



Relazione di progetto finale

**KP HDHL INTIMiC - Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health –
*Exploring strain-level diversity in the gut microbiome across different age, geography, dietary habits and lifestyle***

**ACRONIMO DEL PROGETTO:
KP_MCB**

Portici, 29/07/22



Indice

1. ...Progetto.....	3
2.Descrizione del progetto	5
3.Relazione intermedia/finale del progetto	6
3.1.Obiettivi, benefici e criticità del progetto.....	7
4.Ostacoli occorsi ed azioni correttive messe in atto	8



1. Progetto

Dati generali

Titolo del progetto	KP HDHL INTIMIC - Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health – <i>Exploring strain-level diversity in the gut microbiome across different age, geography, dietary habits and lifestyle</i>
Acronimo del progetto	KP_MCB
Area strategica di intervento¹	Area 4: Qualità, tipicità e sicurezza degli alimenti e stili di vita sani
Linea di attività²	4.d Valorizzazione della relazione tra alimentazione e salute e della valenza nutraceutica dei prodotti agroalimentari
Settore produttivo³	J
Tipo di progetto	<input checked="" type="checkbox"/> Bando <input type="checkbox"/> Affidamento diretto <input type="checkbox"/> Sportello
Riferimento del Bando/Affidamento diretto/Sportello	B.I. JPI-HDHL Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health – scheda 790
Durata del progetto	36 mesi (compreso di proroga)
Costo ammesso	24.192,00
Contributo concesso	23.950,08
Importo rendicontato	25.424,97

Soggetto proponente il progetto	Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Agraria	Natura giuridica <input checked="" type="checkbox"/> Pubblico <input type="checkbox"/> Privato
Rappresentante legale	Matteo Lorito – LRTMTT61C08H703V	

Coordinatore del progetto	Ercolini Danilo – RCLDNL75P28F839M
----------------------------------	------------------------------------

Numero di Unità Operative	1 - uno	
ELENCO DELLE UNITÀ OPERATIVE		
Unità Operativa n. 1 - Denominazione	Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Agraria	Natura giuridica <input checked="" type="checkbox"/> Pubblico <input type="checkbox"/> Privato
Unità Operativa n. 2 - Denominazione	--	Natura giuridica <input type="checkbox"/> Pubblico <input type="checkbox"/> Privato



Numero di partner esterni al progetto	--	
ELENCO DELLE UNITÀ OPERATIVE		
Partner n. 1 - Denominazione	Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Agraria	Natura giuridica <input checked="" type="checkbox"/> Pubblico <input type="checkbox"/> Privato
Partner n. 2 - Denominazione	-	Natura giuridica <input type="checkbox"/> Pubblico <input type="checkbox"/> Privato

L'esempio riportato nel presente modello è riferito a un numero di due unità operative e di due partner. Qualora il progetto dovesse prevedere più unità operative o più partner aggiungere una riga per ogni unità operativa/partner.



2. Descrizione del progetto



Sintesi del progetto

Il presente progetto si propone di analizzare metagenomi prodotti da coorti caratterizzate nell'ambito di studi precedenti, per valutarne la diversità a livello di strain e possibili associazioni di strain diversi con stato di salute, origine geografica, abitudini alimentari e di stile di vita. I metagenomi raccolti e resi disponibili nell'ambito della piattaforma internazionale verranno ri-analizzati per ottenere un profilo della diversità a livello di strain delle specie di maggiore interesse. Per uno screening iniziale, verranno effettuate analisi basate sul confronto delle sequenze con databases di genomi dei diversi strain della specie di interesse (ad esempio, StrainPhlan, PanPhlan, StrainEst). Successivamente, le sequenze verranno assemblate e saranno ricostruiti i genomi parziali degli strain più abbondanti, che saranno confrontati con quelli riportati in database pubblici. Sarà evidenziata la presenza di pattern specifici di strain associati a situazioni di salute/malattia, all'origine geografica dei soggetti, alle abitudini alimentari e di stile di vita. Sarà possibile, inoltre, verificare l'evoluzione di strain diversi nel corso della vita e possibili associazioni con l'età. Il pangenoma dei diversi soggetti verrà confrontato per identificare geni/pathway microbici ceppo-specifici coinvolti nella produzione di metaboliti associati ad effetti positivi o negativi per l'ospite, come gli acidi grassi a corta catena e gli acidi biliari secondari, o ad attività potenzialmente interessanti, come la fermentazione della fibra. I dati ottenuti saranno anche confrontati ed integrati con i metadata disponibili (dieta, attività fisica, metaboloma).

Nell'ambito della Knowledge platform, saranno anche condivisi dati derivanti dallo studio di intervento nutrizionale svolto nell'ambito del progetto DINAMIC (JPI-HDHL Intestinal Microbiomics).

Tale progetto si colloca nell'ambito della strategia dell'AREA 4 - Qualità, tipicità e sicurezza degli alimenti e stili di vita sani, ed in particolare nell'attività 4.D - Valorizzazione della relazione tra alimentazione e salute e della valenza nutraceutica dei prodotti agroalimentari.

Infatti, i risultati prodotti permetteranno di elucidare la complessa inter-relazione esistente tra microbioma umano, dieta/stile di vita e salute, attraverso un'analisi approfondita a livello di strain. Le informazioni ottenute potranno fungere da background per lo sviluppo di nuovi alimenti prebiotici e funzionali e per la selezione di nuovi ceppi di origine intestinale dalla potenziale attività probiotica.

Inoltre, poiché è riconosciuta l'influenza del microbioma umano nella risposta personalizzata a trattamenti dietetici o farmacologici, i risultati saranno di interesse per supportare lo sviluppo di tool predittivi della risposta individuale a trattamenti diversi.



3. Relazione finale del progetto



Università degli Studi di Napoli Federico II – Dipartimento di Agraria
Via Università 100 80055 Portici (NA)



SPAZIO RISERVATO AL COORDINATORE DEL PROGETTO

Relazione tecnico-scientifica (intermedia max 10 pagine – finale max 20 pagine)



Background e motivazioni:

L'essere umano, così come tutti gli altri animali, può essere visto come un "super-organismo" (Turnbaugh et al. 2007), composto da cellule umane e da quelle dei suoi simbionti microbici. Le cellule microbiche superano in un rapporto 10:1 quelle dell'ospite e si stima che ci siano 100 geni microbici per ogni gene umano. Ciò ha fatto acquisire ai nostri simbionti microbici l'appellativo di "secondo genoma" (Zhao, 2010). Essi svolgono per l'uomo una serie di funzioni per le quali l'organismo umano non possiede gli enzimi necessari, come la digestione delle fibre alimentari (Flint et al., 2012) o la sintesi di alcune vitamine (Qin et al., 2010). Inoltre, il microbioma ha un'importante influenza sullo stato di salute dell'uomo e l'alterazione del suo equilibrio (disbiosi) è stata associata a diverse malattie, quali aterosclerosi, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD), diabete, obesità e cancro (Koeth et al., 2013; Karlsson et al., 2013; Turnbaugh et al., 2009; Louis et al., 2014), mentre la sua composizione e le sue attività metaboliche possono essere influenzate da vari fattori esterni, in particolare dalla dieta (De Filippis et al., 2016; David et al., 2014), con importanti ricadute nella comprensione dell'equilibrio tra salute e malattia. Infine, esistono studi riguardanti l'asse tra microbioma intestinale umano e cervello (Smith, 2015) per verificare l'effetto della composizione del microbioma umano e delle sue attività sul comportamento dell'uomo.

Negli ultimi anni, è stato evidenziato che la complessità del microbioma umano, ed in particolare di quello intestinale, supera quanto si era precedentemente immaginato. Infatti, ogni genere microbico è rappresentato da molteplici specie, che includono ciascuna strain diversi (Lloyd-Price et al., 2017). La maggior parte degli studi esistenti si è focalizzata sulla diversità a livello di genere o di specie, nonostante sia risaputo che strain diversi della stessa specie possono differire nel loro genoma fino al 30% e, pertanto, possono svolgere funzioni molto diverse o rispondere diversamente agli stimoli esterni (dieta, stile di vita, ecc.). Alla luce di ciò, ogni studio mirato a definire l'influenza del microbioma sulla salute umana dovrebbe tener presente la diversità esistente a livello di strain. Nonostante esistano speculazioni sull'importanza della diversità a livello di strain per capire le interazioni esistenti tra microbioma e salute dell'ospite (Ley, 2016; Cani et al., 2018), non è mai stato effettuato uno studio sistematico di tale diversità. Nell'ambito di questo contesto si inseriscono le attività del presente progetto, che si propone di analizzare metagenomi prodotti da coorti caratterizzate nell'ambito di studi precedenti, per valutare la diversità a livello di strain e possibili associazioni di strain diversi con stato di salute, origine geografica, abitudini alimentari e di stile di vita.

Attività svolte:

Le attività svolte da UNINA riguardano lo studio della diversità del microbioma intestinale a livello di strain e di come essa varia in funzione di età, stile di vita e area geografica.

Nell'ambito del WP2, ci si è soffermati su alcuni taxa microbici di cui è riconosciuta l'importanza nell'asse microbioma-dieta-salute, ovvero i batteri lattici (*Lactic Acid Bacteria*, LAB) e *Faecalibacterium* spp.

Attività 1: Valutazione della diffusione di strain di batteri lattici nell'intestino umano e ruolo sulla salute.

Una prima attività ha riguardato lo studio dei dati disponibili in letteratura sulla diffusione dei LAB nell'intestino umano e del loro ruolo nell'influenza della salute umana. Dopo uno screening iniziale basato sulla qualità degli studi, sono stati valutati i risultati di 95 trials sull'uomo riguardanti il consumo di uno o più ceppi/specie di batteri lattici. È stato evidenziato che i dati riportati in letteratura sono spesso discordanti, anche per lo stesso ceppo, in quanto gli effetti riportati variano da studio a studio. Inoltre, gli studi sono molto variabili in termini di dose giornaliera consumata (UFC/giorno) e tipologia di popolazione (adulti, bambini, soggetti sani o con diverse patologie). Inoltre, è stata valutata la diffusione delle diverse specie di LAB negli alimenti fermentati e nell'intestino umano. Considerando la fonte di isolamento dei ceppi il cui genoma è riportato in banche dati pubbliche (NCBI), si è osservata la diffusione delle diverse specie di LAB in nicchie ecologiche diverse (uomo, alimenti, insetti, volatili, altri vertebrati, piante ed ambiente). Inoltre, è stata effettuata una ricerca bibliografica per identificare i geni coinvolti in potenziali attività benefiche per l'uomo (probiotici) o di interesse per la sopravvivenza dei LAB al passaggio gastrointestinale. Tali geni sono stati ricercati nei genomi pubblici. È stato dimostrato che alcune specie, come *Lb. gasseri* o *Lb. johnsonii*, comunemente utilizzate come probiotici in prodotti commerciali, presentano elevata diffusione di geni relativi alla produzione di esopolisaccaridi, che conferiscono resistenza allo stress da acido e da sali biliari, e del gene che codifica per l'idrolisi dei sali biliari, che permette di conferire resistenza al contatto con tali molecole. Altre specie comunemente ritrovate negli alimenti, come *Lb. casei* o *Lb. sakei*, presentano invece una diffusione minore di questi geni, evidenziando l'importanza dello studio a livello del singolo strain per caratterizzare l'influenza dei LAB sulla salute o sul microbioma umano. I dati raccolti sono stati pubblicati in una review (De Filippis et al., 2020; *FEMS Microbiol. Reviews* 44:454-489; doi: 10.1093/femsre/fuaa015).

Successivamente è stata valutata la diffusione dei LAB in metagenomi disponibili in banche dati pubbliche. Sono stati considerati 9.445 metagenomi intestinali umani, di soggetti di diverse età, etnie, origine geografica e livello di occidentalizzazione. Questi sono stati integrati con 303 metagenomi da diversi alimenti fermentati e da supplementi probiotici commerciali. I LAB sono risultati avere un'ampia diffusione nell'intestino umano e circa 30 specie presentavano un'abbondanza > 0,1% nel microbioma intestinale (tra cui specie appartenenti ai generi *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Weissella*). La diffusione di queste specie è associata al grado di occidentalizzazione ed all'origine geografica: *Streptococcus thermophilus* ed alcuni lattobacilli, comuni nello yogurt ed in prodotti lattiero caseari, si ritrovano principalmente in soggetti occidentalizzati; LAB eterofermentanti (*Leuconostoc*, *Weissella*), che potrebbero originare dal microbiota epifitico della pianta, ma anche da prodotti fermentati a base di vegetali o cereali, prevalgono in soggetti non occidentalizzati. Ciò dimostra che tali microrganismi vengono apportati attraverso la dieta. Per identificare eventuali differenze a livello di strain, è stata condotta un'analisi sui genomi ricostruiti dai metagenomi (*Metagenome*

Assembled Genomes, MAGs). *Streptococcus thermophilus* e *Lactococcus lactis* erano le specie per le quali sono stati ricostruiti più genomi. Non sono stati riscontrati sub-clades specificamente ritrovati solo in alimenti o in intestino, a dimostrazione che gli strain presenti nell'intestino sono introdotti attraverso l'alimentazione. I risultati sono stati pubblicati nel lavoro: Pasolli et al., 2020; *Nat. Commun.* 11:2610; doi:10.1038/s41467-020-16438-8.

Attività 2: Valutazione della diffusione di specie/strain appartenenti al genere *Faecalibacterium* nell'intestino umano

Si è valutata la diffusione e diversità esistente nell'intestino umano e di diverse specie animali nell'ambito del genere *Faecalibacterium*. *Faecalibacterium* è un genere di particolare interesse per la salute umana, in quanto, secondo diversi studi, è associato alla capacità di ridurre l'infiammazione attraverso la produzione di acidi grassi a catena corta. Pertanto, è considerato il *taxon* più promettente per lo sviluppo dei cosiddetti probiotici di nuova generazione. Nonostante ciò, la biodiversità esistente in questo genere è ancora sconosciuta e ad oggi, è riconosciuta solo una specie appartenente al genere *Faecalibacterium*, *F. prausnitzii*. È stata effettuata un'analisi di genomica comparativa includendo circa 3.000 MAG di *Faecalibacterium* ricostruiti da metagenomi intestinali umani, a cui sono stati aggiunti MAG ricostruiti da microbioma intestinale di altri animali (cani, maiali, polli e altri primati), nonché 64 genomi da isolati e MAGs presenti in banche dati pubbliche (NCBI) ed identificati come *Faecalibacterium* sp. Considerando la similarità tra i genomi (calcolata come MASH distance), sono state identificate 22 specie diverse (MASH distance >0,5), tra cui 12 sono quelle più comunemente diffuse nell'intestino umano, e che abbiamo definito *Faecalibacterium*-complex. I diversi clades mostrano una diffusione diversa nell'uomo, in funzione di età, origine geografica e livello di occidentalizzazione. Inoltre, presentano un potenziale funzionale diverso: ad esempio, i clade I ed L presentano una prevalenza maggiore dei geni che codificano per le alpha-xylosidasi, responsabili della degradazione degli xyloglucani; nei clade B, D e J sono maggiormente diffusi i geni codificanti per l'acetyl xylanesterasi (responsabile della degradazione degli xylani) e i geni codificanti per la endo-poligalatturonidasi (degradazione pectine) erano arricchiti nel clade B. Ciò permette di speculare che la co-presenza di più clade nello stesso soggetto comporta un maggior potenziale di utilizzi della fibra alimentare, con possibile produzione di metaboliti benefici dalla sua fermentazione. Infatti, è stato dimostrato che nello stesso soggetto possono coesistere da 2 a 11 clade contemporaneamente e che soggetti non occidentalizzati, che abitualmente consumano una dieta più ricca in fibre e carboidrati complessi, presentano una diversità in clades di *Faecalibacterium* maggiore dei soggetti occidentali (valore mediano: 7,3 e 5,1, in non occidentalizzati ed occidentalizzati, rispettivamente), e solo il 25% dei soggetti occidentali presentava più di 7 clades, contro il 95% dei non occidentalizzati. Infine, è stato osservato che soggetti occidentalizzati che presentano patologie associate ad uno stato infiammatorio (obesità, tumore del colon-retto, malattia dell'intestino irritabile), presentano minore diversità di clades. I risultati sono stati pubblicati nel lavoro: De Filippis et al., 2020. *Curr. Biol.* 30:1-12; doi:10.1016/j.cub.2020.09.063.

Attività 3: Partecipazione alle attività della Knowledge Platform Europea e condivisione dei dati

Nell'ambito di tale attività, UNINA ha condiviso dati precedentemente prodotti con il consorzio internazionale. I dati condivisi riguardano uno studio osservazionale condotto da UNINA, in cui è stato analizzato il microbiota intestinale di 153 soggetti sani italiani, con abitudini alimentari diverse (dieta onnivora, vegetariana e vegana). È stata condivisa la tabella con le abbondanze relative delle unità tassonomiche derivante da analisi di ampliconi del gene 16S rRNA, i dati della dieta derivanti dall'analisi dei diari alimentari ed i dati relativi al disegno sperimentale. I dati sono stati pubblicati in un lavoro congiunto con il consorzio Pinart et al., 2021. *Nutrients* 13:3292; doi: 10.3390/nu13093292.

Inoltre, UNINA ha partecipato alla stesura di una review in collaborazione con gli altri partner Europei, nella quale si è investigata l'esistenza di un "core microbiome" effettuando una meta-analisi di dati presenti in banche dati pubbliche e la possibile influenza di fattori esterni (es. dieta). I dati sono stati pubblicati in un lavoro congiunto con il consorzio Sharon et al., 2022. *Nutrients* 14, 2872. doi:10.3390/nu14142872

Lista delle pubblicazioni relative al progetto:

1. De Filippis et al. The food-gut axis: lactic acid bacteria and their link to food, the gut microbiome and human health. *FEMS Microbiol. Reviews* 2020, 44, 454-489; doi: 10.1093/femsre/fuaa015
2. Pasolli et al., Large-scale genome-wide analysis links lactic acid bacteria from food with the gut microbiomes. *Nat. Commun.* 2020, 11, 2610; doi:10.1038/s41467-020-16438-8.
3. De Filippis et al., Newly Explored *Faecalibacterium* Diversity Is Connected to Age, Lifestyle, Geography, and Disease. *Curr. Biol.* 2020, 30, 1-12; doi:10.1016/j.cub.2020.09.063.
4. Pinart et al., Identification and Characterization of Human Observational Studies in Nutritional Epidemiology on Gut Microbiomics for Joint Data Analysis. *Nutrients* 2021, 13, 3292; doi: 10.3390/nu13093292.
5. Sharon, I. et al. The Core Human Microbiome: Does It Exist and How Can We Find It? A Critical Review of the Concept. *Nutrients* 2022, 14, 2872. doi:10.3390/nu14142872



SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)
Osservazioni alla relazione tecnico-scientifica

4. Obiettivi, benefici e criticità del progetto

SPAZIO RISERVATO AL COORDINATORE DEL PROGETTO				
Descrizione degli obiettivi del progetto				
Obiettivi generali	Obiettivi specifici	Linee di attività in WP	Risultati attesi	Risultati raggiunti <i>(Se il risultato atteso non è stato raggiunto specificare la motivazione nel campo note)</i>
a. Analisi strain-level di metagenomi disponibili in letteratura	a1. Analisi del pangenoma in funzione di dieta, età, origine geografica, stile di vita a2. Correlazione di strain/geni con i metadata disponibili ed il metaboloma	<ul style="list-style-type: none"> • WP 1 • WP 2 • WP 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Condivisione delle attività e dei dati ottenuti nell'ambito della piattaforma europea • Associazioni di specifici strain e/o geni con i metadata disponibili • Divulgazione dei risultati in almeno 1 pubblicazione scientifica ed 1 convegno del settore 	<ul style="list-style-type: none"> • Raggiunto • Raggiunto • Raggiunto
NOTE				
Obiettivo non raggiunto a.1:				
Obiettivo non raggiunto a.2:				



SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)

Osservazioni al raggiungimento degli obiettivi del progetto

5. Ostacoli occorsi ed azioni correttive messe in atto

Descrivere gli ostacoli occorsi durante la realizzazione delle attività del progetto indicando la linea di attività interessata, l'Unità operativa coinvolta e le azioni che sono state attivate al fine di rimuovere gli ostacoli che impedivano la realizzazione degli obiettivi.

Numero WP	Unità operative coinvolte	Ostacolo	Azioni correttive
1, 2, 3	1	Impossibilità di accesso alle strutture e di organizzazione di riunioni e convegni in presenza a causa della pandemia da COVID-19	Dove possibile, l'analisi dei dati è continuata da remoto e riunioni e meeting sono stati organizzati on-line.
1, 2, 3	1	Metadata associati ai metagenomi disponibili in letteratura sono spesso incompleti/con formati differenti	I metadata sono stati unificati manualmente dove possibile e i soggetti per i quali i dati erano mancanti sono stati esclusi dall'analisi

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)

Osservazioni alle azioni correttive messe in atto

Timbro dell'Ente proponente il progetto

Firma leggibile del Coordinatore del progetto
PROF. DANILO ERCOLINI



SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)

Valutazione complessiva del progetto

Luogo e Data Portici, 29/07/2022

Firma leggibile dell'Esperto (qualora designato)

¹Note

Inserire una delle 6 aree prioritarie previste dal capitolo 2 del Piano Strategico per l'Innovazione e la ricerca nel settore agricolo alimentare e forestale (2014-2020), ovvero:

- Area 1 - Aumento sostenibile della produttività, della redditività e dell'efficienza delle risorse negli agro ecosistemi**
- Area 2 - Cambiamento climatico, biodiversità, funzionalità suoli e altri servizi ecologici e sociali dell'agricoltura**
- Area 3 - Coordinamento e integrazione dei processi di filiera e potenziamento del ruolo dell'agricoltura**
- Area 4 - Qualità, tipicità e sicurezza degli alimenti e stili di vita sani**
- Area 5 - Utilizzo sostenibile delle risorse biologiche a fini energetici ed industriali**
- Area 6 - Sviluppo e riorganizzazione del sistema della conoscenza per il settore agricolo, alimentare e forestale**
- Area 7 - Pesca e acquacoltura**

² Inserire una delle seguenti linee di attività (previste dal Piano Strategico per l'Innovazione e la ricerca nel settore agricolo alimentare e forestale 2014-2020). La linea di attività da inserire dovrà corrispondere all'area strategica di intervento indicata nel precedente campo, ovvero per la:

Area 1 - Inserire una delle seguenti linee di attività:

- a. Scelte varietali, di razza, di destinazione d'uso, miglioramento genetico mediante l'utilizzo di biotecnologie sostenibili;
- b. Uso sostenibile dei nutrienti, dei prodotti fitosanitari e dei prodotti zooprofilattici, utilizzazione di microrganismi, insetti utili e molecole bioattive per la difesa delle piante;
- c. Ottimizzazione dei processi produttivi (tecnica colturale, alimentazione, benessere animale, pratiche di prevenzione, risparmio energetico, ecc.), anche mediante l'utilizzo di sistemi di supporto alle decisioni (telerilevamento, agricoltura e zootecnia di precisione, meccanizzazione integrale, robotica e altri sistemi automatici intelligenti, applicazione di principi e strumenti di intelligenza artificiale ecc.) e biotecnologie sostenibili;
- d. Soluzioni tecnologiche per il miglioramento degli impianti e delle strutture aziendali;
- e. Gestione efficiente della risorsa idrica e della qualità delle acque;
- f. Conservazione, conservabilità e condizionamento delle produzioni (riduzione degli sprechi, conservanti naturali ecc.);
- g. Strumenti e sistemi funzionali alla gestione aziendale (pianificazione, costi di produzione, diversificazione ecc.) e alla sua caratterizzazione (impronta ecologica).

Area 2 - Inserire una delle seguenti linee di attività:

- a. Strategie per la mitigazione e per lo studio dell'adattamento al cambiamento climatico;
- b. Valorizzazione delle varietà e razze locali e salvaguardia delle risorse genetiche;
- c. Tutela del fattore "suolo": conservazione, qualità, fertilità e salvaguardia della biodiversità microbica;
- d. Valorizzazione di alcuni servizi ecologici forniti dal settore primario: manutenzione e ripristini ambientali, verde urbano, agricoltore/selvicoltore custode, bonifica dei terreni inquinati ecc.;
- e. Valorizzazione del ruolo sociale dell'agricoltura: "agricoltura sociale", relazioni urbano – rurale, accettabilità sociale dell'attività agricola.

Area 3 - Inserire una delle seguenti linee di attività:

- a. Soluzioni organizzative, economiche e sociali alle difficoltà strutturali di integrazione orizzontale e verticale nei distretti e nelle filiere;
- b. Soluzioni tecnologiche per il miglioramento dei processi di filiera;
- c. Sviluppo di sistemi distributivi, commerciali, promozionali e di marketing.

Area 4 - Inserire una delle seguenti linee di attività:

- a. Produzione di alimenti di qualità per tutti (food security);
- b. Miglioramento, tutela e tracciabilità della qualità e della distintività e adeguamento dei relativi standard di certificazione;
- c. Tecniche sostenibili per la trasformazione, conservazione e confezionamento dei prodotti agroalimentari;
- d. Valorizzazione della relazione tra alimentazione e salute e della valenza nutraceutica dei prodotti agroalimentari.

Area 5 - Inserire una delle seguenti linee di attività:

- a. Sviluppo e razionalizzazione delle filiere di biomasse e di biocarburanti con adeguati requisiti di sostenibilità ambientale ed economica;
- b. Sviluppo di bioraffinerie per la produzione di materiali industriali e mezzi tecnici a partire da residui e scarti agricoli nell'ottica dell'adeguata remunerazione del settore agricolo.

Area 6 - Inserire una delle seguenti linee di attività:

- a. Nuovi strumenti di governance per il coordinamento e l'efficienza del sistema della conoscenza: analisi dei fabbisogni, pianificazione, monitoraggio, valutazione ecc.;
- b. Promozione del trasferimento dell'innovazione mediante servizi di supporto, formazione e consulenza alle imprese agricole, alimentari e forestali;
- c. Sviluppo di nuove modalità.

³ Inserire uno degli 13 settori produttivi previsti dall'Allegato A del Piano Strategico per l'Innovazione e la ricerca nel settore agricolo alimentare e forestale (2014-2020), ovvero:

- a) Zootecnico;
- b) Orticolo;
- c) Cerealicolo;
- d) Viticolo;



-
-
- e) Frutticolo;
 - f) Olivicolo;
 - g) Biologico;
 - h) Floricolo;
 - i) Forestale;
 - j) Innovazione sociale;
 - k) Piante officinali;
 - l) Riscicolo;
 - m) Pesca e acquacoltura.