



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Convenzione tra Consiglio Nazionale delle Ricerche e la Società Consortile a Responsabilità Limitata “Collezione Nazionale di Composti Chimici e Centro Screening” (CNCCS) – Stipula

Il Consiglio di Amministrazione nella riunione del 22 giugno 2016, ha adottato all'unanimità dei presenti la seguente deliberazione n. 84/2016 – Verb. 304

IL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

VISTO il decreto legislativo del 4 giugno 2003, n. 127;

VISTO il decreto legislativo 31 dicembre 2009, n. 213 “Riordino degli Enti di Ricerca in attuazione dell’art. 1 della Legge 27 settembre 2007, n. 165”;

VISTO lo Statuto del Consiglio Nazionale delle Ricerche, emanato con provvedimento del Presidente n. 24, prot. AMMCNT-CNR n. 0023646 del 7 aprile 2015, di cui è stato dato l’avviso di pubblicazione sul sito del Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca in data 29 aprile 2015, entrato in vigore in data 1° maggio 2015;

VISTO il Regolamento di organizzazione e funzionamento del Consiglio Nazionale delle Ricerche, emanato con provvedimento del Presidente n. 43 prot. AMMCNT-CNR n. 0036411 del 26 maggio 2015, di cui è stato dato l’avviso di pubblicazione sul sito del CNR e sul sito istituzionale del MIUR, in Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale - n. 123 del 29 maggio 2015, entrato in vigore in data 1° giugno 2015;

VISTA la delibera del Consiglio di amministrazione del CNR n. 142/2010 del 7 luglio 2010, con la quale è stata approvata la partecipazione dell’Ente alla costituzione di CNCCS con la direttiva che il conferimento della quota di partecipazione al capitale sociale ammonti ad Euro 25.000,00 con contestuale cessione di parte della propria quota, pari al 5% all’Istituto Superiore di Sanità (ISS), una volta ultimato l’iter di partecipazione di quest’ultimo a CNCCS in fase di costituzione;

VISTA la nota protocollo n. 1093 del 6 agosto 2010 e la nota n. 228 del 10 marzo 2011 con le quali il MIUR ha approvato la partecipazione del CNR a CNCCS;

VISTO l’atto costitutivo di CNCCS prevede all’art. 4 che il capitale sociale, pari a Euro 100.000,00, viene sottoscritto dal CNR per una quota di Euro 20.000,00, con l’attribuzione di una quota di partecipazione pari al 20% del capitale sociale; e dalla società “IRBM Science Park” per una quota di Euro 80.000,00, con l’attribuzione di una quota di partecipazione pari all’80% del capitale sociale;

VISTA la nota del Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS), datata 3 agosto 2010, con la quale viene comunicato che il Consiglio di Amministrazione dell’ISS, nella riunione del 28 luglio 2010, ha espresso parere favorevole alla costituzione del CNCCS insieme a CNR e IRBM;

VISTO l’atto di rogito del Notaio Claudio Cerini, rep. n. 215.153/64.443 del 14/02/2011, con il quale 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;



Consiglio Nazionale delle Ricerche

VISTA la relazione predisposta dalla Struttura di Particolare Rilievo Partecipazioni Societarie e Convenzioni della Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture reg. int. n. 311/2016, trasmesso dal Direttore Generale f.f., prot. AMMCNT-CNR n. 0042735 del 16 giugno 2016;

VISTA la nota, pervenuta in data 10 giugno 2016, con la quale il Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali chiede la sottoscrizione della Convenzione relativa al Progetto cd. "PRONAT - Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale";

CONSIDERATO che la Convenzione proposta, avente validità annuale, è finalizzata alla effettuazione di ricerche riguardanti 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 nonché a quant'altro dovesse risultare connesso ai suddetti settori;

CONSIDERATO che il progetto sopra citato prevede il coinvolgimento diretto dei contraenti della presente convenzione oltre ai migliori Enti 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);

CONSIDERATO che il CNR, per il tramite dell'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa Direzione Centrale Supporto alla Programmazione, provvederà 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;

CONSIDERATO che la presente convenzione non comporta oneri diretti a carico del CNR e che le attività di ricerca relative al progetto "PRONAT" saranno realizzate esclusivamente in ragione dell'erogazione al CNR dei finanziamenti di cui alla nota del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, protocollo n. 8923 del 10 maggio 2016 (Deliberazione CIPE n. 105/2015);

CONSIDERATO che la gestione delle risorse finanziarie e la rendicontazione del progetto sono oggetto di puntuale disciplina, rispettivamente negli art. 6 e 7 della Convenzione;

RITENUTA la necessità di valutare la proposta di stipula della Convenzione tra Consiglio Nazionale delle Ricerche ed la Società Consortile a Responsabilità Limitata "Collezione Nazionale di Composti Chimici e Centro Screening" (CNCCS);

DELIBERA

1. Di approvare la Convenzione tra il Consiglio Nazionale delle Ricerche e la Società Consortile a Responsabilità Limitata "Collezione Nazionale di Composti Chimici e Centro Screening" (CNCCS) e gli allegati che ne costituiscono parte integrante e sostanziale, salvo parere contrario del Collegio dei revisori dei conti;



Consiglio Nazionale delle Ricerche

2. di conferire mandato al Presidente del CNR per la sottoscrizione della Convenzione e facoltà di concertare con la controparte ulteriori modifiche non sostanziali che si rendessero necessarie in sede di omologazione dello stesso;
3. di dare mandato all'Ufficio Supporto alle Partecipazioni Societarie per la predisposizione di tutti gli adempimenti conseguenziali.

IL PRESIDENTE

F.to digitalmente Massimo
Inguscio

IL SEGRETARIO

F.to digitalmente Giambattista Brignone

VISTO DIRETTORE GENERALE F.F.

F.to digitalmente Massimiliano Di Bitetto

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”**

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.

Con delibera del Consiglio di Amministrazione del CNR n. 142/2010 del 7 luglio 2010, è stata approvata la partecipazione dell'Ente alla costituzione di CNCCS, con la direttiva che il conferimento della quota di partecipazione al capitale sociale ammonti ad Euro 25.000,00 con contestuale cessione di parte della propria quota, pari al 5% all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), una volta ultimato l'iter di partecipazione di quest'ultimo a CNCCS in fase di costituzione.

Il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), con note prot. n. 1093 del 6 agosto 2010 e n. 228 del 10 marzo 2011, ha approvato la partecipazione del CNR a CNCCS.

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.

L'atto costitutivo di CNCCS prevede all'art. 4 che il capitale sociale, pari a Euro 100.000,00, viene sottoscritto dal CNR per una quota di Euro 20.000,00, con l'attribuzione di una quota di partecipazione pari al 20% del capitale sociale; e dalla società "IRBM Science Park" per una quota

di Euro 80.000,00, con l'attribuzione di una quota di partecipazione pari all'80% del capitale sociale.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con nota del suo Presidente datata 3 agosto 2010 ha comunicato che il CdA dell'ISS, nella riunione del 28 luglio 2010, ha espresso parere favorevole alla costituzione del CNCCS insieme a CNR e IRBM.

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.

Il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, 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".

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

- 1 La nota del Presidente del CNR di invio al Ministero dell’Università, dell’Istruzione e della Ricerca - Direzione Generale per il Coordinamento e lo sviluppo della Ricerca - del Progetto denominato **“Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale”**, per le opportune valutazioni;
- 2 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);
- 3 Il Progetto considerato in tutte le sue componenti, si articola in sottoprogetti. **Per quanto riguarda il progetto denominato “Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale” , esso si articola in sottoprogetti;**

4

- 5 Il CNR per il tramite dell'Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa Direzione Centrale Supporto alla Programmazione provvederà 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;
- 6 Le Parti intendono disciplinare i propri rapporti per l'esecuzione, in forma coordinata e congiunta, del Progetto "PRONAT - Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale" 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 instaurare un rapporto di

- a. 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 ;
- b. allo sviluppo e allo 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 Dott. Massimiliano Di Bitetto, Direttore della Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture – DCSRSI 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 enucleate 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

Allegato A

Progetto Esecutivo Generale



PROGETTO

TITOLO

PRONAT - Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale

SCHEDA PROGETTO



Consiglio Nazionale delle Ricerche

PROGETTO

TITOLO

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

SCHEDA PROGETTO 2015/2016

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

€ 6.500.000

A.3 - DURATA PROGETTO

12 mesi

A.4 - ARTICOLAZIONE IN SOTTOPROGETTI (SP)

Sottoprogetti (Sp)	Titolo	Coordinatore e struttura di afferenza	Durata (mesi)	Costo (Euro)
Sp1	Individuazione di principi attivi di origine naturale	CNCCS	12	3.200.000
Sp2	Selezione e caratterizzazione dei principi attivi.	CNCCS	12	3.100.000
	Spese Gestionali	CNCCS	12	200.000
TOTALE				€ 6.500.000

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

N.	NOME UNITA' DI RICERCA	ENTE DI AFFERENZA (Acronimo ed esteso)
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	Dipartimenti Università di Siena	Università di Siena
	Dipartimento di Scienze Biomediche	CNR
	Promidis	Promidis srl

B - SOTTOPROGETTI (Sp1) Individuazione di principi attivi di origine naturale

B.1 - SOTTOPROGETTO 1 - DESCRIZIONE

Il Sottoprogetto 1 è incentrato sull'identificazione di molecole o miscele di provenienza naturale che posseggano un'attività biologica. A questo scopo verrà assemblata una 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 poi valutata, in vitro, per identificare i potenziali principi attivi sia su cellule di mammifero sia su altri organismi. Nel corso del progetto il CNCCS si avvarrà della collaborazione e competenze biotecnologiche presenti nel Dipartimento di Scienze Biomediche del CNR.

B.2 - SOTTOPROGETTO 1 - LISTA WORK PACKAGE (WP)

Work packages	Titolo	Unità di Ricerca Partecipanti	Mesi Uomo	Mese Inizio (PMN¹)	Mese Fine (PMN)	Costo WP
Sp1-WP1	Assemblaggio della collezione di prodotti di origine naturale	IRBM-Biology-Chemistry	12	Gennaio	Dicembre	1.100.000
		Università della Toscana	12	Gennaio	Dicembre	400.000
		CNR	12	Gennaio	Dicembre	100.000
Sp1-WP2	Caratterizzazione dell'attività della libreria di prodotti naturali	IRBM-Biology-Chemistry	12	Gennaio	Dicembre	1.600.000
		TOTALE				€ 3.200.000

¹

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

B – SOTTOPROGETTI (Sp2) Selezione e caratterizzazione dei principi attivi.

B.1 – SOTTOPROGETTO 2 – DESCRIZIONE

Il Sottoprogetto 2 è strettamente legato al Sottoprogetto 1 e include attività di ricerca che derivano dai risultati ottenuti in Sp1. 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 per poter identificare il principio attivo che verrà nuovamente caratterizzato in diversi sistemi biologici in vitro dal punto di vista della sua attività "biologica" e caratterizzato anche dal punto di vista chimico strutturale. Le aree terapeutiche di potenziale applicazione saranno soprattutto, ma non esclusivamente, in campo oncologico e delle malattie neurodegenerative. Nel corso del progetto il CNCCS si avvarrà della collaborazione e competenze biotecnologiche presenti nel Dipartimento di Scienze Biomediche del CNR.

B.2 – SOTTOPROGETTO 2 – LISTA WORK PACKAGE (WP)

Work packages	Titolo	Unità di Ricerca Partecipanti	Mesi Uomo	Mese Inizio (PMN²)	Mese Fine (PMN)	Costo WP
Sp2-WP1	Analisi delle miscele attive	IRBM-Biology-Chemistry	12	Gennaio	Dicembre	1.000.000
		Università di Siena	12	Gennaio	Dicembre	200.000
		Promidis	12	Gennaio	Dicembre	500.000
Sp2-WP2	Valutazione di potenziali nuovi agenti attivi	IRBM-Biology-Chemistry	12	Gennaio	Dicembre	1.250.000
		CNR	12	Gennaio	Dicembre	150.000
		TOTALE				€ 3.100.000

C - WORKPACKAGE (Sp1 – WP1) Assemblaggio della collezione di prodotti di origine naturale

C.1 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 1 - TIPO DI ATTIVITÀ

Il progetto si propone di estrarre, classificare e isolare prodotti naturali da diverse fonti. Tali prodotti andranno a formare una collezione contraddistinta dall'elevata tracciabilità e utilizzabilità. Al fine di aumentare il numero dei composti/miscele, la collezione sarà ampliata anche tramite l'acquisto di librerie commerciali di prodotti naturali o di semi-sintesi, derivanti da prodotti di origine naturale.

C.2 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 1 - DESCRIZIONE

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. Uno dei primi farmaci sviluppati a partire da un prodotto naturale è stata 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.

Oggigiorno 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.

Nonostante l'aumento della chimica combinatoria come parte integrante del processo di scoperta principale di nuove drugs, i prodotti naturali giocano ancora un ruolo importante come materiale di partenza per la sintesi di nuove molecole e farmaci (Feher and Schmidt, 2003). Newman et al, (2003) in uno studio svolto dal 1981 al 2002 hanno descritto il contributo delle molecole con diversa provenienza nello sviluppo di nuovi agenti attivi e farmaci. Delle 974 nuove molecole prese in esame, il 63% erano di derivazione naturale o semi-sintetica (Figura 1.2). Le drugs antimicrobiche, le antitumorali, le antiipertensive e le antiinfiammatorie sono le più numerose e trovano applicazione in molti ambiti terapeutici.

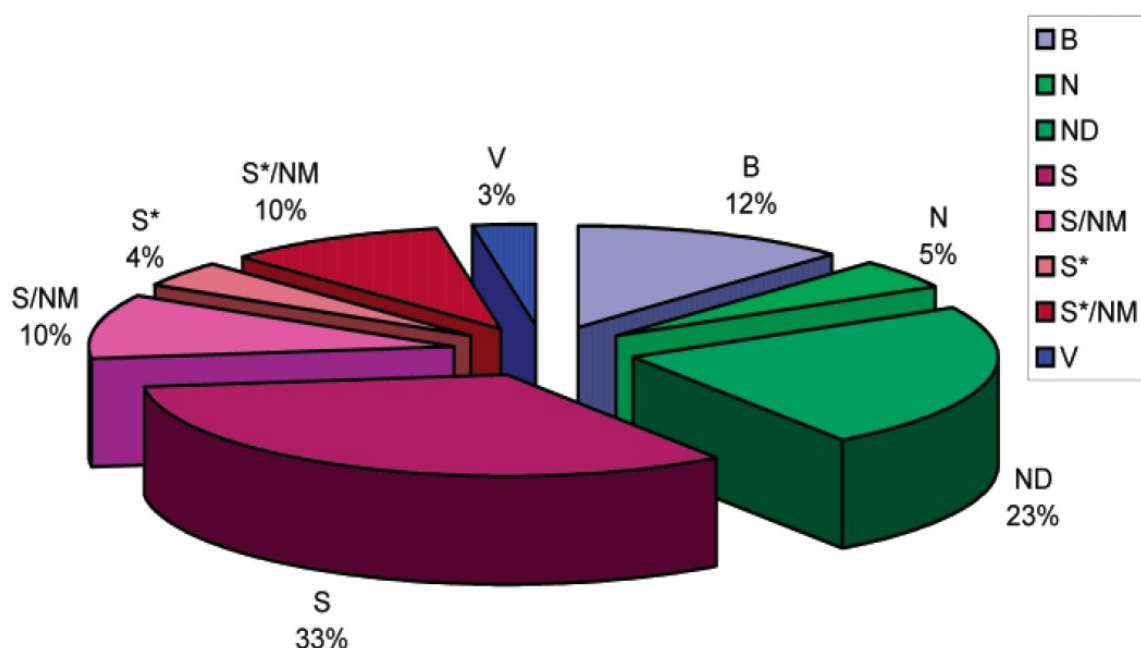


Figura: 1: Nuove drugs provenienti da prodotti naturali (Newman et al. 2003). B, biologico; N, naturale; ND, derivati naturali; S, sintetici; S*, derivato da S; V, vaccini; NM, naturale mimetico.

La prima e più importante tappa di un programma di sviluppo di nuove drugs che prevede l'utilizzo delle piante come materiale di partenza, dovrebbe essere 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.

La scoperta di nuovi farmaci, dai farmaci digitali alla vincristina, attraverso l'approccio etnobotanico, è stato un continuo successo. L'avvento dell'"high-throughput method", basato sul meccanismo dell'accoppiamento dei test biologici "in vitro" e dei campioni vegetali provenienti da una meticolosa ricerca etnofarmacologica, ha portato alla scoperta di nuovi farmaci come la prostatina, un farmaco utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV, così come una varietà di nuovi composti ad attività antinfiammatoria.

Non tutte le malattie occidentali possono essere riconosciute dalle popolazioni indigene. Le malattie gastrointestinali, le infiammazioni, le infezioni della pelle ed alcune malattie virali possono essere ben conosciute e curate dai medici tradizionali, mentre le malattie quali il cancro e le malattie cardiovascolari possono essere diagnosticate con maggiore difficoltà dai medici tradizionali. Eppure i rimedi possono mostrare attività farmacologica per malattie come la

schizofrenia, per la quale i meccanismi biochimici non sono ancora stati completamente chiariti. 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).

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 bioscreening 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. Attualmente alcune aziende svolgono degli screening su 500.000 campioni in una settimana contro un singolo obiettivo. Diventa quindi essenziale disporre di un enorme numero di campioni chimicamente diversi (Heinrich and Gibbons, 2001).

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 (figura 2)

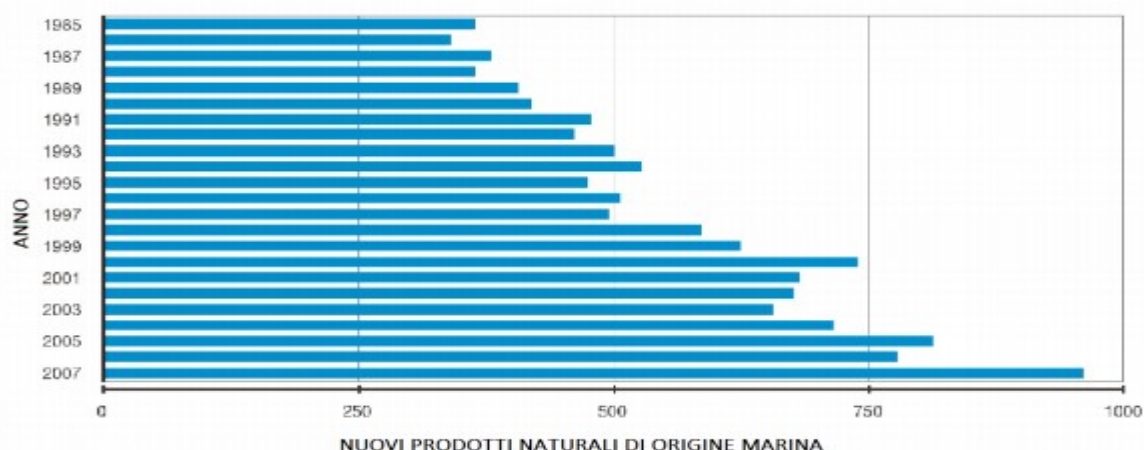
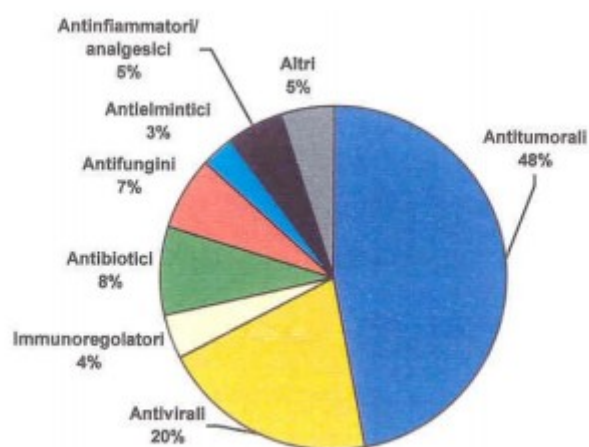


Figura I.3 Nuovi metaboliti secondari di origine marina isolati annualmente dal 1985 al 2007.
 (fonte <http://www.chem.canterbury.ac.nz/marinlit/marinlit.sht>)



Farmaci di origine marina per aree terapeutiche

Figura 2

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 la realizzazione di una libreria di composti naturali o loro miscele di diversa origine.

C.3 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 1 - OBIETTIVI (O)

- Estrazione e isolamento di prodotti naturali provenienti da piante, microrganismi e ambienti marini
- Acquisto di librerie commerciali di prodotti naturali o prodotti semisintetici derivati da campioni di origine naturale.
- Classificazione dei prodotti e loro stoccaggio in maniera tracciabile ed automatizzata con caratterizzazione degli organismi sorgenti e delle tecniche di estrazione utilizzate

C.4 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 1 - MODALITA’ DI REALIZZAZIONE DELLE ATTIVITÀ (A)

- Produzione di estratti/purificati da piante:
 - estrazione per spremitura, macerazione, percolazione, soxhlet, percolazione, infusione, decozione
 - estrazione con solvente organico con diverse polarità
 - estrazione con solvente acquoso a diverso pH
- Produzione di estratti/purificati di organismi
 - estrazione per omogenazione

- estrazione con solvente organico con diverse polarità
 - estrazione con solvente acquoso a diverso pH
- Acquisto di librerie commerciali di prodotti naturali
 - diversi fornitori saranno valutati sulla base della diversità dei composti e della tipologia di organismi sorgente
 - uno sforzo particolare verrà posto nell'acquisizione di composti/miscele derivanti da organismi non ottenibili da partners come ad esempio quelli derivanti dai veleni.
- Definizione delle caratteristiche minime associabili ad un composto/miscela/estratto
 - Organismo sorgente
 - metodo di estrazione
 - luogo di prelievo
 - istituzione produttrice
 - altre informazioni opportune
- Definizione degli standard di registrazione dei prodotti ottenuti
 - informazioni richieste per la registrazione
 - creazione di un database dedicato
 - interfaccia di registrazione
 - etichettatura
- Definizione delle opportune condizioni di stoccaggio:
 - solvente di stoccaggio
 - tipologia del contenitore
 - livello di sicurezza richiesto nello stoccaggio
 - etichettatura e collegamento alle informazioni conservate nel database
 - area di stoccaggio e copia di salvataggio in caso di disastro
- Definizione delle procedure standard di maneggiamento delle soluzioni:
 - livelli di sicurezza da implementare
 - generazione di aliquote mono/multi uso
 - produzione di copie della libreria
 - tracciabilità delle operazioni di movimentazione.

C - WORKPACKAGE (Sp1 – WP2): Caratterizzazione dell'attività della libreria di prodotti naturali.

C.1 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 2 - TIPO DI ATTIVITÀ

La libreria costituita nel Work Package 1 sarà testata per identificare quei composti che abbiano una qualche attività in sistemi biologici.

A questo scopo, verranno utilizzati principalmente dei sistemi in vitro basati sull'uso di cellule di mammifero sia trasformate che normali.

Infine la libreria verrà saggiata per identificare composti con potenziale attività biologica e in particolare antibatterica, anti parassitaria e antivirale.

C.2 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 2 - DESCRIZIONE

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.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti studi a proposito dei parametri chimico-fisici delle sostanze naturali giungendo alla conclusione che librerie, o collezioni, di questi composti tendono ad avere un alto livello di "drugs likeness" (termine inglese che indica composti con un'alta somiglianza dei parametri chimico-fisici con quelli di farmaci già in utilizzo) se confrontate con composti di librerie sintetiche o combinatoriali. Questa caratteristica era in qualche modo prevedibile poiché le sostanze naturali sono prodotte da sistemi viventi, ed in questi esse sono soggette ai sistemi di trasporto e alla diffusione a livello cellulare. Piccole molecole di origine naturale sono in grado di modulare le interazioni fra proteine, e quindi, possono influenzare processi cellulari spesso alterati in situazioni patologiche.

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 endpoints più studiati (figura 3), 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.

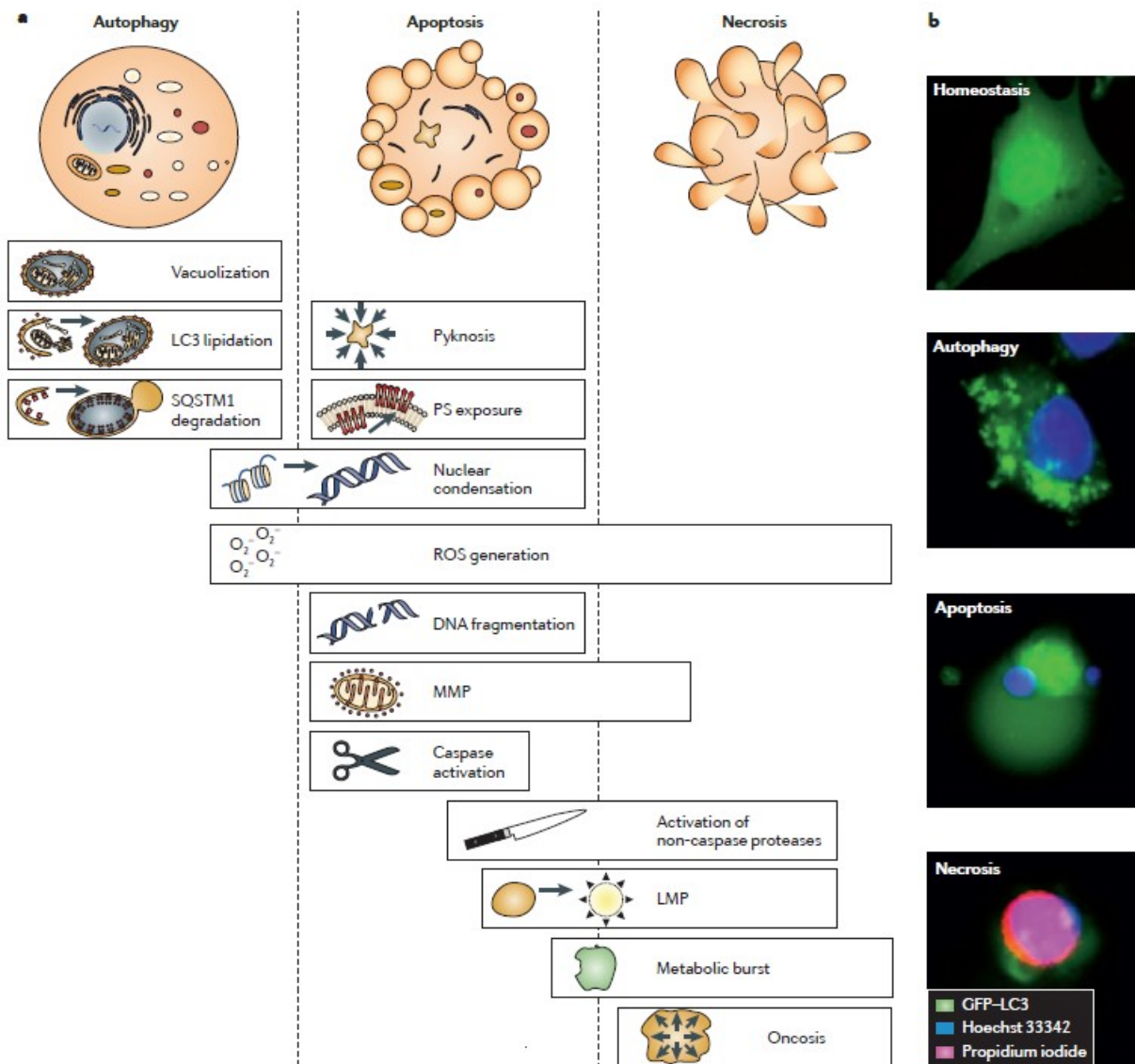


Figura 3 vie di morte cellulare

In aggiunta allo studio dell'attività dei composti/miscele naturali su cellule di mammifero, verranno prese in considerazione anche cellule di patogeni quali batteri, parassiti ed eventualmente

virus.

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.

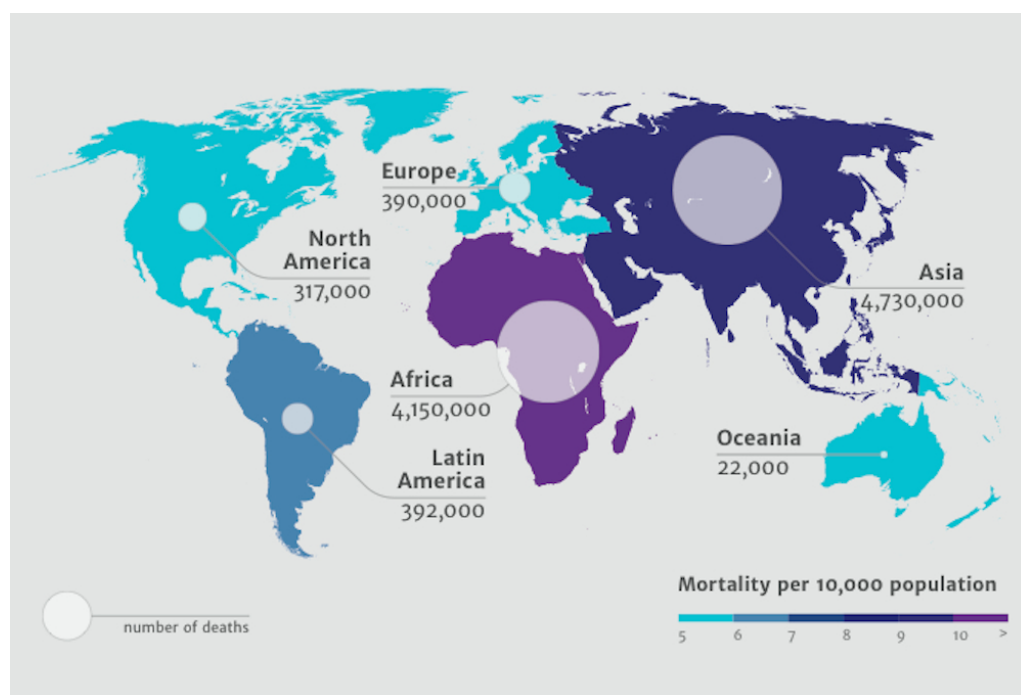


Figura 4.

Similmente la ricerca di nuovi antiparassitari risulta essere un'esigenza fondamentale specialmente per le aree in via di sviluppo dove queste patologie sono endemiche. In aggiunta, questo tipo di principi attivi è anche di fondamentale importanza in ambito veterinario.

C.3 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 2 - OBIETTIVI (O)

- Identificazione dei modelli cellulari, sia di mammifero che di organismi infettivi da utilizzare nel pannello di saggi
- messa a punto dei saggi di attività
- screening della collezione sui saggi validati
conferma dei risultati ed eventuale approfondimento sugli effetti ottenuti

C.4 - SOTTOPROGETTO 1 - WP 2 - MODALITA' DI REALIZZAZIONE DELLE ATTIVITÀ (A)

- Tra le varie linee cellulari di origine tumorale verranno identificate quelle che hanno la maggior parte delle seguenti caratteristiche:
 - reperibili presso il sito di screening o presso partners
 - facili da coltivare
 - diverse in modo da contemplare varie forme tumorali
 - con un background genetico il più possibile definito
- Verranno selezionate delle linee cellulari normali umane o di roditori su cui effettuare i test di vitalità. La selezione verrà effettuata sulla base dei seguenti criteri:
 - reperibilità presso il sito di screening o presso partners
 - facilità di coltura
 - limitato numero di animali coinvolti
 - riproducibilità tra i diversi lotti di preparazione
 - varietà tissutale
- Tra le colture non provenienti da mammifero, verranno considerati batteri, parassiti e virus. Le caratteristiche valutate per entrare nel pannello di saggio saranno:
 - non patogenicità del modello
 - nel caso non esistano modelli non patologici, il massimo grado di contenimento richiesto deve essere BSL2
 - diversità delle patologie, una preferenza verrà assegnata a patologie rare o trascurate
- La messa a punto di saggi di vitalità verrà vagliata di caso in caso. Allo stesso modo verrà identificata la migliore piattaforma di quantificazione del potenziale effetto dei composti naturali.
- Saggi specifici legati all'attivazione di pathways o saggi funzionali saranno presi in considerazione sulla base delle esigenze del consorzio, ad esempio la collezione di

composti naturali sarà saggiata per identificare eventuali attivatori del processo autofagico in mammiferi. Questo processo è infatti di notevole interesse in quelle patologie dove un aumentata clearance di proteine mutate può risultare in un beneficio terapeutico.

- Lo screening verrà effettuato utilizzando le piattaforme a disposizione del consorzio CNCCS che comprendono una stazione di gestione dei composti che sarà anche la zona di stoccaggio della collezione precedentemente realizzata.

La piattaforma di screening invece, sarà separata e verrà utilizzata nei casi in un contenimento legato o alla sorgente del composto o all'organismo in studio non si riveli necessario.

Tutta la dotazione è completamente automatizzata limitando in tal modo i possibili errori sperimentali e limitando anche il rischio di contaminazione dell'operatore.

C - WORKPACKAGE (Sp2 – WP1) Analisi delle miscele attive

C.1 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 1- TIPO DI ATTIVITÀ

L'attività include l'analisi e la caratterizzazione strutturale delle miscele attive selezionate nel SP1-WP2.

C.2 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 1- DESCRIZIONE

Caratterizzazione strutturale dei composti bioattivi

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).

TABLE 1

Drugs based on natural products at different stages of development

Development stage	Plant	Bacterial	Fungal	Animal	Semi-synthetic	Total*
Preclinical	46	12	7	7	27	99
Phase I	14	5	0	3	8	30
Phase II	41	4	0	10	11	66
Phase III	5	4	0	4	13	26
Pre-registration	2	0	0	0	2	4
Total	108	25	7	24	61	225

Source: PharmaProjects database (March 2008).

Tabella 1: stadio di sviluppo di molecole provenienti da prodotti naturali di diversa origine

Un recente esempio a tale proposito è costituito dalla molecola ciclopamina (figura 1), alcaloide isolato dalla pianta *Veratrum californicum* che determina ciclopia nella progenie degli ovini alimentati con foraggi contenenti tale sostanza.

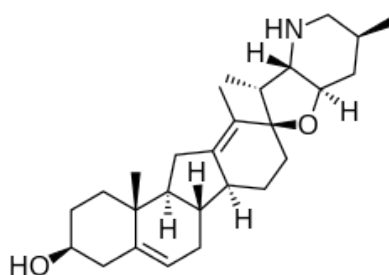


Figura 1: Struttura chimica della molecola naturale ciclopamina

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.

I principi attivi rappresentano una categoria molto eterogenea di composti naturali il cui significato fisiologico non è stato ancora del tutto precisato. Agli inizi del 900', i principi attivi venivano considerati dei "prodotti di escrezione" o dei prodotti finali del metabolismo, ma la irregolarità della loro presenza nelle piante ad esempio, lasciava intendere che si trattasse di sostanze non indispensabili. Di conseguenza si considerarono primari quei composti coinvolti nei processi metabolici essenziali per la sopravvivenza dell'organismo di origine, mentre secondari furono chiamati tutti gli altri. Per una corretta identificazione della droga talvolta non è sufficiente esaminare attentamente tutti i caratteri morfologici della stessa; così pure ad esempio, può non bastare l'utilizzo di solventi in grado di sviluppare, una volta messi a contatto con il corpo vegetale, una particolare colorazione, ma si rende necessario un saggio chimico che, teso alla identificazione del principio attivo, viene eseguito sull'estratto vegetale. E' ovvio che gli estratti da analizzare devono essere compatibili con la tecnica di analisi che verrà adottata. Pertanto 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.).

C.3 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 1- OBIETTIVI (O)

- Classificazione dei principi attivi contenuti nelle miscele
- Frazionamento di estratti di sostanze naturali
- Profiling metabolico ("metabolomica") dedicato all'identificazione e caratterizzazione di metaboliti e vie metaboliche di origine naturale (vegetale e animale)
- Miglioramento, attraverso modifica chimica, delle proprietà biologiche delle sostanze selezionate per applicazioni biologiche e biomediche

C.4 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 1 - MODALITA' DI REALIZZAZIONE DELLE ATTIVITÀ (A)

La separazione e frazionamento dei principi attivi potranno impiegare tecniche molto diverse tra loro alcuni esempi possono essere:

- Estrazione frazionata per separare le frazioni
- Cromatografia su silice, silice su strato sottile, colonne per gravità o MLP.

Successivamente, in funzione delle esigenze che si presenteranno, si ricorrerà a tecniche più performanti quali:

- Gas cromatografia
- HPLC (cromatografia liquida ad alta pressione)
- HPLC/MS (HPLC accoppiata alla spettrometria di massa)
- Elettroforesi capillare
- Cromatografia unicellulare
- Elettrocromatografia

Tecniche di spettrometria di massa:

- MALDI/TOF
- ES/Q-Tof

Tecniche di risonanza magnetica:

- NMR ad alto campo con cry probe

Opportuni sistemi di analisi bioinformatica, permetteranno di verificare la sequenza amminoacidica di proteine e descriverne le modificazioni post-tradizionali, in termini di:

- Siti modificati
- Tipologia della modifica
- Rapporto quantitativo tra le diverse isoforme

C - WORKPACKAGE Sp2 – WP2: Valutazione di potenziali nuovi agenti attivi

C.1 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 2 - TIPO DI ATTIVITÀ

Il WP2 si propone di identificare e caratterizzare attraverso saggi biologici secondari e approcci molecolari di genomica e proteomica i nuovi principi attivi con particolare attenzione allo studio del meccanismo di azione e potenzialmente all'identificazione del bersaglio molecolare.

C.2 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 2 - DESCRIZIONE

Le sostanze naturali costituiscono un'ampia fonte di materiale per effettuare screening di interazione nei confronti di numerosi target biologici. Piccole molecole naturali che legano domini proteici strutturalmente conservati ma geneticamente diversi sono da considerarsi come punti di partenza per sviluppare librerie di composti selezionate dal punto di vista evoluzionistico e validate biologicamente. Ad esempio, l'uso dei funghi con potenzialità terapeutiche, in seno alla comunità scientifica internazionale, ha suscitato enorme interesse per due ordini di motivi: primo, proprio perché i funghi hanno dimostrato la loro efficacia verso numerose malattie cronico degenerative; secondo, i metaboliti biologicamente attivi isolati e purificati, ottenuti dalle diverse parti del fungo e con diverse metodologie, quali (polifenoli, polisaccaridi, proteine legate a polisaccaridi-proteoglicani-, sesquiterpeni, terpenoidi), richiedono procedure analitiche comuni e poco costose, elevando i funghi come i migliori e più vantaggiosi candidati a farmaci. Tra le altre attività dimostrate, quella antitumorale può essere di tipo citotossico diretto, stimolante l'apoptosi cellulare e le cellule natural killer del sistema immunitario, anti mitogenica, inibitoria della neo angiogenesi e della cisteina proteasi etc. etc. I metaboliti biologicamente attivi confermati più frequentemente sono i beta D glucani, i proteoglicani, gli steroli ed i triterpenoidi.

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. Altrettanto rilevante è lo studio dell'espressione proteica in cellule o tessuti trattati con metaboliti bioattivi, condotto mediante analisi di tipo proteomica, in grado di fornire informazioni circa l'effetto globale della molecola sul metabolismo cellulare, consentendo in concerto con la trascrittomica di comprendere le basi molecolari del meccanismo d'azione e della eventuale tossicità.

C.3 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 2- OBIETTIVI (O)

- Messa a punto di saggi secondari (enzimatici e cellulari)
- Attività di screening sui saggi validati
- Conferma dei risultati ed eventuale approfondimento sugli effetti ottenuti

C.4 - SOTTOPROGETTO 2 - WP 2 - MODALITÀ DI REALIZZAZIONE DELLE ATTIVITÀ (A)

- Ottimizzazione dei saggi
- Miniaturizzazione saggi secondari ed eventuale automazione
- Test hits selezionati su saggi secondari ed ortogonali
- Creazione di mappe di connettività attraverso un supporto bioinformatico
- Utilizzo del database descritto in SP1 per gestione dinamica dei dati associati a ogni composto/miscela

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

Ufficio Supporto alla Programmazione Operativa

Direzione Centrale Supporto alla Rete Scientifica e alle Infrastrutture (DCSRSI - CNR)

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 al 1 luglio 2016.

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 1 gennaio 2016 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.

PROGETTI BANDIERA E DI INTERESSE

PROGETTO: *PRONAT - Identificazione di agenti bioattivi da prodotti naturali di origine animale e vegetale*

ISTITUTO/STRUTTURA: *(inserire acronimo e nome esteso struttura rendicontante)*

SEDE: *(inserire via, città e cap dell'istituto/struttura rendicontante)*

COSTI SOSTENUTI DAL _____ **AL** _____

TABELLA DI RENDICONTO COMPLESSIVO

Voce di spesa		Importo rendicontato	Importo da piano finanziario
Spese di personale	Personale dipendente TI		
	Personale dipendente TD		
Spese di formazione			
Spese generali			
Spese per attrezzature, strumentazioni e prodotti software			
Spese per stages e missioni in Italia e all'estero			
Spese per consulenze scientifiche			
Spese per altre prestazioni di terzi			
Spese per acquisizione di brevetti, know-how, diritti di licenza			
Spese di pubblicizzazione			
Spese per altri costi funzionali al progetto			
Spese per studi di mercato, piani industriali, piani di sviluppo e/o potenziamento			
TOTALE			

Il legale rappresentante
(inserire firma del legale rappresentate e timbro dell'istituto/struttura rendicontante)