

## CONVENZIONE

TRA

IL CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE,  
PER IL TRAMITE DEL  
DIPARTIMENTO SCIENZE BIOMEDICHE

E

LA SOCIETÀ CONSORTILE “COLLEZIONE NAZIONALE DI COMPOSTI  
CHIMICI E CENTRO SCREENING – SOCIETÀ CONSORTILE A  
RESPONSABILITÀ LIMITATA”

per lo svolgimento delle attività di Ricerca e Sviluppo relative al Progetto

**PRONAT “Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e  
vegetale” - II anno**

Il Consiglio Nazionale delle Ricerche, per il Dipartimento di Scienze Biomediche (d’ora innanzi denominato CNR) in persona del suo Presidente, Prof. Massimo Inguscio, con sede legale in Roma, Piazzale Aldo Moro 7, cap. 00185 (codice fiscale 80054330586)

e

la Società consortile “Collezione Nazionale di Composti Chimici e Centro Screening – Società Consortile a responsabilità limitata (d’ora innanzi denominata CNCCS) in persona del suo presidente, Prof. Enrico Garaci, con sede in Pomezia, Via Pontina km. 30,600, cap 24126 (partita IVA 11190441003)

d’ora innanzi denominati congiuntamente le "Parti"

### PREMESSO CHE

Il CNR, in base al suo Statuto, è un Ente pubblico nazionale di ricerca con competenza scientifica generale con il compito di svolgere, promuovere, diffondere, trasferire e valorizzare attività di ricerca nei principali settori di sviluppo delle conoscenze e delle loro applicazioni per lo sviluppo scientifico, tecnologico, economico e sociale del Paese, perseguendo l’integrazione di discipline e tecnologie diffusive ed innovative anche attraverso accordi di collaborazione e programmi integrati.

Il CNR ha personalità giuridica di diritto pubblico, gode di autonomia scientifica, finanziaria, organizzativa, patrimoniale e contabile in attuazione degli articoli 9 e 33 della Costituzione e si dota di un ordinamento autonomo in conformità con il decreto legislativo 31 dicembre 2009, n. 213, nel seguito decreto di riordino, con il decreto legislativo 4 giugno 2003, n. 127, con l’articolo 8 della

legge 9 maggio 1989, n. 168, e con il decreto legislativo 5 giugno 1998, n. 204, nonché, per quanto non previsto dalle predette disposizioni, con il codice civile.

Il CNR svolge, promuove e coordina attività di ricerca con obiettivi di eccellenza in ambito nazionale e internazionale, finalizzate all'ampliamento delle conoscenze nei principali settori di sviluppo, individuati nel quadro della cooperazione ed integrazione europea e della collaborazione con le università e con altri soggetti sia pubblici sia privati.

Il CNR per lo svolgimento delle proprie attività istituzionali e di ogni altra attività connessa, ivi compreso l'utilizzo economico dei risultati della ricerca propria e di quella commissionata, secondo criteri e modalità determinati con il regolamento di organizzazione e funzionamento, può:

- a) stipulare accordi e convenzioni con soggetti pubblici e privati, sia nazionali che internazionali;
- b) partecipare o costituire consorzi, fondazioni o società con soggetti pubblici e privati, italiani e stranieri, previa autorizzazione del Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca;
- c) promuovere la costituzione di nuove imprese conferendo personale proprio, anche in costanza di rapporto, nel rispetto della normativa vigente;
- d) partecipare alla costituzione ed alla conduzione anche scientifica di centri di ricerca internazionali, in collaborazione con analoghe istituzioni scientifiche di altri Paesi;
- e) commissionare attività di ricerca e studio a soggetti pubblici e privati, nazionali e internazionali.

La Società CNCCS (costituita in Roma con atto notarile n. 214.614/64036, registrato a Roma il 24 novembre 2010 al n. 33446/1T, tra il CNR e la Società "IRBM Science Park – Società a Responsabilità Limitata", società di diritto italiano, costituita in Italia l'11 maggio 2009) è una società consortile a responsabilità limitata avente come finalità lo sviluppo e la gestione di una banca dati di molecole di origine sintetica e naturale e di sistemi cellulari per l'identificazione di nuovi "lead compounds" per applicazioni in diagnostica e farmaceutica.

Con atto a rogito del Notaio Claudio Cerini, rep. n. 215.153/64.443 del 14/02/2011, l'ISS ha acquistato il 10% delle quote e pertanto, alla data odierna, il capitale sociale del CNCCS risulta suddiviso per il 70% IRBM, 20% CNR, 10% ISS.

L'atto costitutivo prevede inoltre che il CNCCS possa:

- a) promuovere la realizzazione di infrastrutture tecnico scientifiche e/o realizzare strutture operative con caratteristiche atte a permetterne l'utilizzo nelle attività di ricerca;

- b) formare personale tecnico e di ricerca altamente qualificato;
- c) svolgere attività di promozione e di diffusione delle conoscenze;
- d) svolgere attività di certificazione;
- e) costituire e/o partecipare ad altre società, consorzi ed altre forme associative congruenti con gli scopi sociali;
- f) realizzare e gestire laboratori, centri di ricerca e/o produzione nonché collezioni di composti chimici e centri di screening;
- g) realizzare e gestire, anche in partecipazione con altri soggetti qualificati, centri di servizi avanzati alle imprese;
- h) stipulare convenzioni con istituzioni, centri di ricerca, pubblici o privati, ed università, nazionali ed esteri;
- i) svolgere tutte le attività di promozione e marketing necessarie a favorire l'utilizzo dei risultati delle attività di ricerca e dei servizi di cui ai punti precedenti;
- j) svolgere ogni altra attività necessaria o utile al perseguimento dell'oggetto sociale.

La Società CNCCS scadrà il 31 dicembre 2030, salvo proroga, deliberata dall'Assemblea nel rispetto di quanto previsto all'art. 19 dello Statuto e a mezzo di ulteriore atto scritto debitamente sottoscritto dalle Parti interessate.

#### **VISTI**

1. il Decreto Legislativo n. 127 del 4 giugno 2003 “Riordino del Consiglio Nazionale delle Ricerche”;
2. il Decreto Legislativo n. 213 del 31 dicembre 2009 “Riordino degli Enti di Ricerca in attuazione dell'art. 1 della Legge 27 settembre 2007, n. 165”;
3. il nuovo Statuto del Consiglio Nazionale delle Ricerche emanato con decreto del Presidente del CNR n. 24 prot. AMMCNT-CNR n. 0023646 del 7 aprile 2015, in vigore dal 1° maggio 2015, di cui è stata data pubblicazione sul sito del Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca, con Avviso del 29 aprile 2015;
4. il Regolamento di organizzazione e funzionamento del Consiglio Nazionale delle Ricerche emanato con decreto del Presidente n. 43 prot. n. 0033411 del 26 maggio 2015, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale n. 123 del 29 maggio 2015 ed entrato in vigore il 1 giugno 2015;

5. il Regolamento di amministrazione, contabilità e finanza del Consiglio Nazionale delle Ricerche emanato con decreto del Presidente del 4 maggio 2005, prot. n. 25034 e pubblicato nel Supplemento ordinario n. 101 alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 124 del 30 maggio 2005;
6. le convenzioni precedentemente stipulate tra il CNR e CNCCS per la gestione di significative attività progettuali congiunte;

### **CONSIDERATO CHE**

- 1 Il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), con nota prot. n. 8923 del 10 maggio 2016 (Deliberazione CIPE n. 105/2015), ha comunicato di aver chiesto al MEF il trasferimento della somma assegnata, pari a € 6.500.000,00, per la realizzazione del progetto "PRONAT - Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale".
- 2 in data 20 luglio 2016 è stata sottoscritta una Convenzione tra il CNR e il CNCCS avente ad oggetto il Progetto denominato "Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale";
- 3 Il Progetto, considerato in tutte le sue componenti, ha per oggetto un programma di ricerche finalizzato allo sviluppo e alla gestione di una collezione nazionale ed internazionale di molecole di origine naturale e di sistemi biologici "in vitro" sui quali sia possibile eseguirne lo screening per l'identificazione di nuovi agenti bioattivi per applicazioni in diagnostica e farmaceutica nonché a quant'altro dovesse risultare connesso ai suddetti settori. Il progetto prevede il coinvolgimento diretto dei contraenti della presente convenzione oltre ai migliori partners nazionali ed internazionali, pubblici e/o privati, di volta identificati per lo sviluppo delle attività progettuali di competenza (quali a titolo esemplificativo università e/o enti di ricerca);
- 4 Il Progetto "Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale" si articola in sottoprogetti;
- 5 il CNR, con nota prot. n. 23676 del 5 Aprile 2017, ha trasmesso al MIUR – Direzione Generale per il coordinamento, la promozione e la valorizzazione della ricerca la scheda di presentazione al CIPE del progetto "PRONAT – Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale" – II anno" per un importo richiesto pari ad Euro 6.500.000;
- 6 il MIUR, con nota prot. n. 21199 del 21 dicembre 2017, ha comunicato al CNR, ai sensi della Deliberazione CIPE n. 78 del 7 agosto 2017, l'assegnazione definitiva e complessiva a carico del Fondo FISR per il Progetto approvato, per un importo pari ad Euro 4.550.000;
- 7 il CNR, come altresì richiesto con stessa nota MIUR prot. n. 21199 del 21 dicembre 2017, ha trasmesso, con nota prot. n. 15951 dell'1 marzo 2018, al MIUR la rimodulazione, in

conseguenza del minor importo assegnato rispetto a quanto richiesto, del secondo anno del progetto PRONAT;

- 8** il CNR, con nota prot. n. 24384 del 3 aprile 2018, ha trasmesso al MIUR una dettagliata relazione sull'avanzamento dei lavori, sugli obiettivi e i risultati raggiunti dal primo anno del progetto PRONAT;
- 9** il MIUR, con nota prot. n. 8534 del 10 maggio 2018, pur valutando positivamente in linea di massima la rimodulazione presentata, ha richiesto al CNR di fornire una più dettagliata e motivata descrizione degli obiettivi progettuali come riproposti, al fine di apprezzarne la coerenza con il progetto originario e poter esprimere il proprio definitivo parere favorevole;
- 10** il CNR, con nota prot. n. 34200 del 15 maggio 2018, ha trasmesso al MIUR le integrazioni e i chiarimenti richiesti in merito alla rimodulazione del progetto;
- 11** il MIUR, con nota prot. n. 9178 del 22 maggio 2018, ha comunicato al CNR la definitiva approvazione con esito positivo della rimodulazione progettuale presentata;
- 12** Il CNR per il tramite dell'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa Direzione Centrale Supporto alla Programmazione ha provveduto allo svolgimento di tutte le attività di esecuzione e di coordinamento e a tutti gli adempimenti di competenza del CNR di carattere organizzativo, giuridico ed amministrativo finalizzati all'esecuzione del menzionato Progetto;
- 13** Le Parti intendono disciplinare i propri rapporti ai fini della rimodulazione ed esecuzione, in forma coordinata e congiunta, del Progetto PRONAT "Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale" - II anno attraverso la sottoscrizione della presente Convenzione attuativa.

## **LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE**

### **Articolo 1 - Premesse**

1.1. Le premesse e gli allegati alla presente Convenzione attuativa (di seguito "Convenzione") costituiscono, ad ogni effetto, parte integrante ed essenziale della stessa e della disciplina contrattuale in essa contenuta.

### **Articolo 2 - Oggetto**

2.1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione le Parti intendono proseguire nella collaborazione già avviata per l'esecuzione del progetto PRONAT ed in particolare:

- a) lo sviluppo e la gestione di una collezione nazionale ed internazionale di molecole di origine naturale e di sistemi biologici “in vitro” sui quali sia possibile eseguirne lo screening per l’identificazione di nuovi agenti bioattivi per applicazioni in diagnostica e farmaceutica;
- b) lo sviluppo e lo studio di quant’altro dovesse risultare connesso ai suddetti settori.

2.2. Gli interventi di cui al comma 2.1 hanno ad oggetto lo svolgimento di attività di ricerca, innovazione e sperimentazione delineate nel progetto esecutivo generale **allegato A** alla presente Convenzione. Le parti si impegnano inoltre a valutare e concordare altre iniziative congiunte su tematiche correlate a quelle sopra indicate.

2.3. Eventuali revisioni sostanziali dell’oggetto della Convenzione saranno definite con atti aggiuntivi, concordati per iscritto tra le Parti.

### **Articolo 3 - Durata**

La presente convenzione avrà **durata di un anno** a decorrere dalla data di sottoscrizione della stessa. In ogni caso la Convenzione è da intendersi in vigore per espressa volontà delle Parti, fino a quando le medesime lo riterranno in linea con i principi espressi nella Convenzione e comunque fino all’erogazione del saldo di tutte le competenze maturate in virtù della stessa.

### **Articolo 4 - Svolgimento attività di ricerca**

Per l’individuazione e realizzazione delle singole attività di ricerca affidate al soggetto contraente, con relativi finanziamenti, tempistica e modalità di realizzazione, deliverables, milestones e ogni altro connesso adempimento, si rimanda al progetto esecutivo generale (**allegato A**) di cui alla presente Convenzione che ne costituirà parte integrante e sostanziale.

### **Articolo 5 - Responsabile esecutivo della Convenzione**

5.1. Viene individuato Responsabile Esecutivo della Convenzione il Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche del CNR.

5.2. Detto Responsabile è incaricato della gestione operativa della Convenzione, assicurando la continuità e la proficuità della collaborazione, nonché il coordinamento degli apporti resi da ciascuna delle Parti nella realizzazione delle attività di cui al precedente articolo 2.

## Articolo 6 - Risorse Finanziarie

6.1. Fatto salvo quanto indicato al successivo punto 6.5 il CNR trasferirà al CNCCS, per tutte le attività oggetto della presente Convenzione, quote parti del finanziamento fino a concorrenza dell'importo corrispondente al finanziamento concesso da CNR a CNCCS per la funzione riservata a CNCCS medesimo nella qualità di istituzione co-proponente attuatore delle attività progettuali, descritte ed oggetto della presente Convenzione.

6.2. Il CNR tratterrà una quota degli importi destinati al progetto, considerato in tutte le sue componenti, ai fini dello svolgimento delle attività di competenza dei propri Istituti. Tale attività sono definite nel progetto esecutivo, con l'indicazione della relativa quota di finanziamento riconosciuta alle strutture CNR partecipanti. Eventuali modifiche nel corso dell'anno richiederanno il relativo adeguamento del progetto esecutivo.

6.3 I fondi corrisposti dal CNR al CNCCS saranno oggetto di rendicontazione scientifica e finanziaria - secondo le tempistiche e le modalità di seguito indicate - da sottoporre ai Comitati di cui all'articolo 7 che trasmetteranno i loro pareri alla Direzione Generale, al Responsabile esecutivo della Convenzione e per conoscenza al Direttore del Dipartimento Scienze Biomediche del CNR ai fini delle opportune valutazioni in merito alla corresponsione delle successive erogazioni.

6.4 Il trasferimento del finanziamento, come sopra individuato, avverrà mediante ripartizione dello stesso in due tranches, secondo quanto di seguito convenuto dalle Parti:

1. erogazione di una prima quota pari al **50%** della totale quota finanziata, verrà trasferita a CNCCS, come forma di anticipo, nel termine di trenta giorni dalla sottoscrizione della presente convenzione;
2. erogazione di una seconda quota pari al **50%** dell'importo concesso, da corrispondersi entro i 30 giorni successivi al primo semestre di attività, previo presentazione di una relazione scritta sullo stato di avanzamento scientifico e finanziario.
3. CNCCS si impegna a redigere e trasmettere relazione scritta finale, scientifica e finanziaria, entro 90 giorni dalla chiusura del progetto.

6.5 Il trasferimento dei finanziamenti di cui ai commi precedenti si intende subordinato all'erogazione dei relativi fondi nei confronti del CNR dagli Enti preposti nazionali e/o regionali.

## Art. 7 –Rendicontazione del progetto

7.1. Le disposizioni relative alle tipologie e modalità di spesa, nonché delle relative rendicontazioni sono riportate nelle Linee guida, che, condivise dalle Parti, sono parte integrante della presente Convenzione (**allegato B**).

7.2. Con la sottoscrizione della presente Convenzione le Parti si danno reciprocamente atto che le spese, quali riportate nel progetto esecutivo (**allegato A**), costituiscono l'importo massimo delle singole tipologie di spesa ammissibili e rendicontabili.

7.3. Ai fini del monitoraggio e controllo delle attività svolte dal CNCCS, il CNR si avvarrà per tutta la durata della presente Convenzione di un Comitato di Controllo per gli aspetti amministrativi, contabili e di rendicontazione, composto da tre componenti designati dal Presidente del CNR, e da un Comitato Scientifico per la valutazione della congruità delle attività di ricerca svolte, composto da tre componenti designati dal Presidente del CNR e dal Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche dello stesso.

7.4. Le rendicontazioni verranno inoltrate dal CNCCS ai Comitati del CNR per l'approvazione nei termini previsti dall'art. 6.

7.5. I Comitati avranno a loro volta un termine di giorni 15 dall'inoltro di ciascuna rendicontazione, entro il quale termine far pervenire al CNCCS le proprie eventuali osservazioni e commenti e/o richieste di chiarimenti. Eventuali integrazioni della documentazione presentata dovranno essere presentate e successivamente valutate nei medesimi termini sopraindicati.

7.6. I verbali delle riunioni dei Comitati ed i pareri relativi alle rendicontazioni esaminate verranno trasmessi alla Direzione Generale del CNR e per conoscenza alla Direzione del Dipartimento Scienze Biomediche per gli adempimenti previsti.

### **Articolo 8 - Adempimenti per la Sicurezza**

8.1. Le Parti assicurano e garantiscono il rispetto delle disposizioni in tema di sicurezza individuale e collettiva sui luoghi di lavoro dei locali, delle attrezzature e del personale utilizzato nelle attività di cui alla presente Convenzione e, in tal senso, provvederanno autonomamente alle necessarie coperture assicurative e singolarmente daranno corso ad ogni adempimento, con tempestività, secondo le competenze e responsabilità stabilite dalle norme vigenti in materia.

8.2 Il personale di una Parte che si rechi presso i centri o i laboratori di titolarità dell'altra Parte o di altri Soggetti coinvolti nel Progetto è tenuto al rispetto dei regolamenti sanitari e di sicurezza vigenti presso la parte/soggetto ospitante e dal rispetto delle prescrizioni individuate ed enunciate nel Decreto Legislativo n. 81/2008 e successive modifiche e integrazioni.

### **Articolo 9 - Riservatezza**

9.1 Le Parti si impegnano ad osservare la massima riservatezza a non divulgare né utilizzare, per alcuno scopo diverso da quello necessario se non per lo svolgimento delle attività previste, le



informazioni di carattere scientifico e tecnico prodotte nell'ambito della presente Convenzione.

### **Articolo 10 - Diritti di proprietà**

10.1 I Diritti di proprietà, intellettuale e industriale su brevetti e know-how, restano regolati dalla normativa di Legge vigente salvo diverse pattuizioni formulate per iscritto dalle Parti.

10.2 La titolarità dei Diritti di Proprietà industriale su brevetti e know-how derivanti dalle attività del Programma sarà ripartita in ragione dell'attività svolta dalle Parti in forza di accordi definiti ad hoc tra le stesse, tenuto conto dell'eventuale attività svolta da terzi.

### **Articolo 11 - Legge applicabile e foro competente**

11.1 La presente Convenzione attuativa è tesa al rispetto dei principi elencati negli Statuti degli Enti coinvolti e per quanto non espressamente specificato, si applica la legge italiana.

11.2 Tutte le modifiche apportate alla presente Convenzione dovranno essere effettuate ed approvate per iscritto. Per tutte le controversie che dovessero insorgere in merito all'interpretazione, esecuzione, validità o efficacia della presente Convenzione, le Parti procederanno per via amministrativa, dopo aver esperito e senza alcun risultato, un tentativo di bonaria composizione extragiudiziale. Nel caso in cui non si dovesse pervenire ad un accordo, sarà di competente per eventuali controversie, il Foro di Roma.

### **Articolo 12 - Trattamento dei dati personali**

12.1 Ai sensi di quanto previsto dal decreto legislativo n. 196/2003 in materia di trattamento di dati personali, le Parti dichiarano di essersi reciprocamente informate, prima della sottoscrizione della Convenzione circa le modalità e le finalità dei trattamenti di dati personali che saranno effettuati per l'esecuzione della Convenzione stessa.

12.2 Ogni parte dichiara espressamente di acconsentire al trattamento da parte dell'altra dei propri dati per le finalità connesse all'esecuzione della presente Convenzione.

12.3 Ai fini della suddetta normativa, le Parti dichiarano che i dati personali forniti con il presente atto sono esatti e corrispondono al vero, esonerandosi reciprocamente da qualsivoglia responsabilità per errori materiali di compilazione, ovvero per errori derivanti da una inesatta imputazione dei dati stessi negli archivi elettronici e cartacei.

12.4 Il trattamento dei dati sarà improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e nel rispetto delle misure di sicurezza.

## **Articolo 12 – Registrazione**

13.1 La presente Convenzione è soggetta a registrazione solo in caso d'uso ai sensi degli artt. 5, 6 e 39 del D.P.R. n. 131 del 26 aprile 1986 e non è soggetta ad imposta di bollo come da tariffa all. A – parte I art. 2, del D.P.R. 642/72 e successive modifiche ed integrazioni. Le spese per l'eventuale registrazione sono a carico della Parte richiedente.

13.2 La Convenzione avrà piena efficacia a decorrere dalla data della sua sottoscrizione, anche a mezzo di firma digitale, ai sensi e nel rispetto del D.P.C.M. del 22 Febbraio 2013, pubblicato sulla G.U. n. 117 del 21 Maggio.

Letto, confermato e sottoscritto

Roma lì,

PER  
CONSIGLIO NAZIONALE  
DELLE RICERCHE  
Il Presidente  
Prof. Massimo Inguscio

PER  
CNCCS  
Il Presidente  
Prof. Enrico Garaci



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Dipartimento di Scienze Biomediche

## **PROGETTO PRONAT**

### **TITOLO**

**Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di  
origine animale e vegetale**

**SCHEDA PROGETTO 2018**

---

# A - INFORMAZIONI GENERALI DI PROGETTO

## A.1 - TITOLO PROGETTO

**Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale**

## A.2 - COSTO TOTALE PROGETTO

**€ 4.550.000**

## A.3 - DURATA PROGETTO

12 mesi

## A.4 - ARTICOLAZIONE IN SOTTOPROGETTI (SP)

<b>Sotto progetti (Sp)</b>	<b>Titolo</b>	<b>Coordinatore e struttura di afferenza</b>	<b>Durata (mesi)</b>	<b>Costo (Euro)</b>
Sp1	Individuazione di principi attivi di origine naturale	CNCCS	12	€ 2.050.000
Sp2	Selezione e caratterizzazione dei principi attivi	CNCCS	12	€ 2.350.000
	Spese Gestionali	CNCCS	12	€ 150.000
<b>TOTALE</b>				<b>€ 4.550.000</b>

## A.5 - ARTICOLAZIONE UNITA' DI RICERCA (UR)

<b>N.</b>	<b>NOME UNITA' DI RICERCA</b>	<b>ENTE DI AFFERENZA (Acronimo ed esteso)</b>
1	Unità Biology-IRBM	IRBM Science Park spa
2	Unità Chemistry-IRBM	IRBM Science Park spa
3	Dipartimenti Università della Toscana	Università della Toscana
4	Promidis	Promidis srl
5	Dipartimenti del CNR	CNR

**SOTTOPROGETTO Sp1 - Individuazione di principi attivi di origine naturale**

## DESCRIZIONE

Il Sottoprogetto 1 è incentrato sull'identificazione di molecole o miscele di provenienza naturale che posseggano un'attività biologica. A questo scopo verrà incrementata la collezione di composti/miscele derivanti da processi estrattivi che sarà composta da composti provenienti da contesti naturali, ma anche composti di sintesi derivanti da prodotti naturali. La collezione così assemblata verrà valutata, in vitro, per identificare i potenziali principi attivi sia su cellule di mammifero sia su altri organismi. Nel corso del progetto tutti i partners contribuiranno in maniera sinergica allo sviluppo della piattaforma presente nel CNCCS.

## LISTA WORK PACKAGES (WPs)

Work packages	Titolo	Unità di Ricerca Partecipanti	Mesi Uomo	Mese Inizio (PMN <sup>1</sup> )	Mese Fine (PMN)	Costo WP
Sp1-WP1	Assemblaggio della collezione di prodotti di origine naturale	IRBM-Biology-Chemistry	12	PM 1	PM 12	€ 800.000
		Università della Toscana	12	PM 1	PM 12	€ 350.000
		CNR	12	PM 1	PM 12	€ 100.000
Sp1-WP2	Caratterizzazione dell'attività della libreria di prodotti naturali	IRBM-Biology-Chemistry	9	PM 4	PM 12	€ 800.000
<b>TOTALE</b>						<b>€ 2.050.000</b>

<sup>1</sup> PMN=Project Month N, ove N sta per numero del mese da indicare (PM1, PM2, PM3, ecc.)

## DESCRIZIONE WPs

### WP1 - Assemblaggio della collezione di prodotti di origine naturale

Storicamente i farmaci derivati da prodotti naturali appartengono a diverse classi come ad esempio antimicrobiche, le antitumorali, le antiipertensive e le antiinfiammatorie sono le più numerose e trovano applicazione in molti ambiti terapeutici. L'uso di prodotti naturali a scopo medico risale alla preistoria. Gli esseri umani ben presto hanno utilizzato varie specie di piante per il trattamento delle malattie.

I farmaci derivati da prodotti naturali sono di solito metaboliti secondari e loro derivati. A riprova della importanza di questi prodotti possiamo prendere ad esempio l'aspirina. Già il "Papiro Ebers" riportava l'uso di foglie del salice come antipiretico. Gli erbari "Early English" consigliavano l'uso del tè a base della corteccia del salice per lo stesso uso. A seguito di tali evidenze, i chimici e i farmacisti hanno cominciato a isolare i composti responsabili dell'effetto farmacologico. Così la salicina è stata la prima molecola isolata dalla corteccia del salice bianco, (*Salix alba*) nel 1825/26.

Oggi sono più di 100 i farmaci che derivano da estratti di piante superiori, utilizzati a livello mondiale nel settore della medicina allopatrica. Circa il 74% di queste molecole sono state scoperte dai chimici attraverso studi per l'identificazione di sostanze a partire dalle piante medicinali e prodotte a partire da circa 90 specie di piante superiori. Dal momento che esistono almeno 250.000 specie di piante superiori sulla terra, è logico presumere che ancora oggi molte nuove farmaci utili ai fini terapeutici possano essere identificate.

La prima e più importante tappa di un programma di sviluppo di nuove drugs che prevede l'utilizzo delle piante come materiale di partenza, è la raccolta e l'analisi delle informazioni sull'uso della pianta all'interno della cultura indigena. L'etnobotanica, l'etnomedicina, la medicina popolare e la medicina tradizionale sono in grado di fornire informazioni utili come pre-screening per la selezione di piante utilizzabili per studi in campo farmacologico

Le informazioni sugli usi delle piante raccolte dai medici tradizionali possono essere di grande aiuto per orientarsi durante tutto il processo di sviluppo della ricerca di nuovi farmaci (Cox and Balick, 1994).

Storicamente con lo scopo di isolare prodotti naturali o molecole attive provenienti da fonti etnobotaniche sono state intraprese molte ricerche interdisciplinari e multidisciplinari che hanno associato diversi campi come l'antropologia, la farmacologia, la farmacognosia, la botanica farmaceutica, la chimica dei prodotti naturali, la tossicologia, la ricerca clinica, ed altri (McClatchey et al, 2009). Nella ricerca etnobotanica sono stati sviluppati due approcci concettuali e metodologici diversi ma strettamente collegati: il bio-screening e l'etnofarmacologia (McClatchey et al, 2005). Il bioscreening è focalizzato sullo sviluppo di nuovi farmaci per gli enormi mercati dei paesi sviluppati. Nuovi prodotti farmaceutici potenzialmente ed altamente redditizi sono stati sviluppati basandosi sulla diversità biologica e chimica degli ecosistemi della terra. Questa fase della ricerca richiede un contributo finanziario enorme. La ricerca va dalla raccolta di campioni (piante, funghi, microrganismi, animali), alla successiva analisi delle attività biologiche e farmacologiche per lo studio dei prodotti naturali, allo sviluppo di nuove droghe o di modelli di nuovi farmaci. Enormi quantità di estratti sono sottoposti agli screening per provare l'attività biologica contro standard specifici. La biodiversità dei prodotti derivati dalle piante è una delle molte fonti di materiale per questa serie di test.

Il secondo approccio può essere definito come uno studio etnofarmacologico. Gli studi etnobotanici generalmente documentati, possono essere insufficienti sulle piante utili e ben conosciute (piante conosciute per i loro usi medicinali, per i loro effetti tossici o utilizzate per l'alimentazione). In etnofarmacologia l'obiettivo più importante è il miglioramento dei preparati per l'uso da parte della popolazione locale. Per questo è essenziale ottenere informazioni sui composti bioattivi della pianta, sulla loro attività relativa, sui loro effetti nell'estratto (sinergismi e/o antagonismi), sul profilo tossicologico dell'estratto e dei suoi componenti per le preparazioni galeniche. (Heinrich and Gibbons, 2001).

Recentemente, alle piante si sono sommati come prodotti di interesse naturale anche quelli derivati da animali come i serpenti o altri animali che producono veleni, quindi sostanze attive per definizione, ma anche prodotti di origine marina che acquistano sempre maggiore interesse.

Infatti, a causa della resistenza sviluppata da alcuni agenti patogeni ai trattamenti farmacologici e della carenza di efficacia delle chemioterapie tradizionali, i ricercatori nel campo delle sostanze naturali hanno rapidamente rivolto la loro attenzione a nuove risorse di composti biologicamente attivi quali organismi animali e vegetali marini. Negli oceani vivono milioni di specie animali e vegetali diverse da quelle terrestri; l'ambiente marino, offrendo quindi una nuova frontiera di ricerca, ha attirato l'interesse di scienziati di diverse discipline come chimici organici, biochimici, farmacologi, biologi ed ecologi.

Molti composti di origine marina sono strutturalmente complessi, sono caratterizzati da funzionalità uniche e possiedono spiccate attività biologiche. Ciò è ascrivibile talvolta alle condizioni estreme dell'habitat, alla mancanza di luce, all'alta pressione, all'alta concentrazione ionica, a temperature variabili e alla poca disponibilità di cibo, oppure a spazi vitali ristretti. L'alta concentrazione di organismi coesistenti in un territorio limitato li rende molto competitivi e complessi. Gli organismi sviluppano una serie di adattamenti e comportamenti atti alla salvaguardia della specie quali strategie di difesa dalla predazione, dalla proliferazione di specie competitive ovvero soppressione delle prede mobili per ingestione. Le strategie chimiche di una specie si avvalgono del ricco bagaglio di molecole del suo "metabolismo secondario" comprendente composti come terpeni, alcaloidi, polichetidi, peptidi, derivati dell'acido shikimico, glicosidi, steroidi e metaboliti originati da diverse vie biogenetiche. Inoltre, ed unica all'ambiente marino, è relativamente comune la presenza di atomi di alogeno, principalmente cloro e bromo, legati covalentemente allo scheletro molecolare, il che è probabilmente dovuto alla loro buona disponibilità nel mare. Poiché le condizioni degli oceani sono così marcatamente distinte, la chimica dei prodotti ottenuti dagli organismi marini è molto varia. Inoltre, mentre le risorse terrestri sono considerate esplorate dal punto di vista farmaceutico e biochimico, meno dell'1% delle specie marine esistenti sono state esaminate riguardo il loro potenziale farmacologico.

Il presente work package permetterà l'ampliamento della libreria di composti naturali o loro miscele di diversa origine, tale attività è necessaria per amplificare la possibilità di identificare composti naturali nelle campagne di screening del CNCCS.

Durata: Mesi 1-12

## **WP2 - Caratterizzazione dell'attività della libreria di prodotti naturali**

Il numero di farmaci approvati ogni anno è molto limitato soprattutto per quanto riguarda i nuovi principi attivi, cioè quelli non derivati da una terapia già esistente o dalla combinazione di più terapie.

Il motivo per cui il numero di nuovi farmaci è in costante decrescita risiede parzialmente nella scelta delle aree terapeutiche di interesse da parte delle aziende farmaceutiche, dal rischio che la ricerca di nuove molecole comporta, ma anche e soprattutto dalla disponibilità di molecole strutturalmente diverse da quelle già esistenti. Infatti, lo spazio chimico esplorato sinteticamente è limitato dall'esistenza di tecniche di chimica organica adatte alla produzione di determinati composti. Per ampliare questo spazio e di conseguenza avere più opportunità di individuare nuovi composti attivi, il ricorso a sorgenti non comuni e naturali, come ad esempio quelle derivanti dalla biologia marina, è tra i più promettenti. A questo scopo, gli studi "in vitro", condotti su cellule in coltura svolgono un ruolo chiave per la determinazione della citotossicità di sostanze di diversa origine. La vitalità e la proliferazione cellulare sono gli end points più studiati e vengono impiegate diverse metodologie in vitro che tipicamente utilizzano coloranti fluorescenti o colorimetrici come marcatori di vitalità cellulare sulla base del metabolismo cellulare e della integrità di membrana. Tutto questo sarà studiato tramite l'inserimento dei composti singoli purificati o delle miscele caratterizzate dentro la collezione di prodotti naturali che sarà parte integrante della collezione ben più ampia di small molecules del CNCCS. Tale procedura permetterà che tutti i prodotti naturali inseriti verranno testati su qualsiasi target del CNCCS. Questo permetterà di poter identificare prodotti naturali attivi su target biologici estremamente differenti tra loro aprendo di fatto applicazioni inaspettate per questi prodotti.

In aggiunta allo studio dell'attività dei composti/miscele naturali su cellule di mammifero, verranno prese in considerazione anche cellule di patogeni quali batteri, funghi, parassiti ed eventualmente virus. Un obiettivo particolare è la identificazione di prodotti attivi su patogeni antibiotico-resistenti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'antibiotico-resistenza uno dei maggiori pericoli per la salute umana. Secondo le stime OMS, le infezioni da antibiotico-resistenza uccidono ogni anno circa 300.000 persone negli Stati Uniti e in Europa (Figura 4), e si tratta di un trend crescente. Negli Stati Uniti ogni anno due milioni di persone contraggono un'infezione resistente ai farmaci, con costi sanitari diretti che i Centri per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) stimano intorno ai 20 miliardi di dollari. Pertanto l'identificazione di nuovi prodotti in questo contesto è di primaria importanza.

Ulteriore obiettivo è la ricerca di nuovi antiparassitari, esigenza fondamentale soprattutto per le aree in via di sviluppo dove queste patologie sono endemiche. In aggiunta, questo tipo di principi attivi ha una potenziale applicabilità anche in ambito veterinario.

Durata: Mesi 4-12



# SOTTOPROGETTO Sp2 - Selezione e caratterizzazione dei principi attivi

## DESCRIZIONE

Il Sotto-progetto 2 è strettamente legato al Sotto-progetto 1 e include attività di ricerca che derivano dai risultati ottenuti nel precedente. In particolare, le miscele di estratti da fonti naturali che avranno mostrato attività rilevanti nei sistemi biologici descritti Sp1-WP2, verranno sottoposte ad analisi qualitative e quantitative allo scopo di identificare i principi attivi responsabili dell'attività precedentemente osservata. Successivamente, si isoleranno dalla miscela i vari componenti allo scopo di identificare il principio attivo, il quale verrà quindi caratterizzato ulteriormente sia sotto il profilo biologico che dal punto di vista chimico-strutturale. Le aree terapeutiche di potenziale applicazione saranno soprattutto, ma non esclusivamente, in campo oncologico e delle malattie neurodegenerative.

## LISTA WORK PACKAGES (WPs)

Work packages	Titolo	Unità di Ricerca Partecipanti	Mesi Uomo	Mese Inizio (PMN <sup>2</sup> )	Mese Fine (PMN)	Costo WP
Sp2-WP1	Analisi delle miscele attive	IRBM-Biology-Chemistry	9	PM 4	PM 12	€ 750.000
		Università della Tuscia	9	PM 4	PM 12	€ 50.000
		Promidis	9	PM 4	PM 12	€ 400.000
Sp2-WP2	Valutazione di potenziali nuovi agenti attivi	IRBM-Biology-Chemistry	7	PM 6	PM 12	€ 1.000.000
		CNR	7	PM 6	PM 12	€ 150.000
<b>TOTALE</b>						<b>€ 2.350.000</b>

<sup>2</sup>

PMN=Project Month N, ove N sta per numero del mese da indicare (PM1, PM2, PM3, ecc.)

## **DESCRIZIONE WPs**

### **WP1 - Analisi delle miscele attive**

Le sostanze naturali sono caratterizzate da una elevata varietà strutturale ed, avendo subito una evoluzione naturale sotto pressione selettiva, posso essere definite a priori “bioattivi”.

Questi “bioattivi”, hanno rappresentato e rappresentano tutt’ora, non solo la fonte del “prodotto medicinale di per se”, ma hanno contribuito notevolmente alla comprensione dei meccanismi fisiologici nei quali sono coinvolti. La digitale ad esempio, ha portato alla comprensione del ruolo dell’enzima sodio-potassio ATPasi; la muscarina, la nicotina e la tubocurarina hanno svolto un ruolo determinante nella comprensione dei differenti tipi di recettori per l’acetilcolina ecc. A conferma del fatto che le sostanze naturali hanno rappresentato la maggiore fonte di molecole “leads” per lo sviluppo di droghe, attualmente possiamo contare più di 100 molecole nelle varie fasi dello sviluppo clinico ed altrettante in quello preclinico (tabella 1), nella maggior parte dei casi con indicazioni per la terapia oncologica e per le malattie infettive (antibiotici, antibatterici, antimicotici e antivirali). Un recente esempio a tale proposito è costituito dalla molecola ciclopamina, alcaloide isolato dalla pianta *Veratrum californicum* che determina ciclopia nella progenie degli ovini alimentati con foraggi contenenti tale sostanza. La ciclopamina, rappresenta l’inibitore naturale del recettore Smoothed (SMO), trasduttore del segnale nel pathway di Hedgehog (mediatore cruciale dei normali processi di sviluppo e differenziamento embrionale), la cui iper-attivazione è coinvolta nello sviluppo del carcinoma a cellule basali e di un sottogruppo di tumori cerebrali pediatrici (medulloblastoma). Tale molecola ha rappresentato non solo un formidabile “entry point” per lo sviluppo di molecole di sintesi (culminato con l’approvazione nel 2012 da parte dell’FDA del farmaco Erivedge™ per il trattamento del carcinoma cutaneo a cellule basali) ma ha rappresentato uno strumento fondamentale per analizzare le conseguenze determinate dalla inibizione farmacologica del pathway di Hedgehog.

Gli estratti una volta ottenuti verranno opportunamente concentrati e trattati con dei reattivi, che pur non essendo specifici, in senso assoluto, possono dare una indicazione sulle diverse classi di principi attivi contenuti nella droga (alcaloidi, saponine, glicosidi, flavonoidi, etc). Inoltre si cercherà’ tramite tecniche di frazionamento e purificazione di identificare la singola molecola attiva, nel caso in cui la sua attività’ sarà’ inferiore alla miscela si cercherà’ di capire le possibili sinergie tra composti per identificare attività’ sinergiche o additive tra composti.

Durata: Mesi 4-12

### **WP2 - Valutazione di potenziali nuovi agenti attivi**

Durante il decennio 1999-2008, l’FDA (ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti farmaceutici) ha approvato 259 nuovi farmaci, di questi, 18 si basavano sulla modificazione di sostanze naturali. Tra questi ricordiamo il pentasaccaride di sintesi fondaparinux (primo inibitore selettivo del fattore Xa) per la prevenzione e il trattamento della trombosi venosa profonda, il verteporfin (derivato della benzoporfirina) utilizzato come fotosensibilizzatore nelle forme di degenerazione maculare umida, sapropterin

derivato da un cofattore naturale essenziale utilizzato nella degradazione della fenilalanina per il trattamento della iperfenilalaninemia, l'acido aminolevulinico (primo composto nella via metabolica della biosintesi delle porfirine) utilizzato per visualizzare tessuti tumorali nelle procedure di neurochirurgia e acamprosate, molecola che consente di inibire l'attività del recettore NMDA, iperattivo nei soggetti affetti da dipendenza da alcool.

Pertanto se una molecola è riportata essere un lead compound per un target biologico, una libreria di analoghi strutturali relativamente piccola può essere sufficiente per esplorare l'attività biologica ed ottenere relazioni struttura attività anche in previsione di successive strategie sintetiche. La valutazione dell'attività biologica di composti bioattivi viene generalmente condotta utilizzando saggi di tipo biochimico e/o enzimatico su colture cellulari o tessuti; tali approcci, pur fornendo informazioni relative all'effetto dei trattamenti con i composti in esame, non consentono di determinare il meccanismo molecolare d'azione di tali sostanze. Con il saggio biologico si determina l'attività del pool di sostanze attive presenti in una droga. Il saggio consiste nel confrontare l'attività della droga in esame, con un farmaco di riferimento ad attività nota. I risultati provenienti dai saggi biologici saranno di fondamentale importanza per la comprensione di come l'azione dei principi attivi sia correlata agli aspetti molecolari, in particolare alle caratteristiche chimiche e chimico-fisiche, determinanti per realizzare adeguati livelli di biodisponibilità e di interazione con i target biologici. Tuttavia, la conoscenza dei reali bersagli (tipicamente proteine) dei composti in esame costituisce un requisito fondamentale per studiarne e migliorarne l'efficacia e la specificità. A tale proposito, una recente valutazione (pubblicata da Swinney e Anthony nella rivista *Nature Drug Discovery* nel 2011) delle strategie utilizzate per la scoperta di nuove molecole attive da un punto di vista farmacologico, ha evidenziato come la probabilità di successo venga determinata oltre che dall'approccio utilizzato anche dall'area patologica nella quale tale approccio viene applicato; gli approcci fenotipici hanno dimostrato di essere vincenti quando sono stati applicati alle patologie del sistema nervoso centrale e dell'area infettiva, mentre un approccio basato sui "targets", ha mostrato i risultati migliori quando applicato a patologie oncologiche e disfunzioni metaboliche.

La misurazione degli effetti biologici indotti dalle molecole esaminate permette di strutturare un percorso di "go no-go" estremamente importante sia per la caratterizzazione iniziale che per l'ottimizzazione del prodotto intermedio (Lead), con notevoli ricadute sia in ambito economico (risparmio del tempo e delle risorse impiegate) che di processo (razionalizzazione di un percorso di "drug-discovery" che basa le proprie decisioni su criteri scientifici). Le tecnologie attualmente a disposizione, ci permettono sia di valutare un singolo parametro biologico (ad esempio l'inibizione di un enzima) che ottenere informazioni d'insieme, mediante ad esempio l'utilizzo di saggi multidimensionali (analisi delle eventuali perturbazioni determinate dal trattamento farmacologico a carico del trascrittoma o del proteoma), che rivestono un ruolo estremamente importante nelle diverse fasi dello sviluppo di un farmaco. Ci permettono di ricavare informazioni relative ai potenziali effetti tossici, oppure relative all'efficacia (attraverso ad esempio saggi di "binding" in grado di misurare l'interazione tra il bersaglio e la molecola, sia in sistemi cellulari che in modelli animali), e in alcuni casi possono indirizzarci verso il pathway coinvolto. L'utilizzo di sistemi così complessi, prevede chiaramente un supporto bioinformatico che non solo favorisce l'analisi e l'interpretazione dei dati ma è anche in grado di generare quelle "mappe di connettività" (che tanto somigliano ai circuiti integrati) di fondamentale importanza

per permettere una comprensione dei meccanismi molecolari alla base del funzionamento delle molecole esaminate. Il fine ultimo e' quello di riuscire ad identificare sia il bersaglio biologico finale sia la singola molecola attiva sul target stesso per poter definire in modo univoco la loro corrispondenza e quindi le possibili implicazioni farmacologiche e di tossicita'.

Durata: Mesi 6 - 12

# **Allegato B**

## **Linee guida per la gestione e rendicontazione del progetto “PRONAT - Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale”**

### **PREMESSA**

Le presenti Linee Guida intendono costituire uno strumento d’indirizzo per la gestione progettuale e la corretta compilazione delle tabelle di rendicontazione dei costi sostenuti durante lo svolgimento del progetto **“PRONAT - Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale”**

### **CRITERI GENERALI DI GESTIONE**

#### **Inizio attività progettuali e loro durata**

La data d’inizio delle attività progettuali è fissata alla data di sottoscrizione della relativa convenzione tra CNR e CNCCS.

Per la durata temporale del progetto, e conseguentemente la data prevista di conclusione, si faccia riferimento alla relativa documentazione progettuale.

Ai fini amministrativi e di rendicontazione, potranno essere imputati al progetto i costi sostenuti a partire dal ..... per la realizzazione delle attività preparatorie connesse al progetto, fino alla conclusione del progetto stesso.

#### **Modalità di erogazione del contributo**

Le quote di finanziamento verranno erogate ai soggetti partecipanti in ragione del piano finanziario di progetto e della erogazione del contributo MIUR in favore del CNR, in forma di anticipazione e di saldo a stato di avanzamento delle attività progettuali.

### **Rimodulazioni progettuali**

Fermo restando il conseguimento degli obiettivi progettuali, eventuali rimodulazioni economiche di progetto nel limite del 10% della singola voce di spesa, dovranno essere unicamente e tempestivamente comunicate dal Responsabile di progetto all'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa della Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture del CNR e al Dipartimento Scienze Biomediche.

Le rimodulazioni eccedenti la soglia del 10% della singola voce di spesa dovranno essere adeguatamente motivate e sottoposte all'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa della Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture del CNR e al Dipartimento Scienze Biomediche.

Eventuali rimodulazioni scientifiche di progetto dovranno essere presentate all'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa della Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture del CNR e al Dipartimento Scienze Biomediche, corredate di relazione illustrativa.

## **CRITERI GENERALI DI RENDICONTAZIONE**

### **Il processo di monitoraggio e rendicontazione**

L'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa della Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture del CNR, supportato dal Dipartimento Scienze Biomediche, convocherà semestralmente il Responsabile di progetto al fine di monitorare lo stato di avanzamento delle attività progettuali.

A tale fine, il Responsabile di progetto dovrà produrre una sintetica relazione sullo stato di avanzamento delle attività e delle spese sostenute, evidenziando brevemente per ciascun componente di progetto (WP) i risultati conseguiti e gli eventuali scostamenti rispetto al progetto approvato.

La rendicontazione tecnico-scientifica delle attività svolte e la rendicontazione economica avrà cadenza semestrale. Detta rendicontazione dovrà essere redatta secondo le istruzioni contenute nelle presenti Linee Guida e presentata all'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa della Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture del CNR e al Dipartimento Scienze Biomediche, utilizzando i format allegati alle presenti Linee Guida.

## **Impegni**

I costi dovranno derivare da atti giuridicamente vincolanti (contratti, lettere di incarico, ecc.) da cui risulti chiaramente l'oggetto della prestazione o fornitura, il suo importo, la sua pertinenza al progetto.

## **Criterio di cassa**

In linea generale i costi saranno riconosciuti solo se effettivamente sostenuti dall'Ente/Istituto/Società/ecc. cui afferisce l'unità finanziata. Varrà cioè per essi il criterio di "cassa", con le sole eccezioni degli oneri differiti per il personale. Le fatture e gli altri titoli di spesa di cui non si dia dimostrazione inequivoca dell'avvenuto pagamento alla presentazione del rendiconto contabile saranno escluse dai costi ammissibili.

## **Vigenza temporale dei progetti**

I costi saranno riconosciuti solo se sostenuti nell'ambito dei periodi di vigenza del progetto e solo se attinenti allo svolgimento delle attività espressamente indicate nel progetto stesso.

## **I.V.A.**

I costi riguardanti le diverse tipologie di spesa dovranno considerarsi al netto di I.V.A. nel caso in cui tale imposta risulti trasferibile in sede di presentazione della dichiarazione periodica.

Dovranno considerarsi invece comprensivi di I.V.A. nel caso in cui tale imposta non sia trasferibile (è questo, ad esempio, il caso delle Università statali, degli Enti pubblici di Ricerca, delle Istituzioni ospedaliere e di tutti gli altri soggetti pubblici).

## **Dichiarazioni**

Al fine dell'accettazione, inoltre, ogni rendicontazione dovrà contenere un'apposita dichiarazione, rilasciata dal rappresentante legale (o suo delegato) dell'istituzione beneficiaria del contributo, attestante:

- che nello svolgimento delle attività di progetto sono state rispettate tutte le norme di legge e regolamentari vigenti;
- che per le spese rendicontate, tutte effettivamente sostenute, non sono stati ottenuti o richiesti ulteriori rimborsi e/o contributi;

## **Documentazione**

Tutta la documentazione tecnica, scientifica e contabile (fatture, ricevute, giustificativi di spesa, eccetera) a supporto delle rendicontazioni dovrà essere conservata in originale dai singoli partner di progetto per tutta la durata della realizzazione del progetto e per i cinque anni successivi alla chiusura del progetto.

## **CRITERI RELATIVI ALLE SINGOLE VOCI DI SPESA**

### **Personale**

Questa voce comprende sia il personale dipendente a tempo indeterminato sia il personale dipendente a tempo determinato ("Altro personale") dal soggetto esecutore

(Ente/Istituto/Società/ecc.) e che risulti direttamente impegnato nelle attività tecnico-scientifiche (ricerca, formazione, ecc.) o in quelle di gestione tecnico-scientifica.

Il costo relativo al personale dipendente (a tempo indeterminato e a tempo determinato) sarà determinato in base all'impegno temporale dedicato al progetto sulla base dei piani tabellari comprensivi di IRAP.

In particolare, il costo per i dipendenti delle strutture CNR andrà calcolato sui dati tabellari ufficiali dell'Ente.

### **Formazione**



Questa voce comprende il personale di nuova acquisizione destinatario di assegni di ricerca, dottorati di ricerca, borse di studio, contratti di lavoro a progetto o collaborazione coordinata e continuativa appositamente stipulato.

Il costo relativo a detto personale sarà determinato in base all'impegno temporale dedicato al progetto sulla base della retribuzione lorda prevista dall'assegno di ricerca, dottorato di ricerca, borsa di studio, contratto di lavoro a progetto o collaborazione coordinata e continuativa.

Tutto il personale beneficiario del contributo, deve risultare direttamente impegnato nelle attività di progetto.

### **Spese generali**

L'importo della voce in oggetto è calcolato forfettariamente nella misura del 20% del costo totale del progetto.

### **Attrezzature, strumentazioni e prodotti software**

Questa voce comprende le spese per l'acquisto di attrezzature, strumentazioni e prodotti software funzionali allo svolgimento delle attività progettuali.

Dovrà essere riportata una descrizione del bene acquistato, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

### **Stages e missioni in Italia e all'estero**

Questa voce comprende le spese per missioni in Italia e all'estero, anche finalizzate alla partecipazione a stages inerenti il progetto, corsi, congressi, mostre, fiere, corsi di formazione.

Dovrà essere riportato il nome e cognome del destinatario della missione, l'oggetto, il luogo e la data della missione e il relativo costo.

### **Consulenze scientifiche**

Questa voce comprende le spese per prestazioni a carattere scientifico rese da persone fisiche o da qualificati soggetti con personalità giuridica privati o pubblici, e inerenti le attività progettuali.

Dovrà essere riportata la denominazione del soggetto erogatore della prestazione, l'attività svolta nel progetto, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

### **Altre prestazioni di terzi**

Questa voce comprende le spese per prestazioni di servizi di tipo non scientifico, e legate comunque alle finalità del progetto, rese da persone fisiche o da soggetti aventi personalità giuridica.

Dovrà essere riportata la denominazione del soggetto erogatore della prestazione, l'attività svolta nel progetto, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

### **Acquisizione di brevetti, know-how, diritti di licenza**

Questa voce comprende le spese relative alle attività con contenuti di ricerca e/o progettazione commissionate a terzi quali lo svolgimento di ricerche a carattere

applicativo, lo studio di metodologie riguardanti i processi produttivi e l'acquisizione e/o l'applicazione di risultati di ricerche, brevetti, know-how, diritti di licenza.

Dovrà essere riportata una descrizione del bene acquistato, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

### **Spese di pubblicizzazione**

Questa voce comprende le spese sostenute per avvisi pubblici o per la preparazione di convegni, seminari, o ogni altra forma divulgativa finalizzata alla pubblicizzazione del progetto compresi i costi del materiale divulgativo.

Dovrà essere riportata una descrizione del bene acquistato, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

### **Altri costi funzionali al progetto**

Questa voce comprende le spese per l'acquisto di materiale durevole, materie prime, componenti, semilavorati, materiali di consumo specifico.

Dovrà essere riportata una descrizione del bene acquistato, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

### **Studi di mercato, piani industriali, piani di sviluppo e/o potenziamento**

Questa voce comprende le spese sostenute per la realizzazione di studi di mercato, piani industriali, piani di sviluppo e/o potenziamento, prodotti software utilizzati per la realizzazione di prototipi e/o impianti pilota.

Dovrà essere riportata una descrizione del bene acquistato, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.