*, dans des modèles précliniques de cancers mammaire et colique chez la souris.

Le contrat porte donc sur la réalisation des prestations suivantes :

- Etude des effets des peptides PepFos et PepElk sur un modèle de cancer mammaire triple-négatif orthotopique (lignée humaine MDA-MB-231) chez la souris immunodéprimée athymique ou SCID nude.
- Etude des effets des peptides PepFos et PepElk sur un modèle de cancer mammaire triple-négatif orthotopique syngénique (lignée murine 4T1) chez la souris immuno-compétente BALB/cJ
- Etude des effets des peptides PepFos et PepElk sur un modèle de cancer colique, Microsatellite Instability MSI, KRAS mutée (lignée humaine HCT116), en orthotopique chez la souris immunodéprimée athymique ou SCID nude.
- Réaliser le suivi de la croissance tumorale primaire, le développement et la progression *métastatique in vivo* par imagerie de bioluminescence et échographie

- **Lieu d'exécution :**

**Adresse du laboratoire porteur du projet :**

Inserm UMR1327 ISCHEMIA  
"Membrane signalling and inflammation in reperfusion injuries"  
Université de Tours  
Faculté de Médecine de Tours  
10 Boulevard Tonnellé,  
37032 Tours

<https://umr1327.univ-tours.fr/>

secrétariat: 02 47 36 61 28, ischemia@univ-tours.fr

**Le lieu d'exécution des prestations :**

Le lieu de réalisation des prestations doit impérativement être à une distance inférieure à 2H par les transports (voiture / transports en commun).

- **Intervenants :**

Les prestations sont réalisées pour le compte de l'acheteur **Université de Tours**, Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel, représenté par son Président.

**Adresse et coordonnées :**

**Université de Tours**  
60 rue du Plat D'Etain, BP 12050  
37020 Tours Cedex 1

**Téléphone :** 02 47 36 66 00  
**Courriel :** [commande-publique@univ-tours.fr](mailto:commande-publique@univ-tours.fr)  
**Site internet :** [www.univ-tours.fr](http://www.univ-tours.fr)

- **Structure et forme du contrat**

La forme retenue pour l'exécution du contrat est **ordinaire**.

## 2. CONTEXTE DES PRESTATIONS

---

- **Contexte :**

Parmi les traitements traditionnels du cancer (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie et résection chirurgicale), la chimiothérapie reste une stratégie thérapeutique très utile et fréquemment utilisée, qu'elle soit néo-adjuvante pour réduire la taille de la tumeur avant une intervention chirurgicale ou radiothérapeutique, adjuvante après une chirurgie pour réduire le risque de récurrence, ou enfin anti-métastatique pour détruire les cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme.

Généralement, les médicaments chimiothérapeutiques actuels ont pour vocation à détruire les cellules cancéreuses (cytotoxicité induite via la génération d'un stress oxydant par exemple) ou à inhiber leur réplication (effet cytostatique).

Cependant, les chimiothérapies ne ciblent pas spécifiquement les cellules cancéreuses (ni même tumorales) et provoquent de nombreux effets secondaires délétères dont certains très importants (asthénie, anémie, lésions du système nerveux et douleurs neuropathiques, cardiotoxicité, troubles digestifs, pertes de l'appétit, altérations cutanées, perte de cheveux...) qui limitent l'efficacité thérapeutique.

Par ailleurs, l'acquisition d'une résistance aux anticancéreux (phénotype MDR, « Multidrug Resistance ») entraîne bien souvent un échec de la chimiothérapie et une limitation de la prise en charge thérapeutique par des soins palliatifs.

Au fil des ans, de nombreux traitements novateurs ont vu le jour, avec l'idée qu'ils doivent être adaptés au type de cancer considéré et au patient. Grâce aux progrès considérables réalisés dans les analyses moléculaires et génomiques, les connaissances sur l'étiologie du cancer ont considérablement évolué, ce qui a conduit à la découverte et au développement de thérapies ciblées adaptées pour inhiber certaines voies spécifiques du cancer. Ces nouvelles options constituent une véritable percée et une avancée majeure dans le domaine du traitement des cancers.

Ces nouvelles solutions sont principalement classées en trois parties :

- 1) les anticorps monoclonaux thérapeutiques agissant comme inhibiteurs des voies de croissance cellulaire ou tumorale (ex : trastuzumab, anticorps anti-HER-2 ; rituximab, anticorps anti-EGF ; bevacizumab, anticorps anti-VEGF) ou pour stimuler la réponse anti-cancéreuse du système immunitaire (inhibiteurs de points de contrôle immunologiques tels que : ipilimumab, anticorps anti-CTLA4 ; nivolumab et pembrolizumab, anticorps anti-PD1 ; atezolizumab, anticorps anti-PD-L1). Environ 15 anticorps sont actuellement approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour une utilisation en oncologie clinique ;
- 2) les médicaments ciblant le microenvironnement tumoral tels que les anti-angiogéniques (inhibiteurs des tyrosines kinases, dirigés contre le récepteur du VEGF tels que sunitinib, sorafénib ou inhibiteurs du mammalian Target Of Rapamycin (mTOR): temsirolimus, everolimus) ;
- 3) les hormonothérapies qui concernent les petites molécules qui visent à stopper la stimulation de la croissance tumorale par les hormones (ex : exémostane et létrozole, anti-aromatases ; tamoxifène et fulvestrant, anti-œstrogènes ; flutamide et enzalutamide, anti-androgènes).

En ce qui concerne les voies de signalisation cellulaires impliquées dans le développement tumoral et sa progression, de nombreuses preuves suggèrent que l'inhibition de la voie des Mitogen-activated protein kinases (MAPKinases) /Ras-Raf-MEK-ERK, représente une stratégie anticancéreuse pertinente, activement poursuivie par de nombreuses sociétés pharmaceutiques.

En effet, en raison de son rôle central dans la promotion de la prolifération et de la survie, de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et du développement des métastases, l'activation constitutive de la voie MAPKinase/ERK par les mutations des oncogènes RAS, RAF ou MEK entraîne une activation soutenue des kinases effectrices centrales ERK1/2, et affecte directement à la fois la formation et la progression d'un grand sous-ensemble de tumeurs humaines (environ un tiers de tous les cancers humains). Près de 30 % des tumeurs présentent des mutations activatrices d'un de ces trois gènes RAS-N-RAS, K-RAS, H-RAS ou du gène B-RAF. Ces mutations se caractérisent le plus souvent par la substitution d'un seul résidu d'acide aminé par un autre. Les protéines mutées ont une efficacité d'hydrolyse du GTP limitée, ce qui les maintient sous une forme constitutivement active. Tous cancers confondus, les mutations de K-RAS représentent 85 % du total des mutations de RAS, tandis que les mutations sur N-RAS et H-RAS représentent 15 % et 1 % respectivement.

La sérine/thréonine kinase BRAF joue un rôle central dans la transduction du signal par la voie MAPK/ERK en phosphorylant les protéines kinases MEK1 (MAP/ERK kinase-1) et MEK2, induisant l'activation de ERK, située en aval dans la cascade de signalisation. Les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 8 % des cancers, tous types de cancer confondus. Bien qu'il en existe plusieurs, la mutation qui se traduit par le remplacement d'un résidu valine (V) par un résidu glutamate (E) en position 600 (BRAF-V600E) représente plus de 80 % des mutations identifiées. Elle est située dans le domaine catalytique de BRAF et induit un changement de conformation qui a pour conséquence l'activation constitutive et non régulée de la voie MAPK/ERK en aval, sans qu'aucun signal activateur en amont (intrinsèque ou extrinsèque aux cellules) ne soit nécessaire. On retrouve cette mutation avec une fréquence supérieure à 1 % dans plusieurs types de cancer fréquents. Notamment, la mutation de BRAF est présente dans environ 12% des cancers colorectaux (CCR) et est associée à un mauvais pronostic. Enfin, des mutations de MEK ont également été détectées dans les cancers humains, notamment dans les mélanomes, les cancers du côlon et les carcinomes. Ces mutations entraînent un gain de fonction de la kinase qui conduit également à l'activation constitutive de ERK.

Les inhibiteurs des récepteurs à Tyrosine kinase et les inhibiteurs de la kinase voie ERK (essentiellement la protéine sérine / thréonine kinase MEK) ont été conçus pour cibler la voie RAS / ERK contrôlant la prolifération cellulaire dans le cancer. Beaucoup de ces traitements ont obtenu l'approbation de la FDA et de l'EMA au cours des dernières décennies, certains d'entre eux présentant une efficacité antitumorale dans des essais cliniques sur des patients tels que Trametinib (Novartis) ou Cobimetinib (Roche) pour le traitement du mélanome en particulier. Cependant des effets secondaires importants liés au traitement médicamenteux ont été identifiés (éruption cutanée, œdème, toxicités dermatologiques, prurit, chorioretinopathie...) limitant leur utilisation clinique. Ceci est principalement dû au fait la cascade de signalisation d'intérêt est impliquée largement dans le contrôle des phénomènes de survie/ prolifération et migration/invasion cellulaire, à la fois des cellules normales et cancéreuses, et que ces petites molécules inhibent très en amont la cascade de signalisation et par conséquent toutes les voies qui lui sont dépendantes.

Afin de cibler cette voie centrale des traitements anticancers, est apparu la nécessité de développer de nouveaux agents thérapeutiques présentant une action ciblée et spécifique sur des acteurs opérationnels finaux (en aval) de la cascade de signalisation assurant ainsi un gain d'efficacité (avec minimisation de la résistance aux médicaments et de l'échappement tumoral) et également une réduction, voire absence, de toxicité. Grâce à leur grande spécificité de cible, à leur sélectivité élevée et à leur faible toxicité, la nouvelle génération émergente de peptides thérapeutiques représente une approche prometteuse pour cibler cette voie centrale et traiter les cancers. Le nombre de médicaments à base de peptides passant au développement clinique a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie, avec actuellement plus de 10 médicaments peptidiques approuvés par la FDA pour l'oncologie, et de considérables perspectives de progression.

Récemment, il a été développé par nos collaborateurs de l'Université Paris Sorbonne, technologie Pepsignal, qui permet d'utiliser des peptides « interférents » de la voie de signalisation MAPK/ERK qui traversent les membranes plasmiques, pénètrent dans les cellules, grâce à une séquence TAT et atteignent leur noyau, pour modifier l'activité de certains facteurs de transcription. Ces peptides, appelés PepFos et PepElk, contiennent la séquence consensus nécessaire à l'ancrage au sein de la protéine ERK2 active, et bloquent ainsi l'activité de la kinase envers les substrats endogènes que sont c-Fos ou Elk-1 respectivement, tout en préservant l'activité de ERK vers d'autres substrats. Les peptides PepFos et PepElk présentent ainsi une activité thérapeutique potentielle en visant spécifiquement des cibles engagées dans les processus tumoraux, tout en limitant des effets secondaires associée à une inhibition complète de la voie de signalisation.

En condition physiologique, la protéine c-Fos, un proto-oncogène, est faiblement et transitoirement exprimée. Elle est transcrite puis traduite, transitoirement, suite à l'activation de la voie ERK et de sa cible nucléaire le facteur de transcription Elk-1, qui activé, phosphorylé par ERK, transactive le promoteur de c-fos. Dans un contexte pathologique, comme lors de la présence des mutations oncogènes de RAS ou RAF, l'expression soutenue dans le temps de c-Fos est maintenue par une phosphorylation constitutive de la voie Ras/ERK. Cette expression stable de c-Fos est à l'origine d'un emballement du cycle cellulaire, et du processus tumorigène. L'inhibition de c-Fos représente par conséquent une stratégie attrayante pour le traitement de différents types de cancer, notamment ceux qui présentent des mutations RAS/RAF (exemple cancers colorectaux) et/ou qui présentent un manque d'options thérapeutiques (cancers du sein dits « triple-négatifs »).

Des travaux antérieurs ont montré la première preuve de l'efficacité de PepFos (MLK1001) dans la prolifération cellulaire (« Selective inhibitors of c-Fos and their antiproliferative properties » WO2015/55218). La société MEIkin Pharmaceuticals a ensuite établi que le ciblage sélectif de c-Fos par PepFos est efficace pour bloquer la prolifération cellulaire et les propriétés invasives de différentes lignées cellulaires cancéreuses d'origine humaine pour lesquelles une hyperactivité constitutive de la voie ERK a été identifiée. En interférant sélectivement avec l'activation des facteurs de transcription c-Fos et Elk-1, en aval de ERK, les Pepsignal® PepFos et PepElk ne déclenchent pas une inhibition globale de l'ensemble de la cascade des ERKs, contrairement aux inhibiteurs classiques qui agissent en amont et produisent des effets délétères. Les Pepsignal® PepFos et PepElk préservent l'activité biologique envers les cellules non tumorales et les nombreux effets secondaires qui en résultent. En tant que tel, Pepsignal® PepFos et PepElk offrent une approche thérapeutique nouvelle et inexplorée dans le traitement de multiples cancers. Une stratégie d'optimisation des peptides PepElk et PepFos, pour des visées thérapeutiques, a alors été entreprise. Une modélisation 3D *in silico* a été réalisée afin d'étudier l'interaction de chacun des peptides PepElk et PepFos avec la protéine ERK2, montrant un positionnement parfait de ces peptides, sur la région d'ancrage de la protéine ERK2 active, avec des orientations distinctes néanmoins. Cette modélisation a permis d'identifier et de distinguer les acides aminés non essentiels versus essentiels pour les liaisons de PepElk et PepFos, respectivement. Il en a résulté la conception de nouvelles séquences optimisées de chacun de ces peptides basées sur le raccourcissement peptidique, la stabilisation avec la racémisation D-énantiomère de certains acides aminés pour protéger le peptide contre les activités des endopeptidases, la protection de l'extrémité N-terminale par acétylation, et/ou la substitution des résidus de sérine en aspartate afin de simuler une phosphorylation constitutive et de renforcer l'interaction avec ERK (Brevets MEIkin 2021 : « Nouveaux inhibiteurs de la phosphorylation de c-Fos », WO/2022/269092 ; « Nouveaux inhibiteurs de la phosphorylation de Elk-1 », WO2022/269093). 12 séquences optimisées ont été testées *in vitro* et montrent des activités antiprolifératives.

Afin de concrétiser ces développements et la maturation du projet avec la validation du potentiel thérapeutique de ces composés, il est essentiel d'apporter des évidences d'efficacité *in vivo*, dans des modèles précliniques de cancers mammaire et colique chez la souris. L'objectif est dans un premier temps de cibler des cancers à haute incidence dans la population et pour lesquels les stratégies thérapeutiques peuvent s'avérer compliquées à l'heure actuelle. Ainsi le projet porte sur l'évaluation d'effets biologiques favorables de certains de ces peptides sur des modèles de cancer mammaire triple-négatif (PR-, HER2-, ER+) et de cancer colique, Microsatellite Instability MSI, KRAS mutée.

Ainsi en plus d'expériences mécanistiques qui doivent être réalisées sur des lignées cellulaires *in vitro*, l'objectif est de tester ces peptides sur des modèles *in vivo* utilisant les mêmes lignées cellulaires afin d'étudier les conséquences sur la croissance tumorale primaire et le développement de foyers tumoraux secondaires, à la fois dans des modèles immunocompétents et immunodéprimés.

- **Données relatives au lieu de réalisation des prestations :**

Les résultats des prestations seront à livrer à Pr Sébastien Roger, Inserm UMR1327 Ischemia « Membrane Signalling and Inflammation in reperfusion injuries ». Faculté de Médecine, Université de Tours.

La commande, la réception, l'acclimatation des animaux sont à la charge du prestataire.

Un contrôle doit être réalisé par le prestataire à la réception des animaux, échantillons et réactifs afin de veiller à leur intégrité.

La préparation et l'envoi des cellules est à la charge du laboratoire jusqu'à réception par le prestataire.

Le laboratoire prestataire devra posséder un échographe, un imageur pour la bioluminescence et éventuellement un microscope opératoire pour réaliser les prestations.

Il est attendu que :

- Les conditions de l'expérimentation soient discutées et planifiées en réunion de lancement du projet
- les résultats scientifiques (suivi pondéral des animaux, images et analyses des imageries de bioluminescence et d'échographie...) soient envoyés de façon hebdomadaire sous la forme de fichiers numériques

- le prestataire s'engage à répondre aux questions et renseigne le laboratoire sur l'évolution de la prestation
- l'ensemble des images, les résultats complets de l'expérimentation et les résultats d'autopsie soient envoyés en fin d'expérimentation avec un rapport final
- les organes prélevés soient transmis au laboratoire
- les résultats complets soient discutés en réunion de restitution en fin de chaque expérimentation

### 3. CONDITIONS DE RÉALISATION DES PRESTATIONS

- **Normes et réglementation applicables :**

Les expérimentations doivent se faire dans le cadre réglementaire sur l'expérimentation animale et respecter la règle des 3R de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale (Remplacement, Réduction et Raffinement).

Les expérimentations doivent se faire dans un cadre éthique porté par le prestataire présentant une saisine validée par le comité d'éthique dont il dépend. Le prestataire doit être un établissement agréé et présenter une autorisation de projet utilisant des animaux à des fins scientifiques délivrée par le Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation.

Les animaux, échantillons et réactifs doivent être maintenus et conservés chez le prestataire pendant toute la durée de l'étude.

Les réactifs en excès à la fin de l'expérimentation devront être restitués au laboratoire.

**Délai d'exécution :**

Les expérimentations devront pouvoir débuter au plus tôt après la notification du marché. A titre indicatif, la date de début d'exécution est prévue fin avril 2025. et il est attendu une proposition de planning dans l'offre.

Il est attendu que le prestataire exécute les prestations selon le planning détaillé remis dans son offre.

### 4. DESCRIPTION DES PRESTATIONS ATTENDUES

- **Spécifications techniques :**

Le projet scientifique a pour objectif de valoriser des peptides interférents (peptides des séries « PepFos » et « PepElk ») montrant des effets antitumoraux dans des modèles *in vitro* pour en faire des composés à visée thérapeutique anti-cancéreuse (programme de maturation).

L'objectif primaire est de tester l'efficacité *in vivo* de deux peptides PepFos (peptide initial et peptide optimisé) versus le peptide scramble et de deux peptides PepELK (peptide initial et peptide optimisé) , à réduire la croissance tumorale et le développement métastatique, dans deux types de cancer (cancer mammaire et cancer colique). Ces peptides seront évalués dans un modèle immunocompétent (cellules cancéreuses murines syngéniques de la souris immunocompétente Balb/cJ) pour le cancer mammaire uniquement et dans un modèle immunodéprimé mais utilisant des cellules cancéreuses humaines (xénogreffe orthotopique) mammaires et coliques.

Les lignées cancéreuses mammaires et coliques seront développées et contrôlées par l'Inserm UMR1327 ISCHEMIA. Les cellules issues de ces lignées seront fournies par le laboratoire, comptées et en suspension, le jour de l'implantation par le prestataire.

Le prestataire devra commander et fournir les souris (BALB/cJ ; SCID ou NMRI ou Balb/c nude), à l'âge adéquat, les acclimater et réaliser l'induction des modèles adéquats (greffes orthotopiques).

Le contrat porte donc sur la réalisation des prestations suivantes :

- 1 - Etude des effets des peptides PepFos et PepElk et de leur concentration sur la croissance tumorale primaire et le développement métastatique dans un modèle de xénogreffe cancer mammaire triple-négatif (lignée humaine MDA-MB-231-Luc) orthotopique (implantation dans le bourgeon épithélial mammaire) chez la souris immunodéprimée athymique ou SCID nude.
- 2 - Etude des effets des peptides PepFos et PepElk et de leur concentration sur la croissance tumorale primaire et le développement métastatique dans un modèle de cancer mammaire triple-négatif syngénique (lignée murine 4T1-Luc) et orthotopique implantation dans le bourgeon épithélial mammaire) chez la souris immuno-compétente BALB/cJ.
- 3 - Etude des effets des peptides PepFos et PepElk et de leur concentration sur un modèle de cancer colique, Microsatellite Instability MSI et KRAS mutée de xénogreffe (lignée humaine HCT116-Luc), en orthotopique (implantation dans le caecum) chez la souris immunodéprimée athymique ou SCID nude.

### Conditions expérimentales :

- Les cellules devront pouvoir être injectées dans la journée afin de garantir le contrôle de la densité, de la viabilité et de la phase de croissance cellulaires, mais également l'activité luciférase. Par conséquent, afin de garantir ces paramètres, le prestataire devra se trouver à une distance permettant un transport d'une durée inférieure à 2 heures
- Un effectif de 10 souris sera utilisé pour chaque groupe expérimental.
- Pour chaque modèle cancéreux, 5 **groupes expérimentaux** seront réalisés pour les PepFos (soit 50 animaux maximum par modèle)  
 PepFos initial (2 doses : 5 ; 15 mg/kg – volume d'injection identique, sous réserve de non-précipitation des peptides)  
 PepFos optimisé (2 doses : 5 ; 15 mg/kg – volume d'injection identique, sous réserve de non-précipitation des peptides)  
 CTL solvant (1 seul volume d'injection PBS)
- Pour chaque modèle cancéreux, 5 **groupes expérimentaux** seront réalisés pour les PepElk (soit 50 animaux maximum par modèle):  
 PepElk initial (2 doses : 5 ; 15 mg/kg – volume d'injection identique, sous réserve de non-précipitation des peptides)  
 PepElk optimisé (2 doses : 5 ; 15 mg/kg – volume d'injection identique, sous réserve de non-précipitation des peptides)  
 CTL solvant (1 seul volume d'injection PBS)

Soit un maximum de 150 animaux pour les peptides Pepfos dans les 3 modèles (3x50) et 150 animaux pour PepElk dans les 3 modèles (3x50). Soit un total de 300 animaux maximum pour l'ensemble du projet

Les modalités expérimentales doivent pouvoir se faire selon les points suivants :

- Injection péri tumorale des peptides d'intérêt (en sous-cutanée pour les modèles mammaires et intra-péritonéales pour le modèle colique), 5 injections / semaine pendant 4 à 6 semaines à partir d'un volume tumoral de 80 mm<sup>3</sup> environ
- Suivi quotidien des animaux : comportement, signes de douleur
- Suivi bi-hebdomadaire des animaux : suivi pondéral, croissance tumorale primaire (pied à coulisse)
- Suivi tumoral primaire et métastatique par imagerie de bioluminescence (et/ou imagerie échographique), premier jour d'étude, dernier jour d'étude pour chaque animal avant sacrifice (une imagerie intermédiaire pourrait être proposée)
- Sacrifice des animaux : Analyse macroscopique des organes,
- Récupération des tumeurs primaires et éventuellement sites métastatiques pour 2 à trois souris par groupe, transmission au laboratoire pour la réalisation des analyses de « target engagement »

