

## **Curriculum Vitae di Francesca Belpinati**

- 1998 Laurea in Scienze Biologiche conseguita (anno accademico 1996/1997) presso l'Università di Padova.
- 1998-1999 Tirocinio presso la Sezione di Biologia e Genetica del Dipartimento Materno Infantile e di Biologia e Genetica dell'Università di Verona.
- 1999 Abilitazione alla professione di Biologo conseguita presso l'Università di Parma.
- 2004 Diploma di specialità in Genetica Medica presso l'Università di Verona
- 2006 In servizio presso l'Università di Verona come tecnico laureato.

### **Attività svolte presso la sezione di Biologia e Genetica del DNBM dell'Università di Verona**

Analisi del gene CFTR in una popolazione di individui normali e non geneticamente determinati al fine di determinare la reale frequenza di tutte le possibili mutazioni del gene CFTR presenti nella popolazione italiana.

Analisi completa del gene CFTR in una popolazione di individui africani non CF allo scopo di determinare la frequenza delle mutazioni del gene CFTR in tale popolazione.

Analisi del gene CFTR e correlazioni genotipo-fenotipo in varie patologie polmonari dell'adulto e infantili: bronchiettasie diffuse, broncopneumopatie croniche ostruttive (bronchite cronica ed enfisema)

Analisi del gene CFTR in pazienti con Sarcoidosi.

Analisi di mutazione in geni coinvolti nella risposta infiammatoria ( $TNF\alpha$ ,  $LT\alpha$ ), nel bilanciamento proteasi/antiproteasi ( $\alpha 1AT$ ,  $\alpha 1ACT$ , SPINK5), nella difesa dell'ospite (MBL), nello stress ossidativo (NOS1), nelle risposte allergiche ( $Fc\epsilon RI\beta$ , IL4R, ADAM33) allo scopo di identificare geni modificatori del fenotipo Fibrosi Cistica.

Analisi di polimorfismi nel gene SPINK5 in soggetti affetti da Fibrosi Cistica con e senza polipi nasali.

Analisi di polimorfismi nel gene MCM6 associati al fenotipo lattasi persistenza in soggetti persistenti e non persistenti.

Analisi di polimorfismi nei geni SPINK5, IL18, SELP, IL33 in famiglie italiane con asma atopico.

Analisi di polimorfismi nel gene SPINK5 e nei geni dello stress ossidativo (NOS1, NOS2, NOS3, ARG2) GSTP1 in soggetti panificatori affetti da asma occupazionale.

Analisi di polimorfismi in geni di suscettibilità alle malattie respiratorie asma rinite e BPCO allo scopo di comprendere il ruolo di geni sull'insorgenza e la storia naturale di tali malattie respiratorie. Preparazione di librerie esomiche su 100 pazienti arruolati nel Verona Heart Study (VHS, infarto miocardico acuto in età giovanile), 50 fra pazienti affetti da cancro al colon e controlli, e 50 soggetti arruolati nello studio INCIPE (malattia renale). Genotipizzazione di SNPs nel gene EZH2 per uno studio caso/controllo sul melanoma. Valutazione dell'attecchimento dopo TMO.

### **Tecniche conosciute**

Estrazione di DNA, RNA, amplificazione in vitro di DNA mediante PCR, analisi di DNA heteroduplex, elettroforesi in gradiente denaturante (DGGE), restrizione enzimatica per determinare polimorfismi di lunghezza del DNA (RFLP), sequenziamento ed analisi di microsatelliti con ABI Prism 377 (Applied Biosystems), sequenziamento ed analisi di microsatelliti con ABI Prism 310 (Applied Biosystems), Reverse Dot Blot, test di legame di oligonucleotidi (OLA), tecnica minisequencing per la genotipizzazione multipla di SNPs, preparazione di librerie esomiche per il sequenziamento genico: sintesi, analisi delle librerie con TapeStation System (Agilent technologies) per valutare la lunghezza delle reads e il profilo di tagmentazione, quantificazione delle librerie con RealTime PCR quantitativa e uso del fluoroforo SYBR Green, creazione di un pool di librerie, cattura degli esoni con sonde specifiche.

## ARTICOLI

Bombieri C., Benetazzo M.G., Saccomani A., Belpinati F., Gile' L.S., Luisetti M., Pignatti P.F. Complete mutational screening of the CFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. *Hum. Genet.* 103:718-722; 1998.

Bombieri C., Giorgi S., Carles S., deCid R., Belpinati F., Tandoi C., Pallares-Ruiz N., Lazaro C., Ciminelli B.M., Romey M.-C., Casals T., Pompei F., Gandini G., Claustres M., Estivill X., Pignatti P.F., Modiano G. A new approach to identify non-pathogenic mutations. An analysis of the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator gene in normal individuals. *Hum. Genet.*, 106:172-178, 2000.

Luisetti M., Bombieri C., Benetazzo M.G., Gilè L.S., Zorzetto M., Belpinati F., Pignatti P.F. Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e Bronchiectasie Disseminante. In: "Genetica delle Malattie Respiratorie", Balbi B. e Luisetti M. (eds.). Pisa: Edi-Aipo Scientifica Ed., 2000, pp. 115-122.

Gomez Lira M., Benetazzo M.G., Marzari M.G., Bombieri C., Belpinati F., Castellani C., Cavallini G.C., Mastella G., Pignatti P.F. High frequency of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator mutation L997F in patients with recurrent idiopathic pancreatitis and in newborns with hypertrypsinemia. *Am. J. Hum. Genet.* 66:2013-2014, 2000. (lett.).

Bombieri C., Luisetti M., Belpinati F., Zuliani E., Beretta A., Baccheschi J., Casali L., Pignatti P.F. Increased frequency of CFTR gene mutations in sarcoidosis: a case/control association study. *Eur. J. Hum. Genet.*: 8:717-720, 2000.

Quinzii C, Belpinati F, Pignatti PF. Predictive genetic testing -- new possibilities in determination of risk of complex diseases. *Croat Med J.* 2001;42:458-62.

Patuzzo C, Castellani C, Sagramoso C, Gomez-Lira M, Bonamini D, Belpinati F, Dehecchi MC, Assael BM, Pignatti PF. Cationic trypsinogen and pancreatic secretory trypsin inhibitor gene mutations in neonatal hypertrypsinemia. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:93-6

Bombieri C, Belpinati F, Pignatti PF, Luisetti M. Comment on 'CFTR gene mutations in sarcoidosis'. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:553-4.

Modiano G, Bombieri C, Ciminelli BM, Belpinati F, Giorgi S, Georges M, Scotet V, Pompei F, Ciccacci C, Guittard C, Audrezet MP, Begnini A, Toepfer M, Macek M, Ferec C, Claustres M, Pignatti PF. A large-scale study of the random variability of a coding sequence: a study on the CFTR gene. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:184-92.

Pompei F, Ciminelli BM, Bombieri C, Ciccacci C, Koudova M, Giorgi S, Belpinati F, Begnini A, Cerny M, Des Georges M, Claustres M, Ferec C, Macek M, Modiano G, Pignatti PF. Haplotype block structure study of the CFTR gene. Most variants are associated with the M470 allele in several European populations.. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:85-93.

Mottes M, Belpinati F, Milani M, Saccomandi D, Petrelli E, Calacoci M, Chierici R, Franco Pignatti P, Borgna-Pignatti C. Genetic testing for adult-type hypolactasia in Italian families. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:980-4.

Ciminelli BM, Comcieri C, Cicacci C, Belpinati F, Pompei F, Maselli R, Simporè J, Pignatti PF, Modiano G. Anthropological features of the CFTR gene: Its variability in an African population. *Ann Hum Biol* 2011 Mar;38(2):203-9. Epub 2010 Sep 3.

Belpinati F, Malerba G, Trabetti E, Galavotti R, Xumerle L, Pescollderung L, Boner AL, Pignatti PF. Association of childhood allergic asthma with markers flanking the IL33 gene in Italian families. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Sep;128(3):667-8. Epub 2011 Jul 29.

Baldan A, Lo Presti AR, Belpinati F, Castellani C, Bettin MD, Xumerle L, Pignatti PR, Malerba G, Bombieri C. IFRD1 gene polymorphisms are associated with nasal polyposis in cystic fibrosis patients. *Rhinology*. 2015 Dec;53(4):359-64.

Accordini S, Calciano L, Bombieri C, Malerba G, Belpinati F, Lo Presti AR, Baldan A, Ferrari M, Perbellini L, de Marco R. An Interleukin 13 Polymorphism Is Associated with Symptom Severity in Adult Subjects with Ever Asthma. *PLoS One*. 2016 Mar 17;11(3).

## ABSTRACT

Bombieri C., Belpinati F., Luisetti M., Casali L., Pignatti P.F. Mutazioni del gene CFTR in pazienti con sarcoidosi. Orvieto, Italy, Sept. 29 – Oct. 1, 1999. II Congresso Nazionale SIGU. Abs: p.78; 1999.B

Bombieri C., Giorgi S., Carles S., deCid R., Belpinati F., Tandoi C., Pallares-Ruiz N., Lazaro C., Ciminelli B.M., Romey M.-C., Casals T., Pompei F., Gandini G., Claustres M., Estivill X., Pignatti P.F., Modiano G. Nuovo approccio statistico nell'identificazione di mutazioni geniche non patogene. Analisi della frequenza di mutazioni del gene CFTR in una popolazione casuale. Orvieto, Italy, Sept. 29 – Oct. 1, 1999. II Congresso Nazionale SIGU Abs: p.32; 1999.

Bombieri C., Belpinati F., Luisetti M., Pignatti P.F. Chronic Pulmonary Disease. Seattle (USA), October 7-10, 1999. XIII Annual North American CF Conference. Abs: in *Pediatric Pulmonology*, Suppl. 19; Sept. 1999: abs.2.4, p.93, 1999.

Bombieri C., Belpinati F., Luisetti M., Casali L., Pignatti P.F. CFTR gene mutations in sarcoidosis patients. San Francisco (USA), October 19-23, 1999. 49th Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs in *Am. J. Hum. Genet.* 65, Suppl. n. 4: A265, 1475; 1999.

Pignatti P.F., Bombieri C., Giorgi S., Carles S., deCid R., Belpinati F., Tandoi C., Pallares-Ruiz N., Lazaro C., Ciminelli B.M., Romey M.-C., Casals T., Pompei F., Gandini G., Claustres M., Estivill X., Modiano G. A new statistical approach to identify non pathogenic mutations. Analysis of CFTR gene mutations in a random population. San Francisco (USA), October 19-23, 1999. 49th Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs in *Am. J. Hum. Genet.* 65, Suppl. n. 4: A394, 2225; 1999.

Luisetti M., Bombieri C., Belpinati F., Baccheschi J., Beretta A., Casali L., Pignatti P.F. Excess of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene mutations in sarcoidosis. Kumamoto (Giappone), November 8-13, 1999. 6th Meeting of the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Abs in *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 16, suppl. 1: p.20, 1999.

Luisetti M., Bombieri C., Belpinati F., Baccheschi J., Beretta A., Tinelli C., Casali L., Pignatti P.F. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator gene screening in patients with pulmonary sarcoidosis. Toronto, Canada. 5-10 May, 2000. Am. Thoracic Soc. 2000 International Conference. Abs in *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 161, Suppl. 3; A267, 2000.

Gomez Lira M., Benetazzo M.G., Marzari M.G., Bombieri C., Belpinati F., Castellani C., Cavallini G.C., Mastella G., Pignatti P.F. L997F mutation: a possible link between idiopathic pancreatitis and newborn hypertrypsinemia. Stockholm, Sweden. June 4-8, 2000. XIII International Cystic Fibrosis Congress. Abs.159, p.129; 2000.

Bombieri C., Luisetti M., Belpinati F., Zuliani E., Beretta A., Baccheschi J., Casali L., Pignatti P.F. A case-control association study of CFTR gene mutations in sarcoidosis. Florence, Italy, August 30 – September 3, 2000. World Congress on Lung Health and 10<sup>th</sup> ERS Annual Congress. Abs. in *Eur. Respir. J.* 16, Suppl. 31, P615, 72s, 2000.

Luisetti M., Badulli C., Belpinati F., Zuliani E., Beretta A., Baccheschi J., Zorzetto M., Casali L., Bombieri C., Pignatti P.F., Martinetti M. Relationship between HLA class II genes and CFTR gene mutations in sarcoidosis. S. Francisco, USA, 18-23 May, 2001. Am. Thoracic Soc. 2001 International Conference. Abs in Am. J. Resp. Crit. Care Med. 163, Suppl. 5; A216, 2001.

Pignatti P.F., Bombieri C., Trabetti E., Stranieri C., Begnini A., Belpinati F., Aloni C. Development of a simple and standardized method for the multiplex analysis of mutations: genotyping strips. Genova, Italy, October 28-30, 2001. Convention of "CNR-Progetto Finalizzato Biotecnologie". Abs. 390; 2001.

Bombieri C., Belpinati F., Zorzetto M., Ferrarotti I., Luisetti M., Pignatti P.F. Are CFTR gene mutations involved in a subgroup of sarcoidosis patients? S. Diego, USA, 12-16 October, 2001. 51 Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs in Am. J. Hum. Genet. , Vol.69, Suppl. 4, Abs. 2238, 562; 2001.

Belpinati F., Giorgi S., des Georges M., Scotet V., Toepfer M., Bombieri C., Fagioli M., Bouchut A., Audrezet M.P., Begnini A., Guidotti E., Ciminelli B.M., Macek M. jr., Ferec C., Claustres M., Modiano G., Pignatti P.F. Identification of non-pathogenic mutations by a new statistical approach. Analysis of CFTR gene mutations in a random population. S. Diego, USA, 12-16 October, 2001. 51 Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs in Am. J. Hum. Genet. , Vol.69, Suppl. 4, Abs. 2697, 639; 2001.

Modiano G., Ciminelli B.M., Belpinati F., des Georges M., Scotet V., Toepfer M., Giorgi S., Bombieri C., Bouchut A., Audrezet M.P., Sarti M., Begnini A., Vassanelli A., Gandini G., Macek M. jr., Ferec C., Claustres M., Pignatti P.F. Il primo studio sistematico della variabilità sub-polimorfica di una sequenza codificante. Orvieto, Italia, November 28-30, 2001. IV Congresso Nazionale SIGU . Abs: p.76; 2001.

Belpinati F., Bombieri C., Zorzetto M., Ferrarotti I., Luisetti M., Pignatti P.F. Sarcoidosi e mutazioni del gene CFTR. Orvieto, Italia, November 28-30, 2001. IV Congresso Nazionale SIGU . Abs: p.123; 2001.

Giorgi S., Bombieri C., des Georges M., Scotet V., Toepfer M., Belpinati F., Ciminelli B.M., Bouchut A., Audrezet M.P., Begnini A., Fagioli M., Guidotti E., Vassanelli A., Gandini G., Macek M. jr., Ferec C., Claustres M., Modiano G., Pignatti P.F. Identificazione di mutazioni non patogene attraverso un nuovo approccio statistico. Analisi del gene CFTR in una popolazione casuale. Orvieto, Italia, November 28-30, 2001. IV Congresso Nazionale SIGU . Abs: p.126, 2001.

Belpinati F., Malerba G., Quinzii C, Patuzzo C, Bombieri C, Castellani C, Assael BM, Pignatti PF. Geni modificatori in Fibrosi Cistica Verona, Italia, Sept. 24-27, 2002. V Congresso Nazionale SIGU . Abs:p.92, 2002. Selezionato per presentazione orale

Belpinati F, Malerba G, Quinzii C, Patuzzo C, Bombieri C, Castellani C, Assael BM, Pignatti PF. Modifier genes in Cystic Fibrosis. Baltimora, USA.15-19 October 2002. 52 Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs in Am. J. Hum. Genet. , Vol.71, Suppl. 4, Abs. 2129, 533; 2002.

Modiano G., Bombieri C., des Georges M., Scotet V., Toepfer M., Ciminelli B.M., Belpinati F., Guittard C., Audrezet M.P., Giorgi S., Begnini A., Koudova M., Pompei F., Ciccacci C., Macek M. jr., Ferec C., Claustres M., Pignatti P.F. Analysis of CFTR gene mutation frequency in a random European population. Baltimora, USA. 15-19 October, 2002. 52 Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs in Am. J. Hum. Genet. , Vol.71, Suppl. 4, Abs. .2236, 551; 2002.

Belpinati F, Malerba G, Bombieri C, Dehecchi MC, Castellani C, Assael BM, Pignatti PF. Geni modificatori del fenotipo polmonare in Fibrosi Cistica. Verona, Italia, Sept. 24-27, 2003. VI Congresso Nazionale SIGU. Abs:330, 2003.

Belpinati F, Mottes M, Gallo C, Pignatti PF. Analisi di polimorfismi del DNA associati ad ipolattasia dell'adulto nella popolazione italiana. Verona, Italia, Sept. 24-27, 2003. VI Congresso Nazionale SIGU . Abs:488, 2003.

Bombieri C, Ciminelli BM, Belpinati F, Ciccacci C, Salvi D, Pignatti PF, Modiano G. Analisi della frequenza di mutazioni del gene CFTR in una popolazione africana. Verona, Italia, Sept. 24-27, 2003. VI Congresso Nazionale SIGU . Abs:351, 2003.

Belpinati F, Malerba G, Trabetti E, Galavotti R, Xumerle L, Pescolliderung L, Boner AL, Pignatti PF. Studio di associazione sui geni SPINK5, IL18 e SELP in Asma atopica. Pisa, Italia, Oct. 13-15, 2004. VII Congresso Nazionale SIGU . Abs:282, 2004.

Belpinati F, Malerba G, Trabetti E, Xumerle L, Galavotti R, Pignatti PF. Association study of SPINK5, IL18, and SELP gene polymorphisms with atopic asthma. Toronto, Canada. 26-30 October 2004. 54th Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs. 1959, 360; 2004.

Belpinati F, Malerba G, Xumerle L, Bombieri C, Galavotti R, Castellani C, Assael BM, Pignatti PF. IL4R $\alpha$ : un possibile gene modificatore del fenotipo polmonare in Fibrosi Cistica. Cagliari, Italia, 28-30 Settembre 2005. VIII Congresso Nazionale SIGU . Abs:268, 2005.

Belpinati F, Malerba G, Xumerle L, Galavotti R, Bombieri C, Castellani C, Assael BM, Pignatti PF. Association of IL4Ra gene with severity of lung disease in Cystic Fibrosis. Salt Lake City, USA. 25-29 October 2005. 55th Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs in Am. J. Hum. Genet. Vol, Suppl Abs 1623/T, 303; 2005.

Bettin MD, Bombieri C, Malerba G, Xumerle L, Belpinati F, Castellani C, Assale BM, Pignatti PF. Analisi del gene TGF $\beta$ 1 quale possibile modificatore del fenotipo in Fibrosi Cistica. IX Congresso Nazionale SIGU Abs:278, 2006.

Belpinati F, Milani M, Saccomandi D, Petrelli E, Pignatti-Borgna C, Pignatti PF, Mottes M. Test genetico per l'ipolattasia dell'adulto nella popolazione del Nord Italia. Montecatini Terme (PT), Italy, 14-16 Novembre 2007. X Congresso Nazionale SIGU. Abs:85, 2007

Bettin MD, Bombieri C, Malerba G, Xumerle L, Belpinati F, Castellani C, Assale BM, Pignatti PF. Family based association analysis of TGF $\beta$ 1 as modifier gene in Cystic Fibrosis. Nice, France, June 16-19, 2007. European Human Genetics Conference 2007. Abs.P0951, Eur J Hum Genet 15, S1: p244, 2007.

Bettin MD, Bombieri C, Malerba G, Xumerle L, Belpinati F, Castellani C, Assael BM, Pignatti PF. Family based association analysis of TGF $\beta$ 1 as modifier gene in cystic fibrosis. Lille, France; 29-31 August 2007. First European CF Young Investigator Meeting, Abs. 4, p.12; 2007.

Bettin MD, Bombieri C, Malerba G, Xumerle L, Belpinati F, Castellani C, Assale BM, Pignatti PF. Family based association analysis of TGF $\beta$ 1 as modifier gene in Cystic Fibrosis. San Diego, California, USA, October, 23-27; 2007. 57th Annual Meeting of the Am. Soc. Hum. Genetics. Abs. 1079; 2007. Available from <http://www.ashg.org/genetics/ashg07s/index.shtml>

Belpinati F, Bombieri C, Malerba G, Gambardella S, D'Apice MR, Corradini C, Novelli G, Pignatti PF. Studio dell'associazione tra polimorfismi del gene SPINK5 e la Poliposi Nasale. Genova, Italia, 23-25 Novembre 2008. XI Congresso Nazionale SIGU Abs 269

Belpinati F, Bombieri C, Malerba G, Gambardella S, D'Apice MR, Corradini C, Novelli G, Pignatti PF. Association of the SPINK5 gene genotypes and haplotypes with nasal polyposis. European Human Genetics Conference 2009 .Abs.P09.085, Eur J Hum Genet 17, S2: p251, 2009

Belpinati F, Xumerle L, Biscardo CA, Malerba G, Olivieri M, Pignatti PF. Associazione di polimorfismi del gene SPINK5 con l'asma occupazionale allergico nei panificatori. Torino, Italia, 8-10 Novembre 2009. XII Congresso Nazionale SIGU, Abs 430

F. Belpinati, G. Malerba, L. Xumerle, E. Trabetti, C. Bombieri, R. Galavotti, L. Pescollderungg, AL. Boner, P.F. Pignatti. Associazione di due SNP sul cromosoma 9p24.1 con asma allergico pediatrico in famiglie italiane. Firenze Italia 14-17 Ottobre 2010. XIII Congresso Nazionale SIGU. Abs:27

M. Olivieri, G. Malerba, F. Belpinati, L. Xumerle, MD Bettin, C. Bombieri, CA Biscardo, T Illig, N. Klopp, PF Pignatti. Association of variants in FCER1A and STAT6 genes with total serum IgE in bakers.. Istanbul, Turkey 11-15 June 2011 30<sup>th</sup> Congress of European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2011.

G. Malerba, F. Belpinati, M. Olivieri, L. Xumerle, M.D. Bettin , C. Bombieri, C.A. Biscardo, T. Illig, N. Klopp , P.F. Pignatti. Associazione di varianti geniche nei geni FCER1A e STAT6 con le IgE seriche totali nei panificatori. Milano Italia 13-16 Novembre 2011. XIV Congresso Nazionale SIGU. Abs:309

Belpinati F, Malerba G, Trabetti E, Galavotti R, Xumerle L, Pescollderungg L, Boner AL, Pignatti PF. Association of the IL33 gene region with childhood allergic asthma. Amsterdam RAI, The Netherlands, May 28 - 31, 2011 ESHG Abs:P09.060 in Eur J Human Genetics

AR. Lo Presti, F. Belpinati, M. D. Bettin, G. Malerba, L. Xumerle, C.Castellani, P. F. Pignatti, C. Bombieri. IFRD1: a possible modifier gene for Cystic Fibrosis Lung Disease. Amsterdam RAI, The Netherlands, May 28 - 31, 2011 ESHG Abs:P12.065 in Eur J Human Genetics

F Belpinati, S Udali, A Mori, C Patuzzo, G Gambaro, A Lupo, G Santoro, G Zaza, C Fava, P Minuz, D Girelli, N Martinelli, O Olivieri, F Griggio, M Rossato, M Delledonne, C Bombieri, E Trabetti, PF Pignatti, G Malerba. Sequenziamento dell'esoma e identificazioni di varianti associate alla malattia renale.Milano Italia 15-18 Novembre 2017. XX Congresso Nazionale SIGU. Abs: 308

