

Conseil de Laboratoire

21/09/2021

Ordre du jour

1. Identification du secrétaire de séance
2. Validation du CR du dernier conseil
3. Faits marquants été 2021
4. Evolution RH
5. Budget 2021
6. AAP
7. Journées Team building
8. Avancées Saint Cloud
9. Baromètre publications
10. Points divers

1. Secrétaire de séance ?



Merci !

2. Modification / validation du CR du dernier conseil d'Unité

CR conseil d'unité LITO

Date : 13/07/2021

Durée : ~2h (début 17h06)

Participants:

Irène Buvat

Laurence Champion

Thibault Escobar (rédaction CR)

Frédérique Frouin

Nina Jehanno

Marie Luporsi

Fanny Orlhac

Carole Thomas

Prise de notes associée au support de présentation.

P5.

Travaux/publications supplémentaires (abstracts) → **diapos mises à jour** :

- Marie-Judith : ESMRMB
- Vesna : IEEE (MIC)
- Fahad : IEEE (EMBC)

Merci à Thibault d'en avoir assuré la rédaction

3. Faits marquants été 2021

- Trois stagiaires de master 2 diplômés après leur stage au LITO (merci Frédérique !)
- Une bourse attribuée à Sarah Mezghani pour M2 "analyse multimodale des rétinoblastomes, en s'appuyant sur des données IRM", sous la direction de Frédérique, Herve Brisse et François Radvanyi
- Contrats externes :
 - Poursuite du projet RHU Cassiopeia
 - 1 projet ANR financé (Exoglyc, collab HEGP, Claire)
 - Nouveaux projets en cours de préparation (cf point 6)
- Publications : pas moins de 15 nouvelles publications acceptées cet été (cf point 9)
- Arrivée nouvelle radiochimiste à Saint Cloud : Laura Trump

3. Faits marquants été 2021

- Bel avenir promis au biomarqueur de dissémination Dmax déjà repris par de nombreux groupes (retour congrès lymphomes d'il y a 10 jours)
- David Wallis embauché chez Keeneye au 1/10/2021
- Beaucoup d'articles importants en cours de rédaction !

4. Evolution RH (1)

Nouveaux biomarqueurs d'imagerie phénotypique : BIP

Directrice : Irène Buvat, DR CNRS

Responsable : **Nina Jehanno, PH Curie**

Laurence Champion, PH Curie
Emilie Da Costa Branquinho, PhD, Curie →
Julien Fouque, PharmD, Curie
Pierre Fumoleau, PUPH →
Samuel Huguet, PhD, Curie
Virginie Huchet, PH Curie
→ Steven Le Gouill, PUPH Curie
Marie Luporsi, PH Curie
Olivier Madar, PharmD, Curie
Denis Malaise, PH Curie
Hamid Mammar, PH Curie
Frédéric Pouzoulet, PhD, Curie
Claire Provost, IR Curie
Keyvan Rezaï, PhD, HDR, Curie
Romain David Seban, PH Curie
Michaël Soussan, PUPH Avicenne
Carole Thomas, CRCN Inserm
→ Laura Trump, IR Curie

Radiomique intégrative pour la médecine de précision : RIM

Responsable : **Frédérique Frouin, CR Inserm**

Hervé Brisse, PH Curie
Ludovic De Marzi, IR Curie
Stéphanie Jehan-Besson, CR CNRS
Caroline Malhaire, PH Curie
Christophe Nioche, IR Inserm
Fanny Orlhac, CR Inserm
Toulsie Ramtohul, PH Curie
Vincent Servois, PH Curie

Arnaud Beddok, doctorant PH
Nicolas Captier, doctorant, PSL
Anne Ségolène Cottureau, doctorant, AHU
Thibault Escobar, doctorant CIFRE, Paris Saclay
Marie Judith Saint Martin, doctorant, Paris Saclay
Fahad Khalid, doctorant Inserm
Louis Rebaud, doctorant CIFRE, Paris Saclay
Vesna Cuplov, post-doc PANACEE
Kibrom Girum, post-doc HOLY2020

36

4. Evolution RH (2)

- Fonctionnement gestionnaires parfaitement OK (point mardi prochain avec Stéphane Lacroix)
- Demandes effectuées à Curie pour 2022
 - Un ingénieur informatique / data scientist
 - Un ingénieur plateforme imagerie préclinique mutualisée avec RadExp
 - Pérénnisation / remplacement gestionnaires
- Demandes à effectuer à l'Inserm : deadline 11 octobre 2021
 - A discuter en séance

4. Evolution RH (3)

- Nouvelle thèse envisagée à la rentrée 2021 : **en cours**
 - Thèse AI.DReAM : Conception et explicabilité des modèles d'IA en imagerie médicale (soit octobre 2021)
- Nouveaux post-doc ingénieurs sur projets :
 - 2 post-doc de 24 mois AI.DReAM disponibles, pas d'urgence
 - 1 post-doc Precision-Predict de 12 mois au 1/1/2022 probablement
- Recrutements :
 - Temps partiel pour mise à jour doc LIFEx : **en cours**

5. Budget

- Dotations annuelles **2021** :
 - Inserm : 106 000 €
 - Curie : 30 000 € en 2020 soit 136 000 € des tutelles
- Dotation exceptionnelle Fanny : 15 000 €
- (Recettes externes sur contrats : ~1 500 000 €)

5. Dépenses dotations 2021

- Inserm : 106 000 €

Date	Motif	Bénéficiaire	BIP	RIM	Admin	Dotation except Fanny	CheckInserm	Note		
08/01/2021	Soumission abstracts SNM	Fanny Orlhac		80		40				
01/03/2021	Stage Leila Outemzabet	Frédérique Frouin		3500				X		
01/03/2021	Stage Lydia Abdemeziem	Frédérique Frouin		3500				X		
01/03/2021	Stage Thomas Pioget	Frédérique Frouin		3500				X		
31/03/2021	Inscription Ecole Deep Learning	Stéphanie Jehan-Besson		75						
22/03/2021	Relecture article ComBat AJE	Fanny Orlhac				267,21				
15/04/2021	Relecture article PET Clinics	Fanny Orlhac				257,19				
15/04/2021	Inscription SNMMI Thibault	Thibault Escobar		150				dollars		
15/04/2021	Inscription SNMMI Fanny	Fanny Orlhac				560		dollars		
15/04/2021	Inscription SNMMI Irène	Irène Buvat		560				dollars		
19/05/2021	Complément microTEP	Irène Buvat	20000					provisionné mai pas dépensé		
15/06/2021	Remboursement Strato (site Web)	Irène Buvat		85,56						
08/07/2021	Cassettes FAPI	Claire Provost	2800							
08/07/2021	Consommables radiochimie	Claire Provost	268,35							
21/06/2021	Inscription Stéphanie GSI'21	Stéphanie Jehan-Besson		420						
18/06/2021	6 Webcams, claviers et casques	Frédérique Frouin		549,5						
18/06/2021	2 écrans Mac	Christophe Nioche		2174,02						
09/09/2021	Inscription EMBS	Fahad Khalid		195				en dollars		
09/09/2021	Inscription EMBS	Frédérique Frouin		325				en dollars		
06/08/2021	Article Cancers	Anne-Ségolène		1983,77						
08/08/2021	Article EJNMMI open	David Wallis		3580						
01/09/2021	Article JNM ComBat	Fanny Orlhac				3000				
01/10/2021	Stage Rizlène Banat	Frédérique Frouin		2300						
somme dépensée	en euros		23068,35	22897,85	0	4124,4	45966,2	60033,8		
		BIP		RIM	Admin	Fanny	somme dépensée	solde		

~46 000 € dépensés ou provisionnés, 60 000 € dispo, achats radioprotection planifiés pour l'installation microTEP (≥30 000€ sur budget Inserm)

5. Dépenses dotations 2021

- Curie : 30 000 € et la plupart des contrats

Environ 12 000 € dépensé sur la dotation

 HYBRID qui se termine fin septembre (20 k€ de reliquat)

Unité	N° Service	Libellé Service	Nature dépense	N° Subvention	Libellé Subvention	Budget année N HT	Budget antérieur HT	Budget total HT	Engagé HT	Facturé année N HT	Facturé antérieur HT	Total dépenses HT	Solde HT	Date fin validité
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	6998	SOLDE FORFAIT CE MARIE CURIE	681.24	600.00	1 281.24	0	3 293.67	600.00	3 893.67	-2 612.43	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	29361	ARC SIGNIT 2020 / BUVAT 08/23	140 000.00	0	140 000.00	0	0	0	0	140 000.00	31/08/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	44464	ANR 19SYME0005 BUVAT 05/23	0	180 000.00	180 000.00	106 260.58	30 273.99	0	136 534.57	43 465.43	31/05/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	64365	CE ITN HYBRID BUVAT 09/21	0	47 936.34	47 936.34	0	9 516.30	38 420.04	47 936.34	0	30/09/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	71829	JANSSSEN CT9591 ORLHAC	0	120 000.00	120 000.00	68 384.51	45 107.86	4 171.63	117 664.00	2 336.00	31/08/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	91759	PIC3I CEA PROTON RADIOTHERAPY	0	13 000.00	13 000.00	9.73	12 966.48	0	12 976.21	23.79	31/07/22
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	94108	CURIE 2019 FONCTIONNEMENT	11 290.33	0	11 290.33	4 037.83	7 131.57	0	11 169.40	120.93	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	94111	CURIE 2020 FONCTIONNEMENT	0	15 929.82	15 929.82	0	5 364.68	6 953.52	12 318.20	3 611.62	31/12/21
1288	15080	U 1288 COMPTE COMMUN	FCTGEN	94113	CURIE 2021 FONCTIONNEMENT	1 000.00	0	1 000.00	0	0	0	0	1 000.00	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIRE	98001	CURIE REFORME COMPTABLE	0	835.00	835.00	0	0	0	0	835.00	31/12/21
1288	15080	U 1288 COMPTE COMMUN	MISSION	94113	CURIE 2021 FONCTIONNEMENT	1 000.00	0	1 000.00	0	0	0	0	1 000.00	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	SALAIREHOR	71829	JANSSSEN CT9591 ORLHAC	18 000.00	0	18 000.00	0	0	0	0	18 000.00	31/08/23
1288	15083	U 1288 COMPTE BIP	EQUIP	96205	DONS AFF SEIN FAPI I BUVAT	0	40 000.00	40 000.00	0	0	0	0	40 000.00	15/11/22
1288	15098	U 1288 BUVAT PROJET PIM	EQUIP	40063	REG IDF SESAME 2020 BUVAT10/23	320 000.00	0	320 000.00	0	0	0	0	320 000.00	31/10/23
1288	15083	U 1288 COMPTE BIP	FCTGEN	94111	CURIE 2020 FONCTIONNEMENT	0	1 430.00	1 430.00	0	184.00	420.79	604.79	825.21	31/12/21
1288	15098	U 1288 BUVAT PROJET PIM	EQUIP	53831	INSERM-ITMOCANCER BUVAT 10/22	240 000.00	0	240 000.00	0	0	0	0	240 000.00	31/10/22
1288	15083	U 1288 COMPTE BIP	FCTLAB	94111	CURIE 2020 FONCTIONNEMENT	0	3 500.00	3 500.00	0	208.71	978.28	1 186.99	2 313.01	31/12/21
1288	15083	U 1288 COMPTE BIP	FCTLAB	94113	CURIE 2021 FONCTIONNEMENT	15 000.00	0	15 000.00	0	0	0	0	15 000.00	31/12/21
1288	15083	U 1288 COMPTE BIP	FCTLAB	96205	DONS AFF SEIN FAPI I BUVAT	0	10 000.00	10 000.00	730.98	0	0	730.98	9 269.02	15/11/22
1288	15083	U 1288 COMPTE BIP	FCTLAB	96220	DONS FONDATION L'OCCITANE 21	10 000.00	0	10 000.00	0	0	0	0	10 000.00	31/12/23
1288	15083	U 1288 COMPTE BIP	SALAIRE	94113	CURIE 2021 FONCTIONNEMENT	10 000.00	0	10 000.00	0	0	0	0	10 000.00	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTGEN	6998	SOLDE FORFAIT CE MARIE CURIE	278.76	135.00	413.76	0	89.29	135.00	224.29	189.47	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTGEN	9997	EN ATTENTE AFFECTATION	0	0	0	0	960.00	0	960.00	-960.00	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTGEN	94113	CURIE 2021 FONCTIONNEMENT	930.00	0	930.00	0	0	0	0	930.00	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	6998	SOLDE FORFAIT CE MARIE CURIE	-960.00	-735.00	-1 695.00	0	-960.00	-735.00	-1 695.00	0	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	26967	FNCLCC PRIX UNICANCER 12/21	12 000.00	0	12 000.00	0	0	0	0	12 000.00	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	29361	ARC SIGNIT 2020 / BUVAT 08/23	937.82	0	937.82	0	0	0	0	937.82	31/08/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	44464	ANR 19SYME0005 BUVAT 05/23	10 000.00	5 863.01	15 863.01	0	0	0	0	15 863.01	31/05/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	64365	CE ITN HYBRID BUVAT 09/21	9 429.46	9 498.54	18 928.00	0	960.00	835.00	1 795.00	17 133.00	30/09/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	71828	DOISIOFT CT9272 BUVAT	8 946.00	8 946.00	17 892.00	0	0	0	0	17 892.00	31/03/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	71845	SIEMENS CT9859 BUVAT 01/24	17 502.00	0	17 502.00	0	0	0	0	17 502.00	31/01/24
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	FCTLAB	94108	CURIE 2019 FONCTIONNEMENT	-11 290.33	11 290.33	0	0	0	0	0	0	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	MISSION	9997	EN ATTENTE AFFECTATION	0	0	0	0	1 236.83	0	1 236.83	-1 236.83	31/12/21
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	MISSION	29361	ARC SIGNIT 2020 / BUVAT 08/23	937.82	0	937.82	0	0	0	0	937.82	31/08/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	MISSION	44464	ANR 19SYME0005 BUVAT 05/23	3 148.00	1 845.68	4 993.68	0	0	0	0	4 993.68	31/05/23
1288	15084	U 1288 COMPTE RIM	MISSION	94113	CURIE 2021 FONCTIONNEMENT	300.00	0	300.00	0	0	0	0	300.00	31/12/21
Sous-total 1288						819 131.10	470 074.72	1 289 205.82	179 423.63	116 333.38	51 779.20	347 536.27	941 669.55	
Total						819 131.10	470 074.72	1 289 205.82	179 423.63	116 333.38	51 779.20	347 536.27	941 669.55	

6. Réponses aux AAP (1)

- Demandes évaluées :
 - ANR déposés (2^{ème} phase)
 - Vocalise, porteur Frédérique, PRCE ✗
 - Exoglyc, porteur Philippe Menasché / Claire partenaire : Cardiac targeting of intravenously infused extracellular vesicles by glycan engineering, ANR générique, "prestation"
 - INCA Mathématiques et Informatique pour le Cancer :
 - DeepGenIm (Frédérique) ✗
 - RHU – Cassiopeia : FAP et alpha pour la prise en charge des cancers du sein triple négatif métastatiques. PI : Fatima Mechta-Grigoriou, CDR Curie, présélectionné
 - RHU – ProtonMBRT : Imagerie pour la caractérisation par imagerie des dommages induits dans la tumeur et dans les tissus sains en fonction du protocole de radiothérapie. PI : Gilles Créhange, EH Curie ✗
 - Institut Curie / high risk project : BIOBORATE : Biological effects of static magnetic field and proton boron capture exposure to enhance protontherapy efficiency. PI : Ludovic de Marzi ✗

6. Réponses aux AAP (2)

- Demandes soumises, **en cours d'évaluation** :
 - Ruban Rose : projet FAPI (septembre 2021) – redépôt du projet Novateur non financé par la Fondation ARC, PI : Irène Buvat
 - ANR déposés (2^{ème} phase)
IOP, PI : Irène Buvat, PRCI avec l'Autriche (Thomas Beyer) : Identifying metabolic networks using InterOrgan analysis of whole-body FDG PET data (réponse octobre 2021)
 - COST : networking européen (48 mois) : Quantitative multi-modal bioimaging disease pathophenotyping (PI : Anna Erba, Université de Pise), **réponse ???**
 - RHU – Cassiopeia : FAP et alpha pour la prise en charge des cancers du sein triple négatif métastatiques. PI : Fatima Mechta-Grigoriou, CDR Curie, **réponse ???**

6. Réponses aux AAP (3)

- Demandes **en gestation** :
 - RHU – PACIBET 2022 : création d'une base de données TEP FDG de 260 patients atteints de cancer de la vessie, pour le positionnement de la TEP dans la stratification et l'évaluation de la réponse. PI : Thierry Lebret, Foch, et discussion avec Marc Berthaux, Med Nuc à Foch
 - PRT-K : projet apprentissage fédéré cancer poumon avec Nice (PI: Olivier Humbert), Nina Jehanno, Marie Luporsi
 - PRT-K : projet analyse combinée de biomarqueurs et de critères radiologiques pour une meilleure définition de la réponse thérapeutique des lymphomes cérébraux primitifs (PI: Carole Soussain), Frédérique (IRM) et Irène (lymphomes)
 - Projet PET-FES cancer du sein promu par ZIONEXA ?
 - Projet 5P-BREEZE porté par GE (PIIEC Santé) ? Cancer du poumon TEP

6. Réponses aux AAP (4)

- Demandes à envisager :
 - ANR 2022 :
 - ANR JCJC pour Fanny
 - ANR Imagerie moléculaire des systèmes en fonction de l'issue de la demande 2021 avec Vienne ?
 - INCA MIC 2022 : Mathématiques et Informatique pour le cancer
 - Projets très innovants attendus

7. Team building : 14 et 15 octobre 2021 à St Rémy

- Proposition de programme (à discuter)

Jedi 14 octobre 2021

13h30-14h | Accueil des participants

14h-14h30 Tour de table
Introduction des journées : les attendus et les enjeux

14h30-15h00 Séance 1 – Le casting
Présentations de chacun en 1 diapo / 1 min (template fourni)

15h00-16h30 Séance 2 – Objectif : mieux connaître nos activités respectives
Présentations didactiques (15 + 5 chacune) :

1. Comment fabrique-t-on un nouveau radiotraceur ? (équipe Saint Cloud)
2. Recherche préclinique et microTEP (Carole et Claire)
3. Construire un projet de recherche clinique (Nina, Marie)
4. Comment construit-on un modèle radiomique et d'IA (thésards ?)

16h30-17h00 Pause café

17h00-18h30 Séance 2 bis – Objectif : mieux connaître nos activités respectives
Présentations didactiques :

1. Nouveaux traceurs : FAP, FES, etc. c'est quoi ? (Laurence)
2. Comment et dans quelles conditions accéder aux données d'imagerie de l'hôpital pour la recherche (Caroline, Fanny ?)
3. L'écosystème Curie (Hervé ?)
4. Projet Saint Cloud, c'est quoi ? (Irène)

19h00 Diner et Soirée conviviale

7. Team building : 14 et 15 octobre 2021 à St Rémy

- Proposition de programme (à discuter)

Vendredi 15 octobre 2021

8h30-9h30

Séance 3 - Objectif : mieux travailler ensemble dans l'écosystème Curie
Ateliers de réflexions thématiques par groupe (4 groupes en parallèle, 2 groupes par thème)
Présentation des 2 premiers thèmes et de la mission - 5 min :

- T1 Communications et échanges intra LITO – interactions CDR/EH
- T2 Interactions avec les autres unités du CDR

Réflexions : 20 min
Restitution et discussions : 30 min (4 x 5 + 10 min de discussion)

9h30-10h00

Pause café

10h00-11h00

Séance 3 bis - Objectif : mieux travailler ensemble
Ateliers de réflexions thématiques par groupe (4 groupes en parallèle, 2 groupes par thème)
Présentation des 2 thèmes - 5 min :

- T3 Relations extérieures nationales / internationales
- T4 Qualité de Vie au Travail – TT ??

Réflexions : 20 min
Restitution et discussions : 30 min (4 x 5 + 10 min de discussion)

11h00-12h00

Opération commando : site Web LITO

12h00-14h00

Déjeuner et animation

7. Team building : 14 et 15 octobre 2021 à St Rémy

- Proposition de programme (à discuter)

14h00-15h00	<p>Séance 4 - Objectif : construire le futur de LITO</p> <p>Ateliers de réflexions thématiques par groupe (4 groupes en parallèle, 2 groupes par thème)</p> <p>Présentation des 2 thèmes : 5 min,</p> <ul style="list-style-type: none">• F1 Médecine des systèmes,• F2 Expertises à attirer <p>Réflexions : 20 min</p> <p>Restitution et discussions : 30 min (4 x 5 + 10 min de discussion)</p>
15h00-16h00	<p>Séance 4 bis - Objectif : construire le futur de LITO</p> <p>Ateliers de réflexions thématiques par groupe (4 groupes en parallèle, 2 groupes par thème)</p> <p>Présentation des 2 thèmes : 5 min</p> <ul style="list-style-type: none">• F3 Data sciences• F4 Imagerie multimodale et radiothérapie <p>Réflexions : 20 min</p> <p>Restitution et discussions : 30 min (4 x 5 + 10 min de discussion)</p>
16h00-16h30	Photo de groupe et pause-café
16h30-18h00	Bilan, discussion générale, et conclusion

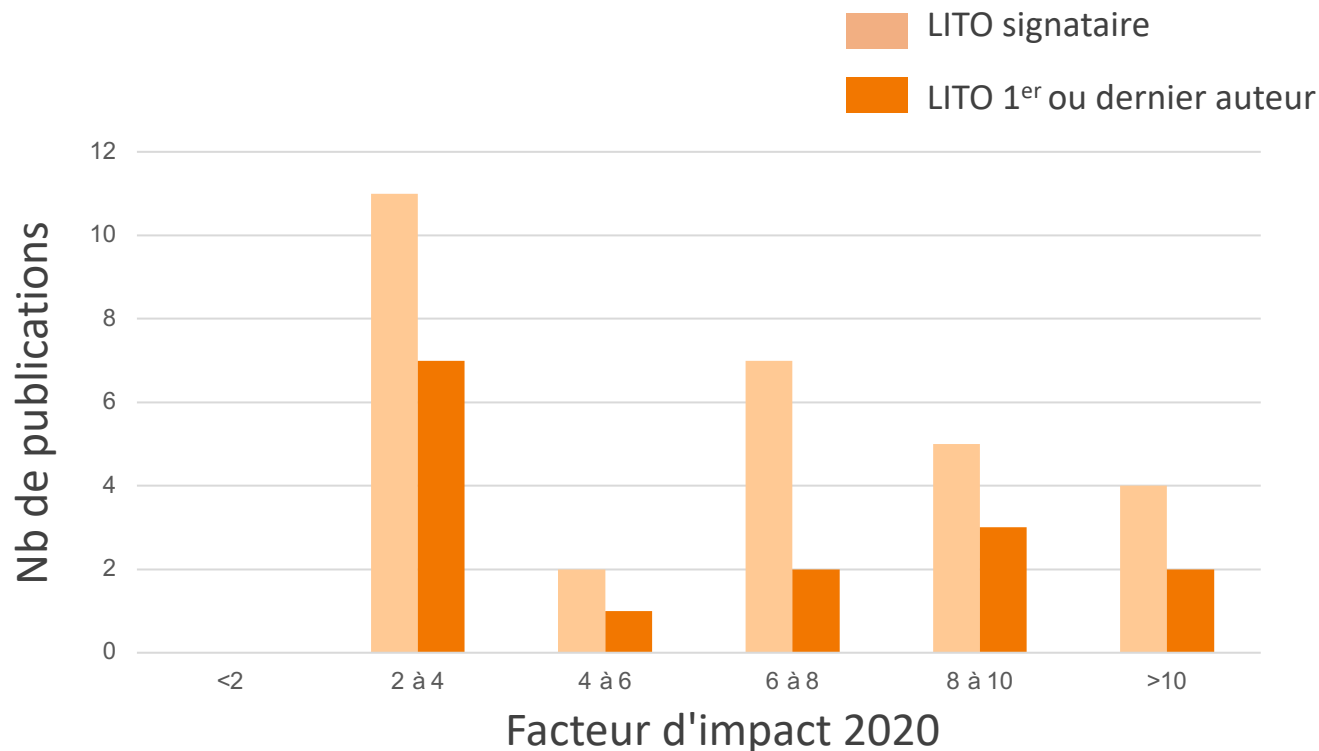
Grand merci à Fanny !

8. Projet Saint-Cloud : avancées

- Projets scientifiques structurants (nouveaux)
 - Xavier Paoletti, méthodes statistiques avancées pour études longitudinales et analyses de survie
 - Carole Soussain : autour du lymphome (possible collaboration Instituts Carnot Curie – Calym)
 - Cindy Neuzillet : cancer du pancréas – gros potentiel du FAPI (après le sein)
 - Yves Alaury : projet PACIBET
 - Jean-François Emile / UVSQ : rendez vous le 25 octobre
- Locaux
 - vus avec Tatiana Malherbe
- Flux des données
 - discussion 18 octobre avec Steven Le Gouill et 19 octobre avec Alain Puisieux
- Paris Saclay
 - en attente, ancrage médecine des systèmes identifié (Rodolphe Fischmeister)
- Partenariats industriels
 - option LabCom a étudier avec la DVPI (GE, Siemens, data sciences)

9. Baromètre des publications

- 27 publications mention LITO acceptées en 2021 + 2 lettres, dont 13 en 1^{er}/dernier auteur (+ 2 lettres) :



$$IF_{\text{moy}} = 6,6 \text{ (vs 6,5)}$$

$$IF_{\text{moy_PDC}} = 6 \text{ (vs 6,8)}$$

$$IF_{\text{cumulé}} = 192 \text{ (vs 104)}$$

9. Baromètre des publications

- Citations : Très bon démarrage pour
 - Capobianco et al, J Nucl Med Jan 2021 : **11 citations** (IA lymphomes)
 - Orlhac et al, Eur Radiol Sep 2020 : **9 citations** (ComBat en IRM)
 - Seban et al, Cancers Aug 2020 : **9 citations** (prédiction réponse immuno)
 - Lacroix et al, Front Oncol Jan 2020 : **6 citations** (standardisation en IRM)
 - Cottureau et al, J Nucl Med Jan 2020 : **20 citations** (index de dissémination lymphomes en TEP)

10. Points divers

Conseil de Laboratoire

Prochain conseil le **9 novembre** 2021 à 17h !