

Dott.ssa Giulia Antoniali

Titoli di studio

2010-2012	Ph.D. – Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche e Biotecnologiche Università degli Studi di Udine, Italia
2007-2009	Laurea Specialistica in Biotecnologie Sanitarie (classe 9/S) Università degli Studi di Udine, Italia
2004-2007	Laurea triennale in Biotecnologie Università degli Studi di Udine, Italia
19-2004	Diploma di maturità scientifica Liceo scientifico “G. Marinelli”, Codroipo (UD)

Esperienze lavorative

Da 12/2019 – ad oggi	Ricercatore a tempo determinato (art. 24, comma 3, lettera b della Legge 30.12.2010, n. 240) settore concorsuale 05/E2, settore disciplinare BIO/11 Università degli Studi di Udine, Dipartimento di Area Medica Laboratorio di Biologia Molecolare e Riparazione del DNA Attività: Caratterizzazione molecolare dei ruoli non-canonici della proteina della BER Ape1 nel processamento di miRNA attraverso Analisi Proteomica funzionale e di trascrittomica in linee cellulari tumorali e 3D organoidi tumorali
Da 03/2018 – 12/2019	Personale di Categoria D1, area tecnica, tecnico scientifica ed elaborazione dati Università degli Studi di Udine, Dipartimento di Area Medica Laboratorio di Biologia Molecolare e Riparazione del DNA Research grant AIRC #IG2017_19862: Unveiling the role of Ape1 in regulating tumor cell resistance to chemotherapy through miRNAs processing in HCC and NSCL
Da 05/2019 – 08/2019	Visiting scientist, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda Laboratorio di Genetica molecolare Prof. Wim Vermeulen Attività: Progetto dal titolo “Disclosing the APE1 function in DDR to improve efficacy of chemotherapy”. Training sperimentale per utilizzo di microscopia avanzata
Da 01/2013 – 12/2019	Assegnista di ricerca, Università degli Studi di Udine, Dipartimento di Area Medica Laboratorio di Biologia Molecolare e Riparo del DNA Attività: Studio del ruolo della pathway per escissione di basi (Base Excision Repair) nello sviluppo tumorale. Da 03/2018 – 12/2019: Research grant AIRC #IG2017_19862 Unveiling the role of Ape1 in regulating tumor cell resistance to chemotherapy through miRNAs processing in HCC and NSCL Da 03/2017 - 02/2018: Research grant National Institutes of Health (NIH) # R01ES026243-01 Ribose-seq profile and analysis of ribonucleotides in DNA of oxidatively-stressed and cancer cells Da 2015 a 2017: Research grant AIRC #IG14038 Base Excision Repair dysregulation and cancer: Ape1 as a therapeutic target Da 2013 a 2015: Programma per la cooperazione transfrontaliera Italia- Slovenia 2007- 2013 finanziato dal Fondo europeo di sviluppo regionale e dai fondi nazionali -

Inquinanti Ambientali e Malattie neurodegenerative: uno studio multidisciplinare basato su ricerca, formazione ed innovazione

Attività scientifica

Premi e riconoscimenti

- Abilitazione scientifica nazionale alle funzioni di professore di II fascia in Biologia molecolare (05/E2), valida dal 10/07/2020 al 10/07/2029
- Yamagiwa-Yoshida Memorial International Cancer Study Grant finanziato dal Japan National Committee for UICC; study grants at Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda sotto la supervisione del Prof. Wim Vermeulen. Dicembre, 2018
- EMBO Short-Term Fellowship "Disclosing the APE1 function in DDR to improve efficacy of chemotherapy", Gennaio, 2019

Collaborazioni internazionali

Prof. Wim Vermeulen, Department of Molecular Genetics, Oncode Institute, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

Prof. Robert Sobol, Department of Oncologic Sciences, Mitchell Cancer Institute, University of South Alabama, Mobile

Prof. Francesca Storici, School of Biological Sciences, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia

Prof. Bruce Demple, Molecular and Cellular Biology Program, Stony Brook University, Stony Brook, NY

Società scientifiche e attività di revisione per riviste scientifiche internazionali

- Membro del consiglio direttivo della società italiana di mutagenesi ambientale e genomica (SIMAG) in carica 2020-2022
- Membro della Società Americana per la Biochimica e la Biologia Molecolare (ASBMB) da Aprile 2019
- Membro del comitato scientifico Joint National Ph.D. Meeting 2012, organizzato da ABCD e SIBBM, Rimini, Italia
- Associate Editor per la rivista BMC Research Note da Maggio 2019
- Revisore per le riviste scientifiche internazionali: Neurotherapeutics, Molecular Carcinogenesis, BMC Biochemistry, PLOS ONE

Partecipazioni a convegni e congressi nazionali ed internazionali

- EMBO virtual Workshop: Chromatin dynamics and nuclear organization in genome maintenance, 7th-10th December 2020
- EMBL Conference: SARS-CoV2: Towards a New Era in Infection Research, 3 Luglio 2020, Virtual EMBL Conference
- Relatore: "Non coding RNA and genomic stability: the new frontier in HCC", Workshop "Immunotherapy in liver cancer: Reality or hope?", 20 Novembre 2019, AREA Science Park, Sincrotrone, Basovizza, Trieste
- Relatore: "APE1 regulates gene expression through controlling miRNA processing", DNA Repair Meeting, 5 Luglio 2019, Rotterdam, Olanda
- Relatore: "The human Apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE1) regulates gene expression through controlling miRNA processing and its interactome provides a link to RNA metabolism", ICGEB Course RNA structure and function 19-22 Marzo 2018, Trieste, Italia
- 6th US-EU "Conference on Repair of endogenous DNA damage" 24-28 Settembre 2017 Udine, Italia
- Gordon Research Conference "RNA Editing" 12-17 Marzo 2017 Ventura, California USA

- 5th US-EU "Conference on Repair of endogenous DNA damage" 12-16 Novembre 2015 Santa Fe, New Mexico USA
- Workshop "On the Top of Genetics workshop" 22-23 Giugno 2015, Udine, Italia
- Relatore: "Meccanismi molecolari degli effetti citotossici del Cadmio" 24 Gennaio 2014, MINA day, Udine, Italia
- EBI Course Bioinformatics Roadshow 1-5 Maggio 2013, Udine, Italia
- 22nd IUBMB & 37th FEBS, 4-9 Settembre 2012, Siviglia, Spagna
- Joint National Ph.D. Meeting 2012, 11-13 Settembre 2012, Rimini, Italia
- PhD Summer School in Molecular Biomedicine, 9-13 Luglio 2012, Udine, Italia
- Workshop "Marie Curie evaluation process: how to write a successful proposal", 5 Giugno 2012, Trieste, Italia
- Workshop: Methodology Of Scientific Research Prof. McCabe, 2-3 Aprile 2012, Udine, Italia
- International Workshop on Molecular Pathways in the Response of Tumours to Photodynamic Therapy, 9-10 Settembre 2011, Udine, Italia
- Nanotechnology meets clinical medicine 6-9 Ottobre 2011, CRO Aviano/ Udine, Italia

Organizzazione di meeting internazionali

6th US-EU "Conference on Repair of endogenous DNA damage" 24-28 Settembre 2017 Udine, Italia.

Attività didattica

Incarichi di insegnamento

Titolare del corso "Metodologie di proteomica applicate alla stabilità genomica" presso il corso di Laurea magistrale in Biotecnologie molecolari dell'Università degli Studi di Udine. Lezioni frontali di biologia molecolare nell'ambito dei meccanismi molecolari responsabili del mantenimento della stabilità genomica, delle vie di riparazione e del signalling cellulare nella DDR. Ruoli non canonici degli enzimi di riparazione, metabolismo dell'RNA e instabilità genomica. Instabilità genomica e patologie e concetto di letalità sintetica. Esperienze di laboratorio per lo studio della stabilità genomica, saggi in vitro ed in vivo. Metodologie per l'isolamento, purificazione e caratterizzazione funzionale di proteine coinvolte nella riparazione e trascrizione del DNA. Attività pratiche volte alla conoscenza ed utilizzo dei sistemi di purificazione FPLC e di analisi 2-DE. 50 ore di lezioni previste corrispondenti ad un totale di CFU 5. Settore disciplinare SSD BIO/11. Anno accademico 2019/2020

Insegnamento di biologia molecolare presso il corso di Laurea in Scienze Motorie, Università degli Studi di Udine Attività: Lezioni frontali di biologia molecolare applicata alle scienze motorie. Principi basi sul mantenimento della stabilità genomica e l'espressione genica. 16 ore di lezioni previste corrispondenti ad un totale di CFU 2. Settore disciplinare SSD BIO/11. Anno accademico 2017/2018 e 2016/2017

Collaborazioni didattiche

Collaborazione Didattica presso il corso di Laurea triennale in Biotecnologie, Università degli Studi di Udine

Attività: organizzazione di lezioni pratico-teoriche su comuni pratiche di laboratorio in biologia molecolare.

- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di "Biologia molecolare", insegnamento "Modulo I". Responsabile dell'insegnamento prof. Gianluca Tell. SSD BIO/11. 18 ore di esercitazione previste, 1 CFU, A.A 2018/2019.
- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di "Biologia molecolare", insegnamento "Modulo II". Responsabile dell'insegnamento prof. Gianluca Tell. SSD BIO/11. 18 ore di esercitazione previste, 1 CFU, A.A 2017/2018.
- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di "Biologia molecolare", insegnamento "Modulo II". Responsabile dell'insegnamento Dr. Carlo Vascotto. SSD BIO/11. 18 ore di esercitazione previste, 1 CFU, A.A 2016/2017.
- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di "Biologia molecolare", insegnamento "Modulo II". Responsabile dell'insegnamento Dr. Carlo Vascotto. SSD BIO/11. 8 ore di esercitazione previste, 1 CFU, A.A 2015/2016.

- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di “Biologia molecolare”, insegnamento “Modulo II”. Responsabile dell’insegnamento Dr. Carlo Vascotto. SSD BIO/11. 8 ore di esercitazione previste, 1 CFU, A.A 2014/2015.
- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di “Biologia molecolare”, insegnamento “Modulo I”. Responsabile dell’insegnamento Dr. Carlo Vascotto. SSD BIO/11. 30 ore di esercitazione previste, 1 CFU, A.A 2012/2013.

Collaborazione Didattica presso il corso di Laurea magistrale in Biotecnologie molecolari, Università degli studi di Udine

Attività: organizzazione di lezioni pratico-teoriche su comuni pratiche di laboratorio in biologia molecolare e tecniche di proteomica.

- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di insegnamento di Genomica e proteomica sperimentale, “Modulo metodologie di proteomica applicate alla stabilità genomica”. Responsabile dell’insegnamento prof. Gianluca Tell. SSD BIO/11. 12 ore di esercitazione previste, 5 CFU, A.A 2016/2017

Collaborazione Didattica presso il corso di perfezionamento “Piattaforme di e-Health per la medicina molecolare e personalizzata”, Università di Trieste, Dipartimento di Ingegneria e Architettura

- Attività formativa complementare di tipo teorico-pratico “Metodologie di proteomica applicate alla stabilità genomica” nell’insegnamento “Analisi di dati high-throughput per la biologia” nel corso di perfezionamento “Piattaforme di e-Health per la medicina molecolare e personalizzata” A.A 2016/2017

Collaborazione Didattica presso il corso di Laurea magistrale in Biotecnologie Sanitarie, Università degli studi di Udine

Attività: organizzazione di lezioni pratico-teoriche su comuni pratiche di laboratorio in biologia molecolare e tecniche di proteomica.

- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di “Molecular Biotechnology”, insegnamento “Proteomics Methodology”. Responsabile dell’insegnamento prof. Gianluca Tell. SSD BIO/11. 6 ore di esercitazione previste, 5 CFU, A.A 2016/2017.
- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di “Molecular Biotechnology”, insegnamento “Proteomics Methodology”. Responsabile dell’insegnamento Dr. Carlo Vascotto. SSD BIO/11. 6 ore di esercitazione previste, 5 CFU, A.A 2015/2016.
- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di “Molecular Biotechnology”, insegnamento “Proteomics Methodology”. Responsabile dell’insegnamento Dr. Carlo Vascotto. SSD BIO/11. 9 ore di esercitazione previste, 5 CFU, A.A 2014/2015.
- Attività didattico pratica a supporto del corso integrato di “Biotecnologie Molecolari”, insegnamento “Metodologia di proteomica”. Responsabile dell’insegnamento Dr. Carlo Vascotto. SSD BIO/11. 10 ore di esercitazione previste, 5 CFU, A.A 2012/2013.

Attività come relatore/correlatore di tesi

Coordina l’attività di ricerca di laureandi che frequentano il laboratorio durante il periodo di tirocinio finalizzato alla tesi.

È stata Relatrice di tesi presso l’Università degli Studi di Udine per il corso di laurea triennale in Biotecnologie:

- Sara Lestani, tesi triennale dal titolo “Ruolo di APE1 nel processamento dei miRNA in cellule di tumore polmonare”, A.A. 2019/2020

È stata Correlatrice di tesi presso l’Università degli Studi di Udine per il corso di laurea triennale in Biotecnologie e

magistrale in Biotecnologie molecolari:

- Stefano Ceschia, tesi triennale dal titolo "Ruolo di APE1/Ref-1 nella regolazione dell'espressione di miR-145", A.A 2010/2011
- Massimo Rosso, tesi triennale dal titolo "Studio sistematico delle regioni geniche legate da APE1/Ref-1 dopo stress ossidativo mediante tecniche di ChIP-Seq", A.A 2012/2013
- Valentina Locatelli, tesi triennale dal titolo "Espressione genica in risposta al cadmio in un modello cellulare di neuroblastoma umano", A.A 2013/2014
- Andrea Bertoli, tesi triennale dal titolo "Espressione in E.coli e purificazione del dominio N-terminale della tRNA 2'-fosfotransferasi TPT1 per studi strutturali", A.A 2015/2016
- Nicolò Fortuna, tesi triennale dal titolo "Attività enzimatica e di legame di APE1 nel processamento del miRNA-221", A.A 2016/2017
- Ilaria Cela, tesi magistrale dal titolo "Role of the protein APE1 in the regulation of DICER1 gene expression", A.A 2017/2018
- Alyssa Valent, tesi triennale dal titolo "Analisi di interazione molecolare fra la proteina APE1 e la proteina DHX9", A.A 2018/2019
- Damiano Tosolini, tesi magistrale del corso di Laurea in Biotecnologie Molecolari dal titolo "Il ruolo della liquid-liquid phase separation nel DNA damage response: l'esempio di APE1", A.A 2019/2020
-

Pubblicazioni

Pubblicazioni in riviste internazionali Peer reviewed

N. lavori originali/review: 21, di cui 9 come primo autore,

Total IF 112.68 (WEB of Science, last 5 years)

h-index 12 (scopus);

nr. totale citazioni 394;

i10index 14 (source: Google Scholar, 28-10-2019)

1. Tosolini D., Antoniali G., Dalla E., Tell G.
Role of phase partitioning in coordinating DNA damage response: focus on the Apurinic Apyrimidinic Endonuclease 1 interactome
Biomolecular Concepts, 11:209-220, 2020. doi: 10.1515/bmc-2020-0019
IF 4.46
2. Lirussi L.*, Antoniali G.*, Scognamiglio P.L., Marasco D., Dalla E., D'Ambrosio C., Arena S., Scaloni A., Tell G.
Cleavage of the APE1 N-Terminal Domain in Acute Myeloid Leukemia Cells Is Associated with Proteasomal Activity
Biomolecules, 10, 531, 2020. doi:10.3390/biom10040531
IF 4.69
*co-first
3. Ayyildiz D.*, Antoniali G.*, D'Ambrosio C.*, Mangiapane G., Dalla E., Scaloni A., Tell G., Piazza S.
Architecture of the human APE1 interactome defines novel cancers signatures
Scientific Reports, 10(1), 28, 2020. doi: 10.1038/s41598-019-56981-z
IF 4.25
*co-first
4. Malfatti M., Antoniali G., Codrich M., Burra S., Mangiapane G., Dalla E., Tell G.
New perspectives in cancer biology from the study of canonical and non-canonical functions of Base Excision Repair proteins with a focus on the early steps
Mutagenesis, XX, 1-21, 2019. doi:10.1093/mutage/gez051
IF 2.713
5. Frossi B.*, Antoniali G.*, Yu K., Akhtar N., Kaplan M.H., Kelley M.R., Tell G., Pucillo C.E.M.
Endonuclease and redox activities of human apurinic/aprimidinic endonuclease 1 have distinctive and essential functions in IgA class switch recombination
J Biol Chem. 294(13):5198-5207, 2019. doi: 10.1074/jbc.RA118.006601
IF 4.25
*co-first

6. Pascut D., Sukowati C.H.C, Antoniali G., Mangiapane G., Burra S., Mascaretti L.G., Buonocore M. R., Crocè L. S., Tiribelli C., Tell G.
Serum AP-endonuclease 1 (sAPE1) as novel biomarker for hepatocellular carcinoma
Oncotarget 10 (3), 383-394, 2019. doi:10.18632/oncotarget.26555
IF 5.31

7. Burra S., Marasco D., Malfatti M.C., Antoniali G., Virgilio A., Esposito V., Demple B., Galeone A., Tell G.
Human AP-endonuclease (Ape1) activity on telomeric G4 structures is modulated by acetyltable lysine residues in the N-terminal sequence
DNA Repair (Amst) 73, 129-143, 2018. doi: 10.1016/j.dnarep.2018.11.010
IF 4.12

8. Troisi R.I., Vanlander A., Giglio M.C., Van Limmen J., Scudeller L., Heyse B., De Baerdemaeker L., Croo A., Voet D., Praet M., Hoorens A., Antoniali G., Codarin E., Tell G., Reynaert H., Colle I., Sainz-Barriga M.
Somatostatin as Inflow Modulator in Liver-transplant Recipients With Severe Portal Hypertension: A Randomized Trial
Annals of Surgery, 2018. doi: 10.1097/SLA.0000000000003062.
IF 9.1

9. Antoniali G., Serra F., Lirussi L., Tanaka M., D'Ambrosio C., Zhang S., Radovic S., Dalla E., Ciani Y., Scaloni A., Li M., Piazza S., Tell G.
Mammalian APE1 controls miRNA processing and its interactome is linked to cancer RNA metabolism
Nature Communications 8, 797, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-00842-8.
IF 13.69

10. Pekhale K., Haval G., Perween N., Antoniali G., Tell G., Ghaskadbi S., Ghaskadbi S.
DNA repair enzyme APE1 from evolutionarily ancient Hydra reveals redox activity exclusively found in mammalian APE1
DNA Repair 59: 44-56, 2017. doi: 10.1016/j.dnarep.2017.09.005.
IF 4.12

11. Malfatti M.C., Balachander S., Antoniali G., Koh K. D., Saint-Pierre C., Gasparutto D., Chon H., Crouch R. J., Storici F., Tell G.
Abasic and oxidized ribonucleotides embedded in DNA are processed by human APE1 and not by RNase H2
Nucleic Acids Research 45 (19):11193–212, 2017. doi: 10.1093/nar/gkx723.
IF 10.24

12. Antoniali G., Malfatti MC, Tell G.
Unveiling the non-repair face of the Base Excision Repair pathway in RNA processing: A missing link between DNA repair and gene expression?
DNA Repair 56:65–74, 2017. doi: 10.1016/j.dnarep.2017.06.008.
IF 4.12

13. Sandomenico A., Focà A., Sanguigno L., Caporale A., Focà G., Pignalosa A., Corvino G., Caragnano A., Beltrami A.P., Antoniali G., Tell G., Leonardi A., Ruvo M.
Monoclonal antibodies against pools of mono- and polyacetylated peptides selectively recognize acetylated lysines within the context of the original antigen.
MAbs 8 (8):1575–89, 2016. doi: 10.1080/19420862.2016.1225643
IF 4.91

14. Scognamiglio P.L., Di Natale C., Leone M., Cascella R., Cecchi C., Lirussi L., Antoniali G., Riccardi D., Morelli G., Tell G., Chiti F., Marasco D.
Destabilisation, aggregation, toxicity and cytosolic mislocalisation of nucleophosmin regions associated with acute myeloid leukemia
Oncotarget 13;7(37):59129-59143, 2016. doi:10.18632/oncotarget.10991.
IF 5.31

15. Lirussi L., Antoniali G., D'Ambrosio C., Scaloni A., Nilsen H., Tell G.
APE1 polymorphic variants cause persistent genomic stress and affect cancer cell proliferation.

Oncotarget 3;7(18):26293-306, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.8477.

IF 5.31

16. Antoniali G., Marcuzzi F., Casarano E., Tell G.
Cadmium treatment suppresses DNA polymerase δ catalytic subunit gene expression by acting on the p53 and Sp1 regulatory axis.
DNA Repair (Amst).Nov;35:90-105, 2015. doi: 10.1016/j.dnarep.2015.08.007
IF 4.12
17. Bortolussi G., Codarin E., Antoniali G., Vascotto C., Vodret S., Arena S., Cesaratto L., Scaloni A., Tell G., Muro AF.
Impairment of enzymatic antioxidant defenses is associated with bilirubin-induced neuronal cell death in the cerebellum of Ugt1 KO mice.
Cell Death & Disease May 7;6:e1739, 2015. doi: 10.1038/cddis.2015.113.
IF 6.19
18. Antoniali G., Lirussi L., D'Ambrosio C., Dal Piaz F., Vascotto C., Casarano E., Marasco D., Scaloni A., Fogolari F., Tell G.
SIRT1 gene expression upon genotoxic damage is regulated by APE1 through nCaRE-promoter elements.
Molecular Biology of the Cell 25 (4):532–47, 2014. doi: 10.1091/mbc.E13-05-0286.
IF 4.08
19. Romanello M., Piatkowska E., Antoniali G., Cesaratto L., Vascotto C., Iozzo R.V., Delneri D., Brancia F.L.
Osteoblastic cell secretome: a novel role for progranulin during risedronate treatment.
Bone Jan;58:81-91, 2014. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.003
IF 4.35
20. Antoniali G., Lirussi L., Poletto M., Tell G.
Emerging roles of the nucleolus in regulating the DNA damage response: the noncanonical DNA repair enzyme APE1/Ref-1 as a paradigmatical example.
Antioxidants & Redox Signaling 20 (4):621–39, 2014. doi: 10.1089/ars.2013.5491.
IF 7.39
21. Lirussi L.*, Antoniali G.*, Vascotto C., D'Ambrosio C., Poletto M., Romanello M., Marasco D., Leone M., Quadrifoglio F., Bhakat K., Scaloni A., Tell G.
Nucleolar accumulation of APE1 depends on charged lysine residues that undergo acetylation upon genotoxic stress and modulate its BER activity in cells.
Molecular biology of the cell 23 (20):4079–4096, 2012. doi: 10.1091/mbc.E12-04-0299
IF 4.08
*co-first

Contributi in riviste/libri scientifici

Antoniali G., Malfatti M., Tell G.

Emerging concepts of the Base Excision Repair pathway in DNA repair and gene expression

In the book: *DNA Damage, DNA Repair and Disease* (2020)

Royal Society of Chemistry

ISBN: 978-1-83916-251-0

10.1039/9781839162541-00024

Poletto M., Lirussi L., Antoniali G., Tell G.

The Abasic Endonuclease APE1: Much more than a DNA Repair Enzyme: Molecular Mechanisms and Role in Disease Development and Therapeutic Design

In the book: *The Base Excision Repair Pathway*, pp.219-251 (2017)

World Scientific

doi: 10.1142/9789814719735_0006

Udine, 29 dicembre 2020

Giulia Antoniali

Si dichiara che, a norma del D.P.R. 445/2000, le informazioni contenute nel presente curriculum vitae corrispondono al vero.
Autorizzo il trattamento dei dati personali contenuti nel mio curriculum vitae in base all'art. 13 del D. Lgs. 196/2003 e all'art. 13 del Regolamento UE 2016/679 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali.