



POR FESR Basilicata 2014-2020

Avviso Pubblico per la selezione di progetti di cooperazione interregionale e transnazionale

(ai sensi dell'art. 96.3.d del Reg. (UE) n. 1303/2013)

Allegato 1a Format progetto

A. Identificazione del Progetto

Titolo del progetto		Nuove molecole ad attività antimicrobica, anticancro ed antivirale: soluzioni alternative a fronte di tre tra le principali emergenze socio-sanitarie.	
Acronimo		AAA: SAFE SOS	
Nome dell'organismo capofila		Università degli Studi della Basilicata (UniBas), Dipartimento Scienze	
Durata del progetto in mesi (cfr. art. 6 Avviso)		24	
Asse del programma (cfr. Art. 3 Avviso)		Asse 1 - "Ricerca, sviluppo tecnologico e innovazione" (OT1)	
Obiettivo specifico (cfr. Art. 3 Avviso)		O.S.1.2 – "Rafforzamento del sistema innovativo regionale e nazionale" / Priorità d'investimento – 1b	
Settore di Intervento (cfr. Art. 3 e all. 3 Avviso)		060 - Attività di ricerca e innovazione in centri di ricerca e centri di competenza pubblici, incluso il collegamento in rete	
Budget totale del progetto		383.000	
<i>di cui a valere sul PO FESR Basilicata 2014/2020</i>		300.000	
<i>Cooperazione (art, 2 comma 2 Avviso)</i>		<input type="checkbox"/> Interregionale <input checked="" type="checkbox"/> transnazionale	
<i>Finalità del progetto ai sensi dell'articolo 2 dell'Avviso</i>		Linea A	

B. Identificazione dei partner del progetto

Partner	Numero	
Partner operanti in Regione Basilicata	2	Università degli Studi della Basilicata - Referente Prof.ssa Patrizia Falabella Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Centro Regionale Oncologico Basilicata - Referente Prof. Alessandro Sgambato

Partner operanti in altre Regioni italiane	1	Università degli Studi di Catania - Referente Dott.ssa Daria Nicolosi
Partner esteri operanti in uno Stato Membro della UE	2	Università di Giessen-Germania- Referente Prof. Andreas Vilcinskis Università di Ioannina - Grecia - Referente Prof.ssa Maria Eleni Lekka
Partner esteri operanti extra –UE (specificare stato)	1	Università di Novi Sad – Serbia- Referente Prof. Zeljko Popovic

PARTNER CAPOFILA	
Denominazione	Università degli Studi della Basilicata - UniBas Dipartimento di Scienze
Indirizzo	via Nazario Sauro, 85 – 85100 POTENZA Via dell'Ateneo Lucano, 10 – 85100 POTENZA
Regione	BASILICATA
Paese	Italia
P.IVA/ Codice fiscale	00948960760
PEC	protocollo@pec.unibas.it
Website	http://portale.unibas.it/site/home.html
Settore prevalente di attività	Didattica, Ricerca e trasferimento tecnologico
Rappresentante Legale	Nome Aurelia Cognome Sole Indirizzo via Nazario Sauro, 85 Tel./Fax 3293178383 E-Mail rettore@unibas.it
Persona di Contatto	Nome Patrizia Cognome Falabella Indirizzo Via dell'Ateneo Lucano, 10 Tel. +393204371225 E-Mail patrizia.falabella@unibas.it
Breve descrizione delle esperienze e del profilo istituzionale	L'Ateneo della Basilicata ha fra i suoi obiettivi la crescita delle persone e del territorio e la possibilità di collocare entrambi in un contesto sempre più aperto e di cooperazione internazionale. L'Università degli Studi della Basilicata, grazie alla sua presenza nelle due città Capoluogo, può agire su tutto il territorio regionale. In questo contesto la missione dell'Ateneo non è solo quella dell'alta formazione delle nuove generazioni, ma assume il ruolo di presidio culturale ed elemento di promozione del territorio e del

suo sviluppo economico e sociale, favorendo i processi di internazionalizzazione attraverso le proprie reti di ricerca.

UniBas con 6 strutture primarie fra Scuole e Dipartimenti a cui si aggiunge la Scuola di Specializzazione in Archeologia conta circa 300 docenti oltre alle 280 unità di personale tecnico amministrativo.

L'Ateneo gode di ottime performance nel campo della ricerca, della didattica, del gradimento degli studenti. Al quarto posto nella classifica dei piccoli atenei statali (fino a 10.000 iscritti) secondo quanto riportato dall'edizione 2019/2020 della Classifica Censis delle Università italiane per servizi erogati, borse di studio e altri interventi in favore degli studenti, strutture disponibili, comunicazione e servizi digitali e livello di internazionalizzazione. UniBas in questi anni ha sviluppato numerosi progetti di ricerca e di cooperazione internazionale.

In particolare, UniBas ha ottenuto il finanziamento di numerosi progetti di ricerca in risposta a bandi competitivi nell'ambito della programmazione 2014-2020 (PSR Basilicata, PON Ricerca e Innovazione, AIM, PRIN, programmi quadro dell'UE) che coinvolgono diversi partner pubblici e privati regionali, nazionali e internazionali.

L'Università degli Studi della Basilicata promuove lo sviluppo di attività congiunte di didattica e ricerca e favorisce lo scambio di docenti e studenti, attraverso l'istituzione, l'incremento e il consolidamento di relazioni istituzionali con numerosi atenei/istituti/organismi/centri di ricerca nazionali e internazionali.

La formalizzazione di tali rapporti è formalizzata attraverso la stipula di accordi. Ad oggi UniBas conta 124 accordi quadro di cooperazione internazionale (https://accordi-internazionali.cineca.it/accordi.php?continenti=%25&paesi=%25&univ_stran=%25&univ_ita=38&anni=%25&btnSubmit=Cerca)

e 185 accordi di cooperazione internazionale per la mobilità di studenti, docenti e personale tecnico-amministrativo (<https://unibas.erasmusmanager.it/ufficio/gestione-finanziaria/Accordi/reportsAccordi.aspx>)

Fra i progetti di cooperazione internazionale che hanno coinvolto negli ultimi 5 anni l'Ateneo si riportano:

PROGRAMMA: Programma Interreg V B Adriatic-Ionian Cooperation Programme 2014-2020 -OIS-AIR

TITOLO PROGETTO: The Open Innovation System of the Adriatic-Ionian Region

CAPOFILIA: AREA Science Park (Italy)

PROGRAMMA: Programma Interreg V B Adriatic-Ionian

Cooperation Programme 2014-2020

TITOLO PROGETTO: - INNOVAGRO -Development of an innovative network for the promotion of extroversion of agro-food companies in Adriatic - Ionian Area

CAPOFILA: Chania Chamber Of Commerce And Industry (Grecia)

PROGRAMMA: Programma Interreg Europe

TITOLO PROGETTO: ECO-CICLE - European network for the promotion of cycle tourism in natural areas

CAPOFILA: European Cyclists' Federation asbl

PROGRAMMA:) Interreg-Programma ADRION

TITOLO PROGETTO: THEMATIC

CAPOFILA: UniBas

PROGRAMMA: ERASMUS MUNDUS-ACTION 2-PARTNERSHIP

TITOLO PROGETTO: ELARCH -Euro-Latin America partnership in natural Risk mitigation and protection of the Cultural Heritage

CAPOFILA: UniBas

PROGRAMMA: ERASMUS+ Jean Monnet Programme, Chair

TITOLO PROGETTO: European Innovation Policy

CAPOFILA: UniBas

PROGRAMMA: ERASMUS+ TEMPUS JPHEs

TITOLO PROGETTO: Blending academic and entrepreneurial knowledge in technology enhanced learning (BAEKTEL)

CAPOFILA: UniBas

PROGRAMMA: Erasmus+ KA103 Higher education student and staff mobility (2015, 2016, 2017, 2018, 2019)

TITOLO PROGETTO: Student and staff mobility

CAPOFILA: UniBas

PROGRAMMA: Erasmus+- Higher Education - Consortia Placement (2015, 2016, 2017, 2018, 2019)

TITOLO PROGETTO: Best Erasmus Traineeships for Jobs

CAPOFILA: Università della Calabria

PROGRAMMA: ERASMUS+ PROGRAMME – ACTION KA2 – SKILLS ALLIANCES

TITOLO PROGETTO: EO4GEO- Towards and innovative strategy for skills development and capacity building in the space geo-

information sector supporting Copernicus user uptake
CAPOFILA: Geographical Information Systems, Genova- Italy

PROGRAMMA: ERASMUS+ ACTION 2 – Partenariats stratégiques
TITOLO PROGETTO: Prévenir l'illettrisme par des dispositifs pédagogiques innovants et la coopération avec les familles

CAPOFILA: GIP FORINVAL de l'Académie d'Amiens – Amiens, France

PROGRAMMA: ERASMUS+ ACTION 2 – Cooperation for innovation and the exchange of good practices- Sector Skills Alliance

TITOLO PROGETTO: Skills Alliance for Sustainable Agriculture - SAGRI

CAPOFILA: Agricultural University Of Athens, Greece

PROGRAMMA: Creative Europe –Cooperation Project

TITOLO PROGETTO: Creative Lenses: Business Models for Culture

CAPOFILA: Kiinteisto Oy Kaapelitalo, Finland

PROGRAMMA: ERASMUS+ ACTION 2 – Capacity Building in Higher Education

TITOLO PROGETTO: Sustainable Farming (SFARM)

CAPOFILA: Agricultural University Of Athens, Greece

PROGRAMMA: ERASMUS+ KA102 Action: Learning Mobility of Individuals Action Type: VET learner and staff mobility

TITOLO PROGETTO: Get Moving into a Circular Economy

CAPOFILA: Provincia di Potenza

PROGRAMMA: Erasmus+ - KA203 - Cooperation for innovation and the exchange of good practices

TITOLO PROGETTO: Cambio climático: ciencia, ética y sociedad

CAPOFILA: Universidad Complutense de Madrid, Spagna

PROGRAMMA: Erasmus+ KA203 - Cooperation for innovation and the exchange of good practices (Strategic Partnerships for higher education)

TITOLO PROGETTO: Digital Excavation through Learning and Training in Archaeology - DELTA

CAPOFILA: Hellenic Open University, Grecia

PROGRAMMA: Erasmus Mundus Action 1 -Master

TITOLO PROGETTO: EDAMUS - Sustainable Management of Food Quality Beneficiary

CAPOFILA: Université Montpellier 1, France

PROGRAMMA: COST Action: CA16219 – H2020

TITOLO PROGETTO: Harmonious – Harmonization of UAS techniques for agricultural and natural ecosystems monitoring

CAPOFILA: Unibas

PROGRAMMA: H2020-SFS-2017-1

TITOLO PROGETTO: MYPACK - Best markets for the exploitation of innovative sustainable food packaging solutions.

CAPOFILA: Association de Coordination Technique pour l'industrie Agroalimentaire, France

PROGRAMMA: H2020-MSCA-RISE-2016

TITOLO PROGETTO: VirFree - Virus free Fruit Nurseries

CAPOFILA: Aristotelio Panepistimio Thessalonikis, Greece

PROGRAMMA: H2020 PON I&C 2014-20 MiSE D.M. 01.06.2016 FESR

TITOLO PROGETTO: NU.MA.TER – Ricerca e sperimentazione per Nuovi Materiali TERmoplastici con applicazione di nuove tecnologie ETE

CAPOFILA: Res Nova Die s.r.l

Le attività del progetto saranno realizzate nel **Dipartimento di Scienze (DiS)**.

Il DiS, istituito con D.R. n. 162 del 6 giugno 2012 si colloca in un contesto multidisciplinare che comprende le discipline scientifiche sperimentali che fanno riferimento alle Scienze e Tecnologie della Biologia, della Chimica, della Fisica, della Terra, dell'Ambiente e della Salute, dal livello dei componenti elementari della materia a quello degli ecosistemi.

Il gruppo di ricerca coordinato dalla **Prof.ssa Patrizia Falabella**, responsabile del progetto, si occupa dello studio della fisiologia ecologia e comportamento degli insetti, analizzandone i meccanismi fino a livello molecolare, mediante un approccio biotecnologico per comprendere le soluzioni adattative realizzate dagli insetti nel corso dei 300 milioni di anni della loro storia evolutiva imitandole, attraverso un approccio di biomimetica, per

lo sviluppo di tecnologie innovative utili all'uomo e alle sue attività. In particolare le attività di ricerca sono rivolte a:

- Utilizzo dell'insetto saprofago *Hermetia illucens* per valorizzare i sottoprodotti della filiera agroalimentare mediante bioconversione;
- Analisi molecolari e funzionali dei peptidi antimicrobici dell'insetto saprofago *H. illucens*;
- Biotecnologie per il controllo degli insetti dannosi;
- Basi molecolari della percezione olfattiva degli insetti, per lo sviluppo di nanobiosensori;
- Insetti come modello per lo studio di pathway biochimici conservati;
- Utilizzo di chitina e chitosano derivanti da insetti per diverse applicazioni (edible coating per l'estensione della shelf life dei prodotti agro-alimentari, trattamento delle acque reflue e applicazioni cosmetiche);
- Estrazione di lipidi da insetti bioconvertitori, per la formulazione di prodotti per la cura della persona;

La Prof.ssa Falabella insegna "Applicazioni delle biotecnologie entomologiche nella ricerca medica, nell'industria e nel biocontrollo" e "Entomologia e zoologia" presso l'Università degli Studi della Basilicata. E' autore di oltre 156 pubblicazioni di cui 55 su riviste internazionali peer reviewed in molte delle quali è presente come primo, ultimo o corresponding author con un H-index totale pari a 22 (Scopus).

Negli ultimi cinque anni è stata ed è responsabile scientifico dei progetti:

- "Valorizzazione dei reflui zootecnici mediante tecnologia innovativa basata sull'utilizzo dell'insetto bioconvertitore *Hermetia illucens*" (**SOTTOMISURA 16.1 del PSR BASILICATA 2014-2020**)
- "L'insetto *Hermetia illucens* allevato su scarti dell'agroalimentare per la produzione di mangimi per animali da carne destinati al consumo umano (FeedInsect)" (**SOTTOMISURA 16.2 del PSR BASILICATA 2014-2020**)

In termini di cooperazione internazionale è responsabile dei progetti di Dottorato finanziati nell'ambito di bandi competitivi nazionali (Dottorato innovativo - intersettoriale, Industria 4.0 ", finanziato dall'INPS e PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale) e regionali (Industria 4.0-Regione Basilicata):

TITOLO: L'insetto bioconvertitore *Hermetia illucens*: una fonte innovativa e alternativa di chitina e chitosano"

PROGRAMMA: Dottorato innovativo - intersettoriale, Industria

4.0 ", INPS (2020- 2023)

PARTNER AZIENDALE: MAVI Sud (Aprilia, Roma)

PARTNER STRANIERO: Dr. Thomas Hahn (Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology)

TITOLO: Le basi molecolari della comunicazione chimica nell'insetto *Hermetia illucens*, fonte di ispirazione biomimetica per l'ottimizzazione del processo di bioconversione di prodotti di rifiuto organici e lo sviluppo di biosensori innovativi per il monitoraggio della shelf life dei prodotti agroalimentari (Bioconversion and Biosensor Technology)"

PROGRAMMA: Programma Operativo Nazionale FSE-FESR Ricerca e Innovazione 2014-2020 - Asse prioritario I "Investimenti in Capitale Umano" Azione 1.1 "Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale" bandito nel 2016 su fondi PON

PARTNER AZIENDALE: Bioconversion s.r.l (Valenzano, Bari)

PARTNER STRANIERO: Prof Krishna C. Persaud (The University of Manchester, United Kingdom)

TITOLO: Caratterizzazione di peptidi derivanti da insetti e loro applicazione in ambito biomedico

PROGRAMMA: Programma Operativo Nazionale FSE-FESR Ricerca e Innovazione 2014-2020 - Asse prioritario I "Investimenti in Capitale Umano" Azione 1.1 "Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale" bandito nel 2017 su fondi PON

PARTNER AZIENDALE: Eli Lilly S.p.a (Sesto Fiorentino, Firenze)

PARTNER STRANIERO: Prof. Andreas Vilinciskas e Prof. Michael Wolf (University of Giessen, Germania)

TITOLO: Impiego di materiali organici per ottenere prodotti di pregio mediante bioconversione

PROGRAMMA: Dottorati Innovativi con specializzazione in tecnologie abilitanti in Industria 4.0-Regione Basilicata 2017-2020

PARTNER AZIENDALE: Apofruit (Scanzano Jonico, Matera)

PARTNER STRANIERO: azienda Protix (Dongen, Olanda)

TITOLO: Rivestimenti biopolimerici per il prolungamento della shelf life di prodotti agroalimentari

PROGRAMMA: Dottorati Innovativi con specializzazione in tecnologie abilitanti in Industria 4.0-Regione Basilicata 2018-2021

PARTNER AZIENDALE: Agroalimentare Sud (San Nicola di Melfi, Potenza)

	<p>PARTNER STRANIERO: Prof. Susanne Ziebeck (University of Stoccarda)</p> <p>TITOLO: Innovative processes for lipid extraction from bioconverter insects, qualitative and quantitative evaluation and industrial applications for the formulation of personal care products</p> <p>PROGRAMMA: Dottorati Innovativi con specializzazione in tecnologie abilitanti in Industria 4.0-Regione Basilicata 2018-2021</p> <p>PARTNER AZIENDALE: Greenswitch (Ferrandina, Matera)</p> <p>PARTNER STRANIERO: azienda Protix (Dongen, Olanda)</p> <p>È partner e responsabile di unità nei progetti nazionali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 "NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale - "PRIN: PROGETTI DI RICERCA DI RILEVANTE INTERESSE NAZIONALE – Bando 2017 – (Prot. 2017AHTCK7)
--	---

PARTNER N. 1	
Denominazione	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Centro Regionale Oncologico Basilicata - IRCCS CROB
Indirizzo	Via Padre Pio, 1 - 85028 Rionero in Vulture (PZ)
Regione	BASILICATA
Paese	ITALIA
P.IVA/ Codice fiscale	C.F. 93002460769
PEC	irccs.crob@cert.ruparbasilicata.it
Website	https://www.crob.it/crob/home.jsp
Settore prevalente di attività	Ricerca, diagnosi e cura in oncologia – oncologia molecolare
Rappresentante Legale	Nome Cristiana
	Cognome Mecca
	Indirizzo Via Padre Pio, 1 - 85028 Rionero in Vulture (PZ)
	Tel./Fax 0972726328
	E-Mail cristiana.mecca@crob.it
Persona Di Contatto	Nome Alessandro
	Cognome Sgambato
	Indirizzo Via Padre Pio, 1 - 85028 Rionero in Vulture (PZ)
	Ruolo Direttore Scientifico IRCCS CROB
	Tel. 0972-726537
	E-Mail alessandro.sgambato@crob.it

Breve descrizione delle esperienze e del profilo istituzionale

L'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata (CROB) è riconosciuto a livello nazionale con Decreto del Ministro della Salute del 10 marzo 2008 nella specializzazione oncologica. L'Istituto è Ente del Servizio Sanitario Regionale, dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia organizzativa, amministrativa e contabile, ai sensi delle Leggi della Regionale Basilicata n. 12 del 1° luglio 2008 e n. 20 del 6 settembre 2008. L'Istituto svolge la propria attività sulla base di programmi annuali e pluriennali che pianificano l'attività di ricerca e di assistenza secondo un principio di stretto collegamento. In particolare, l'Istituto programma la propria attività di ricerca coerentemente con il programma di ricerca sanitaria di cui all'art. 12-bis del D.Lgs. 30/12/1992 n.502 e successive modificazioni, e con gli atti di programmazione regionale in materia, privilegiando i progetti eseguibili in rete e quelli sui quali possono aggregarsi più enti, anche al fine di evitare duplicazioni di attività e dispersioni di finanziamenti.

L'Istituto svolge le attività strumentali di cui all'art. 9 del D.LGS n.288/03 sulla base di programmi annuali e pluriennali predisposti dal Direttore Generale e approvati e deliberati dal Consiglio di Indirizzo e Verifica e ne destina i relativi proventi in via prioritaria al finanziamento delle attività di ricerca e alla qualifica del personale.

Il **Prof. Alessandro Sgambato** da maggio 2019 è Direttore Scientifico dell'IRCCS CROB. Nella sua lunga esperienza scientifica ha perseguito con continuità un'intensa attività di ricerca in campo oncologico che comprende sia filoni di ricerca di base che di ricerca traslazionale. La sua attenzione si è incentrata soprattutto sui meccanismi molecolari della trasformazione neoplastica con particolare attenzione al ruolo di alcune molecole nel controllo del ciclo cellulare e della disseminazione tumorale. Un altro filone di ricerca ha riguardato la comprensione del ruolo che il danno ossidativo al DNA svolge nel processo di cancerogenesi e la identificazione di nuovi composti a potenziale attività chemiopreventiva e/o terapeutica per le patologie neoplastiche.

Il Prof. Sgambato ha svolto la sua attività di ricerca presso diversi Istituti di ricerca sia in Italia che all'estero e ha ricevuto vari premi e riconoscimenti nonché finanziamenti per la ricerca da diversi Enti nazionali e internazionali. Egli è autore di oltre 180 pubblicazioni su riviste internazionali peer reviewed in molte delle quali è presente come primo/ultimo o corresponding author con un H-index totale pari a 43 (Scopus). E' inoltre autore di numerose pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali non indexate, monografie e capitoli di libri nonché di numerose comunicazioni a

	<p>congresso.</p> <p>Negli ultimi 5 anni è stato vincitore di un progetto POR FESR della Regione Lazio 2014-2020 – Bando Life 2020 Progetti integrati ed è attualmente capofila del progetto “PRIN: PROGETTI DI RICERCA DI RILEVANTE INTERESSE NAZIONALE – Bando 2017 (Prot. 2017AHTCK7)”</p> <p>E' attualmente in aspettativa dal ruolo di professore ordinario di Patologia e fisiopatologia generale presso la Facoltà di medicina e chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.</p> <p>In qualità di Direttore Scientifico, il prof. Sgambato promuove e coordina l'attività di ricerca scientifica del CROB e gestisce il relativo budget, concordato annualmente con il Direttore Generale in relazione agli indirizzi del Consiglio di Indirizzo e Verifica. Come Direttore Scientifico, inoltre, presiede il Comitato Tecnico-Scientifico ed esprime parere obbligatorio al Direttore Generale sulle determinazioni e sulle delibere inerenti le attività cliniche e scientifiche, le assunzioni e l'utilizzo del personale medico e sanitario non medico.</p>
--	---

PARTNER N. 2	
Denominazione	Università degli Studi di Catania - UniCt Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Indirizzo	Piazza Università, 2 - 95131 Catania
Regione	SICILIA
Paese	ITALIA
P.IVA/ Codice fiscale	02772010878
PEC	protocollo@pec.unict.it
Website	https://www.unict.it/
Settore prevalente di attività	Didattica, ricerca e trasferimento tecnologico
Rappresentante Legale	Nome Francesco Cognome Priolo Indirizzo Piazza Università, 2 - 95131 Catania Tel./Fax 0953785401 E-Mail francesco.priolo@unict.it
Persona Di Contatto	Nome Daria Cognome Nicolosi Indirizzo Piazza Università, 2 - 95131 Catania Ruolo Ricercatore Tel. 095 4781241 E-Mail dnicolosi@unict.it
Breve descrizione delle	L'Università di Catania è la più antica università della Sicilia, la sua fondazione risale infatti al 1434. L'organizzazione della didattica è

esperienze e del profilo istituzionale

gestita oggi da 17 dipartimenti (dove si svolge anche la ricerca scientifica), dalla Facoltà di Medicina, dalle strutture didattiche speciali istituite nelle sedi decentrate di Ragusa (Lingue e Letterature straniere) e di Siracusa (Architettura). Fa parte delle strutture didattiche speciali dell'Ateneo anche la Scuola Superiore di Catania, centro di alta formazione universitaria che ogni anno seleziona giovani di talento, italiani e stranieri, che vengono regolarmente iscritti ai corsi universitari dell'Ateneo ma seguono parallelamente un percorso di studi integrativo e gratuito, a carattere residenziale con attività di approfondimento, ricerca e sperimentazione.

Con oltre 40 mila studenti iscritti 21 strutture didattiche e 32 centri di ricerca, rientra fra i Mega Atenei Italiani (classifica Censis delle Università italiane (edizione 2019/2020).

Fra i progetti di cooperazione internazionale si riportano:

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA2 Capacity Building in the field of Higher Education

TITOLO PROGETTO: DAFRALI - Défis sociétaux et gouvernance des universités africaines: le cas des aliments au Maroc, en République démocratique du Congo et au Sénégal

CAPOFILA: Agence Universitaire de la Francophonie, Belgium

PROGRAMMA: Programma di mobilità Italia - Iran "Pietro della Valle" 2016 - 2018

TITOLO PROGETTO: Malattie del melograno e del pistacchio e ricerca di ecotipi resistenti alle malattie fungine in Iran

CAPOFILA: Università degli Studi di Catania, Italia

PROGRAMMA: Italia Israele: Avviso per la raccolta di progetti congiunti di ricerca per la Cooperazione Scientifica e Tecnologica

TITOLO PROGETTO: EPAF - Earthquake potential of active faults using offshore geological and morphological indicators

CAPOFILA: Università di Palermo, Italia

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA3 Support for Policy Reform

TITOLO PROGETTO: APPRENT - Refining higher education apprenticeships with enterprises in Europe

CAPOFILA: European Universities continuing education network, Belgio

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA2 Capacity Building in the field of Higher Education

TITOLO PROGETTO: DIRE-MED - Dialogue interculturel, reseaux et mobilité en Méditerranée

CAPOFILA: UNIMED - Unione delle Università del Mediterraneo, Italia

PROGRAMMA: Programma di mobilità Italo Francese - Programma Galileo

TITOLO PROGETTO: HANSEL - Legal contexts, citizenship and HT investigation - Improving transitional investigation between Italy and France

CAPOFILA: Università degli Studi di Catania, Italia, e Université de Toulouse Jean Jaurès, Francia

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA2 Strategic Partnership

TITOLO PROGETTO: IENE 7 - Improving communication, intercultural and social skills for foreigners and migrants who work as caregivers of elderly people in Europe

CAPOFILA: Associazione DUNET, Romania

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA2 Strategic Partnership

TITOLO PROGETTO: NORADICA - Inter - Religious dialogue against radicalization of youth through innovative learning practises at school

CAPOFILA: Università degli Studi di Catania, Italia

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA2 Strategic Partnership

TITOLO PROGETTO: REALISE - Realising the potential of the International mobility of Staff in higher Education

CAPOFILA: Université Paul-Valéry Montpellier, Francia

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA2 Strategic Partnership

TITOLO PROGETTO: THE UNTEACHABLES - Helping the new generations of school teachers turn increasingly unteachable young students into young learnables

CAPOFILA: University College Zeland Absalon, Danimarca

PROGRAMMA: Erasmus Plus - KA2 Strategic Partnership

TITOLO PROGETTO: WVITA - Modernizing learning and teaching for architecture through smart and long-lasting partnerships leading to sustainable and inclusive development strategies to vitalize heritage villages through innovative technologies

CAPOFILA: University of Architecture and Urbanism "Ion Mincu", Romania

Le attività del progetto saranno realizzate presso il **Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche**, uno dei quattro Dipartimenti della Scuola di Medicina di Catania. Esso è composto da sette sezioni: Anatomia Umana e Istologia, Biochimica Medica,

	<p>Biologia e Genetica, Farmacologia, Fisiologia, Microbiologia, Patologia generale, clinica e oncologia</p> <p>Gli obiettivi di ricerca del Dipartimento sono vasti, spaziando dallo studio fondamentale della struttura e delle funzioni delle proteine di membrana fino a ricerche di fisiologia del sistema cardiovascolare e nervoso dei mammiferi e a progetti traslazionali riguardanti la salute, l'esercizio e la malattia negli esseri umani. Attualmente lo staff accademico del dipartimento è costituito da 81 membri (19 ordinari, 28 associati e 34 Ricercatori). Questi sono impegnati in diversi programmi di insegnamento rivolti a studenti di corsi di laurea triennali e magistrali e conducono ricerche scientifiche originali in diverse aree biomediche.</p> <p>Lo staff tecnico/amministrativo è composto da 15 membri addetti ai servizi tecnici, didattici, finanziari e di segreteria.</p> <p>La Sezione di Microbiologia del Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, si occupa tra l'altro della caratterizzazione dell'attività antibatterica di sostanze attive estratte da composti naturali e da batteri, di saggi di antibiotico resistenza e caratterizzazione genetica, di caratterizzazione molecolare del microbioma umano e di probiotici.</p> <p>Le attività di ricerca della Dott.ssa Daria Nicolosi Ricercatrice di Microbiologia e Microbiologia clinica si focalizzano sull'emergenza di patogeni multi-resistenti, in particolare sulla ricerca di nuove sostanze ad attività antibatterica e sulla possibilità di migliorare l'attività di sostanze già in uso nella pratica clinica mediante l'utilizzo di drug delivery sistem. Dal 2017 è tra i soci fondatori, in qualità di Responsabile Scientifico, della società Nacture srl, spin-off dell'Università di Catania, che si occupa di ricerca in vitro, pre-clinica e clinica volta alla produzione e alla commercializzazione di prodotti innovativi in campo farmaceutico, nutraceutico o cosmetico. Dal 2019 è Responsabile di Unità di Ricerca nell'ambito del PRIN-Bando 2017 (Prot. 2017AHTCK7). E' partner del progetto PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 "NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale". Insegna microbiologia e microbiologia applicata presso l'Università degli Studi di Catania.</p>
--	--

PARTNER N. 3	
Denominazione	Università di Giessen Institute for Insect Biotechnology
Indirizzo	Heinrich-Buff-Ring 26-32
Regione	Hessen
Paese	Germany
P.IVA/ Codice fiscale	DE 112591322

PEC	
Website	https://www.uni-giessen.de/fbz/fb09/institute/iib/ento/mb/wimi/vilcinkas/vilcinkas-a
Settore prevalente di attività	Didattica, ricerca e trasferimento tecnologico
Rappresentante Legale	<p>Nome Andreas</p> <p>Cognome Vilcinkas</p> <p>Indirizzo Heinrich-Buff-Ring 26-32</p> <p>Tel./Fax +49 641/99-37600</p> <p>E-Mail Andreas.Vilcinkas@agrar.uni-giessen.de</p>
Persona Di Contatto	<p>Nome Andreas</p> <p>Cognome Vilcinkas</p> <p>Indirizzo Heinrich-Buff-Ring 26-32</p> <p>Ruolo Professore</p> <p>Tel. +49 641/99-37600</p> <p>E-Mail Andreas.Vilcinkas@agrar.uni-giessen.de</p>
Breve descrizione delle esperienze e del profilo istituzionale	<p>L'Università di Giessen è un'istituzione moderna che sin dalla sua apertura nel XVII secolo ha sviluppato un alto profilo internazionale sia nell'insegnamento che nella ricerca, promuovendo numerosi partenariati internazionali e collaborazioni di ricerca. Attualmente, l'Università di Giessen, con circa 24.000 studenti iscritti, 11 facoltà e 6 centri di ricerca, 340 professori, 1.700 tra personale docente e di ricerca, 2.390 tra personale amministrativo e tecnico, offre una gamma straordinariamente ampia di materie, in particolare nel campo delle scienze della vita e degli studi culturali. I suoi programmi di cooperazione internazionale di alto profilo nei settori della ricerca e dell'insegnamento garantiscono la competitività della l'Università di Giessen sia a livello nazionale che internazionale. Accordi di cooperazione bilaterale di alta qualità e l'adesione dell'università a reti selezionate di istituti di istruzione superiore forniscono la base per ricerche e scambi internazionali di elevato profilo. I numerosi progetti di ricerca e di cooperazione internazionale, che sono il fulcro del programma di innovazione e ricerca dell'UE, hanno reso la JLU un'università attraente a livello internazionale.</p> <p>Fra i principali progetti di cooperazione degli ultimi 5 anni dell'Università di Giessen si riportano:</p> <p>PROGRAMMA: H2020-EU.3.6.1.3</p> <p>TITOLO PROGETTO: Protect: the right to international protection: a pendulum between between globalization and nativization?</p> <p>CAPOFILA: Universitetet I, Bergen - Norvegia</p>

PROGRAMMA: H2020-EU.2.1.6.1.

TITOLO PROGETTO: iFACT: Iodine Fed Advanced Cusp field Thruster

CAPOFILA: Airbus Defence and Space GMBH, Taufkirchen – Germania

PROGRAMMA: H2020-EU.2.1.6.1

TITOLO PROGETTO: NEMESIS: Novel Electride Material for Enhanced electrical propulSIon Solutions

CAPOFILA: Advanced Thermal Devices S.L., Alcorcon - Spagna

PROGRAMMA: H2020-EU.3.6.2.2.

TITOLO PROGETTO: VHH: Visual History of the Holocaust Rethinking: Curation in the Digital Age

CAPOFILA: Ludwig Boltzmann Gesellschaft Österreichische Vereinigung Zur Forderung Der Wissenschaftlichen Forschung, Vienna - Austria

PROGRAMMA: H2020-EU.3.1.2.

TITOLO PROGETTO: CCHFVaccine: Crimean-Congo

CAPOFILA: Folkhalsomyndigheten, Solna - Svezia

PROGRAMMA: H2020-EU.2.1.6.1. - H2020-EU.2.1.6.2. - H2020-EU.2.1.6.1.1

TITOLO PROGETTO: MINOTOR: Magnetic Nozzle Thruster with Electron Cyclotron Resonance

CAPOFILA: Office National D'etudes et de Recherches Aerospatiales, Palaiseau - Francia

Negli ultimi 5 anni sono stati anche firmati numerosi accordi di cooperazione per periodi di scambio-studio (<https://www.uni-giessen.de/international-pages/coop/cooperationagreements>).

Le attività del progetto saranno realizzate nel **Institute for Insect Biotechnology**, uno dei 14 dipartimenti facenti capo alla facoltà di Scienze agrarie, scienze nutrizionali e gestione ambientale. L' Institute for Insect Biotechnology, comprende le seguenti cattedre: Entomologia generale, Entomologia applicata, Biotecnologie degli insetti nella protezione delle piante e Ricerca sulle sostanze naturali con particolare attenzione alla biotecnologia degli insetti.

Il gruppo di lavoro del **Prof. Andreas Vilcinskas** svolge attività di ricerca relative allo studio del sistema immunitario degli insetti, all'ecologia chimica e alle interazioni tra insetti dannosi e le loro

	<p>piante ospiti, con particolare interesse allo sviluppo di nuove strategie per il controllo degli insetti dannosi. Un'altra linea di ricerca si concentra sull'utilizzo degli insetti quale fonte innovative di molecole per applicazioni nei settori della medicina e delle biotecnologie industriali. Il Prof. Vilcinskas è il coordinatore del LOEWE-Center for Insect Biotechnology and Bioresources (45 million €, periodo di finanziamento 2014-2022) ed è il PI del LOEWE-Center Translational Biodiversity Genomics (40 million €, periodo di finanziamento 2018-2024). Inoltre è stato PI nel DFG Priority ProGram 1399 Host-parasite Coevolution-Rapid Reciprocal Adaptation and its Genetic Basis (periodo di finanziamento 2009-2015)</p>
--	--

PARTNER N. 4	
Nome	Università di Ioannina – UoI Dipartimento di chimica
Indirizzo	P.O. Box: 1186 – Zip: 451 10 - Ioannina, Greece
Regione	Epirus
Paese	GRECIA
P.IVA/ Codice fiscale	090163356 DOY Ioanninon
PEC	mlekka@uoi.gr
Website	http://www.chem.uoi.gr/en/node/138/
Settore prevalente di attività	Didattica, ricerca e trasferimento tecnologico
Rappresentante Legale	Nome Almpanis
	Cognome NameTriantafyllos
	Indirizzo P.O. Box: 1186 – Zip: 451 10 - Ioannina
	Tel./Fax +3026510 07446
	E-Mail: prytania@uoi.gr
Persona Di Contatto	Nome Maria Eleni
	Cognome Lekka
	Indirizzo P.O. Box: 1186 – Zip: 451 10 - Ioannina
	Ruolo Professore
	Tel.+3026510 08367
	E-Mail: mlekka@uoi.gr
<i>Breve descrizione delle esperienze e del profilo istituzionale</i>	<p>L'università di Ionannina (UoI) è stata fondata nel 1964, come sede distaccata della Università Aristotele di Salonicco e ha acquisito autonomia nel 1970. Dalla sua fondazione, le sue prospettive di sviluppo sembrano essere particolarmente promettenti; negli ultimi anni, grazie all'istituzione di nuovi dipartimenti, l'Università di Ioannina ha quasi raddoppiato le sue dimensioni ed è in costante crescita, con impatto altamente positivo sia sulla comunità accademica che sulla regione nel suo</p>

insieme. Attualmente, l'Università comprende 24 dipartimenti accademici che operano in 11 facoltà, oltre 50 centri e laboratori di ricerca, nonché servizi e infrastrutture centrali, che contribuiscono a rafforzare le sue attività di istruzione e ricerca. L'Università di Ioannina conta più di 21.000 studenti universitari e *post-lauream*, 473 membri del personale accademico, 135 membri del personale del laboratorio tecnico, 28 membri appartenenti al personale di insegnamento speciale e di laboratorio e oltre 280 dipendenti del personale tecnico-amministrativo altamente qualificati.

Sono disponibili numerosi programmi di studio post-laurea che combinano elementi di insegnamento e ricerca, sia a livello di master che di dottorato. Più di 2.000 studenti sono coinvolti in percorsi *post-lauream*, mentre più di 2.200 studenti stanno attualmente proseguendo i loro studi a livello di dottorato. Nel 2007 è stato fondato il Centro di ricerca e tecnologia che si compone di quattro istituti di ricerca:

- Istituto di ricerca sui prodotti chimici naturali bioattivi;
- Istituto di gestione e protezione delle risorse idriche;
- Istituto di tecnologia di superficie;
- Istituto di innovazione educativa.

L'Università di Ioannina ha partecipato a molte attività finanziate a livello nazionale ed europeo e, di conseguenza, ha una comprovata esperienza nella gestione, monitoraggio e coordinamento di progetti di ricerca, istruzione e sviluppo. Inoltre, ha coordinato le attività relative allo sviluppo infrastrutturale e ai progetti di acquisizione di attrezzature, nonché numerose attività di istruzione e formazione. Inoltre, l'Università di Ioannina ha intrapreso con successo Progetti di Ricerca Industriale, sia a livello nazionale che internazionale. Per questo motivo, l'Università di Ioannina ha implementato e istituito un sistema di gestione della qualità ("Project Management of Research and Development of Technology and Other Related Programs and Activities"), in conformità con lo standard ISO 9001: 2015 del sistema di gestione internazionale, nonché con lo standard di efficienza della gestione greca.

L'Università di Ioannina si impegna in attività di ricerca applicata interdisciplinare di alta qualità di grande importanza per l'industria, l'economia e la società greche. La ricerca è finanziata principalmente dalla Commissione europea, dalle autorità greche, nonché dal segretariato generale greco per la ricerca e la tecnologia e da altre fonti di finanziamento, rappresentate dal Ministero dello sviluppo, nonché accordi bilaterali e borse di ricerca concessi da organizzazioni internazionali per promuovere aree di ricerca specifiche. Inoltre, molti gruppi di ricerca dell'Università di

Ioannina e di altre istituzioni greche, europee o internazionali stanno collaborando nell'ambito di numerosi programmi di ricerca internazionali.

Un'attività di ricerca di alta qualità è attuata, attraverso lo sviluppo di numerosi progetti di ricerca, in ogni aspetto delle aree scientifiche, compresa la ricerca di base e applicata nelle tecnologie dell'informazione e della comunicazione, ingegneria, scienza, arti, medicina, biologia, assistenza infermieristica, economia, ambiente, agricoltura, musicologia, filosofia, psicologia, storia e archeologia, letteratura greca, studi linguistici e scienze dell'educazione e formazione.

Tutte le attività di ricerca finanziate sono coordinate dal Comitato di ricerca dell'Università di Ioannina, il cui obiettivo principale è gestire i progetti di ricerca nazionali, europei e industriali in conformità con le normative finanziarie nazionali e dell'UE, nonché le norme ISO 9001: 2015.

L'obiettivo del comitato di ricerca dell'Università di Ioannina è la gestione dei fondi, che provengono da qualsiasi fonte e sono destinati a coprire le spese di qualsiasi tipo, essenziali per le esigenze di progetti di ricerca, istruzione, formazione e sviluppo, nonché per le esigenze di progetti di formazione continua. Questi fondi possono anche coprire le spese di progetti che forniscono servizi scientifici e tecnologici, l'elaborazione di studi speciali, l'implementazione di test, misurazioni, esami e analisi di laboratorio, consultazioni, nonché altri servizi o attività correlati che contribuiscono al collegamento tra istruzione e ricerca con l'industria. Questi servizi e attività sono implementati o forniti dal personale scientifico dell'Università di Ioannina, in stretta collaborazione con altri specialisti o personale scientifico esterno.

La direzione delle Relazioni internazionali e pubbliche è una delle unità amministrative strutturali dell'Università. Il suo scopo principale è quello di creare un legame con la società a livello locale, nazionale e internazionale. L'Università di Ioannina persegue una politica stabile per la promozione di collaborazioni con istituti di istruzione all'estero, nonché con varie reti di istruzione e ricerca. Questa politica ha lo scopo di evidenziare il suo ruolo pionieristico nella ricerca e rafforzare la partecipazione a programmi europei, accordi bilaterali, la mobilità del personale accademico e amministrativo e degli studenti. La formalizzazione di tali rapporti è ufficializzata attraverso la stipula di accordi, che mirano a sviluppare sinergie accademiche con istituzioni educative e organismi stranieri.

Negli ultimi 5 anni sono stati firmati 21 protocolli di cooperazione internazionale

(<https://piro.uoi.gr/sites/default/files/attachment/diethneis-sheseis/9-katalogosprotokollonsynergasias.pdf>).

	<p>Presso la Scuola di Scienze dell'Università di Ioannina sono presenti competenze connesse alla tematica del progetto, tra cui quelle di chimica, nel cui dipartimento (Dipartimento di Chimica) saranno svolte le attività della presente proposta progettuale.</p> <p>Le attività dell'Università di Ioannina nel progetto proposto saranno coordinate dalla prof.ssa Maria Eleni Lekka. L'esperienza Prof.ssa Lekka è incentrata su chimica, biochimica, immunochimica e biologia cellulare. Una particolare area di ricerca si focalizza sui composti bioattivi derivanti da piante di interesse farmaceutico, da piante aromatiche e altre fonti naturali, con isolamento, caratterizzazione molecolare e valutazione dell'attività biologica di tali composti. Presso l'Università di Ioannina insegna Biochimica, Biochimica fisica (tecniche radioisotopiche, cromatografia), signaling cellulare, chimica e biochimica dei composti xenobiotici.</p> <p>Ha partecipato ai seguenti progetti di cooperazione:</p> <p>PROGRAMMA: COST <i>Biomedicine and Molecular Biosciences (BMBS)</i> TITOLO PROGETTO: BM1202 "European Network on Microvesicles and Exosomes in Health and Disease (ME-HAD) CAPOFILA: Trinity College Dublin, Irlanda</p> <p>PROGRAMMA: National Research Roadmaps TITOLO PROGETTO: OPENSREEN-GR: An open-access research infrastructure of target-based screening technologies and chemical biology for human and animal health, agriculture and the environment CAPOFILA: European Infrastructure of Open Screening Platforms For Chemical Biology European Research Infrastructure Consortium (Eu-Openscreen Eric), Germania</p> <p>PROGRAMMA: Interreg IPA Cross-border Cooperation ProGramme "Greece – Albania 2014-2020": TITOLO PROGETTO: PHAREM, Development and application of a system based on advanced oxidation processes for the treatment of hospital wastewaters in order to remove pharmaceutical compounds with high persistence in aquatic environment CAPOFILA: Università di Ioannina, Grecia</p>
--	---

PARTNER N. 5	
Nome	Università di Novi Sad - UNS

	Facoltà di Scienze, Dipartimento di Bioecologia ed Ecologia
Indirizzo	Dr Zorana Đinđića 1 - 21102 Novi Sad, Serbia
Regione	Provincia autonoma di Voivodina
Paese	SERBIA
P.IVA/ Codice fiscale	101636534
PEC	
Website	http://www.uns.ac.rs/index.php/en/
Settore prevalente di attività	Didattica, ricerca e trasferimento tecnologico
Rappresentante Legale dell'University of Novi Sad	Nome Dejan
	Cognome Jakšić
	Indirizzo Dr Zorana Đinđića 1 - 21102 Novi Sad, Serbia
	Tel./Fax: +381 21 450 418 E-Mail: rektorat@uns.ac.rs
Rappresentante Legale Della Facoltà di Scienze	Nome Milica
	Cognome Pavkov-Hrvojević
	Indirizzo Trg Dositeja Obradovića 3 - 21102 Novi Sad, Serbia
	Tel./Fax: +381 21 455-630 E-Mail: dekanpmf@uns.ac.rs
Persona Di Contatto	Nome Zeljko
	Cognome Popović
	Indirizzo PMF, Trg Dositeja Obradovića 2 - 21102 Novi Sad, Serbia
	Ruolo Professor
	Tel. +381 21 485 2797 E-Mail zeljko.popovic@dbe.uns.ac.rs
<i>Breve descrizione delle esperienze e del profilo istituzionale</i>	<p>L'Università di Novi Sad, con circa 50.000 studenti e 5.000 dipendenti, è uno dei più grandi centri educativi e di ricerca dell'Europa centrale. L'Università di Novi Sad offre circa 400 programmi di studio accreditati tra lauree triennali, magistrali, specializzazioni e dottorati, realizzati all'interno delle 14 Facoltà e del Centro universitario per gli studi e la ricerca interdisciplinare e multidisciplinare. Nella creazione di una solida base scientifica, sia per quanto riguarda l'offerta formativa che per la ricerca, le Facoltà e il Centro universitario sono affiancati da 3 Istituti scientifici di alto profilo. L'Istituto BioSense, costituito all'interno della Facoltà di Scienze tecniche, è stato, difatti, dichiarato dall'Unione Europea uno dei trenta istituti di ricerca in Europa con il più grande potenziale nel campo delle biotecnologie. Le facoltà e gli istituti dell'Università di Novi Sad, sono strutture indipendenti e legalmente autonomi, e sono situati in quattro città storiche della provincia autonoma di Voivodina, nel nord della Repubblica di Serbia: Novi Sad, Subotica, Sombor e Zrenjanin. L'Università di Novi Sad collabora attivamente con istituzioni di tutto il mondo, attraverso numerosi accordi bilaterali e multilaterali.</p> <p>Fra i principali progetti di cooperazione degli ultimi 5 anni</p>

si riportano:

PROGRAMMA: Bilateral cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Non-commutative data analysis

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: Bilateral cooperation Serbia - saradnja Srbija – Belorussia

TITOLO PROGETTO: Targeted screening of new activity modulators of humane sterol-hydroxylases

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: Interreg Danube Transnational Programme

TITOLO PROGETTO: High-performance Computing for Effective Innovation in the Danube Region (InnoHPC)

CAPOFILA: Faculty of Information studies in Novo mesto, Slovenija

PROGRAMMA: Bilateral cooperation Serbia - Croatia

TITOLO PROGETTO: Diversity of vegetation of wet meadows in relation to climatic gradient along the southern edge of the Pannonian Plain

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: Bilateral cooperation Serbia - Croatia

TITOLO PROGETTO: Variation account, optimization and application

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: BILATERAL cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Screening of organic pollutants and their effects in the aquatic environment

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences
 Coordinator: Prof. Dr. Ivana Ivančev Tumbas

Duration: 2016-2017

PROGRAMMA: BILATERAL cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Long-term effects of stress on development of male sexual behavior and steroidogenesis and mitochondrial signalosome in testis

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: BILATERAL cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Optimization and characterization of electrolytes based on ionic liquids with enhanced security suitable for use in lithium-ion batteries

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: BILATERAL cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Modeling and linking the diffused gamma radiation of the Milky Way from GeV to TeV energy and the consequences for the detection of sources and dark matter signals

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: BILATERAL cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Optimization of the method of measuring radioactivity (3H, 14C, 90Sr, 222Rn) in samples from the environment

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: BILATERAL cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Multidimensional Quality Control for e-Business applications

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: BILATERAL cooperation Serbia - Slovenia

TITOLO PROGETTO: Intelligent computing methods for improving the detection, analysis, and explanation of cognitive disorders in human behavior

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: Bilateral cooperation with Montenegro

TITOLO PROGETTO: Investigation of the action of nano particles in order to increase the resistance to water stress of Vranac variety on various vineyards

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: Bilateral cooperation with Montenegro

TITOLO PROGETTO: Fractional and cellular automata models of wave motion: Analysis, synthesis and application

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: IUPAC Solubility and Equilibrium Data

TITOLO PROGETTO: Mutual Solubility of Rare Earth Metal (Sc, Y, Lanthanides) Bromides in Molten Alkali Bromides

CAPOFILA: University of Provence, Politechnical Faculty, France

PROGRAMMA: Central European Exchange Program for University Studies-CEEPUS

TITOLO PROGETTO: Education of Modern Analytical and Bioanalytical Methods

Project number: CEEPUS CZ-202

CAPOFILA: University of Pardubice, Czech Republic

PROGRAMMA: Central European Exchange Program for University Studies-CEEPUS

TITOLO PROGETTO: International Cooperation in Computer Science

Project number: CIII-HU-0019-11-1516

CAPOFILA: University Eotvos Lorand, Hungary

PROGRAMMA: Bilateral Cooperation

TITOLO PROGETTO: Development of combined therapies with bacteriophages and chemical agents in A.bamanni biofilm control

CAPOFILA: Prof. Dr. Milica Pavkov-Hrvojević

PROGRAMMA: Bilateral Cooperation

TITOLO PROGETTO: Synchronization of the Leydig cell circadian timing system: coupling cAMP signaling to clock

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences; University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Institute of Biochemistry, Slovenia

PROGRAMMA: Bilateral cooperation Serbia - Croatia

TITOLO PROGETTO: The CNG channels in Leydig cell - identification, characterization and functional coupling to testosterone production

CAPOFILA: Serbian Academy of Sciences and Arts (University of Novi Sad, Faculty of Sciences); Czech Academy of Science (Institute of Physiology)

PROGRAMMA: Bilateral cooperation Serbia - Croatia

TITOLO PROGETTO: Emotional Intelligence and Applications Based on Multi-Agent Systems

CAPOFILA: University of Novi Sad, Faculty of Sciences

PROGRAMMA: Multilateral project

TITOLO PROGETTO: East and South European Network for Invasive Alien Species - a tool to support the management of alien species in Bulgaria (ESENIA - TOOLS)

CAPOFILA: University of Novi Sad.

Le attività del progetto saranno realizzate nel **Dipartimento di Bioecologia ed Ecologia**, uno dei 5 dipartimenti della **Facoltà di Scienze**. Il personale del Dipartimento partecipa a progetti di ricerca a livello locale, nazionale e internazionale, con ricerche di base e applicate che vengono svolte in tutte le discipline biologiche. Negli insegnamenti afferenti a tale Dipartimento

troviamo Biochimica, Biologia Molecolare, Genetica, Botanica, Ecologia e protezione ambientale, Biologia umana, Microbiologia e Zoologia.

Le aree di ricerca del **Prof. Zeljko Popovic** riguardano fisiologia animale, trascrittomica, proteomica, metabolomica. E' esperto in biologia molecolare ed ecofisiologia degli insetti, si occupa principalmente degli adattamenti degli insetti in seguito a differenti stress ambientali, quali basse temperature e disidratazione. E' inoltre interessato ad approcci di tipo -omico (trascrittomico e proteomico) per approfondire i meccanismi di diapausa degli insetti e di adattamento degli animali, in generale. Insegna Biologia Molecolare e Biochimica all'Università di Novi Sad.

Ha partecipato a **due collaborazioni con l'Università Eotvos Lorand (Dipartimento di Genetica, Budapest) e con l'Istituto di Enzimologia (Accademia delle scienze ungherese, Budapest)** entrambe finanziate da sovvenzioni post-laurea all'interno del **Fondo internazionale Visegrad, nel 2015 e nel 2018**, a Bratislava.

C. Sintesi della proposta progettuale

La proposta progettuale intende offrire soluzioni innovative a problematiche socio-sanitarie emergenti. A fronte sia della crescente resistenza a farmaci quali antibiotici e chemioterapici antineoplastici, sia dell'insorgenza di nuovi virus infettivi per l'uomo (quali il Sars-Cov-2) per i quali non sono a disposizione terapie adeguate, si registra un preoccupante rallentamento nello sviluppo di farmaci innovativi, soprattutto rispetto alle aspettative e necessità e in considerazione degli investimenti in ambito farmaceutico nel settore ricerca e sviluppo.

In particolare, il problema dell'antibiotico-resistenza è sempre più radicato nella società moderna, con un impatto consistente sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente, in quanto risulta sempre più difficile riuscire a curare e arginare le malattie infettive. Il decorso di tali malattie, in assenza di farmaci efficaci, può risultare più lungo, con un aumento del rischio di complicanze. L'antibiotico-resistenza ha importanti conseguenze sulla qualità della vita delle persone, assieme a un rilevante impatto economico per il singolo e la collettività. Soggetti fragili come quelli in età geriatrica, pazienti immunodepressi o affetti da patologie/infezioni croniche, risultano fortemente penalizzati da questo fenomeno, in quanto gli antibiotici disponibili possono risultare del tutto inefficaci e quella che normalmente sarebbe considerata una banale infezione batterica può risultare mortale. La resistenza ai comuni antibiotici consente la proliferazione di batteri multiresistenti, un pericolo non solo per le persone a rischio, ma in grado di indurre problematiche serie per l'intero sistema sanitario. Infezioni da sempre considerate facilmente curabili potrebbero comportare rischi per la popolazione intera, con

conseguenti maggiori necessità di ospedalizzazione, con sovraccarico delle strutture ospedaliere (<https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>;

<https://www.who.int/publications/10-year-review/health-guardian/en/index3.html>).

Un aspetto strettamente correlato all'impiego eccessivo di farmaci, come nel caso degli antibatterici chinolonici in particolare, è costituito dal rischio del rilascio nell'ambiente di residui farmacologici, da parte sia dei reflui di produzione industriale, sia da quelli urbani e ospedalieri. Tali molecole possono contaminare falde acquifere, suolo e vegetazione, rappresentando un grave rischio soprattutto per le contaminazioni da principi attivi già a basse concentrazioni. In tal caso, gli animali esposti potrebbero manifestare alterazioni nella riproduzione, sviluppo e comportamento. Nel caso specifico dei residui antibatterici, emerge un effetto ancora più preoccupante in quanto, conservando la propria attività, possono svolgere la loro azione nei confronti dei batteri che comunemente popolano l'ambiente. Attraverso meccanismi complessi, la loro presenza può contribuire a selezionare e diffondere batteri resistenti, contribuendo ulteriormente a ridurre la loro suscettibilità a farmaci disponibili in commercio (Kraemer et al., 2019).

Nell'ambito della refrattarietà alle comuni terapie farmacologiche, un ulteriore problema riguarda la resistenza di alcune cellule tumorali ai classici trattamenti di chemioterapia. Questo aspetto rimane critico nell'ambito della sanità pubblica e attualmente molti sforzi sono volti a individuare nuove molecole che risultino specifiche per le cellule tumorali, al fine di evitare gli effetti off-target delle terapie, le quali possono risultare di grave entità per il paziente (Vasan et al., 2019).

Nell'ambito del problema delle infezioni, un'ulteriore emergenza socio-sanitaria è rappresentata dal numero di specie virali che potrebbero effettuare il cosiddetto "salto di specie". A causa di una propria ed elevata mutabilità costitutiva, i virus possono incrementare il bacino di infezione, diventando pericolosi anche per altre specie, incluso l'uomo. Tale fenomeno è alla base delle più preoccupanti epidemie (Diamond 2014; Geoghegan e Holmes, 2017; Quammen 2017). In tali casi, infatti, assieme anche alla mancanza di vaccini specifici, l'ospite infettato è completamente sprovvisto di difese immunitarie specifiche che di solito contribuiscono ad attenuare i sintomi di infezioni generate da virus più largamente diffusi nella popolazione. Inoltre, un'epidemia può assumere carattere pandemico nel momento in cui il virus è in grado di diffondersi velocemente. In questo caso, la gravità dell'infezione virale potrebbe rimanere invariata in tutti i soggetti colpiti poiché il virus non ha il tempo di modificarsi in varianti meno letali (Regoes et al., 2013). L'esperienza della malattia COVID-19 causata da un nuovo coronavirus, ovvero SARS-CoV-2, è un chiaro monito su come, di fronte a nuovi patogeni, la medicina risulti completamente priva, o quasi, di strumenti farmacologici adeguati ed efficaci nel trattamento antivirale (Lai et al., 2020; Li et al., 2020).

Le emergenze a carattere socio-sanitario sin qui descritte, ci pongono di fronte a uno scenario, purtroppo non più così ipotetico, in cui la popolazione potrebbe andare incontro a un blackout dei servizi socio-sanitari ad oggi disponibili e il sistema sanitario potrebbe non essere più in grado di rispondere adeguatamente alle richieste. Se dunque da un lato è sicuramente

necessario investire nelle infrastrutture in ambito biomedico, dall'altro è estremamente importante concentrarsi sull'identificazione di nuove molecole potenzialmente efficaci in risposta a queste nuove emergenze socio-sanitarie.

Parallelamente, i progressi scientifici hanno portato gli scienziati a concentrarsi su sostituti alternativi naturali e promettenti, come i peptidi antimicrobici (antimicrobial peptides, AMPs). Gli AMPs sono piccole molecole proteiche costituite da 10-50 aminoacidi largamente diffuse in natura (Bradshaw 2003). Peptidi con attività biologica sono stati isolati da un elevato numero di organismi che comprendono sia procarioti che eucarioti e hanno mostrato una spiccata attività antibatterica nei confronti di Gram positivi, Gram negativi e lieviti. Gli AMPs, in natura, svolgono un ruolo molto importante nella cosiddetta immunità innata, costituita da una serie di meccanismi difensivi non specifici. Gli AMPs agiscono su un ampio spettro di microrganismi (batteri, funghi e virus) (Hoskin e Ramamoorthy, 2008) mostrando una potente attività antibiotica anche nei confronti di batteri antibiotico-resistenti, causa di infezioni e responsabili della formazione di biofilm. Questa modalità di crescita batterica molto lenta all'interno di una matrice polimerica, o biofilm, rappresenta, infatti, un meccanismo di adattamento batterico per sopravvivere in un ambiente ostile, e permette loro di resistere all'azione antibiotica (Archer et al., 2011).

Oltre alla comprovata attività antibatterica, alcuni di questi peptidi presentano anche attività antitumorale; tale peculiarità consente di definirli anche Anti Cancer Peptides (ACPs) (Schweizer, 2009). Inoltre, alcuni fra gli AMPs ad oggi identificati si sono dimostrati in grado di inibire la replicazione virale e in questo caso si parla di Anti Viral Peptides (AVPs). (Chernysh et al., 2002).

Sebbene gli AMPs siano prodotti da tutti gli organismi viventi, gli insetti, in virtù di un'enorme biodiversità di specie (superiore al milione) rappresentano una delle maggiori fonti di tali molecole. Anche gli AMPs derivanti da insetto sono potenzialmente impiegabili in risposta alle nuove emergenze socio-sanitarie (antibiotico resistenza – resistenza agli anticancro – presenza di nuovi ceppi patogeni, batterici e virali) (Yi et al., 2014) (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>). L'applicazione dei peptidi bioattivi non si limita solo al settore biomedico ma si estende anche a quello agricolo e alimentare (Ahmad et al., 2017). Infatti, gli AMPs possono essere applicati su dispositivi medici, quali protesi, al fine di limitare lo sviluppo di colonie microbiche sulle stesse e trovano applicazione anche nel settore agricolo per la protezione delle colture da agenti fitopatogeni e nel packaging alimentare, dove riducono la presenza di ceppi batterici e limitando la formazione di biofilm (Cloutier et al., 2015; Ahmad et al., 2017).

La presente proposta progettuale propone l'impiego di peptidi antimicrobici derivati da insetti come nuova categoria di farmaci sicuri ed efficaci, tali da offrire, per le loro peculiari caratteristiche, soluzioni terapeutiche innovative per la salvaguardia della salute umana. Le potenzialità del progetto di ricerca dal punto di vista applicativo sono molteplici.

AAA: SAFE SOS, in continuità con le attività del progetto *PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 – Area di Specializzazione Salute -" NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"*, e con il progetto di dottorato di cooperazione internazionale, finanziato

nell'ambito del "PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale", **propone di identificare nuovi peptidi con attività antimicrobica, antivirale e anticancro** utilizzando l'insetto *Hermetia illucens* come fonte degli stessi. Inoltre, saranno identificati nuovi peptidi antimicrobici da un'altra specie di insetto di importanza economica, il coleottero *Rhynchophorus ferrugineus*, comunemente noto come il punteruolo rosso della palma. Sarà utilizzato un approccio di analisi di trascrittomi: il trascrittoma già disponibile di *H. illucens* sarà riannotato alla luce degli aggiornamenti delle principali banche dati e il trascrittoma di *R. ferrugineus* sarà generato *ex novo* e annotato. Sui peptidi di entrambi i trascrittomi annotati come antimicrobici saranno effettuate analisi bioinformatiche predittive delle putative funzioni antibiotiche, antivirali e anticancro. Negli insetti, le infezioni microbiche inducono l'incremento della sintesi e rilascio di peptidi antimicrobici nell'emolinfa, il liquido organico circolante all'interno del corpo degli insetti, paragonabile al sangue dei vertebrati (Zhang & Gallo, 2016). Pertanto, l'emolinfa sarà estratta da larve di *H. illucens* infettate con batteri Gram positivi e Gram negativi e da larve non infettate e saranno effettuati test preliminari per la valutazione dell'attività antibatterica, antivirale e anticancro dell'estratto emolinfatico *in toto* (Lamberty et al., 1999; Cytryńska et al., 2007; Park et al., 2015). Inoltre, sarà effettuata una valutazione mediante qRT-PCR, o PCR semiquantitativa della variazione del livello di espressione, in seguito a stimolazione con diversi patogeni, di 5 fra i putativi AMPs di *H. illucens* e 5 di *R. ferrugineus* scelti fra i più promettenti in base ai risultati delle analisi bioinformatiche. Inoltre, nel caso di *H. illucens* in aggiunta all'analisi sull'estratto emolinfatico *in toto* e sull'espressione differenziale dei 5 AMPs, 3 di questi saranno prodotti mediante sintesi in fase solida e/o come proteine ricombinanti espresse in sistemi eterologhi. I 3 peptidi saranno sottoposti ad analisi funzionale al fine di verificare *in vitro* la loro putativa attività su diversi ceppi di batteri patogeni, virus e su diverse linee cellulari umane tumorali e non.

Pertanto, coerentemente con l'area di specializzazione 4 (Bioeconomia) della strategia di specializzazione intelligente (S3) della Regione Basilicata e con l' Obiettivo Specifico/Priorità d'investimento "Ricerca, sviluppo tecnologico e innovazione" (OT1) (Asse 1) - O.S.1.2 – "Rafforzamento del sistema innovativo regionale e nazionale" / Priorità d'investimento – 1b - del presente bando, questo progetto di ricerca ha lo **scopo di rivolgere l'attenzione nei confronti di principi farmacologicamente attivi di origine naturale, intesi come *fine chemicals*, ottenibili attraverso processi produttivi da fonti naturali.**

Le potenzialità del progetto di ricerca dal punto di vista applicativo sono dunque molteplici. **I risultati potranno contribuire in prospettiva allo sviluppo di formulati antibatterici, antitumorali e antivirali, alternativi o in supporto ai convenzionali antibiotici, chemioterapici e antivirali, con lo scopo di generare ricadute sul miglioramento delle strategie per la salvaguardia della salute umana.**

Bibliografia e Sitografia

- Ahmad V, Khan MS, Jamal QMS, Alzohairy MA, Al Karaawi MA, Siddiqui MU. 2017. Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation. *Int J Antimicrob Agents*. 49:1-11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.016.
- Archer, N.K., Mazaitis, M.J., Costerton, J.W., Leid, J.G., Powers, M.E., Shirliff, M.E., 2011. *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence* 2, 445–459. doi: 10.4161/viru.2.5.17724
- Bradshaw J. 2003. Cationic antimicrobial peptides: issues for potential clinical use. *BioDrugs*.;17: 233-40.
- Chernysh S, Kim SI, Bekker G, Pleskach VA, Filatova NA, Anikin VB, Platonov VG, Bulet P. 2002. Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 12 628–12 632.
- Cloutier M, Mantovani D, Rosei F. 2015. Antibacterial Coatings: Challenges, Perspectives, and Opportunities. *Trends Biotechnol.* 33(11), 637-652.
- Cytryńska M, Mak P, Zdybicka-Barabas A, Suder P, Jakubowicz T. Purification and characterization of eight peptides from *Galleria mellonella* immune hemolymph. *Peptides*. 2007;28(3):533-546. doi:10.1016/j.peptides.2006.11.010
- Diamond J. 2014. *Armi, acciaio e malattie. Breve storia del mondo negli ultimi tredicimila anni.* Ed. Einaudi. ISBN-10: 8806219227.
- Geoghegan JL, Holmes EC. 2017. Predicting virus emergence amid evolutionary noise. *Open Biol.* 7(10). pii: 170189. doi: 10.1098/rsob.170189.
- Hoskin DW, Ramamoorthy A. 2008. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta.* 1778: 357-75.
- <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
- <https://www.who.int/publications/10-year-review/health-guardian/en/index3.html>
- Kraemer SA, Ramachandran A, Perron GG. 2019. Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms.* ;7(6). pii: E180. doi: 10.3390/microorganisms7060180.
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J. & Hsueh, P. R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55, 105924 (2020).
- Lamberty M, Ades S, Uttenweiler-Joseph S, et al. Insect immunity. Isolation from the lepidopteran *Heliiothis virescens* of a novel insect defensin with potent antifungal activity. *J Biol Chem.* 1999;274(14):9320-9326. doi:10.1074/jbc.274.14.9320
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L. & Lu, S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* (2020). doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Menachery, V. D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 21, 1508–1513 (2015).
- Park SI, Kim JW, Yoe SM. Purification and characterization of a novel antibacterial peptide from black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae. *Dev Comp Immunol.* 2015;52(1):98-106. doi:10.1016/j.dci.2015.04.018.
- Quammenn D. 2017. *Spillover. L'evoluzione delle pandemie.* Ed. Adelphi. ISBN-10: 8845932044.
- Regoes RR, Hamblin S, Tanaka MM. 2013. Viral mutation rates: modelling the roles of within-host viral dynamics and the trade-off between replication fidelity and speed. *Proc Biol Sci.* 280:20122047. doi: 10.1098/rspb.2012.2047.

- Schweizer F. 2009. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. Eur. J. Pharmacol. 625: 190–194.
- Yi HY, Chowdhury M, Huang YD, Yu XQ. Insect antimicrobial peptides and their applications. 2014. Appl Microbiol Biotechnol. 98: 5807-5822.
- Vasan N, Baselga J, Hyman DM. 2019. A view on drug resistance in cancer. Nature. 299-309. doi: 10.1038/s41586-019-1730-1.
- Zhang L, Gallo RL. Antimicrobial peptides. 2016. Current Biology, 26(1), R1–R21.
- <http://aps.unmc.edu/AP/main.php>

D. Descrizione del progetto

D.1 Contesto di riferimento

L'antibiotico-resistenza, la resistenza alla chemioterapia antineoplastica, assieme all'insorgenza di nuovi virus patogeni per l'uomo rappresentano tre emergenze socio-sanitarie fra le più urgenti a livello globale. Esse costituiscono inoltre una grande sfida per l'intera comunità scientifica, in risposta alla necessità di sviluppare nuovi ed efficaci trattamenti terapeutici (<https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance> - <https://www.who.int/publications/10-year-review/health-guardian/en/index3.html>).

È sempre più evidente che attraverso l'integrazione di competenze, provenienti anche da aree scientifiche spesso molto differenti, e la condivisione di conoscenze all'interno di ampie reti di collaborazione interdisciplinare sia possibile realizzare soluzioni innovative in risposta a bisogni collettivi quali sono ormai da considerarsi le suddette emergenze socio-sanitarie.

Il fenomeno della resistenza agli antibiotici è un problema sempre più diffuso e ancora pressoché irrisolto. A partire dal secolo scorso, l'impiego di antibiotici è risultato estremamente importante per combattere infezioni batteriche e ha permesso di contrastare efficacemente malattie gravi, anche esiziali. Tuttavia, negli ultimi decenni, il loro utilizzo, inappropriato ed eccessivo, in ambito umano e veterinario, ha causato lo sviluppo di microrganismi resistenti ai più comuni farmaci e un rapido aumento della loro aggressività; patologie considerate non particolarmente preoccupanti fino a pochi anni fa, iniziano ad assumere una portata rilevante. Altri importanti casi di resistenza ai farmaci disponibili si verificano nelle convenzionali terapie (chemioterapia antineoplastica) per combattere le cellule tumorali. La resistenza ai classici trattamenti di chemioterapia rimane un aspetto critico nell'ambito della sanità pubblica e molti sforzi attualmente sono volti a individuare nuove molecole che risultino specifiche per le cellule tumorali, al fine di evitare gli effetti off-target delle terapie, che possono risultare di grave entità per il paziente (Vasan et al., 2019). Una delle cause principali del fallimento di un trattamento antitumorale, infatti, è lo sviluppo di resistenze agli effetti dei farmaci da parte delle cellule; ciò avviene perché le cellule che compongono una massa tumorale non sono tutte uguali. Le mutazioni a livello del DNA avvengono con una rapidità non comune e fanno sì che le cellule del tumore non siano mai geneticamente identiche (<https://www.airc.it/>).

Le patologie infettive emergenti sono definite come malattie che potrebbero essere esistite in precedenza, con bassa incidenza o circoscritte in termini di diffusione geografica, ma che possono mostrare un improvviso e rapido incremento nel numero di soggetti infetti e una diffusione a livello globale (Smolinski et al., 2003). In tale categoria rientrano anche infezioni da parte di nuovi patogeni, virus in particolare, precedentemente confinate solo in specie diverse dall'uomo che diventano improvvisamente capaci di infettare l'uomo (fenomeno definito "spillover" o salto di specie) (Diamond 2014; Geoghegan e Holmes, 2017; Quammen 2017). Tali patologie infettive, causate dalla trasmissione di agenti patogeni di altre specie animali all'uomo, sono definite zoonosi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta circa un miliardo di casi di infezione da zoonosi ogni anno (Diamond 2014; Geoghegan e Holmes, 2017; Quammen 2017). Le zoonosi sono sempre esistite ma, negli ultimi decenni, la frequenza di queste nuove malattie infettive emergenti è aumentata; vari fattori quali l'incremento della popolazione, la globalizzazione, le intensificazioni degli allevamenti, la deforestazione e i cambiamenti climatici hanno probabilmente contribuito a creare condizioni favorevoli per generare conseguenze di ampiezza superiore a qualunque previsione (Jones et al., 2013). Esempi noti di zoonosi riguardano l'influenza A proveniente da suini e specie avicole, la peste derivante dai roditori, le febbri emorragiche di ebola e Dengue e le infezioni da Coronavirus (SARS-CoV e il nuovo SARS-CoV-2) che provengono probabilmente da specie selvatiche di pipistrelli e l'HIV da scimmie (Furuse et al., 2010; Kim et al., 2016; Ducours et al., 2017; Lew et al., 2018; Fan et al., 2019; Jones et al., 2013; Nicastrì et al., 2019; Evseenko et al., 2020; Rodriguez-Morales et al., 2020).

In questo contesto, è fondamentale che l'intera comunità scientifica integri e sinergizzi le proprie conoscenze nei diversi ambiti, anche apparentemente non correlati, della ricerca di base per arrivare a quella più specificamente clinica e farmaceutica condividendo senza limiti né frontiere i propri contributi derivanti da diversi campi di indagine tecnico-scientifica in un contesto di interdisciplinarietà. Tanti sono gli esempi illustri in tal senso: gli studi di Shaner sulle meduse che hanno portato all'identificazione della Green Fluorescent Protein (GFP), oggi usata dagli scienziati come strumento per esperimenti e tecniche di biologia molecolare, e in particolare come marcatore nelle indagini di identificazione e localizzazione di proteine e di altre cellule (come quelle tumorali) o gli studi genetici sulla *Drosophila* che hanno fornito le basi per la mappatura del genoma umano. Solo con la sinergia e l'integrazione delle conoscenze scientifiche si potrà migliorare la qualità della vita e soprattutto la salute dell'uomo.

Attualmente, lo sviluppo di farmaci innovativi sembra presentare a livello mondiale una fase di rallentamento generale. I risultati riguardanti l'attività delle principali industrie farmaceutiche, tra il 2001 e il 2010, hanno mostrato che il processo di identificazione di nuovi composti antibiotici non è risultato come il principale impegno nei loro programmi (Brown and Wright, 2016; Tommasi et al., 2015). Il numero, stimato in aumento di circa 35 nuovi farmaci all'anno, per il periodo compreso tra il 2010 ed il 2019, è ritenuto essere sotto le aspettative, considerando anche l'incremento degli investimenti in ricerca e sviluppo a partire dal 1970 (<https://www.fda.gov/media/134493/download>).

Contestualmente al decremento del numero di nuove molecole commercialmente distribuibili, un importante dato che emerge nel settore della sanità pubblica è da un lato la costante crescita della resistenza ai farmaci disponibili, dall'altro l'insorgenza rapida e improvvisa di nuove infezioni per le quali la farmacopea esistente non offre valide soluzioni, almeno nei tempi richiesti per rispondere a tali emergenze.

La resistenza ai farmaci è un problema reale e in crescita. Diverse agenzie, come l'*Infectious Disease Society of America*, il *Centers for Disease Control* assieme all'Organizzazione Mondiale della Sanità, hanno continuato a manifestare preoccupazione nei confronti dell'aumento della resistenza batterica ai comuni antibiotici (Bush and Page, 2017). L'ultimo rapporto dell'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) e dell'*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, pubblicato a fine gennaio 2017, riporta un aumento di batteri resistenti agli antibiotici convenzionali, con il risultato che le infezioni causate da batteri resistenti ai farmaci causano circa 25.000 decessi nell'UE ogni anno (https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en).

L'antibiotico resistenza, in particolare, rappresenta una delle emergenze socio-sanitarie di maggiore impatto negli ultimi decenni, tanto che l'ONU ha dichiarato che potrebbe rappresentare la causa di morte di circa 10 milioni di persone entro il 2050 (<https://scipol.org/track/no-time-wait-securing-future-drug-resistant-infections>). Al giorno d'oggi, è indispensabile porre l'attenzione nei confronti di specie batteriche capaci di indurre infezioni ricorrenti, sostenute in particolare da *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacter spp* ed altri sia fra Gram negativi e sia Gram positivi. Questi patogeni, indicati anche con la sigla ESKAPE, sono stati considerati praticamente resistenti a tutti i comuni antibiotici e risultano essere anche importanti cause di infezione nosocomiale (Pfalzgraff et al., 2018). Inoltre, il problema dell'antibiotico-resistenza è molto attuale nel caso delle patologie a carico delle vie respiratorie inferiori. La bronchiectasia è infatti una malattia respiratoria cronica sempre più diffusa, associata non solo alla fibrosi cistica ma più comunemente alla BPCO (bronco pneumopatia cronica ostruttiva). Generalmente, la stasi delle secrezioni delle vie aeree conduce ad un peggioramento delle funzioni polmonari che determinano lo sviluppo di infezioni batteriche recalcitranti, da parte di *S. aureus* e *P. aeruginosa*. A causa della loro nota abilità di resistere ai comuni antibiotici, le infezioni polmonari associate alle bronchiectasie conducono nella maggioranza dei casi all'insufficienza respiratoria e al decesso. Il decorso clinico comune è infatti di tipo progressivo ed è caratterizzato da un ciclo di infezione e infiammazione. Inoltre, esso è associato a una ridotta qualità della vita e a un aumento dei costi sanitari (De Soya et al., 2016; LiPuma, 2010; McShane et al., 2018; Varga et al., 2015).

Accanto all'aspetto socio-sanitario, sta acquisendo sempre maggiore rilevanza l'impatto ambientale derivante dalla produzione e dall'utilizzo smodato di farmaci, antibiotici in particolare. Nell'ultimo secolo, infatti, l'uso di antibiotici a scopo terapeutico è cresciuto del 36%, mentre quello legato al trattamento/prevenzione delle infezioni negli allevamenti si prevede possa raggiungere il 67% entro il 2030. Insieme all'aggravarsi del fenomeno di

resistenza, l'inquinamento da antibiotici ha anche il potenziale di influenzare direttamente la salute umana e degli ecosistemi (Kraemer et al., 2019). E' necessario porre attenzione a un importante aspetto, correlato alla dispersione di questi farmaci da parte sia dei reflui di produzione industriale, sia di quelli urbani e ospedalieri. Ad oggi si è soprattutto puntato ad attuare misure di contenimento dell'utilizzo di tali farmaci, con scarsissima attenzione verso il problema dei residui di tali molecole e del loro impatto ambientale. Anche se gli ospedali sono sottoposti a un attento controllo, l'uso di antibiotici da parte della popolazione è difficile da tracciare (Kraemer et al., 2019). Infatti anche se usato correttamente, circa il 70% degli antibiotici supera il sistema digestivo umano inalterato e viene escreto attraverso l'urina (Kümmerer 2009a; 2009b). Le acque di scarico contenenti residui di antibiotici, in combinazione con batteri resistenti già ivi presenti, dovrebbero essere convogliate ad impianti di trattamento che, attraverso diversi processi biologici e fisico-chimici, dovrebbero depurare le acque, ridurre il numero di agenti patogeni e rimuovere azoto e fosforo prima di confluire in quelle che sono le acque di superficie (laghi, fiumi, mari) (Kraemer et al., 2019). Spesso, però, i processi di depurazione delle acque reflue non sono adeguati. Difatti, uno studio condotto a livello globale nel Maggio 2019 (Wilkinson and Boxall, 2019) ha documentato la presenza di moltissime molecole antibiotiche in 165 fiumi di 72 paesi del mondo, con concentrazioni superiori alla soglia considerata sicura. L'elevata concentrazione di residui antibiotici, oltre a inquinare, può contribuire in maniera significativa allo sviluppo di nuove resistenze da parte dei patogeni, con conseguenze sempre più letali per la popolazione. Il gruppo di lavoro del Dr. William Gaze, un ecologo microbiologo dell'Università di Exeter, ha spiegato che molti dei geni di resistenza agli antibiotici nei patogeni umani potrebbero derivare da geni di resistenza acquisiti da parte di patogeni ambientali attraverso successivi meccanismi di scambio di materiale genetico (Leonard et al., 2018;

<https://www.nuigalway.ie/media/collegeofmedicinenuisnghealthsciences/schools/schoolofmedicine/Will-Gaze.pdf>).

In aggiunta, elevate concentrazioni di plasmidi contenenti geni per la resistenza agli antibiotici sono state rilevate nel particolato dell'aria di città in tutto il mondo, associate, probabilmente alla ricca diversità di batteri attaccati alle particelle di smog che costituiscono il particolato (particulate matter (PM)) che fluttuano nell'aria e si disperdono attraverso il vento, la nebbia e le precipitazioni (Li et al., 2018). Uno studio del 2008 ha rilevato, ad esempio, la presenza di diverse specie di *Pseudomonas* tra cui i patogeni opportunistici *P. aeruginosa* e *P. synringae*, che spesso ospitano resistenza multipla ai farmaci, nelle acque meteoriche (piovane) (Christner et al., 2008).

Recenti studi hanno dimostrato come residui farmacologici ritrovati non solo nelle acque e nell'aria, ma anche nel suolo, rappresentino un serio rischio per la microflora ambientale e per gli animali. Ad esempio, l'utilizzo di antibiotici nel trattamento o nella profilassi di infezioni degli animali, comporta un accumulo di antibiotici e batteri nei reflui e quindi nel letame (Graham et al., 2016). In alcuni casi, il letame viene anche utilizzato come fertilizzante nelle terre coltivate, dove i batteri sopravvissuti entrano in contatto con il microbioma del suolo. Tali molecole

possono creare alterazioni significative nella composizione del suolo, in particolare sui microrganismi presenti, alterando significativamente l'equilibrio ecosistemico della flora, degli elementi nutritivi e dei microrganismi tipici del terreno. La presenza di antibiotici nel suolo, quindi, comporta una diminuzione dei batteri importanti per una buona qualità del suolo e un aumento di batteri patogeni per gli animali e per l'uomo (Chee-Sanford et al., 2009). Le pressioni selettive associate all'inquinamento da antibiotici, quindi, possono agire sulla composizione complessiva della comunità microbica ambientale riducendo la diversità dei taxa o spostando la composizione microbica, di fondamentale importanza poiché ciascuna specie ricopre ruoli ecologici critici (Kraemer et al., 2019). Tali molecole disperse nell'ambiente oltre a provocare un effetto tossico diretto sugli animali, possono influenzarne il comportamento, la loro capacità di riprodursi, fino a comprometterne la sopravvivenza. L'effetto dell'inquinamento da antibiotici è particolarmente rilevante nell'ambiente acquatico in cui gli animali sono cronicamente esposti a sostanze inquinanti (Liu et al., 2018). Ad esempio, è stato dimostrato che l'esposizione ad antibiotici quali macrolidi, chinoloni, sulfonamide e tetracicline inducono malformazioni in *Danio rerio* (ovvero lo Zebrafish), un pesce di acqua dolce molto noto come modello della ricerca scientifica (Wang et al., 2009; Lin et al., 2014; Wang et al., 2014; Zhang et al., 2015). Inoltre, i chinoloni e i loro metaboliti persistono tanto a lungo all'interno del corpo, da poter determinare di tossicità cronica e rischio di bioaccumulo (Liu et al., 2018). Oltre agli effetti fisiologici, gli antibiotici possono anche interferire con lo sviluppo e il comportamento, agendo potenzialmente a livello dell'espressione genica; tali cambiamenti possono ripercuotersi su più generazioni influenzando potenzialmente la popolazione animale anche dopo la rimozione della molecola antibiotica dall'ambiente (Zhang et al., 2016; Kim et al., 2017). Gli antibiotici presenti nell'ambiente, a basse concentrazioni, possono accumularsi nelle popolazioni umane attraverso l'esposizione a lungo termine all'acqua potabile, al cibo o ai beni di consumo con conseguenze per la salute non sempre prevedibili (Kraemer et al., 2019). Ad esempio, il triclosan, un composto antibiotico usato in beni di consumo come sapone e vestiti, è stato rilevato nei corsi d'acqua e nei fiumi di tutto il mondo (Halden e Paull, 2005) e, più recentemente, nel siero umano, nelle urine e nel latte materno di persone che non facevano uso dell'antibiotico; fra i possibili effetti sulla salute umana si annoverano problemi riproduttivi e debolezza muscolare (Weatherly e Gosse, 2017; Bever et al., 2018).

E' assolutamente necessario, dunque, mettere in atto diverse strategie volte a contrastare il problema dell'inquinamento da farmaci, antibiotici in particolare, sia promuovendo processi di produzione ed eliminazione degli scarichi industriali più rispettosi per l'ambiente, sia promuovendo lo sviluppo di nuovi farmaci che contrastino il problema della farmacoresistenza. In tale scenario risulta di fondamentale importanza l'identificazione di nuove molecole ad azione terapeutica con un ampio spettro di attività, ridotta capacità di generare resistenza in batteri e/o cellule tumorali e comunque con caratteristiche tali da costituire un arsenale di nuove molecole (efficaci) da impiegare per rispondere anche alle problematiche socio-sanitarie emergenti precedentemente descritte.

Nella ricerca di nuovi farmaci sicuri ed efficaci, recentemente si sta rivolgendo sempre maggiore attenzione a una classe di composti biologicamente attivi, provenienti da fonti non tradizionali e inesplorate, al fine di ottenere soluzioni terapeutiche innovative per la salute umana.

Tra questi composti biologicamente attivi, i peptidi antimicrobici (AMPs) sembrano tra le molecole più promettenti. Si tratta di piccole molecole coinvolte nell'immunità innata, che negli organismi pluricellulari, interviene per prima in caso di infezione da parte di agenti patogeni. Gli AMPs agiscono su un ampio spettro di microrganismi (batteri, funghi e virus), assieme anche ad un'attività anticancro (ACPs), suggerendo il possibile impiego di queste piccole molecole in ambito biomedico (Bradshaw 2003; Hoskin e Ramamoorthy, 2008; Schweizer, 2009). La composizione amminoacidica e le caratteristiche chimico-fisiche degli AMPs consentono l'interazione selettiva con le membrane dei batteri, causandone un effetto litico (membranolitico) (Guilhelmelli et al., 2013). Inoltre, diversi studi hanno descritto la capacità degli AMPs di superare la membrana cellulare batterica, con lo scopo di inibire diverse funzioni citoplasmatiche, quali la sintesi di acidi nucleici, proteine, enzimi, e della parete cellulare. Assieme all'effetto membranolitico, il processo di interferenza con le vie biosintetiche batteriche mira a ostacolare ulteriormente lo sviluppo di resistenza batterica agli AMPs (Galdiero et al., 2019; Lee et al., 2019).

Organismi procarioti (batteri) ed eucarioti (piante e animali) sono in grado di produrre diverse tipologie di AMPs. Negli organismi procarioti sono prodotti per via non ribosomiale mentre negli eucarioti sono sintetizzati dai ribosomi, in particolare in quei tessuti che sono esposti all'ambiente esterno, come la mucosa respiratoria o intestinale (Lakshmaiah Narayana e Chen 2015).

Gli AMPs sono caratterizzati da una lunghezza variabile tra i 10 e i 50 aminoacidi e derivano da precursori (pre-peptidi o pre-pro-peptidi) che comprendono una sequenza nota come peptide segnale (15-30 aminoacidi) e, in alcuni casi, un'altra sequenza, posta dopo il peptide segnale, che viene rimossa in seguito alle modificazioni post-traduzionali (Boman e Hultmark 1987; Otvos 2000). La maggior parte di questi peptidi ha non solo natura cationica, con carica netta altamente positiva (da +2 a +9), ma anche anfipatica: la loro struttura include infatti regioni idrofiliche e idrofobiche. Agiscono a livello delle membrane cellulari batteriche con meccanismi diversi da quelli dei comuni farmaci, non consentendo o rendendo molto raro lo sviluppo di meccanismi di resistenza (Otvos 2000).

Inoltre, la carica netta positiva sembra essere responsabile anche dell'azione antitumorale in quanto, a differenza delle cellule sane, le cellule cancerose, in seguito ai cambiamenti neoplastici, espongono sul lato esterno della membrana una carica netta negativa dovuta a una maggiore presenza di molecole anioniche quali fosfatidilserina e mucine O-glicosilate. Tali modifiche rendono le cellule cancerose un bersaglio preferenziale dei peptidi antimicrobici. Infatti, contrariamente alle cellule neoplastiche, le interazioni elettrostatiche tra ACPs e cellule sane non sono favorite a causa della loro carica netta neutra dovuta alla natura zwitterionica della maggior parte dei componenti della membrana (Schweizer 2009).

Per quanto riguarda l'attività antivirale degli AMPs, studi recenti chiariscono alcuni dei molteplici meccanismi. Gli AMPs possono bloccare tale infezione attraverso l'azione diretta sulle particelle virali o interferire indirettamente nelle varie fasi del ciclo di vita (Pachón-Ibáñez et al., 2017; Ahmed et al., 2019). I dati ad oggi disponibili suggeriscono che l'attività antivirale si esplica principalmente nelle fasi di ingresso del virus all'interno della cellula ospite; infatti l'aggregazione di AMPs può portare alla formazione di pori a livello del capsido virale destabilizzando così i virioni prima del legame con i recettori presenti sulla cellula ospite, prevenendone l'ingresso all'interno della cellula (Kota et al., 2008; Hsieh e Hartshorn, 2016). Inoltre, gli AMPs possono impedire il legame del virus con l'eparan solfato, un glicosaminoglicano presente sulla superficie della cellula ospite, che rappresenta la prima molecola con cui interagisce un virus (Jenssen et al., 2006). Infine, gli AMPs possono impedire il legame tra una glicoproteina presente sul capsido virale e il recettore specifico presente sulla cellula ospite (Ding et al., 2009; Penberthy et al., 2011). Tuttavia, sono stati identificati anche effetti in altre fasi dell'infezione, che colpiscono in particolare il traffico virale all'interno delle cellule infette e i meccanismi di replicazione: inibizione della trascrittasi inversa dei virus a RNA, come il virus per l'HIV (Hazrati et al., 2006; Bergman et al. 2007); inibizione delle proteasi virali, essenziali per creare proteine mature che compongono il virione (Ahmed et al., 2019); inibizione della chinasi C, la cui attivazione è necessaria per lo spread dell'infezione attraverso il rilascio del virus nel citoplasma, in seguito alla fusione tra l'envelope virale e la membrana della cellula ospite (Chang et al., 2005). Inoltre, è stato dimostrato che gli AMPs possono anche modulare positivamente la risposta immunitaria dell'ospite alle infezioni virali, influenzando l'azione delle cellule T e dei macrofagi e inducendo la produzione di citochine infiammatorie (Pachón-Ibáñez et al., 2017; Ahmed et al., 2019).

Il diverso meccanismo d'azione, le piccole dimensioni e le variazioni tra le specie rendono molto difficile la classificazione in famiglie degli AMPs. Tuttavia in base alla struttura secondaria, è possibile classificare gli AMPs in 3 classi (Erickson et al., 2004):

- peptidi ad α -elica senza residui cisteinici;
- peptidi a β -foglietto con struttura globulare e ponti disolfuro;
- peptidi lineari.

La struttura tridimensionale viene adottata nel momento in cui si verifica l'interazione con le membrane target mentre in soluzione si mostrano destrutturati.

Ulteriore classificazione può essere effettuata sulla base del loro meccanismo di azione (Maroti et al., 2011; Teixeira et al., 2012):

- meccanismo membranolitico, che causa la lisi cellulare mediante diversi meccanismi di interazione peptide-membrana;
- meccanismo non membranolitico, in cui i peptidi penetrano nella cellula e qui agiscono su bersagli intracellulari (DNA, RNA e proteine).

Sebbene gli AMPs siano prodotti da tutti gli organismi, gli insetti rappresentano una delle maggiori fonti di tali molecole, grazie alla loro elevata biodiversità (Yi et al., 2014).

Gli insetti mancano di una immunità adattativa e basano la propria sopravvivenza sulla produzione di molecole ad ampio spettro di azione, come gli AMPs, che consentono loro di difendersi efficacemente dalle infezioni (Liu et al., 2008; Li et al., 2017).

Gli insetti, per la varietà di substrati di cui si nutrono e di ambienti in cui vivono, hanno richiesto, nell'ambito della loro storia evolutiva, lo sviluppo di una grande varietà di risposte nell'ambito della immunità innata e per questo, con oltre un milione di specie descritte, costituiscono una fonte pressoché inesauribile di AMPs. Alcuni autori hanno rivelato, infatti, che il sistema immunitario degli insetti non riserva un singolo peptide antimicrobico per fronteggiare una potenziale infezione ma invece utilizza un pool di molecole attive integrate in un complesso peptidico antimicrobico co-adattato (Chernysh et al., 2015). La capacità di prevenire lo sviluppo della resistenza, pertanto, è una caratteristica del complesso pool di molecole nel loro insieme, non di singoli composti (Chernysh et al., 2015) e questo la rende, perciò, molto più difficile da instaurarsi.

L'insetto *Hermetia illucens* L. (Diptera: Stratiomyidae), noto come mosca soldato nera (ovvero Black Soldier Fly), costituisce un ottimo sistema modello per l'identificazione di nuovi AMPs e ACPs nonché di potenziali peptidi antivirali (AVPs). Gli stadi larvali di *H. illucens* si nutrono di substrati organici in decomposizione comprese le deiezioni animali e pertanto, proprio per la natura di tali substrati, sono in grado di produrre AMPs batteriostatici, battericidi, fungicidi e potenzialmente antivirali, modificando in questo modo la microflora del substrato, riducendo drasticamente la carica batterica di specie patogene indesiderate quali *Escherichia coli* e *Salmonella enterica* (Park et al., 2014; Elhag et al., 2017).

Evidenze scientifiche dimostrano che l'insetto *H. illucens* rappresenta un'interessante fonte di nuovi peptidi antimicrobici. DLP2 e DLP4 (defensine) derivati da *H. illucens* sono stati espressi nel lievito *Pichia pastoris* e hanno mostrato una potente attività antibiotica contro batteri Gram positivi, in particolare contro *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) (Yi et al., 2014). In precedenza, era stato dimostrato che anche estratti larvali di *H. illucens* presentavano attività antimicrobica contro MRSA (Manavalan et al., 2017). Il peptide antimicrobico di *H. illucens* Trx-stomoxynZH1 ha mostrato attività inibitoria contro diversi patogeni inclusi *S. aureus*, *E. coli* e i funghi *Rhizoctonia solani* e *Sclerotinia sclerotiorum*. Questi risultati dimostrano che *H. illucens* rappresenta una ricca fonte per la scoperta di nuovi peptidi antimicrobici (Azad et al., 2011). Inoltre, è stato dimostrato che *H. illucens* esprime un ampio spettro di AMPs, alcuni dei quali sono indotti dall'alimentazione su diete contenenti un'alta carica batterica (Li, 2011).

Sulla base di questi dati di letteratura, il progetto **AAA: SAFE SOS** propone di proseguire ed implementare i risultati preliminari ottenuti nel Progetto *PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 –Area di specializzazione Salute "NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"*, finanziato dal MIUR su fondi europei e nel progetto di dottorato di cooperazione internazionale, finanziato nell'ambito "PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale". In particolare i due progetti hanno consentito di costruire *de novo* il trascrittoma di *H. illucens* e di eseguire una prima annotazione funzionale dello stesso contro le principali

banche dati identificando attraverso confronto con sequenze già note oltre 82 putativi AMPs, prodotti da *H. illucens*, un numero particolarmente elevato sia rispetto a quelli identificati in altri organismi che a quelli identificati ad oggi in altre specie di insetti (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>) (Falabella et al., dati non pubblicati).

Si propone di annotare nuovamente il trascrittoma già disponibile di *H. illucens* alla luce degli aggiornamenti delle principali banche dati al fine di completare la lista di AMPs putativi.

Una simile analisi sarà condotta anche per il coleottero *Rhynchophorus ferrugineus*, il cosiddetto Punteruolo Rosso della palma.

R. ferrugineus è un noto insetto di importanza economica in grado di infestare oltre 40 specie di palme appartenenti a 23 generi diversi in tutto il mondo, sia ornamentali che di interesse economico quali la palma da cocco, da olio e da zucchero (Cappa et al., 2019). La scelta di focalizzare gli studi relativi agli AMPs derivati dal Punteruolo Rosso è supportata da studi recenti che hanno evidenziato una consistente attività antimicrobica delle larve di *R. ferrugineus* verso *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* (Gram positivi) (Mazza et al., 2011, Sewify et al., 2017), verso *E. coli* e *Klebsiella sp* (Gram negativi) (Sewify et al., 2017) e due specie di nematodi *Steinernema carpocapsae* e *Heterorhabditis bacteriophora* (Cappa et al., 2019). È stata inoltre rilevata attività antifungina verso *Beauveria Bassiana* e nei confronti di differenti specie di *Penicillium* (Mazza et al., 2011; Sewify et al., 2017). Le larve di *R. ferrugineus*, durante il loro sviluppo, che va da 25 a 60 giorni, vivono in un habitat costituito da fibre vegetali in fermentazione attiva e, come tale, ricco di microrganismi. Lo sviluppo di un sistema immunitario attivo ed efficace risulta essere, pertanto, cruciale per assicurare la sopravvivenza larvale in tale habitat. Ad oggi, sono necessarie analisi approfondite volte ad individuare in maniera specifica i peptidi antimicrobici prodotti da *R. ferrugineus* in diverse condizioni sperimentali. Questo insetto rappresenta un buon candidato quale fonte di nuovi AMPs verso specifici ceppi batterici resistenti agli antibiotici classici e con tutta probabilità dotati di proprietà anticancro e antivirali (Mazza et al., 2011; Cappa et al., 2019).

Da un punto di vista sperimentale, sarà preparato il trascrittoma *de novo* partendo dall'RNA estratto da larve di *R. ferrugineus* e saranno eseguite:

- annotazione funzionale per identificare i potenziali AMPs per similarità di sequenza con AMPs noti;

Sulle sequenze peptidiche annotate in entrambi i trascrittomi come putativi AMP saranno eseguite *in silico*:

- analisi della potenziale attività antibatterica con l'impiego del tool bioinformatico CAMPR3, APD3;
- analisi della potenziale attività anticancro con l'impiego del tool bioinformatico iACP;
- analisi della potenziale attività virale con l'impiego del tool bioinformatico AVPPred.

Sarà, inoltre, estratta l'emolinfa da larve di *H. illucens* infettate con batteri Gram positivi e Gram negativi e da larve non infettate e saranno effettuati test preliminari per valutare l'attività antibatterica, anticancro e antivirale dell'estratto emolinfatico *in toto*. Parallelamente, sarà effettuata una valutazione mediante qRT-PCR, o PCR semiquantitativa della variazione del livello

di espressione di 5 AMPs di *H. illucens* e 5 di *R. ferrugineus* in seguito a stimolazione con diversi patogeni. Inoltre, 3 fra i peptidi più promettenti di *H. illucens* saranno sintetizzati chimicamente o espressi in forma ricombinante in quantità consistenti e sottoposti ad analisi funzionale *in vitro* per la valutazione dell'attività antibatterica, antivirale e antitumorale attraverso test specifici.

I risultati conseguiti potranno costituire il punto di partenza per diverse future applicazioni in particolare la produzione di nuovi farmaci adatti a contrastare l'insorgenza di ceppi batterici resistenti ai convenzionali antibiotici, impiegabili in caso di nuove infezioni virali o utilizzabili in maniera specifica e selettiva anche nei confronti di cellule tumorali e per l'ottenimento di prodotti innovativi per la disinfezione di superfici e di strumentazione chirurgica. In prospettiva, i risultati conseguiti in **AAA: SAFE SOS** potranno essere ulteriormente sviluppati attraverso futuri progetti di partenariato su un tema di così ampio e di comune interesse.

Bibliografia e Sitografia

- Ahmed A, Siman-Tov G, Hall G, Bhalla N, Narayanan A. 2019. Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections. *Viruses*. 1;11(8). pii: E704. doi: 10.3390/v11080704.
- Azad MA, Huttunen-Hennelly HE, Ross Friedman C. 2001. Bioactivity and the first transmission electron microscopy immunogold studies of short de novo-designed antimicrobial peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 55:2137-45. doi: 10.1128/AAC.01148-10.
- Bergman P, Walter-Jallow L, Broliden K, Agerberth B, Soderlund J. 2007. The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. *Curr. HIV Res*. 5:410-415. doi: 10.2174/157016207781023947.
- Bever CS, Rand AA, Nording M, Taft D, Kalanetra KM, Mills DA, Breck MA, Smilowitz JT, German JB, Hammock BD. 2018. Effects of triclosan in breast milk on the infant fecal microbiome. *Chemosphere*. 203:467-473. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.03.186.
- Bohelay G, Duong TA. 2019. Human poxvirus infections *Ann Dermatol Venereol*. 2019 May;146(5):387-398. doi: 10.1016/j.annder.2019.03.001.
- Boman HG, Hultmark D. 1987. Cell-free immunity in insects. *D. Annu Rev Microbiol*. 41: 103-26.
- Bush, K. & Page, M. G. P. What we may expect from novel antibacterial agents in the pipeline with respect to resistance and pharmacodynamic principles. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn*. 44, 113-132 (2017).
- Bradshaw J. 2003. Cationic antimicrobial peptides: issues for potential clinical use. *BioDrugs*.;17: 233-40.
- Brown, E. D. & Wright, G. D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* 529, 336-343 (2016).
- Cappa F, Torrini G, Mazza G, Inghilesi AF, Benvenuti C, Viliani L, Roversi PF, Cervo R. 2019. Assessing immunocompetence in red palm weevil adult and immature stages in response to

- bacterial challenge and entomopathogenic nematode infection. *Insect Sci.* doi: 10.1111/1744-7917.12732.
- Chang TL, Vargas J Jr, DelPortillo A, Klotman ME. 2005. Dual role of alpha-defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity. *J. Clin. Investig.* 115, 765–773.
 - Chee-Sanford JC, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin YF, Yannarell AC, Maxwell S, Aminov RI. 2009. Fate and Transport of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance Genes following Land Application of Manure Waste. *J. Environ. Q.* 38:1086–1108. doi: 10.2134/jeq2008.0128.
 - Chernysh, S., Gordya, N. & Suborova, T. Insect antimicrobial peptide complexes prevent resistance development in bacteria. *PLoS One* 10, (2015).
 - Christner BC, Morris CE, Foreman CM, Cai R, Sands DC. 2008. Ubiquity of biological ice nucleators in snowfall. *Science.* 319:1214–1215. doi: 10.1126/science.1149757.
 - Contini C. 2014. Malattie infettive emergenti e riemergenti. Problematiche infettivologiche per i viaggiatori al rientro in Italia. Ruolo del medico pratico e dello specialista. In le malattie d'importazione. EDIZIONE SPECIALE. Settembre 2014 - Anno XXXI.
 - De Soyza, A. & Aksamit, T. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Opin. Orphan Drugs* 4, 875–884 (2016).
 - Diamond J. 2014. *Armi, acciaio e malattie. Breve storia del mondo negli ultimi tredicimila anni.* Ed. Einaudi. ISBN-10: 8806219227.
 - Ding J, Chou YY, Chang TL. 2009. Defensins in viral infections. *J. Innate Immun.* 1, 413–420.
 - Ducours M, Rispal P, Danjean MP, Imbert Y, Dupont E, Traissac EM, Grosleron S. 2017. *Bordetella bronchiseptica* infection. *Med Mal Infect.* 47:453-458. doi: 10.1016/j.medmal.2017.05.012.
 - Graham DW, Knapp CW, Christensen BT, McCluskey S, Dolfing J. 2016. Appearance of β -lactam Resistance Genes in Agricultural Soils and Clinical Isolates over the 20 th Century. *Sci. Rep.* 6:21550. doi: 10.1038/srep21550.
 - Elhag O, Zhou D, Song Q, Soomro AA, Cai M, Zheng L. 2017. Screening, Expression, Purification and Functional Characterization of Novel Antimicrobial Peptide Genes from *Hermetia illucens* (L.). *PLoS ONE.* 12(1).
 - Erickson MC, Islam M, Sheppard C, Liao J, Doyle MP. 2004. Reduction of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica* serovar Enteritidis in chicken manure by larvae of the black soldier fly. *J Food Prot.* 67:685-90.
 - Evseenko VA, Svyatchenko SV, Kolosova NP, Kovrizhkina VL, Marchenko VY, Durymanov AG, Goncharova NI, Ryzhikov AB. 2020. Comparative thermostability analysis of zoonotic and human influenza virus A and B neuraminidase. *Arch Virol.* 165:201-206. doi: 10.1007/s00705-019-04465-w.
 - Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. 2019. Bat Coronaviruses in China. *Viruses.* 11(3). pii: E210. doi: 10.3390/v11030210.
 - Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. 2010. Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries. *Virol J.* 7:52. doi: 10.1186/1743-422X-7-52.

- Galdiero, E., Lombardi, L., Falanga, A., Libralato, G., Guida, M., Carotenuto, R., 2019. Biofilms: Novel strategies based on antimicrobial peptides. *Pharmaceutics*. doi:10.3390/pharmaceutics11070322
- Geoghegan JL, Holmes EC. 2017. Predicting virus emergence amid evolutionary noise. *Open Biol.* 7(10). pii: 170189. doi: 10.1098/rsob.170189.
- Guilhelmelli F, Vilela N, Albuquerque P, Derengowski Lda S, Silva-Pereira I, Kyaw CM. 2013. Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Front Microbiol.* 4:353. doi: 10.3389/fmicb.2013.00353.
- Bryony A. Jones,a,b,1 Delia Grace,b Richard Kock,c Silvia Alonso,a Jonathan Rushton,a Mohammed Y. Said,b Declan McKeever,c Florence Mutua,b Jarrah Young,b John McDermott,b and Dirk Udo Pfeiffera Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 May 21; 110(21): 8399–8404.
- Halden RU, Paull DH. 2005. Co-occurrence of triclocarban and triclosan in U.S. water resources. *Environ. Sci. Technol.* 39:1420–1426. doi: 10.1021/es049071e.
- Hazrati E, Galen B, Lu W, Wang W, Ouyang Y, Keller MJ, Lehrer RI, Herold BC. 2006. Human alpha and beta-defensins block multiple steps in herpes simplex virus infection. *J. Immunol.* 177, 8658–8666.
- Hoskin DW, Ramamoorthy A. 2008. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta.* 1778: 357-75.
- Hsieh IN, Hartshorn KL. 2016. The Role of Antimicrobial Peptides in Influenza Virus Infection and Their Potential as Antiviral and Immunomodulatory Therapy. *Pharmaceutics.* 9:53. doi: 10.3390/ph9030053.
- https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en
- <https://scipol.org/track/no-time-wait-securing-future-drug-resistant-infections>
- <https://www.airc.it/>
- <https://www.fda.gov/media/134493/download>
- <https://www.nuigalway.ie/media/collegeofmedicinenuresinghealthsciences/schools/schoolofmedicine/Will-Gaze.pdf>
- <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
- <https://www.who.int/publications/10-year-review/health-guardian/en/index3.html>
- Jenssen H, Hamill P, Hancock RE. 2006. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 19:491-511.
- Kim SM, Kim YI, Pascua PN, Choi YK. 2016. Avian Influenza A Viruses: Evolution and Zoonotic Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 37:501-11. doi: 10.1055/s-0036-1584953.
- Kim HY, Asselman J, Jeong TY, Yu S, De Schamphelaere KAC, Kim SD. 2017. Multigenerational Effects of the Antibiotic Tetracycline on Transcriptional Responses of *Daphnia magna* and Its Relationship to Higher Levels of Biological Organizations. *Environ. Sci. Technol.* 51:12898–12907. doi: 10.1021/acs.est.7b05050.

- Kota S, Sabbah A, Chang TH, Harnack R, Xiang Y, Meng X, Bose S. 2008. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor-alpha/NF-kappaB-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J. Biol. Chem.* 283: 22417–22429.
- Kraemer SA, Ramachandran A, Perron GG. 2019. Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms.* 7(6). pii: E180. doi: 10.3390/microorganisms7060180.
- Kümmerer K. 2009a. Antibiotics in the aquatic environment--a review--part I. *Chemosphere.* 75:417-34. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.11.086.
- Kümmerer K. 2009b. Antibiotics in the aquatic environment--a review--part II. *Chemosphere.* 75:435-41. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.12.006.
- Lakshmaiah Narayana J, Chen JY. 2015. Antimicrobial peptides: Possible anti-infective agents. *Peptides.* 72: 88-94.
- Lee, H., Lim, S.I., Shin, S.H., Lim, Y., Koh, J.W., Yang, S., 2019. Conjugation of Cell-Penetrating Peptides to Antimicrobial Peptides Enhances Antibacterial Activity. *ACS Omega* 4, 15694–15701. doi:10.1021/acsomega.9b02278
- Li Y. 2011. Recombinant production of antimicrobial peptides in *Escherichia coli*: a review. *Protein Expr Purif.* 80:260-7. doi: 10.1016/j.pep.2011.08.001.
- LiPuma, J. J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 299–323 (2010).
- Lin T, Yu S, Chen Y, Chen W. 2014. Integrated biomarker responses in zebrafish exposed to sulfonamides. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 38:444–452. doi: 10.1016/j.etap.2014.07.020.
- Liu L, Wu W, Zhang J, Lv P, Xu L, Yan Y. 2018. Progress of research on the toxicology of antibiotic pollution in aquatic organisms. *Acta Ecol. Sin.* 38:36–41. doi: 10.1016/j.chnaes.2018.01.006.
- Leonard AFC, Yin XL, Zhang T, Hui M, Gaze WH. 2018. A coliform-targeted metagenomic method facilitating human exposure estimates to *Escherichia coli*-borne antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Ecol.* 1;94(3). doi: 10.1093/femsec/fiy024.
- Lew RJ, Tsai WY, Wang WK. Dengue outbreaks in Hawai'i After WWII - A Review of Public Health Response and Scientific Literature. *Hawaii J Med Public Health.* 77:315-318.
- Li Z, Mao R, Teng D, Hao Y, Chen H, Wang X, Wang X, Yang N, Wang J. 2017. Antibacterial and immunomodulatory activities of insect defensins-DLP2 and DLP4 against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep.* 7:12124. doi: 10.1038/s41598-017-10839-4.
- Li J, Cao J, Zhu YG, Chen QL, Shen F, Wu Y, Xu S, Fan H, Da G, Huang RJ, Wang J, de Jesus AL, Morawska L, Chan CK, Peccia J, Yao M. 2018. Global Survey of Antibiotic Resistance Genes in Air. *Environ. Sci. Technol.* 52:10975–10984. doi: 10.1021/acs.est.8b02204.
- Liu Q, Tomberlin JK, Brady JA, Sanford MR, Yu Z. 2008. Black soldier fly (Diptera: Stratiomyidae) larvae reduce *Escherichia coli* in dairy manure. *Environ Entomol.* 37:1525-30.
- Manavalan B, Basith S, Shin TH, Choi S, Kim MO, Lee G. MLACP: machine-learning-based prediction of anticancer peptides. *Oncotarget.* 8:77121-77136. doi: 10.18632/oncotarget.20365.

- Mazza G, Arizza V, Baracchi D, Barzanti GP, Benvenuti C, Francardi F, Frandi A, Gherardi F, Longo S, Manachini B, Perito B, Rumine P, Schillaci D, Turillazzi S, Cervo R. 2011. Antimicrobial activity of the red palm weevil *Rhynchophorus ferrugineus* Bulletin of Insectology. 64: 33-41.
- McShane, P. J. et al. Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (ciprofloxacin DPI): Technical design and features of an efficient drug–device combination. *Pulm. Pharmacol. Ther.* (2018).
- Nicastrì E, Kobinger G, Vairo F, Montaldo C, Mboera LEG, Ansunama R, Zumla A, Ippolito G. 2019. Ebola Virus Disease: Epidemiology, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 33:953-976. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.005.
- Otvos L Jr. 2000. Antibacterial peptides isolated from insects. *J. Peptide Sci* 6 (497-511).
- Pachón-Ibáñez ME, Smani Y, Pachón J, Sánchez-Céspedes J. 2017. Perspectives for clinical use of engineered human host defense antimicrobial peptides. *FEMS Microbiol Rev.* 41:323-342. doi: 10.1093/femsre/fux012.
- Park SI, Chang BS, Yoe SM. 2014. Detection of antimicrobial substances from larvae of the black soldier fly, *Hermetia illucens* (Diptera: Stratiomyidae). *Entomol Res.* 44: 58-64.
- Penberthy WT, Chari S, Cole AL, Cole AM. 2011. Retrocyclins and their activity against HIV-1. *Cell Mol Life Sci.* 68:2231-42. doi: 10.1007/s00018-011-0715-5.
- Pfalzgraff, A., Brandenburg, K. & Weindl, G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Frontiers in Pharmacology* 9, 281 (2018).
- Quammenn D. 2017. Spillover. L'evoluzione delle pandemie. Ed. Adelphi. ISBN-10: 8845932044.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). 2020. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 13:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Schweizer F. 2009. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. *Eur. J. Pharmacol.* 625: 190–194.
- Sewify GH, Hamada HM, Alhadrami HA. In Vitro Evaluation of Antimicrobial Activity of Alimentary Canal Extracts from the Red Palm Weevil, *Rhynchophorus ferrugineus* Olivier Larvae. 2017. *Biomed Res Int.* 2017:8564601. doi: 10.1155/2017/8564601.
- Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J. 2003. Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response. Editors; Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century.
- Teixeira V, Feio MJ, Bastos M. 2012. Role of lipid in the interaction of antimicrobial peptides with membranes. *Prog Lipid Res.* 51: 149-77.
- Tommasi, R., Brown, D. G., Walkup, G. K., Manchester, J. I. & Miller, A. A. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 14, 529–542 (2015).

- Varga, J. J. et al. Genotypic and phenotypic analyses of a *Pseudomonas aeruginosa* chronic bronchiectasis isolate reveal differences from cystic fibrosis and laboratory strains. *BMC Genomics* 16, 883 (2015).
- Vasan N, Baselga J, Hyman DM. 2019. A view on drug resistance in cancer. *Nature*. 299-309. doi: 10.1038/s41586-019-1730-1.
- Wang N, Noemie N, Hien NN, Huynh TT, Silvestre F, Phuong NT, Danyi S, Widart J, Douny C, Scippo ML, Kestemont P, Huong DT. 2009. Adverse effects of enrofloxacin when associated with environmental stress in Tra catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) *Chemosphere*. 77:1577–1584. doi: 10.1016/j.chemosphere.2009.09.038.
- Wang H, Che B, Duan A, Mao J, Dahlgren RA, Zhang M, Zhang H, Zeng A, Wang X. 2014. Toxicity evaluation of β -diketone antibiotics on the development of embryo-larval zebrafish (*Danio rerio*) *Environ. Toxicol.* 29:1134–1146. doi: 10.1002/tox.21843.
- Weatherly LM, Gosse JA. 2017. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *J. Toxicol. Environ. Health Part B Crit. Rev.* 20:447–469. doi: 10.1080/10937404.2017.1399306.
- Wilkinson J, Boxall A. 2019. The first global study of pharmaceutical contamination in riverine environments. SETAC Europe 29th Annual Meeting, Helsinki.
- Yi HY, Chowdhury M, Huang YD, Yu XQ. Insect antimicrobial peptides and their applications. 2014. *Appl Microbiol Biotechnol.* 98: 5807-5822.
- Zhang Q, Cheng J, Xin Q. 2015. Effects of tetracycline on developmental toxicity and molecular responses in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Ecotoxicology.* 24:707–719. doi: 10.1007/s10646-015-1417-9.
- Zhang Y, Wang X, Yin X, Shi M, Dahlgren RA, Wang H. 2016. Toxicity assessment of combined fluoroquinolone and tetracycline exposure in zebrafish (*Danio rerio*) *Environ. Toxicol.* 31:736–750. doi: 10.1002/tox.22087.

D.2 Descrizione delle attività proposte

Il progetto **AAA: SAFE SOS** è strutturato in n. 8 Work Packages (WP 0-7) le cui attività, pur indicando un partner responsabile, sottolineano la sinergia e consequenzialità di attività e risultati. Il WP 0 descrive la nascita della partnership e la condivisione, in fase pre-progetto, dell'idea fra tutti i partners coinvolti; il WP 7 descrive il coordinamento e divulgazione dei risultati, attività quest'ultima trasversale a tutti i partners; i 6 WP (WP 1-6) descrivono le attività di ricerca e sviluppo evidenziando la correlazione e cooperazione fra i partners.

Il coordinamento delle attività (WP 7) è stato affidato in accordo fra tutti i partners al soggetto capofila UniBas.

Il cronoprogramma della sezione "D.4 Cronoprogramma di realizzazione" riporta in dettaglio le tempistiche delle specifiche attività (tasks) in ciascuno dei WP.

I risultati che il progetto intende perseguire sono da considerarsi altamente strategici per lo sviluppo del tessuto produttivo sul territorio Regionale anche in termini di aumento dell'attrattività da parte di grandi industrie del settore farmaceutico e relativo indotto, tali da poter incidere, in prospettiva, sul prodotto interno lordo territoriale e nazionale e per questo il partenariato auspica

richiedere il coinvolgimento delle strutture dipartimentali interessate della Regione Basilicata, la cui adesione potrà essere realizzata qualora la presente proposta progettuale sia ammessa a finanziamento, ai sensi dell'Art. 4, comma 4 dell'Avviso.

Denominazione	WP n. 0: Sviluppo della partnership e condivisione delle expertise
Data di inizio	20 novembre 2019
Data di conclusione	27 maggio 2020
Descrizione (max 750 battute)	<p>Task 1 Condivisione dell'idea progettuale con il Partenariato. A mezzo video conferenze e scambi di e-mail sono state definite la struttura e le fasi del progetto, le attività previste in base alle competenze dei partner e gli obiettivi nonché le expertise da integrare e scambiare nel corso del progetto per ottenere i risultati attesi.</p> <p>Task 2 Definizione delle modalità di monitoraggio del lavoro da svolgere e delle spese da sostenere da parte dei partners beneficiari e non.</p> <p>Task 3 Definizione dei protocolli delle attività sperimentali da realizzare in costante sinergia con scambio (attraverso meeting telematici) di informazioni, know-how, e prodotti della ricerca. Ciò consentirà da subito di sviluppare buone pratiche per implementare le performance correlate alle tecniche che saranno utilizzate. Infine in modalità condivisa si è proceduto alla stesura del progetto.</p>
Partner responsabile	Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella)
Partner partecipanti	<p>IRCCS CROB – (Prof. Alessandro Sgambato)</p> <p>Università degli Studi di Catania (Dott.ssa Daria Nicolosi)</p> <p>Università di Giessen- Germania (Prof. Andreas Vilcinskis)</p> <p>Università di Ioannina – Grecia (Prof.ssa Maria Eleni Lekka)</p> <p>Università di Novi Sad – Serbia (Prof. Zeljko Popovic)</p>
Prodotti	Condivisione delle reciproche competenze specifiche, stesura del progetto e produzione della documentazione necessaria per la sottomissione del progetto.

Denominazione	WP n. 1: Nuovo allevamento di <i>Rhynchophorus ferrugineus</i>, costruzione e annotazione del trascrittoma; allevamento di <i>Hermetia illucens</i> e riannotazione del trascrittoma
Data di inizio	Mese 1
Data di conclusione	Mese 24
Descrizione (max 750 battute)	Task 1 allestimento <i>ex novo</i> dell'allevamento dell'insetto <i>R. ferrugineus</i> , in diverse condizioni sperimentali. Allevamento di <i>H. illucens</i>

	<p>Task 2 estrazione dell'RNA, per produrre <i>de novo</i> il trascrittoma <i>R. ferrugineus</i>. Produzione e asssemblaggio del trascrittoma mediante tecnologia RNAseq utilizzando l'Illumina HiSeq2500 sequencer. Il trascrittoma sarà analizzato con il software Blast2GO PRO v2.6.1 per identificare le sequenze annotate come antimicrobiche in base alla similarità di sequenze con quelle di AMPs depositate in banche dati.</p> <p>Task 3 i trascrittomi dell'insetto <i>H. illucens</i>, già disponibili saranno nuovamente sottoposti ad annotazione funzionale, in modo da aggiornare i risultati, mediante banche dati disponibili in open-source.</p>
Partner responsabile	Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella)
Partner partecipanti	Università di Giessen- Germania (Prof. Andreas Vilcinkas)
Eventuali stakeolder	Enti di ricerca pubblici e privati
Prodotti	Allevamento di <i>R. ferrugineus</i> (task 1); Trascrittoma <i>de novo</i> di <i>R. ferrugineus</i> e identificazione di nuovi putativi AMPs (task 2); Nuovi AMPs in seguito alla nuova annotazione dei trascrittomi di <i>H. illucens</i> (task 3)

Denominazione	WP n. 2: Analisi <i>in silico</i> dei nuovi putativi AMPs identificati in seguito all' annotazione e/o riannotazione dei trascrittomi
Data di inizio	Mese 7
Data di conclusione	Mese 12
Descrizione (max 750 battute)	<p>Task 1 l'analisi avanzata del trascrittoma <i>de novo</i> di <i>Rhynchophorus ferrugineus</i> e la nuova annotazione del trascrittoma di <i>Hermetia illucens</i>, già disponibile, forniranno una lista di nuovi putativi AMPs per similarità di sequenza con AMPs di altri organismi già annotati nelle banche dati (WP n.1). Le sequenze dei putativi AMPs saranno analizzate <i>in silico</i> per l'identificazione del peptide segnale e della eventuale parte pro peptidica utilizzando i tools signal P e ProP 1. Saranno inoltre predette la struttura tridimensionale, le proprietà chimico-fisiche, e mediante tool quali CAMPR3, APD3, iACP, AVPPred e I-TASSER, le putative attività antibiotica, antivirale e anticancro</p>
Partner responsabile	IRCCS CROB (Prof. Alessandro Sgambato)
Partner partecipanti	Università di Giessen- Germania (Prof. Andreas Vilcinkas) Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella)
Eventuali stakeolder	Enti di ricerca, Aziende sanitarie, Aziende ospedaliere, Aziende farmaceutiche, Regione Basilicata
Prodotti	Proprietà chimico-fisiche e potenziale attività antibiotica, antivirale e anticancro dei putativi AMPs identificati

Denominazione	WP n. 3: Analisi del livello di espressione dei putativi AMPs in seguito a stimolazione con diversi patogeni
Data di inizio	Mese 10
Data di conclusione	Mese 12
Descrizione (max 750 battute)	Task 1 fra i peptidi di <i>Rhynchophorus ferrugineus</i> e <i>Hermetia illucens</i> risultati maggiormente promettenti dal punto di vista delle caratteristiche chimico-fisiche e della putativa attività antibiotica, antivirale e anticancro, valutate <i>in silico</i> , 5 AMP per ciascuna specie saranno analizzati, attraverso una qRT-PCR, o PCR semiquantitativa al fine di valutare la variazione del livello di espressione differenziale in seguito a stimolazione delle due specie con batteri patogeni e batteri indicatori non patogeni. Le informazioni ottenute consentiranno di identificare i peptidi che potenzialmente e, comunque <i>in vitro</i> , rispondono più efficacemente, almeno in termini di biosintesi, in seguito all'esposizione a diversi patogeni. Inoltre consentiranno di selezionare almeno 3 peptidi di <i>H. illucens</i> da esprimere in sistemi eterologhi (WP4).
Partner responsabile	Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella)
Partner partecipanti	UniCatania (Dott.ssa Daria Nicolosi)
Eventuali stakeolder	Enti di ricerca, Aziende sanitarie, Aziende ospedaliere, Aziende farmaceutiche, Regione Basilicata
Prodotti	Identificazione e valutazione del pattern di espressione di peptidi potenzialmente bioattivi

Denominazione	WP n. 4: Produzione ricombinante e/o sintesi chimica e caratterizzazione strutturale
Data di inizio	Mese 13
Data di conclusione	Mese 18
Descrizione (max 750 battute)	Task 1 tre degli AMPs di <i>Hermetia illucens</i> risultati maggiormente promettenti dal punto di vista delle caratteristiche chimico-fisiche e della putativa attività antibatterica, antivirale e anticancro e in particolare quelli maggiormente espressi in seguito a stimolazione degli insetti con differenti con batteri patogeni e batteri indicatori non patogeni, saranno prodotti attraverso diverse strategie: per via ricombinante (clonaggio ed espressione in cellule batteriche e/o in lievito) se di grandi dimensioni, o sintesi chimica in fase solida se di piccole dimensioni. Definiti i parametri ottimali per la produzione degli AMPs, essi saranno prodotti e purificati in quantità sufficienti per le successive caratterizzazioni funzionali. La tecnica di purificazione sarà scelta e potrà variare in base al sistema di espressione utilizzato.
Partner responsabile	Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella)
Partner partecipanti	Università di Novi Sad – Serbia (Prof. Zeljko Popovic)

	Università di Ioannina – Grecia (Prof.ssa Maria Eleni Lekka)
Eventuali stakeolder	Enti di ricerca, Aziende sanitarie, Aziende ospedaliere, Aziende farmaceutiche e start up innovative
Prodotti	Produzione di 3 peptidi ricombinanti di cui valutare (WP 5) l'attività <i>in vitro</i>

Denominazione	WP n. 5: Caratterizzazione funzionale <i>in vitro</i> dell'attività antibatterica e antivirale dell'emolinfa e degli AMPs ricombinanti e/o di sintesi chimica
Data di inizio	Mese 7
Data di conclusione	Mese 21
Descrizione (max 750 battute)	<p>Task 1 valutazione attività antibiotica e antivirale dell'emolinfa estratta da larve di <i>H. illucens</i> infettate con batteri Gram+ e Gram-.</p> <p>Task 2 valutazione attività antimicrobica dei 3 peptidi (WP4) su ceppi batterici, Gram+ e Gram-, al fine di valutare la Concentrazione Minima Inibente e la Concentrazione Minima Battericida. Per stabilire la concentrazione massima di AMP utilizzabile, saranno eseguiti test di tossicità su linee cellulari umane e animali.</p> <p>Test di attività degli AMPs in associazione con antibiotici in uso per valutarne la possibile sinergia</p> <p>Task 3 valutazione attività antivirale dei 3 peptidi (WP 4) su ceppi virali quali <i>Enterovirus</i>, <i>Herpes simplex</i>, virus della parotite e del morbillo e human coronavirus OC43.</p> <p>Task 4 Saranno testati sistemi di rilascio di farmaci, come liposomi fusogenici o multilamellari per aumentare l'attività degli AMPs putativi.</p>
Partner responsabile	Università degli Studi di Catania (Dott.ssa Daria Nicolosi)
Partner partecipanti	Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella) Università di Ioannina – Grecia (Prof.ssa Maria Eleni Lekka) Università di Novi Sad – Serbia (Prof. Zeljko Popovic)
Eventuali stakeolder	Enti di ricerca, Aziende sanitarie, Aziende ospedaliere, Aziende farmaceutiche e start up innovative, Regione Basilicata
Prodotti	Caratterizzazione funzionale dei 3 peptidi prodotti (WP4) con particolare riguardo per l'attività antibatterica e antivirale

Denominazione	WP n. 6: Caratterizzazione funzionale <i>in vitro</i> dell'attività antitumorale dell'emolinfa e degli AMPs ricombinanti e/o di sintesi chimica
Data di inizio	Mese 7
Data di conclusione	Mese 21
Descrizione (max 750 battute)	Task 1 valutazione attività antitumorale dell'emolinfa estratta da larve di <i>H. illucens</i> infettate con batteri Gram+ e Gram- e non infettate.

	<p>Task 2 valutazione attività antitumorale dei 3 peptidi prodotti nel WP 4 su diverse linee cellulari tumorali, attraverso saggi di vitalità cellulare classica, proliferazione e citotossicità cellulare.</p> <p>La capacità di modificare le caratteristiche della membrana cellulare e del citoscheletro, che è correlata all'invasività e metastasi delle cellule tumorali, sarà valutata mediante microscopia confocale. Saranno analizzati anche gli effetti sui principali percorsi di segnalazione intracellulare (AKT, MAP, NFkB, mTOR).</p>
Partner responsabile	IRCCS CROB – (Prof. Alessandro Sgambato)
Partner partecipanti	Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella) Università di Ioannina – Grecia (Prof.ssa Maria Eleni Lekka) Università di Novi Sad – Serbia (Prof. Zeljko Popovic)
Eventuali stakeolder	Enti di ricerca, Aziende sanitarie, Aziende ospedaliere, Aziende farmaceutiche e start up innovative, Regione Basilicata
Prodotti	Caratterizzazione funzionale dei 3 peptidi prodotti (WP4) con particolare riguardo per l'attività antitumorale

Denominazione	WP n. 7: Coordinamento e Divulgazione dei risultati
Data di inizio	Mese 1
Data di conclusione	Mese 24
Descrizione (max 750 battute)	<p>La gestione e il coordinamento del progetto saranno condotti parallelamente alle attività di comunicazione e divulgazione.</p> <p>Task 1 il progetto partirà con un kick off in videoconferenza e successivamente mediante incontri mensili in videoconferenza. Ogni 6 mesi saranno organizzati incontri in presenza/videoconferenza a turno in uno dei paesi partners per verificare le attività, i risultati ottenuti, i problemi riscontrati e scambiare protocolli, materiali e buone pratiche</p> <p>Task 2 Sviluppo di un case study</p> <p>Task 3 Studio di fattibilità per il trasferimento dei risultati della ricerca nelle politiche regionali</p> <p>Task 4 Seminari/workshop rivolti agli stakeholder per facilitare l'adozione e l'ulteriore sviluppo della metodologia pilota</p> <p>Task 5 creazione di un sito web</p> <p>Gli incontri in presenza saranno effettuati in videoconferenza in caso di limitazioni conseguenti alla pandemia da COVID-19</p>
Partner responsabile	Università degli studi della Basilicata (Prof.ssa Patrizia Falabella)
Partner partecipanti	IRCCS CROB (Prof. Alessandro Sgambato) Università degli Studi di Catania (Dott.ssa Daria Nicolosi) Università di Giessen- Germania (Prof. Andreas Vilcinkas) Università di Ioannina – Grecia (Prof.ssa Maria Eleni Lekka) Università di Novi Sad – Serbia (Prof. Zeljko Popovic)
Eventuali stakeolder	Enti di ricerca, Aziende sanitarie, Aziende ospedaliere, Aziende farmaceutiche, Regione Basilicata e altre regioni e territori interessati

Prodotti	Conferenze per presentazione dei risultati, pubblicazioni scientifiche, study case, sito web, linee guida su best practice. Il trasferimento tecnologico dei risultati potrà incidere in prospettiva sull'incremento del PIL delle Regioni/Nazioni coinvolte nel partenariato
----------	--

D.3. Finalità

Tutte le attività previste nel presente progetto saranno svolte attraverso una ampia rete di collaborazioni fra gruppi di ricerca presenti sul territorio Regionale (UniBas e IRCCS CROB) e Nazionale (UniCt), sul territorio dell'Unione Europea (Università di Giessen, Germania e Università di Ioannina, Grecia) e con paesi extra UE (Università di Novi Sad, Serbia). L'integrazione delle competenze di tutti i partners, differenti ma assolutamente complementari, e lo scambio di tali competenze, a partire dalla condivisione di protocolli associata a periodi di interscambio fra i diversi laboratori coinvolti, costituiscono il presupposto fondamentale per il raggiungimento di tutti gli obiettivi previsti.

Il progetto nasce su una rete di collaborazioni in parte preesistenti (UniBas, IRCCS CROB, Università di Giessen) e in parte del tutto nuove (Università di Ioannina, Università di Novi Sad) e si propone di sviluppare un approccio che integri diverse competenze con un obiettivo comune, realizzando nel contempo e reciprocamente la crescita quali/quantitativa delle competenze fra gruppi di ricerca italiani ed esteri di elevato spessore. L'ampliamento e il consolidamento della rete di collaborazione consentirà non solo di mettere in atto un intenso scambio culturale e di buone pratiche fra i partners coinvolti ma, in considerazione dello specifico obiettivo del progetto, consentirà di valorizzare e capitalizzare le esperienze precedentemente acquisite in due progetti finanziati su Fondi europei (*PON Ricerca e Innovazione 2014-2020*) e rappresenterà un'esperienza che potrà costituire **il pilota per la realizzazione di ulteriori ricerche** in grado di ampliare da un lato la selezione di AMPs come potenziali nuovi farmaci da un incredibile numero di possibili fonti, quali sono gli insetti ma, contestualmente, offrirà anche la possibilità di sviluppare aspetti applicativi i cui vantaggi risultano chiaramente di utilità comune per tutto il territorio Regionale, Nazionale ma anche per un livello che si può ormai considerare di interesse globale. La possibilità di fornire **risposte ad emergenze socio-sanitarie** sempre più attuali, attraverso la **produzione di nuove molecole a potenziale azione antibatterica, anticancro e antivirale** ha una valenza anche prospettica nel senso di avviare la collezione di nuove molecole a potenziale azione terapeutica nei termini di una sorta di banca dati della farmacopea internazionale che le renda pronte e disponibili all'occorrenza. Le esperienze di ciascun partners coinvolto nelle attività di ricerca di precedenti progetti di cooperazione e la partecipazione congiunta di tutti i partner alla presente proposta progettuale porterà all'arricchimento e alla valorizzazione della propria esperienza in ambito scientifico e favorirà la partecipazione del sistema di ricerca regionale a reti europee facilmente allargabili, anche, in prospettiva, in ambito di ricerca e di innovazione tecnologica. Da non trascurare le **ricadute che i risultati ottenuti e gli auspicabili successivi sviluppi potranno avere sul tessuto produttivo nazionale e internazionale poiché favoriranno lo sviluppo di nuovi prodotti e metodologie in ambito farmaceutico, e quindi di nuovi mercati, incentivando le industrie a investire su**

nuovi processi di ricerca e di produzione. Questo si tradurrà in un sicuro incremento del PIL delle Regioni/Nazioni coinvolte nel partenariato.

Come precedentemente accennato l'Università della Basilicata, capofila del presente progetto, è anche partner in due progetti di ricerca, finanziati nell'ambito "PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 e in particolare:

- un progetto *PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 -Area di specializzazione Salute dal titolo: "NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"*, in collaborazione con il CEINGE – Biotecnologie Avanzate S. C. a. r. l. di Napoli, la Bionap Srl di Catania, il Consorzio PITECNOBIO con Università degli Studi di ROMA "La Sapienza" e l'Università degli Studi di Catania,

- un progetto di dottorato di cooperazione internazionale finanziato nell'ambito del *programma PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale*, in collaborazione con l'azienda farmaceutica Eli Lilly S.p.a., una delle più importanti multinazionali del farmaco, e in collaborazione con il Prof. Andreas Vilcinskas, direttore dell'Istituto di Biotecnologie degli Insetti, Università di Giessen, Germania e con il Prof. Michael W. Wolff, della Technische Hochschule Mittelhessen di Giessen.

L'integrazione fra i risultati già disponibili in seguito alle attività svolte nei due progetti precedentemente finanziati su fondi UE e i risultati che saranno ottenuti dalle attività svolte in perfetta sinergia da tutti i partners coinvolti nel presente progetto, forniranno le basi anche per un ulteriore futuro ampliamento della rete internazionale di collaborazioni multidisciplinari su un argomento di tale rilevante interesse, determinando una sorta di effetto di amplificazione a cascata in tal senso.

Il presente progetto, quindi, coerentemente con la strategia di specializzazione intelligente S3 della Regione Basilicata e con le azioni che contribuiscono al perseguimento della strategia macroregionale definita dal programma EUSAIR, consentirà l'acquisizione di nuove conoscenze per fornire **soluzioni innovative a nuovi bisogni collettivi** sia a livello locale che internazionale, poiché le emergenze socio-sanitarie a cui **AAA: SAFE SOS** cercherà di dare una possibile soluzione rappresentano criticità a livello globale. La proposta progettuale si pone come **progetto pilota** e dunque come punto di partenza **per promuovere la creazione di nuove opportunità di innovazione e acquisire metodologie idonee a risolvere alcune problematiche di tipo socio-sanitario di crescente interesse nella società odierna.**

D.4 Cronoprogramma di realizzazione

WP	WP TITOLO	TASK	DESCRIZIONE TASK	TEMPISTICA ATTIVITÀ (TRIMESTRI)								
				1	2	3	4	5	6	7	8	
0	Sviluppo della partnership e condivisione delle expertise WP leader: UniBas Partner coinvolti: IRCCS CROB, UniCt, Università di Giessen, Università di Ioannina, Università di Novi Sad	1	Condivisione dell'idea progettuale con il Partenariato.	Attività svolte nella fase di preparazione e candidatura del progetto								
		2	Definizione delle modalità di monitoraggio del lavoro da svolgere e delle spese da sostenere da parte dei partner beneficiari e non.									
		3	Definizione dei protocolli delle attività sperimentali da realizzare.									
1	Nuovo allevamento di <i>Rhynchophorus ferrugineus</i>, costruzione e annotazione del trascrittoma; allevamento di <i>Hermetia illucens</i> e riannotazione del trascrittoma WP leader: UniBas Partner coinvolti: Università di Giessen	1	Nuovo allevamento di <i>Rhynchophorus ferrugineus</i> . Allevamento di <i>Hermetia illucens</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	
		2	Trascrittoma <i>de novo</i> di <i>R. ferrugineus</i> e identificazione di nuovi putativi AMPs.		X	X						
		3	Identificazione di nuovi AMP in seguito alla nuova annotazione dei trascrittomi di <i>H. illucens</i> .		X							
2	Analisi <i>in silico</i> dei nuovi putativi AMPs identificati in seguito all'annotazione e/o riannotazione dei trascrittomi. WP leader: IRCCS CROB Partner coinvolti: UniBas, Università di Giessen	1	Analisi <i>in silico</i> dei nuovi putativi AMPs identificati in seguito all'annotazione e/o riannotazione dei trascrittomi.			X	X					

3	Analisi del livello di espressione dei putativi AMPs in seguito a stimolazione con diversi patogeni. WP leader: UniBas Partner coinvolti: UniCt	1	Analisi del livello di espressione dei putativi AMPs in seguito a stimolazione con diversi patogeni.				X						
4	Produzione ricombinante e/o sintesi chimica e caratterizzazione strutturale di 3 AMPs di <i>H. illucens</i>. WP leader: UniBas Partner coinvolti: Università di Ioannina, Università di Novi Sad	1	Produzione ricombinante e/o sintesi chimica e caratterizzazione strutturale di 3 AMPs di <i>H. illucens</i> .					X	X				
5	Caratterizzazione funzionale <i>in vitro</i> dell'attività antibatterica e antivirale dell'emolinfa e degli AMPs ricombinanti e/o di sintesi chimica. WP leader: UniCt Partner coinvolti: Unibas, Università di Ioannina, Università di Novi Sad	1	Valutazione dell'attività antibatterica e antivirale dell'emolinfa estratta da larve di <i>H. illucens</i> infettate con batteri Gram+ e Gram-.			X	X						
		2	Valutazione dell'attività antibatterica dei 3 peptidi di <i>H. illucens</i> prodotti per via ricombinante e/o sintesi chimica.						X	X			
		3	Valutazione dell'attività antivirale dei 3 peptidi di <i>H. illucens</i> prodotti per via ricombinante e/o sintesi chimica.							X	X		
		4	Test su sistemi di rilascio di farmaci per aumentare l'attività dei putativi AMPs.								X		
6	Caratterizzazione funzionale <i>in vitro</i> dell'attività antitumorale dell'emolinfa e degli AMPs ricombinanti e/o di sintesi chimica. WP leader: IRCCS CROB Partner coinvolti: Unibas, Università di Ioannina, Università di Novi Sad	1	Valutazione dell'attività antitumorale dell'emolinfa estratta da larve di <i>H. illucens</i> infettate con batteri Gram+ e Gram-.			X	X						
		2	Valutazione dell'attività antitumorale dei 3 peptidi di <i>H. illucens</i> prodotti per via ricombinante e/o sintesi chimica.							X	X		

7	Coordinamento e Divulgazione dei risultati WP leader: UniBas Partner coinvolti: IRCCS CROB, UniCt, Università di Giessen, Università di Ioannina, Università di Novi Sad	1	Coordinamento del progetto mediante calendarizzazione di incontri almeno mensili in videoconferenza o in presenza.	X	X	X	X	X	X	X	X	
		2	Sviluppo di un case study.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		3	Studio di fattibilità per il trasferimento dei risultati della ricerca nelle politiche regionali.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		4	Seminari e workshop rivolti agli stakeholder per facilitare l'adozione e l'ulteriore sviluppo della metodologia pilota.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		5	Creazione di un sito web.	X	X	X	X	X	X	X	X	X

E. Elementi rilevanti ai fini della valutazione del Progetto

E.1 Contributo del Progetto al raggiungimento dei risultati della strategia S3 della Regione Basilicata

Lo studio delle basi molecolari della fisiologia degli insetti, al fine di identificare molecole e processi da impiegare nello sviluppo di tecnologie e attività utili all'uomo (biomimetica), rientrano a pieno titolo nel concetto di bioeconomia.

La bioeconomia, rappresenta un nuovo modello di sviluppo basato sul concetto di sostenibilità, che, trovando attuazione attraverso processi altamente innovativi, può rappresentare una risposta a molte delle sfide globali di cui già si vivono alcuni preoccupanti effetti e le cui ulteriori possibili conseguenze ancor più dovranno essere affrontate negli anni a venire. Accanto a problematiche quali il risanamento ambientale, i cambiamenti climatici e alla necessità di sfamare intere popolazioni nel mondo, particolare rilievo ha l'invenzione e/o l'identificazione di nuovi medicinali, quest'ultima una importantissima emergenza socio-sanitaria, essa stessa con risvolti ambientali ed economici non trascurabili. La bioeconomia rappresenta ad oggi la strategia corretta per fornire soluzioni finalizzate ad assicurare la sostenibilità ambientale, economica e sociale delle nostre comunità.

Gli insetti, con la loro straordinaria biodiversità, costituiscono una fonte quasi inesauribile di nuove molecole con diverse applicazioni e fra queste particolarmente interessanti sono le molecole derivate da insetti potenzialmente in grado di arricchire la farmacopea sempre più depauperata di principi terapeutici efficaci.

I peptidi antimicrobici, identificati in diverse specie di insetti e successivamente prodotti per via sintetica e/o ricombinante, si collocano perfettamente nel modello definito dal concetto di bioeconomia, chimica verde in particolare, e più propriamente all'interno della strategia

regionale S3. Nello specifico, **i risultati attesi e gli obiettivi da raggiungere attraverso le azioni proposte, rientrano a pieno nel punto n. 5 della Traiettorie n. 4 (Chimica Verde) "Sviluppo di tecnologie per la produzione e caratterizzazione di molecole di interesse farmaceutico e alimentare da fonti naturali"**. Obiettivo del progetto proposto è proprio l'attuazione di un nuovo modello di sviluppo che porti a un maggiore benessere socio-economico, associato a un ampliamento delle risorse volte a fronteggiare alcune delle maggiori emergenze socio-sanitarie degli ultimi anni, attraverso un approccio totalmente sostenibile. L'attuazione della presente proposta progettuale potrà contribuire, nel medio e lungo periodo, alla parziale sostituzione di prodotti terapeutici convenzionali non più efficaci e per di più inquinanti in senso lato, con prodotti che possono essere definiti "biologici" e a minor impatto ambientale. Il progresso scientifico consente di sviluppare prodotti e processi per applicazioni di mercato di alto valore; per questo la possibilità di consolidare risultati preliminari ottenuti e di ampliare la ricerca di nuove molecole attive di origine naturale, potrà aprire un indotto promettente nel settore, proprio a partire dal territorio regionale. I peptidi antimicrobici rappresentano ottimi candidati per lo sviluppo di nuovi e numerosi farmaci ad attività antibiotica, antitumorale e antivirale. Entro il 2050, la resistenza agli antibiotici potrebbe portare alla morte di una persona ogni tre secondi e diventare una causa di morte ancora più comune del cancro (European Antibiotic Awareness Day 2017). L'impatto sociale di terapie altamente innovative a carattere curativo e preventivo sarebbe enorme, soprattutto in Italia, che è ai primi posti in Europa per utilizzo di antibiotici negli animali e al secondo posto per utilizzi destinati all'uomo, oltre ad essere tra i Paesi con la maggiore prevalenza di ceppi resistenti e migliaia di decessi dovuti a infezioni multi-resistenti. Lo studio e la ricerca di approcci alternativi all'uso di antibiotici si tradurrà in un sostanziale miglioramento della qualità della vita, con ricadute molto significative sulla salute pubblica e sul sistema sanitario, con conseguenti vantaggi anche di carattere economico. Infatti, sempre all'interno degli obiettivi della strategia S3, particolare importanza riveste "lo sviluppo di nuove opportunità di mercato volto a consolidare il contenuto di conoscenze e innovazione in quegli ambiti in cui è possibile valorizzare e ampliare conoscenze pre-esistenti, grazie alla presenza di buoni laboratori universitari e non". Il progetto **AAA: SAFE SOS** intende **valorizzare le attività di ricerca e i risultati preliminari ottenuti in due progetti finanziati su fondi comunitari** (*PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 –Area di specializzazione Salute " NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"*, e del progetto di dottorato di cooperazione internazionale, finanziato nell'ambito "PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale) ampliando la rete di collaborazioni in essi coinvolta. Le enormi potenzialità in termini di numero di nuove molecole ad azione farmacologica, offerte da una fonte straordinariamente ricca quale sono gli insetti, e l'interdisciplinarietà delle competenze dei partners coinvolti nel presente progetto ne fanno un importante pilota. La realizzazione di tale progetto consentirà, in seguito, di esplorare e approfondire tale tematica, cioè i meccanismi di difesa da patogeni messi in atto dalla classe degli insetti nei suoi 300 milioni di anni di storia evolutiva, per poi ricavare ulteriori molecole utili, ampliando a livello globale la rete di collaborazioni scientifiche. Anche in tale ottica, il progetto proposto rientra a pieno in quelle che sono le caratteristiche e gli obiettivi specifici da perseguire all'interno della strategia regionale S3: **promuovere un sistema produttivo altamente innovativo, che sia ambientalmente e socialmente sostenibile, valorizzando le risorse disponibili in Regione e, contemporaneamente rendere la**

Regione maggiormente accessibile in senso lato e all'avanguardia, grazie alla creazione di una solida rete di cooperazione e partnership.

Bibliografia

European Antibiotic Awareness Day 2017 - Statement by Vytenis Andriukaitis, Commissioner for Health and Food Safety, and Carlos Moedas, Commissioner for Research, Science and Innovation

E.2 Contributo del progetto alla strategia degli ITI del PO FESR 2014-2020

(solo per progetti candidati a valere sulla Linea B)

NON APPLICABILE

E.3 Contributo del progetto ad uno o più pilastri EUSAIR

La Strategia Europea per la Macroregione Adriatico-Ionica intende promuovere la creazione di connettività e favorire il coordinamento tra i diversi paesi parte della macroregione, al fine di favorire e accrescerne il benessere economico e sociale attraverso lo sviluppo di nuove attività con conseguente incremento dei posti di lavoro, aumento della competitività e sinergie, supporto alla sostenibilità per preservare l'ambiente, con particolare attenzione agli ecosistemi marini e costieri.

Tra i partners previsti dal progetto, coordinato dall'Università degli Studi della Basilicata (UniBas), partner beneficiario insieme all'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Centro Regionale Oncologico Basilicata (IRCCS CROB) **sono presenti le Università di Novi Sad in Serbia, e l'università di Ioannina in Grecia, oltre all'Università degli studi di Catania, tutte comprese nella macroregione Adriatico-Ionica**, con le quali, anche insieme all'Università di Giessen in Germania avverranno numerosi scambi che consentiranno l'arricchimento reciproco delle specifiche competenze e conoscenze sul tema comune del progetto proposto.

La proposta progettuale stessa si pone, come già precedentemente riportato, quale connettore scientifico attraverso il quale si darà continuità alle attività di due precedenti progetti, finanziati su fondi comunitari sul tema proposto (*PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 –Area di specializzazione Salute " NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"*, e del progetto di dottorato di cooperazione internazionale, finanziato nell'ambito *"PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale)*, ampliandone ulteriormente le attività, i risultati e gli obiettivi anche grazie al rafforzamento e all'allargamento del partenariato. Il progetto **AAA: SAFE SOS**, inoltre, porrà le basi per i futuri possibili sviluppi di una tematica così ampia e complessa quale è la ricerca di nuove molecole a potenziale azione farmacologica, per la quale, solo attraverso sinergie e connessioni di competenze ed esperienze, si potranno trovare possibili soluzioni a problematiche socio-sanitarie e ambientali ormai in fase esplosiva. La ricerca di nuove molecole a potenziale azione antibiotica, che sostituiscano quelle

attualmente abusate, e in molti casi ormai inattive, avrà certamente un importante impatto sulla salvaguardia dell'ambiente. L'utilizzo degli AMPs, infatti, in virtù della loro biodegradabilità ambientale (McCloskey et al., 2014; Davis e Janssen, 2020) potrebbe contribuire a **ridurre drasticamente la problematica dei residui di farmaci presenti soprattutto nelle acque** di superficie, responsabili dell'amplificazione del fenomeno dell'antibiotico resistenza, dei problemi di tossicità cronica a seguito di esposizione continua anche a dosi modeste di tali residui e, in caso di molecole non rapidamente metabolizzabili, anche di tossicità acuta per via dei fenomeni di bioaccumulo (Andrà et al., 2018). Sotto questo specifico aspetto il progetto **AAA: SAFE SOS rientra nel pilastro della strategia EUSAIR definito "Qualità ambientale"**. L'inquinamento da farmaci costituisce una emergenza socio-sanitaria grave accanto al fenomeno della resistenza. I farmaci infatti non adeguatamente smaltiti risultano potenti inquinanti ambientali, in grado di influenzare direttamente la salute umana e degli ecosistemi (Kraemer et al., 2019). L'impatto ambientale dei residui degli antibiotici è notevole per le significative alterazioni sulla composizione del suolo, dell'aria e delle acque. Come precedentemente riportato queste molecole disperse nell'ambiente possono provocare un effetto tossico diretto e indiretto sugli animali e sull'uomo. Gli antibiotici presenti nell'ambiente, anche a basse concentrazioni, possono accumularsi negli organismi animali, compreso l'uomo, attraverso l'esposizione a lungo termine all'acqua potabile, al cibo o ai beni di consumo con conseguenze per la salute ancora non esattamente definite (Kraemer et al., 2019). È necessario, quindi, mettere in atto diverse strategie volte a contrastare il problema dell'inquinamento da parte degli antibiotici, sia promuovendo processi di fabbricazione ed eliminazione più rispettosi per l'ambiente sia **promuovendo lo sviluppo di nuovi farmaci più efficaci a basse dosi e possibilmente ecocompatibili, quali gli AMPs analizzati in questo studio**. I peptidi antimicrobici, infatti, rientrano a pieno nella categoria di molecole eco-friendly poiché di origine del tutto naturale, facilmente biodegradabili e metabolizzabili e quindi generalmente molto più sicuri delle controparti antibiotiche di origine sintetica. Molti peptidi antimicrobici sono risultati del tutto biodegradabili (Rai et al., 2016) e con una bassa tossicità orale e superficiale nei confronti di mammiferi, api, nematodi (Rautenbach et al., 2016) e organismi marini (Houyvet et al., 2019).

Gli AMPs rappresentano, dunque, non solo una valida alternativa agli antibiotici classici per le loro caratteristiche chimiche e meccanismo di azione, ma anche per la loro bassa o assente tossicità e sostenibilità ambientale. Il contributo che il progetto **AAA: SAFE SOS** propone di offrire, in termini di nuove molecole ad azione terapeutica e la sua auspicabile prosecuzione grazie a successivi ulteriori investimenti sul tema, potrà alimentare un'attività produttiva quale quella dell'industria farmaceutica, stimolando nuovi investimenti anche sul territorio regionale e auspicabilmente nella macroregione EUSAIR, generando in conseguenza valore economico, scientifico e occupazionale. Il supporto alla ricerca nel settore dell'innovazione biofarmaceutica è fondamentale perché le molecole con potenziale efficacia identificate oggi cureranno chi ne ha bisogno solo nei prossimi anni, per via dei tempi di sperimentazione. È pertanto **necessario innescare un'accelerazione esponenziale nella ricerca di nuovi principi terapeutici** anche attuando un approccio di open innovation nel quale le imprese, anche se già dotate del settore ricerca e sviluppo, possano fare ulteriore innovazione, rispondendo in tempo reale alle emergenze socio-sanitarie, sposando l'idea di integrare nel proprio piano di attività il contributo dei risultati della ricerca e innovazione provenienti dall'Accademia, essa stessa in sinergia e integrazione delle competenze provenienti da diversi paesi tutti accomunati dallo stesso obiettivo. Accanto ai potenziali nuovi investimenti da parte delle industrie farmaceutiche, non

è trascurabile l'impatto che l'identificazione di nuove molecole a carattere antibiotico, anticancro e antivirale può avere sul territorio regionale: tale processo potrebbe creare una sorta di indotto regionale, costituito da adeguate infrastrutture, laboratori di ricerca e piccole e medie industrie (in forma singola o associata), anche in partenariato tra di essi. **Ciò potrebbe favorire il rilancio e lo sviluppo del settore industriale lucano, puntando sulla conoscenza, sull'innovazione e sulla ricerca. La creazione di un ipotetico indotto potrebbe risultare strategico e portare evidenti vantaggi all'industria lucana, in stretta collaborazione con industrie e/o enti di ricerca della macroregione EUSAIR, anche in ottica di un rafforzamento dei livelli occupazionali e dei redditi individuali con conseguente effetto di crescita del prodotto interno lordo. Si propone dunque un progetto pilota che rappresenta l'esempio evidente di come la spesa in ricerca e sviluppo possa tradursi in un investimento sicuro, ad alto rendimento, che assicura risposte pronte ed efficaci di fronte all'insorgenza, anche improvvisa, di serie emergenze socio-sanitarie come la recente esperienza COVID-19 ci sta insegnando.**

Bibliografia

- Andrä J, Beyer F, Cornelissen G, Einfeldt J, Heseding J, Kümmerer K, Oelkers K, Floeter C. PharmCycle: a holistic approach to reduce the contamination of the aquatic environment with antibiotics by developing sustainable antibiotics, improving the environmental risk assessment of antibiotics, and reducing the discharges of antibiotics in the wastewater outlet. 2018. Environ Sci Eur 30, 24. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0156-y>
- Davis CA, Janssen EM. Environmental fate processes of antimicrobial peptides daptomycin, bacitracins, and polymyxins. 2020. Environ Int. 134:105271. doi: 10.1016/j.envint.2019.105271.
- Houyvet B, Leduc A, Cornet V, Pontin J, Benoist L, Bernay B, Henry J, Vetois E, Zatylny-Gaudin C. 2019. Behavior of Antimicrobial Peptide K4 in a Marine Environment. Probiotics Antimicrob Proteins. 11:676-686. doi: 10.1007/s12602-018-9454-3.
- Kraemer SA, Ramachandran A, Perron GG. 2019. Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. Microorganisms. ;7(6). pii: E180. doi: 10.3390/microorganisms7060180.
- McCloskey AP, Gilmore BF, Laverty G. Evolution of antimicrobial peptides to self-assembled peptides for biomaterial applications. 2014. Pathogens. 3:791-821. doi: 10.3390/pathogens3040791.
- Ongey EL, Pflugmacher S, Neubauer P. 2018. Bioinspired Designs, Molecular Premise and Tools for Evaluating the Ecological Importance of Antimicrobial Peptides. Pharmaceuticals (Basel). 11(3). pii: E68. doi: 10.3390/ph11030068.
- Rai M, Pandit R, Gaikwad S, Kövics G. 2016. Antimicrobial peptides as natural bio-preservative to enhance the shelf-life of food. J Food Sci Technol. 53:3381-3394.
- Rautenbach M., Vosloo J. A., Van Rensburg W., Engelbrecht Y. (2015). Natural antimicrobial peptides as green microbicides in agriculture: A proof of concept study on the tyrocidines from soil bacteria. Gree Economy Research Report, Green Fund, Development Bank of Southern Africa, Midrand.

E.4 Contributo del progetto al raggiungimento di uno o più indicatori di risultato connessi all'O.S.

Asse	Obiettivo Specifico	Indicatore di risultato
Asse 1 - "Ricerca, sviluppo tecnologico e innovazione" (OT1)	O.S.1.2 – "Rafforzamento del sistema innovativo regionale e nazionale" / Priorità d'investimento – 1b	R4 - Incidenza della spesa totale per R&S sul PIL

E.5 Livello/Intensità della cooperazione proposta

Perché la cooperazione è necessaria per raggiungere gli obiettivi e conseguire i risultati previsti nel progetto?

L'acronimo del progetto "AAA: SAFE SOS" ha in sé l'essenza e la necessità della cooperazione come condizione senza la quale l'obiettivo generale difficilmente potrebbe essere raggiunto. Tale obiettivo sarà infatti il frutto delle diverse azioni coordinate all'interno del partenariato formatosi sulla base delle specifiche competenze, che porteranno al conseguimento dei risultati attesi. In particolare con il coordinamento di UniBas, responsabile scientifico prof.ssa Patrizia Falabella, il consorzio generato per la realizzazione degli obiettivi di progetto propone la cooperazione con l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Centro Regionale Oncologico Basilicata (IRCCS CROB) di Rionero, con il Prof. Alessandro Sgambato, quale responsabile scientifico, come partner beneficiario e con diversi partners non beneficiari: uno italiano, Università di Catania, con la Dott.ssa Daria Nicolosi quale referente scientifico e diversi stranieri, Università di Giessen (Germania) con il Prof. Andreas Vilcinskas quale referente scientifico, Università di Ioannina (Grecia) con la Prof.ssa Maria Eleni Lekka quale referente scientifico, e infine Università di Novi Sad (Serbia), con il Prof. Zeljko Popovic quale referente scientifico.

Ciascuno dei partners ha conoscenze di base solo in parte condivise ma tutte coerenti con gli obiettivi del progetto e competenze specifiche di alto profilo che condividerà con gli altri partners, generando il presupposto fondamentale ed essenziale per il raggiungimento di tutti gli obiettivi previsti. Nello specifico, ciascun partner contribuirà, attraverso le proprie expertise, a sviluppare un aspetto specifico della proposta progettuale; ciò consentirà di raggiungere in maniera eccellente i risultati previsti (l'identificazione e caratterizzazione molecolare e funzionale di nuove molecole con proprietà antibiotica, anticancro e antivirale derivanti da insetti). **La cooperazione con i vari partner stranieri ed extraregionali risulterà essenziale poiché le attività proposte sono strettamente connesse tra loro: l'inizio delle attività e i primi risultati conseguiti genererà un effetto domino con amplificazione.** L'attività più di base, ma essenziale, quale l'allevamento di *Rhynchophorus ferrugineus* e di *Hermetia illucens* consentirà di avere per tutta la durata del progetto la

disponibilità degli animali da esporre a diverse diete e a diversi patogeni per la successiva estrazione dell'RNA da impiegare sia nella valutazione della variabilità in termini di livello di espressione dei putativi AMPs sia per la costruzione dei trascrittomi (UniBas). Le informazioni sin qui ottenute da UniBas, passeranno all'Università di Giessen, Germania, per l'analisi dei trascrittomi in termini di annotazione funzionale e quindi identificazione dei putativi AMPs in base al confronto con sequenze note depositate nelle banche dati, mentre le successive analisi *in silico* delle loro proprietà chimico-fisiche e del potenziale antibatterico, anticancro e anti virale saranno effettuate dal partner Università di Giessen e dal IRCCS-CROB sempre in collaborazione con UniBas. Tale informazione verrà restituita ad UniBas e UniCt per la valutazione del livello di espressione degli AMPs in seguito a stimolazione con diversi patogeni. Questo orienterà UniBas e l'università di Novi Sad per la sintesi chimica e la produzione di proteine ricombinanti, da fornire al partner dell'Università di Ioannina che ne eseguirà la purificazione in grande. Questi ultimi prodotti, derivati da attività così concatenate saranno fornite all'UniCt per i test di attività *in vitro* su patogeni (batteri e virus) e all' IRCCS CROB per la valutazione, mediante test *in vitro*, dell'attività antitumorale. Parallelamente, da larve di *H. illucens* infettate con batteri Gram positivi e gram negativi e da larve non infettate sarà estratta l'emolinfa (UniBas), ricca di AMPs, che verrà fornita ai partner per la valutazione, attraverso test preliminari *in vitro*, dell'attività antibatterica e antivirale (UniCt), e anticancro (IRCCS CROB) dell'estratto *in toto*. Sarà, inoltre, effettuata una valutazione mediante qRT-PCR, o PCR semiquantitativa della variazione del livello di espressione di 5 AMPs di *H. illucens* e 5 di *R. ferrugineus* in seguito a stimolazione con diversi patogeni (UniCt e UniBas) fra i più promettenti dal punto di vista delle caratteristiche chimico-fisiche e delle putative attività antimicrobica, antivirale e anticancro valutate *in silico* (Università di Giessen, IRCCS CROB e UniBas).

Lo sforzo congiunto, che coinvolgerà tutti i partners dall'inizio alla fine del progetto in uno scambio continuo di protocolli, conoscenze e prodotti della ricerca, porterà a conseguire quei risultati attesi i cui risvolti potrebbero fornire un valido contributo alla risoluzione di problematiche socio-sanitarie che non caratterizzano una realtà circoscritta, come quella regionale, ma rappresentano emergenze a carattere globale.

Solo attraverso uno sforzo conoscitivo ottenuto facendo rete, senza limiti e barriere fra ambiti e tematiche e senza confini territoriali, anche grazie alla mobilità fra i partners promossa dal progetto, partendo anche da ricerche di laboratorio apparentemente distanti dai risultati attesi si potrà arrivare fino allo studio di formulazioni terapeutiche che, in una prospettiva di medio e lungo periodo, porteranno fino alla sperimentazione pre-clinica e clinica e poi alla produzione farmaceutica.

Il lavoro dei partners si svilupperà in **continuità e sinergia come in un laboratorio virtuale unico che consente uno scambio continuo di conoscenze, competenze e risultati della ricerca**. La cooperazione fra i partners del progetto consentirà di realizzare quel salto qualitativo necessario per ottenere risultati che costituiranno insieme un punto di arrivo e nel contempo un nuovo punto di partenza per poter sviluppare la tematica essenziale della ricerca di nuovi farmaci che rappresenta, a oggi, un obiettivo fondamentale per le massime istituzioni nazionali, europee e mondiali che, malgrado le tante difficoltà e lungaggini procedurali e burocratiche, guarda soprattutto a garantire il benessere delle persone nel momento della loro maggiore fragilità, che è la malattia. **Il progetto prevede un livello di cooperazione di elevata intensità che potrà contribuire a scambiare specifiche conoscenze e competenze in diversi settori (bioinformatica, biologia cellulare, biologia**

molecolare, chimica farmaceutica, biochimica, microbiologia, virologia, oncologia) realizzando solide reti che consentiranno non solo di svolgere le attività previste nell'attuale progetto, ma di arricchire le competenze di ciascun partner grazie ai numerosi incontri previsti, in presenza (a meno di limitazioni imposte dall'emergenza COVID-19) e in telematica. Al termine del progetto ciascuno dei partner avrà un livello di conoscenze superiori in termini quantitativi e qualitativi. La prospettiva sarà quella di ampliare il partenariato con ulteriori competenze al fine di realizzare una progettualità di portata maggiore sempre sul medesimo argomento. La proposta progettuale **AAA: SAFE SOS**, infatti, già in continuità con il progetto *PON Ricerca e Innovazione 2014-20 -Area di specializzazione Salute "NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"* e con il progetto di dottorato di cooperazione, finanziato nell'ambito *"PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale*, si propone come progetto pilota, al fine di verificare la fattibilità dell'idea, allargare il partenariato e avviare un programma di produzione di tali molecole antimicrobiche su larga scala, alcune delle quali saranno valutate *in vitro* per la loro attività antibiotica, antivirale e anticancro. Il progetto, dunque, si pone come un modello al fine di allargare il campo della ricerca di nuove molecole a potenziale azione farmacologica con un grande punto di forza che è proprio la ricchezza della fonte di partenza: l'enorme biodiversità degli insetti a livello di specie e dunque anche a livello molecolare. **Questo renderà possibile ottenere una banca dati di farmacopea, composta da un arsenale di molecole da testare di volta in volta e da considerare e utilizzare in caso di emergenza. La collaborazione con i partners esteri consentirà un fruttuoso scambio di conoscenze ed esperienze in campo scientifico e consentirà, inoltre, di fare tesoro di tutte quelle metodiche e dinamiche che hanno un impatto prettamente positivo a livello culturale, ambientale e socio-sanitario.** Al termine del progetto, quindi, sarà raggiunta una crescita quali/quantitativa delle competenze fra tutti i gruppi di ricerca coinvolti, italiani ed esteri, e potranno essere progettati ulteriori futuri sviluppi del progetto che, se ulteriormente finanziati, consentiranno di arrivare alla caratterizzazione funzionale di altri AMPs fra quelli identificati e di arrivare alla sperimentazione preclinica per quegli AMPs già validati grazie al progetto **AAA: SAFE SOS**.

Il livello di intensità di cooperazione tra i partners nelle diverse attività del progetto è riportato schematicamente di seguito:

WP	TASK	DESCRIZIONE TASK	INTENSITA' COOPERAZIONE (• "BASSA" – •• "MEDIA" – ••• "ALTA")					
			UniBas	IRCCS CROB	Università di Giessen	Università Ioannina	Università di Novi Sad	UniCt
0	1	Condivisione dell'idea progettuale con il Partenariato.	•••	•••	•••	•••	•••	•••
0	2	Definizione delle modalità di monitoraggio del lavoro da svolgere e delle spese da sostenere da parte dei partner beneficiari e non.	•••	•••	•••	•••	•••	•••
0	3	Definizione dei protocolli delle attività sperimentali da realizzare.	•••	•••	•••	•••	•••	•••
1	1	Allevamento <i>ex novo</i> di <i>Rhynchophorus ferrugineus</i> . Allevamento di <i>Hermetia illucens</i>	•••	•	•	•	•	•

1	2	Trascrittoma <i>de novo</i> di <i>R. ferrugineus</i> e identificazione di nuovi putativi AMPs.	•••	•	••	•	•	•
1	3	Identificazione di nuovi AMP in seguito alla nuova annotazione dei trascrittomi di <i>H. illucens</i> .	••	••	•••	•	••	••
2	1	Analisi <i>in silico</i> dei nuovi putativi AMPs identificati in seguito all'annotazione e/o riannotazione dei trascrittomi.	•••	•••	•••	•	••	••
3	1	Analisi del livello di espressione dei putativi AMPs in seguito a stimolazione con diversi patogeni.	•••	•	•	••	••	•••
4	1	Produzione ricombinante e/o sintesi chimica e caratterizzazione strutturale di 3 AMPs di <i>H. illucens</i> .	•••	••	•	•••	•••	••
5	1	Valutazione dell'attività antibatterica e antivirale dell'emolinfia estratta da larve di <i>H. illucens</i> infettate con batteri Gram+ e Gram-.	•••	•	•	•	•	•••
5	2	Valutazione dell'attività antibatterica dei 3 peptidi di <i>H. illucens</i> prodotti per via ricombinante e/o sintesi chimica.	•••	•	•	••	••	•••
5	3	Valutazione dell'attività antivirale dei 3 peptidi di <i>H. illucens</i> prodotti per via ricombinante e/o sintesi chimica.	••	•	•	••	••	•••
5	4	Test su sistemi di rilascio di farmaci per aumentare l'attività dei putativi AMPs.	••	•••	•	••	••	•••
6	1	Valutazione dell'attività antitumorale dell'emolinfia estratta da larve di <i>H. illucens</i> infettate con batteri Gram+ e Gram-.	•••	•••	•	•	•	•
6	2	Valutazione dell'attività antitumorale dei 3 peptidi di <i>H. illucens</i> prodotti per via ricombinante e/o sintesi chimica.	••	•••	•	••	••	•
7	1	Coordinamento del progetto mediante calendarizzazione di incontri almeno mensili in videoconferenza o in presenza.	•••	•••	•••	•••	•••	•••
7	2	Sviluppo di un case study.	•••	•••	•••	•••	•••	•••
7	3	Studio di fattibilità per il trasferimento dei risultati della ricerca nelle politiche regionali.	•••	•••	•••	•••	•••	•••
7	4	Seminari e workshop rivolti agli stakeholder per facilitare l'adozione e l'ulteriore sviluppo della metodologia pilota.	•••	•••	•••	•••	•••	•••
7	5	Creazione di un sito web.	•••	•••	•••	•••	•••	•••

Come il progetto affronta le sfide comuni identificate e quali sono gli elementi innovativi nella realizzazione dello stesso?

Il progetto denominato **AAA: SAFE SOS** propone l'utilizzo di molecole (peptidi antimicrobici, AMPs) derivanti da insetti a potenziale azione antibiotica, antivirale e anticancro, al fine di offrire

soluzioni altamente innovative a problematiche socio-sanitarie di portata planetaria, sempre più cogenti, quali antibiotico resistenza, la resistenza a chemioterapici antineoplastici e l'insorgenza di patologie infettive emergenti, zoonosi di origine virale in particolare. Sebbene gli AMPs siano prodotti da tutti gli organismi viventi, gli insetti rappresentano una delle maggiori fonti di tali molecole, per via della loro elevata biodiversità. (Yi et al., 2014). Questo è facilmente comprensibile se si considera che gli insetti con un milione di specie ad oggi note, costituiscono la classe del regno animale con il numero di specie più alto della somma delle specie note di tutti gli organismi viventi, il che si traduce in una enorme capacità di adattamento e in conseguenza in una incredibile, quasi inesauribile, biodiversità a livello di strutture anatomiche, di processi fisiologici e comportamentali e quindi una altrettanto inesauribile fonte di molecole e processi da studiare e da imitare per lo sviluppo di tecnologie e servizi utili all'uomo, anche per la risoluzione di problematiche emergenti come quelle che il presente progetto intende affrontare. **AAA: SAFE SOS** intende fornire anche le basi per lo sviluppo di un filone di **attività innovative** che, partendo dal nostro territorio, coinvolgano un partenariato ampio e qualificato, con la prospettiva di attivare la spinta alla realizzazione di importanti ricadute sul tessuto produttivo non solo regionale, consentendo il possibile sviluppo di nuovi prodotti e nuove metodologie in ambito farmaceutico e relativo indotto, ma anche incentivando l'investimento su nuovi processi di ricerca e di produzione, con risvolti socio-economici di notevole portata. **L'approccio che sarà utilizzato per raggiungere gli obiettivi proposti è altamente innovativo:** innovativa e straordinariamente ricca è la fonte naturale impiegata, costituita da 2 specie di insetti di grande interesse economico, che saranno allevate presso i laboratori di Fisiologia e Biologia Molecolare degli insetti dell'Università degli Studi della Basilicata, in modo da assicurare la disponibilità continua della fonte dei sistemi modello considerati, per tutta la durata del progetto e, dunque, per tutte le condizioni sperimentali proposte e che si vorranno realizzare. Inoltre, proprio grazie al consorzio generato per la realizzazione del progetto si partirà dalla costruzione *de novo* (UniBas), annotazione (Università di Giessen) e successive analisi funzionali *in silico* avanzate (UniBas, Università di Giessen e IRCCS CROB) di big data rappresentati dai milioni di frammenti di RNA rapidamente sequenziati mediante tecnologia RNAseq utilizzando uno strumento avanzato come Illumina HiSeq2500 sequencer. I big data saranno assemblati con opportuni strumenti bioinformatici nella disponibilità dei partners UniBas e Università di Giessen, che nel corso del progetto saranno condivisi anche con gli altri partners perché ne apprendano le funzionalità, realizzando la costruzione dei trascrittomi che rappresentano il quadro completo delle funzioni cellulari degli organismi espressi attraverso un linguaggio molecolare costituito da migliaia di sequenze proteiche e dalla loro putativa funzione.

Le competenze dei partners (UniBas, Università di Giessen, IRCCS CROB) nelle analisi bioinformatiche avanzate consentiranno *in primis* di identificare nuovi putativi AMPs attraverso l'annotazione funzionale che si basa sul confronto con sequenze note depositate nelle banche dati proteiche in continuo aggiornamento. Le sequenze dei nuovi putativi AMPs saranno ulteriormente analizzate *in silico* per le proprietà chimico fisiche e per le potenziali attività farmacologiche attribuendo a ciascuno degli AMPs analizzati un punteggio (score) che consentirà di generare un ordine di priorità fra i putativi AMPs, identificando quelli più promettenti. I risultati di questi studi, che richiedono competenze specialistiche, soprattutto di tipo bioinformatico, di elevato profilo (UniBas, Università di Giessen, IRCCS CROB), saranno valorizzati dalle conoscenze entomologiche (UniBas), biologiche, microbiologiche, chimiche,

biochimiche e biomediche di tutti i partners (UniBas, UniCt, Università di Novi Sad, Università di Ioannina, IRCCS CROB) che potranno:

-analizzare *in primis* l'attività antibatterica, antivirale (UniCt) e antitumorale (IRCCS CROB) *in vitro* dell'estratto emolinfatico *in toto* raccolto (UniBas) da larve infettate con batteri Gram positivi e Gram negativi e da larve non infettate di *H. illucens*,

-valutare il livello di espressione (UniBas e UniCt) dei 5 AMPs di *H. illucens* e dei 5 di *R. ferrugineus* fra quelli maggiormente promettenti dal punto di vista delle caratteristiche chimico-fisiche e delle putative attività antibatteriche, antivirali e antitumorali valutate *in silico* (UniBas, Università di Giessen, IRCCS CROB) dopo stimolazione dei due insetti con batteri patogeni.

-produrre e purificare su larga scala i 3 migliori AMPs di *H. illucens* in forma ricombinante o sintetica in quantità e grado di purezza (UniBas, Università di Novi Sad, Università di Ioannina) tali da consentire la successiva valutazione *in vitro* delle loro funzioni antibatteriche, antivirali e antitumorali mediante specifici test *in vitro* (UniCt, IRCCS CROB).

Nel dettaglio, sarà prodotto *de novo* (UniBas) il trascrittoma di *R. ferrugineus*, il punteruolo rosso della palma, insetto di forte interesse economico, che sarà allevato presso i laboratori di Fisiologia e Biologia Molecolare degli insetti dell'UniBas. **Il trascrittoma ottenuto sarà completamente annotato** (Università di Giessen) **per la prima volta** (non esistono dati disponibili in tutta la letteratura scientifica) utilizzando lo strumento bioinformatico Blast2GO PRO v2.6.1 e attraverso il confronto con banche dati disponibili in open-source (NCBI protein database, OrthoDB v9.1 database, InterProScan database). Le sequenze annotate come putativamente antimicrobiche, in base alla similarità di sequenza con AMPs di altri organismi già annotati in specifiche banche dati, saranno analizzate *in silico* con strumenti informatici avanzati (UniBas, Università di Giessen, IRCCS CROB) al fine di predirne la struttura tridimensionale (3D), le caratteristiche chimico-fisiche, nonché la putativa attività antibatterica, antivirale e anticancro, mediante diversi server quali CAMPR3, APD3, iACP, AVPPred e I-TASSER, SignalP, PropP1 e il database <http://aps.unmc.edu/AP/main.php>, che forniscono in output anche il punteggio (score) che indica il valore di probabilità che l'attività putativamente attribuita dalle analisi suddette corrisponda ai successivi risultati di test eseguiti *in vitro* su microorganismi patogeni (batteri e virus) (UniCt) e su linee cellulari tumorali (IRCCS CROB).

Inoltre, in continuità con il progetto *PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 – Area di specializzazione Salute "NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"*, e con il progetto di dottorato di cooperazione internazionale, finanziato nell'ambito *"PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale*, lo spettro di analisi dei peptidi di *H. illucens*, precedentemente annotati, sarà ampliato e approfondito. Il trascrittoma dell'insetto *H. illucens*, già disponibile presso i laboratori di Fisiologia e Biologia Molecolare degli insetti di UniBas sarà nuovamente sottoposto ad annotazione funzionale, in modo da ottenere dati aggiornati dalle Banche dati disponibili in open-source (NCBI protein database, OrthoDB v9.1 database, InterProScan database), e anche mediante lo strumento bioinformatico Blast2GO PRO v2.6.1. Complessivamente i risultati di queste attività saranno due serie complete e aggiornate (una per ciascuna specie) di putativi AMPs.

Sull'estratto emolinfatico di *H. illucens* (derivante da larve precedentemente infettate con batteri Gram positivi e Gram negativi e da larve non infettate) (UniBas), saranno effettuati test preliminari *in vitro* su ceppi batterici e virali e su cellule tumorali, al fine di valutare l'attività antibiotica, antivirale (UniCt) e anticancro (IRCCS CROB) dell'estratto emolinfatico *in toto*. Sarà, inoltre, effettuata una valutazione mediante qRT-PCR, o PCR semiquantitativa (UniBas e UniCt)

della possibile variazione del livello di espressione dei 5 AMPs di *H. illucens* e dei 5 AMPs di *R. ferrugineus*, scelti fra quelli maggiormente promettenti dal punto di vista delle caratteristiche chimico-fisiche e delle putative attività antibatteriche, antitumorali e antivirali valutate *in silico* in seguito ad infezione dei due insetti con diversi patogeni. Tre dei 5 peptidi di *H. illucens* saranno clonati ed espressi come proteine ricombinanti in sistemi eterologhi quali cellule batteriche o di lievito (UniBas e Università di Novi Sad) oppure sintetizzati chimicamente. Su tali peptidi, prodotti in quantità adeguate, e opportunamente purificati (Università di Ioannina) mediante cromatografia liquida di affinità, e/o per gel filtrazione e/o a scambio ionico, scelta in base alle proprietà chimico fisiche degli AMPs precedentemente valutate, potranno essere effettuati, grazie alle specifiche expertise dei partner, test *in vitro* su microorganismi patogeni (batteri Gram positivi, Gram negativi e virus) (UniCt) e su linee cellulari tumorali (IRCCS CROB) per confermare rispettivamente l'attività antibiotica, antivirale e antitumorale già prevista *in silico*.

La proposta progettuale si pone come progetto pilota al fine di verificare, anche sulla scorta delle esperienze pregresse, la fattibilità di **un processo che in sé è altamente innovativo, e realizzato con un approccio di competenze integrate e fortemente interdipendenti. L'approccio adottato costituirà un caso studio, un nuovo modello da applicare alla ricerca di nuovi peptidi a potenziale azione antibatterica, anticancro e antivirale considerando gli insetti come fonte di elezione, ma applicabile anche ad altre fonti costituite da tutte le specie viventi.** Per questo nella prospettiva di un futuro proseguimento e sviluppo delle attività e dei risultati ottenuti in **AAA: SAFE SOS**, il partenariato sarà allargato includendo ulteriori expertise accademiche e di ricerca, ma anche partner aziendali che consentano di ampliare il numero di AMPs disponibili validandone ulteriormente l'attività in via preliminare con test *in vitro* per arrivare fino alla sperimentazione pre-clinica, sempre nel rispetto delle solide regolamentazioni vigenti, per poi scalare i processi da un livello di laboratorio ad un livello prototipale e infine su una scala industriale. Le attività che saranno realizzate nell'ambito del progetto **AAA: SAFE SOS** rappresentano un'assoluta novità non solo per il territorio regionale, ma che, in virtù dei numerosi e necessari scambi di informazioni previste tra tutti i **partners regionali** (UniBas e IRCCS CROB) fra loro e con tutti i **partners extraregionali** (UniCt, Sicilia), **Europei** (Università di Giessen, Germania e Università di Ioannina, Grecia) ed **extra-UE** (Università di Novi Sad, Serbia) **consentiranno di ottenere importanti ricadute sul tessuto produttivo nazionale ed internazionale**, poiché permetteranno lo sviluppo di **nuovi prodotti** terapeutici ma anche di **metodologie innovative** in ambito farmaceutico e relativo indotto, incentivando l'investimento su **nuovi processi** di ricerca e di produzione da parte di enti pubblici e privati.

Bibliografia

- Yi HY, Chowdhury M, Huang YD, Yu XQ. Insect antimicrobial peptides and their applications. 2014. Appl Microbiol Biotechnol. 98: 5807-5822.

Metodologia di lavoro tra i partner

Il progetto **AAA: SAFE SOS** prevede che tutte le attività finalizzate al raggiungimento dei risultati previsti siano realizzate in stretta sinergia, interconnessione e interdipendenza. Ciascun partner svolgerà una parte delle attività previste sulla base delle specifiche competenze, ma al contempo trasmetterà parte delle competenze agli altri soggetti coinvolti, grazie a una serie di incontri specificamente calendarizzati, sia in presenza che telematici, che si svolgeranno regolarmente durante i 24 mesi di attività, al fine di **acquisire e scambiare conoscenze e competenze specifiche**.

In particolare, dopo la serie di incontri e contatti telematici (videoconferenze e scambi di e-mail) avvenuti in fase di preparazione della proposta progettuale, finalizzati a definire il partenariato e, successivamente, la struttura, le fasi del progetto e il ruolo di ciascuno dei partner (**WP 0**), è previsto per l'avvio del progetto, un kick off telematico, seguito da un incontro in presenza di tutti i partners presso la sede UniBas di Potenza, integrata da visite sul territorio lucano e a Matera in particolare. Con cadenza mensile saranno organizzati incontri in videoconferenza e se possibile in presenza. Ogni 6 mesi saranno organizzati incontri in presenza/videoconferenza a turno in uno dei paesi del partenariato per verificare l'andamento delle attività, i risultati ottenuti, i problemi riscontrati e scambiare protocolli, materiali e buone pratiche.

Il progetto si concluderà con un meeting in presenza tra tutti i partners per condividere i risultati ottenuti e programmare futuri sviluppi. I risultati saranno resi pubblici attraverso una conferenza di chiusura dei lavori nella quale saranno coinvolti enti pubblici e privati, in particolare aziende interessate alla tematica (aziende farmaceutiche) e potenziali partners di futuri sviluppi del progetto stesso.

Gli incontri previsti in presenza saranno effettuati in videoconferenza in caso di limitazioni conseguenti alla pandemia da COVID-19 (**WP 7**).

Le risorse umane dei diversi partners coinvolte nella realizzazione del progetto saranno nello specifico:

- Per **l'Università degli Studi della Basilicata (UniBas)** (soggetto capofila), la Prof.ssa Patrizia Falabella responsabile scientifico, un professore associato, un ricercatore e un dottorando UniBas, con expertise in ambito entomologico, di biologia cellulare e molecolare, chimica farmaceutica e bioinformatica, si occuperanno dell'allevamento di *Rhynchophorus ferrugineus*, il punteruolo rosso della palma e di *Hermetia illucens*, la mosca soldato nero; UniBas produrrà e assemblerà il trascrittoma del punteruolo e fornirà ai partners sia quest'ultimo che il trascrittoma di *H. illucens* già disponibile, quale risultato dei precedenti progetti finanziati nell'ambito del PON R&I 2014-2020. L'intero trascrittoma del punteruolo, ottenuto mediante tecnologia RNAseq, sarà annotato mediante il software Blast2GO PRO v2.6.1 ad opera dell'Università di Giessen. Il trascrittoma di *H. illucens*, sarà nuovamente analizzato mediante il software Blast2GO PRO v2.6.1, anche attraverso il confronto con banche dati disponibili in open-source (NCBI protein database, OrthoDB v9.1 database, InterProScan database), per aggiornarne l'annotazione sempre ad opera del partner dell'Università Di Giessen (**WP 1**). Alle annotazioni già effettuate sui putativi AMPs di *H. illucens* nei precedenti progetti finanziati nell'ambito del PON R&I 2014-2020 che hanno consentito l'identificazione dei primi 82 putativi AMPs esclusivamente in base alla similarità di sequenza con altri AMPs noti e depositati in banche dati, si aggiungeranno nuove analisi bioinformatiche avanzate con specifici tools in grado di valutare la putativa attività antibatterica, antivirale e anticancro (effettuate dal

partner Università di Giessen, da IRCCS CROB specificamente in riferimento alla putativa attività antitumorale e UniBas) (**WP 2**). In collaborazione con UniCt, UniBas valuterà l'incremento del livello di espressione dei 5 AMPs di *H. illucens* e dei 5 di *R. ferrugineus* risultati fra i più promettenti in seguito alle analisi *in silico* avanzate (UniBas, Università di Giessen e IRCCS CROB) per la loro putativa attività antibatterica, antivirale e anticancro, in seguito a stimolazione mediante infezione con batteri Gram positivi e Gram negativi dei due insetti (**WP 3**). I 3 peptidi di *H. illucens* selezionati come i più promettenti saranno successivamente sintetizzati chimicamente e/o clonati, espressi e purificati in scala di laboratorio. In prima istanza il clonaggio sarà eseguito in cellule batteriche (UniBas) sfruttando plasmidi che consentono di produrre il peptide come proteina di fusione con una molecola di dimensioni più grandi del peptide stesso, come ad esempio la Glutathione S – transferasi (GST), in modo tale da mascherare sia l'azione di proteasi in grado di degradare il peptide prodotto, che mascherare l'attività antibatterica del peptide stesso che potrebbe portare alla morte del sistema di espressione scelto (ad esempio *Escherichia coli*). Complessivamente, la sintesi chimica, i clonaggi e l'espressione eterologa in batteri (UniBas) e lieviti (Università di Novi Sad) e la purificazione in grande scala (Università di Ioannina) saranno realizzati dai tre partners in collaborazione e con interscambio di protocolli competenze e buone pratiche (**WP 4**). Parallelamente, da larve di *H. illucens* infettate con batteri Gram positivi e Gram negativi e da larve non infettate sarà estratta l'emolinfa (UniBas), ricca di AMPs, che sarà fornita ai partners, i quali effettueranno test preliminari *in vitro* per la valutazione dell'attività antibatterica, antivirale (UniCt) (**WP 5**) e anticancro (IRCCS CROB) (**WP 6**) dell'estratto emolinfatico *in toto*.

- Per l'**Università di Giessen**, Germania (partner europeo), il Prof. Andreas Vilcinskis, esperto in entomologia applicata, si occupa di immunologia degli insetti e in particolare dei peptidi antimicrobici prodotti dagli stessi, ecologia chimica e interazioni tra insetti parassiti e piante ospiti; in particolare, il suo gruppo di ricerca si concentra su strategie innovative per l'applicazione degli insetti nei settori medico, agrario e industriale. All'interno del progetto effettuerà, utilizzando lo strumento bioinformatico Blast2GO PRO v2.6.1, l'annotazione funzionale del trascrittoma di *R. ferrugineus* costruito e assemblato *de novo* da UniBas e la nuova annotazione funzionale dei trascrittomi già disponibili presso UniBas di *H. illucens* contro le principali banche dati (NCBI protein database, OrthoDB v9.1 database, InterProScan database) i cui input e relativi output sono in continuo aggiornamento (**WP 1**).

Inoltre in collaborazione con UniBas condurrà le analisi *in silico* avanzate sui putativi AMPs precedentemente annotati nel trascrittoma di *R. ferrugineus* e *nuovanemte annotati nel trascrittoma di H. illucens* al fine di predirne le caratteristiche chimico – fisiche, come la carica netta totale, il peso molecolare, il rapporto idrofobico totale e l'indice di Boman, che stima la capacità di una proteina di legare altre proteine, l'eventuale presenza di peptide segnale e parte propeptidica, e la struttura secondaria e 3D. Tali analisi saranno condotte mediante specifici strumenti bioinformatici: SignalP, ProP 1, I-TASSER e il database presente al sito <http://aps.unmc.edu/AP/main.php>. Inoltre saranno valutate l'attività antibatterica e antivirale mediante l'utilizzo di specifici web servers quali CAMP_{R3}, APD3, AVPpred (**WP 2**). La putativa attività anticancro sarà valutata con analoghi o più specifici strumenti bioinformatici dall' IRCCS CROB (**WP 2**).

- Per l'**Università di Novi Sad**, Serbia (partner transnazionale) il Prof. Zeljko Popovic, esperto in biologia molecolare ed ecofisiologia degli insetti, si occupa principalmente degli adattamenti degli insetti in seguito a differenti stress ambientali. All'interno del progetto, con la collaborazione di due dottorandi, affiancherà l'unità operativa UniBas nel clonare ed esprimere

i 3 peptidi antimicrobici selezionati utilizzando sistemi eterologhi differenti da *Escherichia coli*. Nello specifico si occuperà di esprimere tali peptidi in lievito. L'espressione in lievito è una strategia da attuare per ottenere una resa maggiore di peptide, oltre alle eventuali modifiche post traduzionali. Tale strategia sarà adottata valutando le possibili modificazioni post traduzionali, la grandezza dei peptidi e la possibilità di ottenere i peptidi ricombinanti come prodotto esocellulare. Saranno selezionati i vettori di clonaggio ed espressione più adatti (es per il clonaggio il vettore PCR II-TOPO e per l'espressione i vettori pPIC9K, pAO815, pYES/CT e i ceppi di lievito che offrono le migliori performance, quali *Pichia pastoris* e/o *Saccharomyces cerevisiae*) in relazione a quanto riportato sulla letteratura specializzata e in base all'esperienza del partner (**WP 4**).

- Per l'**Università di Ioannina**, Grecia (partner europeo) la Prof.ssa Maria Eleni Lekka, specializzata in chimica e biochimica, si occupa principalmente di composti bioattivi derivanti da piante e altre fonti naturali di interesse farmaceutico. All'interno del progetto si occuperà, insieme con un ricercatore, della produzione e purificazione in scala superiore a quella di laboratorio dei peptidi prodotti da UniBas e dall'Università di Novi Sad. Le tecniche di purificazione adottate saranno strettamente correlate al sistema di espressione: l'espressione in cellule batteriche avverrà come proteina di fusione con la Glutathione S – transferasi (GST), mentre in cellule di lievito l'espressione avverrà come proteina di fusione con una coda di 6 istidine. In entrambi i casi la purificazione avverrà mediante cromatografia per affinità, con resina Glutathione Sepharose High Performance, nel primo caso, e resina al nickel Ni-NTA Agarose, nel secondo caso. Per migliorare la purezza dei peptidi potranno essere usati sistemi cromatografici differenti come la gel filtrazione e/o lo scambio ionico (**WP 4**). I peptidi purificati saranno forniti a UniCt per i test *in vitro* su batteri patogeni Gram positivi Gram negativi e su specifici ceppi virali (**WP 5**) e al IRCCS CROB (**WP 6**) per i test di tossicità su linee cellulari umane, tumorali e non.

- Per l'**Università di Catania (UniCt)** (partner nazionale-extraregionale) la Dott.ssa Daria Nicolosi, esperta nel settore microbiologico, è fortemente interessata all'aspetto dell'antibiotico resistenza; tra le sue principali ricerche, la messa a punto e commercializzazione di sostanze biologicamente attive in campo farmaceutico, nutraceutico o cosmetico. All'interno del progetto insieme con un professore associato, esperto in virologia, e un assegnista, si occuperà, in collaborazione con UniBas di valutare mediante qRT-PCR, o PCR semiquantitativa la variazione del livello di espressione differenziale in seguito a stimolazione delle due specie mediante infezione con diversi patogeni di 5 AMP per *R. ferrugineus* e di 5 AMP per *H. illucens* (**WP 3**). Si occuperà, inoltre, di effettuare **test microbiologici in vitro (attività antibiotica)**, valutando la Concentrazione Minima Inibente (MIC) e la Concentrazione Minima Battericida (MBC) dell'estratto emolinfatico di *H. illucens*, derivante da larve infettate da Gram positivi e Gram negativi e da larve non infettate, e dei 3 peptidi di *H. illucens* prodotti da UniBas e dall'Università di Novi Sad e purificati su larga scala dall'Università di Ioannina. Tali test saranno effettuati contro diversi ceppi patogeni (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, Gram positivi, ed *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, Gram negativi) resistenti ai comuni antibiotici. I putativi AMPs saranno anche testati in associazione con antibiotici attualmente utilizzati in ambito clinico al fine di verificare una potenziale attività sinergica. Saranno inoltre testati sistemi di rilascio di farmaci, come liposomi fusogenici o multilamellari, al fine di aumentare l'attività degli AMPs putativi.

L'estratto emolinfatico di *H. illucens* nelle diverse condizioni sperimentali e i 3 AMPs precedentemente clonati, espressi e purificati saranno utilizzati per eseguire test di **attività antivirale**.

In particolare lo studio riguarderà virus a DNA e a RNA, con particolare attenzione a *Enterovirus* (polio 1-3, ECHO 9, coxsackie B1- B3), *Herpes simplex* tipo 1 e 2, parotite, morbillo e human coronavirus OC43. Poiché saranno utilizzati diversi sistemi virus/cellula, preliminarmente sarà determinata la citotossicità di ciascuna sostanza sulle diverse linee cellulari utilizzate, mediante osservazione microscopica diretta e mediante un test colorimetrico quantitativo per il dosaggio dell'attività delle deidrogenasi mitocondriali con sali di tetrazolio (test-MTT). Sia per l'emolinfa che per ciascun AMP sarà calcolata la concentrazione di principio attivo che, dopo 24-72 h di incubazione a 37 °C, inibirà del 50% la proliferazione cellulare (CD50). L'attività antivirale *in vitro* sarà valutata mediante il test di inibizione diretta del numero delle placche virali e mediante il test di inibizione dell'effetto citopatico, utilizzando il test dell'MTT. Per ogni principio attivo sarà, inoltre, calcolata la percentuale di riduzione del numero delle placche virali o dell'infettività virale, la ID50, cioè la dose in grado di inibire del 50% il numero delle placche virali, o l'effetto citopatogeno. Per ogni principio attivo sarà, inoltre, calcolato l'indice di selettività (I.S.), quale rapporto CD50/ID50 (**WP 5**).

-Per l'**Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Centro Regionale Oncologico Basilicata (IRCCS CROB)** di Rionero (partner beneficiario), il Prof. Alessandro Sgambato, direttore scientifico, si occupa di patologia molecolare con un particolare interesse per l'oncologia molecolare; in quest'ultimo settore è particolarmente interessato sia alla ricerca di base che ad una applicazione preclinica e clinica della ricerca in campo oncologico. Nell'ambito della presente proposta progettuale, l'IRCCS CROB (con l'ausilio di un ricercatore specializzato) contribuirà all'analisi bioinformatica avanzata dei putativi AMPs per valutarne le potenziali caratteristiche anti-tumorali mediante specifici web servers quali APD3 e iACP (**WP 2**). Inoltre, (con l'ausilio di 3 ricercatori) provvederà ad effettuare specifici test *in vitro* (**attività antitumorale**), valutando su diverse linee cellulari umane tumorali e non. L'attività anticancro dell'estratto emolinfatico *in toto* di *H. illucens* e dei 3 AMPs precedentemente selezionati, clonati, espressi e purificati (UniBas, Università di Novi Sad e Università di Ioannina) sarà testata utilizzando saggi di vitalità cellulare classica, proliferazione cellulare e citotossicità cellulare, su una serie di linee cellulari umane tumorali e non, comprese le cellule staminali tumorali (CSC) isolate da diversi tumori. Gli effetti anticancro dell'estratto emolinfatico e dei 3 putativi peptidi saranno valutati su diverse caratteristiche fenotipiche di cellule normali e cancerose (ovvero proliferazione, ciclo cellulare, apoptosi, differenziazione, invasività e crescita indipendente dall'ancoraggio). La capacità di modificare le caratteristiche della membrana cellulare e del citoscheletro, che è correlata all'invasività e metastasi delle cellule tumorali, sarà valutata mediante microscopia confocale. Saranno analizzati anche gli effetti sui principali percorsi di segnalazione intracellulare (AKT, MAP, NFkB, mTOR) (**WP 6**).

Si riportano schematicamente il numero e il ruolo delle risorse umane che ciascun partner coinvolgerà nel progetto:

ISTITUZIONE	RISORSE UMANE COINVOLTE
Università degli Studi della Basilicata	Prof.ssa Patrizia Falabella (professore associato) 1 professore associato 1 ricercatore 1 dottorando
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Centro Regionale Oncologico Basilicata	Prof. Alessandro Sgambato (Direttore scientifico) 4 ricercatori
Università di Catania	Dott.ssa Daria Nicolosi (Ricercatrice) 1 professore associato 1 assegnista
Università di Giessen	Prof. Andreas Vilcinskas (Professore ordinario)
Università di Ioannina	Prof. Maria Eleni Lekka (professore associato) 1 dottorando
Università di Novi Sad	Prof. Zeljko Popovic (professore associato) 2 dottorandi

F. Budget del progetto
F.1 Budget del progetto– Ripartizione per partner

Partner beneficiari	Percentuale sul Totale Progetto	Contributo PO Fesr Basilicata 2014/2020 (€) (a)	Altro finanziamento pubblico (€) (b)	Specificare la fonte di "Altro finanziamento pubblico"	Budget totale (€) = a+b
Partner operanti in Regione Basilicata					
Capofila UniBas LP	45,69%	175.000	0	0	175.000
P1 IRCCS CROB	32,64%	125.000	0	0	125.000
<i>Sub Totale 1</i>	78,33%	300.000			300.000
Partner operanti in altre regioni Italiane/EU o extra-EU					
P2 UniCt	6,53%		25.000	UniCt	25.000
P3 Università di Giesen	5,22%		20.000	Università di Giesen	20.000
P4 Università di Ioannina	4,70%		18.000	Università di Ioannina	18.000
P5 Università di Novi Sad	5,22%		20.000	Università di Novi Sad	20.000
<i>Sub Totale 2</i>	21,67%				83.000
Totale Generale	100%				383.000

F.2 Budget del progetto - Riepilogo per partner e per categoria di spesa (in euro)

Partners	A Costi di preparazione	B Costi di personale interno	C Spese per consulenze e servizi esterni	D Spese per attrezzature	E Spese di viaggio e alloggio	F Spese generali di funzionamento	Totale budget	Budget totale ammissibile
Partner operanti in Regione Basilicata								
Capofila LP UniBas		50.000	101.000	4.500	12.000	7.500		175.000
P1 IRCCS CROB		40.000	71.000		8.000	6.000		125.000
Totale		90.000	172.000	4.500	20.000	13.500		300.000
% del budget totale		30%	57,3%	1,5%	6,7%	4,5%		100%
Partner operanti in altre regioni Italiane/EU o extra-EU								
P2 UniCt		25.000						
P3 Università di Giessen		20.000						
P4 Università di Ioannina		18.000						
P5 Università di Novi Sad		20.000						
Totale		83.000						83.000

F.3. – Descrizione delle spese

VOCI DI SPESA	DESCRIZIONE
A-Costi di preparazione	
B-Costi di personale interno	Costi di personale (mesi/uomo) interno e/o personale con contratto di lavoro parasubordinato per lo svolgimento di attività sperimentali connesse al progetto
C-Spese per consulenze e servizi esterni	<ul style="list-style-type: none"> -spese di consumabili (es: reagenti, plastiche, kit, oligonucleotidi vettori di clonaggio ed espressione, sintesi di peptidi) -servizio di sequenziamento di DNA e RNA -forme contrattuali previste per attività di studi e indagini -sistemi informatici e di sviluppo, realizzazione del sito web di progetto -attività di promozione, comunicazione, pubblicità o informazione -servizi relativi all'organizzazione e all'attuazione di eventi o riunioni -partecipazione a eventi -viaggi e soggiorno per soggetti coinvolti nella missione (a meno di eventuali limitazioni imposte dall'emergenza COVID-19)
D-Spese per attrezzature	-hardware e software necessari per le analisi bioinformatiche <i>in silico</i> ;
E-Spese di viaggio e soggiorno	<p>spese di viaggio, vitto e soggiorno per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - partecipazione di max n.1 rappresentante di ciascuna istituzione partner ai meeting in presenza a turno in uno dei paesi del partenariato (sessioni interregionali congiunte di "training") - partecipazione di n.1 rappresentante fra due istituzioni

	<p>partners a n. 2 scambi di staff</p> <ul style="list-style-type: none"> - partecipazione di n.1 rappresentante dei due partners beneficiari per attività a study visits ospitati dalle istituzioni partners non beneficiari - partecipazione in presenza di max n.1 rappresentante di ciascuna istituzione partner al workshop - partecipazione in presenza di max n.1 rappresentante di ciascuna istituzione partner alla conferenza di fine progetto <p>(a meno di eventuali limitazioni imposte dall'emergenza COVID-19)</p>
<p>F-Spese generali di funzionamento</p>	<p>spese amministrative generali dell'organizzazione dei partners beneficiari necessarie per la realizzazione delle attività del progetto</p>

G. Realizzazione e Risultati

G.1 - Indicatori di realizzazione/output

Riportare gli indicatori di realizzazione afferenti il progetto quantificando il relativo target da perseguire.

Indicatori di realizzazione	Unità di Misura	Target	Numero persone coinvolte (ove rilevante)
Seminari tematici	8	Industrie farmaceutiche e strutture di ricerca (pubbliche e private) Enti pubblici	100 (fra organizzatori e partecipanti esterni)
<i>workshop</i>	1	Industrie farmaceutiche e strutture di ricerca (pubbliche e private) Enti pubblici	50 (fra organizzatori e partecipanti esterni)
visite studio e <i>site visit</i>	2	Strutture di ricerca (partner del progetto)	2 (soggetti del partenariato coinvolti)
scambi di staff	2	Strutture di ricerca (partner del progetto)	2 (soggetti del partenariato coinvolti)
sessioni interregionali congiunte di " <i>training</i> "	4	Strutture di ricerca (partner del progetto)	Tutto lo staff di tutti i partner di progetto
conferenze	1	Strutture di ricerca	100 (fra organizzatori e

		(pubbliche e private) Enti pubblici	partecipanti esterni)
indagini tematiche o di studio congiunti	1	Industrie farmaceutiche e strutture di ricerca (pubbliche e private) Enti pubblici	Si stima nell'ordine delle centinaia
siti web	1	Industrie farmaceutiche e strutture di ricerca (pubbliche e private) Enti pubblici	Si stima nell'ordine delle centinaia
newsletter, brochure;	200	Industrie farmaceutiche e strutture di ricerca (pubbliche e private) Enti pubblici	Si stima nell'ordine delle migliaia
Altro (Specificare): pubblicazioni scientifiche nazionale e internazionali e linee guida su best practice.	2 (pubblicazioni scientifiche) 1 (linee guida best practice)	Industrie farmaceutiche e strutture di ricerca (pubbliche e private) Enti pubblici	Non definibile

Si precisa che le attività riportate in tabella potranno essere svolte in presenza o in videoconferenza, per tutto o una parte del partenariato, scegliendo di volta in volta la modalità più opportuna fermo restando che le partecipazioni in presenza potrebbero essere comunque soggette a limitazioni da emergenza COVID-19.

G.2 - Risultati

Indicare ed illustrare uno o più dei risultati che si intende conseguire a seconda della finalità del progetto e del settore-ambito programmatico di riferimento (obiettivo specifico/settore di intervento), con riferimento all'articolo 8, lettera i) dell'Avviso. I risultati devono essere chiaramente individuati ed illustrati, di cui si riporta solo un elenco indicativo.

I risultati che il progetto **AAA: SAFE SOS** intende raggiungere, come più dettagliatamente di seguito riportato, permetteranno di **consolidare il sistema che, a livello regionale, nazionale e transnazionale, mira ad innovare con modalità totalmente sostenibili i processi di trasferimento tecnologico di attività di ricerca svolte in collaborazione all'interno di centri di ricerca pubblici altamente qualificati.**

Le attività previste nel presente progetto saranno svolte attraverso una rete di competenze integrate in totale sinergia fra gruppi di ricerca presenti sul territorio Regionale (UniBas e IRCCS CROB) e Nazionale (UniCt), sul territorio dell'Unione Europea (Università di Giessen, Germania e Università di Ioannina, Grecia) e con paesi extra UE (Università di Novi Sad, Serbia).

AAA: SAFE SOS si pone come **progetto pilota** e dunque come punto di partenza per promuovere la creazione di nuove opportunità di innovazione anche metodologica che in prospettiva potrebbero trovare spazio nelle prossime candidature a valere su bandi regionali, nazionali e comunitari offrendo un valido contributo per risolvere emergenze socio-sanitarie sempre più rilevanti.

I risultati conseguiti al termine del presente progetto potranno così dare avvio attraverso altre progettualità e in parte attraverso il loro trasferimento tecnologico alla nascita e all'incremento di nuove attività produttive che incideranno positivamente sul PIL delle Regioni/Nazioni coinvolte nel partenariato.

Risultato	Breve titolo	Illustrazione del risultato
Produzione di un caso studio (<i>case study</i>)	Innovazione tecnologica e metodologica per la ricerca di nuovi farmaci da fonti naturali e alternative	La strategia di ricerca e le metodologie utilizzate in AAA: SAFE SOS intendono offrire un caso studio , un criterio che, validato attraverso le attività realizzate nel presente progetto, potrà essere adottato e sviluppato su più ampia scala nella ricerca di nuovi peptidi a potenziale azione antibiotica, anticancro e antivirale, partendo anche da altre specie di insetto, da utilizzare in ambito sanitario per rispondere alla richiesta di innovazione tecnologica espressa dal settore farmaceutico in risposta alle sempre più gravi emergenze della sanità pubblica. Le attività sperimentali saranno condotte in stretta e costante sinergia tra tutti i partner regionali (UniBas e IRCCS CROB), extraregionali (UniCt), Europei (Università di Giessen, Germania e Università di Ioannina, Grecia) e paesi extra UE (Università di Novi Sad, Serbia) operando un continuo scambio di informazioni, know-how, materiali e prodotti della ricerca . Appare evidente l'enorme potenzialità applicativa che

		<p>deriva dall'identificazione di nuovi peptidi attivi e dall'esplorazione degli insetti quale nuova fonte di molecole che possano arricchire l'attuale panorama di composti ad attività antibiotica, anticancro e antivirale utilizzabili in vari ambiti per la tutela della salute. Tutte le attività del progetto mirano a tradurre i risultati della ricerca in prodotti che potranno essere convertiti in beni di pubblica utilità, <i>in primis</i>, e comunque in beni con un valore commerciale innovativo, rispondendo a pieno alle attuali richieste socio-sanitarie, ma anche di mercato.</p> <p>Pertanto, potranno avere anche un importante impatto sul tessuto produttivo regionale e nazionale fornendo un trasferimento di tecnologie e competenze sul territorio e generando in prospettiva un incremento occupazionale.</p> <p>Sarà redatto un primo case study in lingua inglese e pubblicato su una rivista scientifica internazionale con impact factor, in cui saranno descritti in dettaglio le metodologie e i risultati ottenuti dalle attività di AAA: SAFE SOS. Il caso di studio redatto anche in lingua italiana sarà pubblicato su riviste nazionali, anche divulgative, al fine di darne ampia diffusione e far sì che l'esperienza delle attività di AAA: SAFE SOS sia estesa a future ricerche.</p>
<p>Guide su una o più <i>best practice</i></p>	<p>Sviluppo di protocolli ottimizzati per la produzione e caratterizzazione funzionale di peptidi bioattivi</p>	<p>Al termine del progetto saranno stilati protocolli ottimizzati per clonaggio, espressione e purificazione dei peptidi antimicrobici, e protocolli per i test antibatterici, antivirali e antitumorali. Questi protocolli potranno essere redatti basandosi sulle procedure che si sono dimostrate migliori sia per la loro efficienza sia per la loro efficacia. Tali protocolli/guide assicureranno, nei successivi progetti correlati alla tematica trattata, il raggiungimento degli obiettivi previsti nel massimo dell'economia e della qualità. Sarà realizzata una pagina web in cui saranno riportate le "best practices"</p>

		<p>adottate nella realizzazione del progetto. Saranno descritte le attività e le procedure messe in atto durante le diverse fasi di AAA: SAFE SOS, e in particolare le organizzazioni degli incontri tra tutti i partners nazionali, europei ed extraeuropei. Saranno infine rese note le metodiche utilizzate per ottenere e validare i prodotti della ricerca in modo da favorire il raggiungimento dei risultati migliori alle aziende farmaceutiche e alla componente pubblica del mondo sanitario che intenderà entrare nella futuro ampliamento della rete di collaborazione.</p>
<p>Piani o linee guida strategiche (<i>policy recommendations paper</i>);</p>	<p>Strategie di integrazione fra scienza e politica</p>	<p>Un obiettivo generale di AAA: SAFE SOS è promuovere l'integrazione tra partner UE ed extra UE e soprattutto lo scambio di buone pratiche e know how. Un risultato importante di questo progetto è la dimostrazione che solo la sinergia e l'integrazione delle conoscenze nei diversi ambiti, anche apparentemente non correlati, può portare all'innovazione tecnologica.</p> <p>Un prodotto di AAA: SAFE SOS sarà la scrittura di un <i>policy recommendation paper</i> in cui saranno riportati suggerimenti e linee guida per futuri investimenti pubblici in base alla esperienza del progetto. Nel <i>policy recommendation paper</i> i risultati di ricerca ottenuti saranno contestualizzati con gli attuali dibattiti politici, ponendo l'accento sull'applicazione dei risultati della ricerca.</p> <p>Si proporranno azioni politiche volte a favorire e supportare progetti con valore transnazionale su tematiche che come quella da affrontare in AAA: SAFE SOS risultano chiaramente di interesse planetario.</p> <p>La politica ha un ruolo di primo piano nello sviluppo culturale, economico e sociale di un Paese, ma alla base di ciò, di fondamentale importanza, è la salute degli individui, come ci sta insegnando l'attuale emergenza dovuta al nuovo coronavirus SARS-CoV-2.</p> <p>E' fondamentale quindi che le strutture di governance attuino azioni che favoriscano la ricerca in ambito medico/sanitario e che valorizzino i risultati della ricerca favorendo il</p>

		<p>trasferimento tecnologico nelle aziende rafforzando la cooperazione a livello transnazionale tra centri di ricerca pubblici e privati e imprese.</p> <p>Sarà organizzata, all'interno della conferenza di fine progetto, una giornata evento in collaborazione con gli altri partners del progetto dedicata alla presentazione alle autorità politiche Regionali del <i>policy recommendation paper</i> al fine di descrivere i metodi, l'approccio utilizzato e i risultati ottenuti in AAA: SAFE SOS, per rendere utilizzabile l'esperienza delle attività e della cooperazione del progetto così da condividere linee guida per i quadri di investimento per le future programmazioni Regionali.</p>
<p>Studi di fattibilità o "progetti pilota"</p>	<p>AAA: SAFE SOS un progetto pilota con prospettive di scalabilità</p>	<p>Durante tale progetto, in continuità con le attività già svolte per il progetto <i>PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 "NAOCON – Nuovi Antimicrobici Ottenuti da Composti di Origine Naturale"</i>, e per progetto di dottorato di collaborazione internazionale, finanziato nell'ambito "PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 (PONRI) - Asse I - Investimenti in capitale umano - Azione I.1 Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale, saranno identificati i peptidi con putativa attività antibatterica, anticancro e antivirale dagli insetti modello <i>Hermetia illucens</i> e <i>Rhynchophorus ferrugineus</i>. In seguito alla realizzazione dei trascrittomi, mediante analisi bioinformatiche saranno identificati peptidi putativamente bioattivi. Fra questi, 3 saranno poi prodotti mediante clonaggio molecolare e/o sintesi chimica su fase solida per poi essere sottoposti a test <i>in vitro</i> per valutarne l'attività su diversi ceppi batterici, virali e linee cellulari tumorali.</p> <p>Ad oggi, sebbene esistano banche dati che raccolgono informazioni su peptidi di diversa origine, i lavori scientifici in cui sono identificati e ancor più è stata valutata <i>in silico</i>, e <i>in vitro</i> l'attività di AMPs prodotti da insetti, è limitato a poche specie; tali proteine rappresentano, pertanto, una fonte da</p>

		<p> esplorare, in relazione alla loro caratterizzazione funzionale, per la selezione di quelle più adatte allo sviluppo di formulati farmaceutici. </p> <p> E' evidente come AAA: SAFE SOS proponendo una fonte, una metodologia e tecnologie altamente innovative per la produzione di nuovi farmaci, si ponga come progetto pilota, al fine di validare la fattibilità dell'idea, allargare il partenariato, partecipare a nuovi progetti europei e/o avviare un programma di produzione di tali molecole antibiotiche, anticancro e antivirali su larga scala, con l'obiettivo in prospettiva di capitalizzare tali risultati e trasferire il know how anche alle aziende che lavorano nel settore biomedico. </p> <p> Un importante output di AAA: SAFE SOS sarà la produzione di uno studio di fattibilità che consenta di tradurre i risultati della ricerca in prodotti, quali farmaci alternativi per il trattamento antibiotico, antitumorale e antivirale, rispondendo a pieno alle attuali richieste sanitarie e di mercato. </p> <p> Lo studio di fattibilità descriverà le metodologie adottate da AAA: SAFE SOS e riporterà un'analisi economica costi-benefici su scala pilota, utile soprattutto alle aziende che intendono investire in soluzioni alternative e innovative per lo sviluppo di nuovi prodotti e nuove metodologie al fine di produrre nuove molecole bioattive con applicazioni in ambito biomedico. </p>
<p> Altro (Specificare): attività di formazione </p>	<p> Formazione e trasferimento tecnologico fra gli obiettivi di AAA: SAFE SOS </p>	<p> Il progetto ha con sé l'obiettivo di puntare ad una visione integrata delle scienze biologiche, biochimico-molecolari e farmaceutiche, affrontando trasversalmente il problema della farmaco-resistenza. Attraverso il coinvolgimento di vari punti di vista, esperti e complementari, si procederà a creare occasioni di condivisione dei risultati raggiunti, delle strategie adottate per far fronte alle diverse problematiche durante le varie fasi del progetto. Anche al di fuori del contesto sperimentale e coordinativo, tale </p>

		<p>discussione sarà estesa non solo ai settori di ricerca di base in vari ambiti, quali farmaceutico, biotecnologico, biomedico, ma in particolare all'ambito industriale. Con lo scopo di avere come specifico obiettivo l'avanzamento delle conoscenze che riguardano gli approcci terapeutici più innovativi per la salute e il benessere, l'obiettivo di questo studio è fornire indicazioni alternative su come l'industria potrebbe muoversi per sfruttare il potenziale delle fonti naturali, riducendo al minimo l'impatto ambientale e ottenendo nuovi strumenti farmacologici equivalenti e/o maggiormente efficaci.</p>
--	--	--

La Rettrice

Prof.ssa Aurelia Sole