

RELAZIONE DI PROGETTO
(A cura del coordinatore di progetto)

1. Tematica e Filiera	Bando internazionale: Joint Action Intestinal Microbiomics Joint Programming Initiative a Healthy Diet for a Healthy Life (JPI HDHL).		
2. Titolo	Gut and blood microbiomics for studying the effect of a polyphenol-rich dietary pattern on intestinal permeability in the elderly		
3. Acronimo	MaPLE		
4. Progetto	Bando	Affidamento diretto	Sportello
DM 8245 del 08/04/2016	¹	²	³
5. Durata (mesi)	36 mesi	Report⁴ Intermedio Finale ☒	Nota⁵
6. Dati finanziari	Finanziamento concesso totale (€)	Finanziamento ricevuto (€)	Importo rendicontato (€)⁶
	198.189,00	0	189.345,82
7. Coordinatore di progetto	Nome e COGNOME	Patrizia RISO	
	Qualifica	Professore Ordinario	
	Istituzione di appartenenza	Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente, DeFENS	
	Indirizzo	Via Giovanni Celoria 2, 20133, Milano	
	Tel/fax	Tel +39 02 503 16726 / Fax +39 02 503 16721	
	e-mail	patrizia.riso@unimi.it	
8. Ente coordinatore	Denominazione: Università degli Studi di Milano Indirizzo: Via Festa del Perdono 7, 20122 Milano Tel.: 02 50312069, Fax: 02 50312750, e-mail: sportello.ricerca@unimi.it Si confermano gli estremi bancari o di tesoreria già forniti per la concessione del contributo ☒ sì no, indicare IBAN _____ ABI _____ CAB _____ BIC _____ Responsabile amministrativo della rendicontazione finanziaria: Nome Sig.ra Margherita Pasetti Tel/fax 0250319194 Email margherita.pasetti@unimi.it		

9. Sintesi del progetto (max 20 righe) (può essere oggetto di pubblicazione)	Un aumento della permeabilità intestinale (IP), noto anche come leaky gut, sembra essere responsabile dell'attivazione del sistema immunitario e dell'infiammazione, un meccanismo comune in molte malattie croniche legate all'età. L'obiettivo del progetto di ricerca internazionale MaPLE <i>"Gut and blood microbiomics for studying the effect of a polyphenol-rich dietary pattern on intestinal permeability in the elderly"</i>, finanziato nell'ambito della call Joint Action Intestinal Microbiomics (Joint Programming Initiative a Healthy Diet for a Healthy Life) è quello di verificare l'ipotesi che un aumento del consumo di prodotti alimentari ricchi in polifenoli nella dieta di soggetti anziani con una elevata IP possa alterare l'ecosistema microbico intestinale (IME) con effetti benefici sulla barriera intestinale (IB), determinando una riduzione della IP e quindi della traslocazione di fattori batterici infiammatori dal tratto digestivo al flusso sanguigno promuovendo un fenotipo metabolico protettivo. Per verificare questa ipotesi è stato utilizzato un approccio multidisciplinare nel quale, da un lato si è valutato l'impatto di una dieta ricca di polifenoli su IB, IP e IME attraverso uno studio di intervento dietetico controllato in un gruppo target di anziani, e dall'altro si è indagato, attraverso approcci in vitro e in modelli animali, i possibili meccanismi coinvolti nelle interazioni polifenoli/microbiota/IP.
--	---

Parole chiave	Dieta ricca in polifenoli, permeabilità intestinale, microbiota, studio di intervento dietetico, anziani
-----------------------------	---

10. Relazione del progetto (totale max. 10 pagine)

10.1 Descrizione dei risultati in relazione agli obiettivi generali e specifici previsti nel periodo di riferimento (max. 2 pagine)

L'obiettivo principale del progetto è stato quello di sviluppare uno studio di intervento dietetico mediante la messa a punto di un pattern alimentare comprendente l'introduzione di prodotti ricchi in polifenoli al fine di dimostrarne l'impatto su marker di permeabilità intestinale in un gruppo di soggetti anziani ospiti di una casa di riposo. I soggetti arruolati nello studio presentavano una maggiore permeabilità intestinale come evidenziato dai maggiori livelli sierici di zonulina (marker di permeabilità selezionato) e concentrazioni relativamente elevate di marker infiammatori. Tra gli obiettivi e risultati specifici è stato dimostrato che il DNA batterico al basale era rilevabile in tutti i campioni di sangue dei volontari analizzati e che oltre il 70% apparteneva alle famiglie Gram negative dei β -proteobatteri *Pseudomonadaceae* ed *Enterobacteriaceae*, con il genere *Pseudomonas* come il più rappresentativo. Inoltre è stato riscontrato che i livelli di zonulina erano significativamente correlati con la carica batterica totale nel sangue e, più specificamente, con l'abbondanza di DNA attribuita alle famiglie batteriche *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonadaceae* che sono state identificate come potenziali biomarcatori per la prognosi e/o la previsione di condizioni patologiche metaboliche e cliniche nei soggetti più anziani. Inoltre, considerando le correlazioni riscontrate con i marker infiammatori, la DNAemia batterica potrebbe essere implicata nello sviluppo di infiammazione e malattie associate all'invecchiamento. Questo risultato specifico è di grande valore per le ricadute a livello clinico.

Per quanto riguarda l'impatto della dieta ricca di polifenoli (dieta PR), è stato riscontrato un effetto significativo del trattamento ($p = 0,008$) e dell'interazione trattamento x tempo ($p = 0,025$) per la variabile zonulina, il principale marker di PI, che è diminuito dopo 8 settimane di dieta PR. Inoltre, è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa diastolica ($p = 0,028$) a seguito della dieta PR, che era più evidente nelle donne ($p = 0,043$), e anche una diminuzione della pressione arteriosa sistolica ($p = 0,042$). L'efficacia dell'intervento dietetico è stata maggiore nei soggetti con zonulina sierica più elevata al basale, che hanno mostrato modulazioni più pronunciate nei marker studiati. Inoltre, la riduzione della zonulina è stata più marcata tra i soggetti con un indice di massa corporea più elevato e con una maggiore resistenza insulinica al basale, dimostrando così la stretta interazione tra IP e caratteristiche metaboliche.

Inoltre è stato visto che i soggetti con un'alta concentrazione ematica di copie del gene dell'rRNA 16S al basale (cioè superiore al valore mediano) hanno mostrato una condizione meno favorevole in termini di livelli di fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , trigliceridi e aspartato amino transferasi (AST) e rapporti colesterolo totale /colesterolo-HDL e colesterolo LDL/HDL, supportando nuovamente un collegamento di questo marcatore putativo di IP con l'infiammazione e la disregolazione metabolica. Dopo l'intervento PR, i soggetti più anziani che mostravano una maggiore DNAemia erano quelli per cui si aveva una riduzione significativa dei livelli sierici di zonulina e interleuchina (IL)-6, diminuiti rispettivamente di circa il 15% e il 21%. Nel complesso, la dieta PR ha determinato solo una tendenza nella diminuzione della DNAemia batterica nei soggetti più anziani che presentavano copie del gene 16S più elevate al basale ($P = 0,099$). Ciò nonostante, è stata rilevata una riduzione significativa delle copie circolanti del gene dell'rRNA 16S attribuite ai proteobatteri Gram-negativi, e in particolare alle classi β -e γ -Proteobacteria, incluso lo *Pseudomonas*, che era il genere più abbondante trovato nel sangue dei volontari più anziani. Pertanto, è stato ipotizzato che la DNAemia batterica potrebbe essere un marker potenzialmente rilevante da valutare al fine di studiare l'efficacia degli interventi dietetici con alimenti ricchi di polifenoli.

Per quanto riguarda il microbiota intestinale (analizzato mediante rRNA 16S) quest'ultimo ha mostrato una bassa ricchezza tassonomica, tipica dei soggetti più anziani, insieme a un elevato grado di variabilità inter-individuale. L'intervento dietetico con la dieta PR non ha modificato in modo significativo la composizione / struttura complessiva del microbiota. Tuttavia, si è osservato una riduzione dopo la dieta PR nell'abbondanza del genere *Collinsella* (famiglia delle coriobacteriaceae) tipicamente associato ad uno stato pro-infiammatorio e ad una maggiore permeabilità intestinale. Inoltre è stato possibile discriminare i gruppi batterici sulla base dei rapporti degli acidi grassi a corta catena (SCFA) valutati a livello fecale e successivamente mostrare che i cambiamenti batterici erano in linea con i cambiamenti osservati negli SCFA.

I risultati interessanti emersi a seguito dell'analisi del profilo del gene dell'rRNA 16S hanno spinto ad approfondire meglio l'analisi dei campioni fecali eseguendo un sequenziamento metagenomico shotgun del DNA fecale. In particolare, l'analisi al basale dei dati ha mostrato che i soggetti più anziani con maggiori livelli di zonulina (ovvero superiori al valore mediano al basale) presentavano un'abbondanza significativamente più elevata di diversi geni del fattore di virulenza appartenenti a *Bacteroides fragilis*,

Enterococcus faecium, Parabacteroides distasonis, Enterococcus hirae ed Escherichia coli ($P < 0,05$), indicando la potenziale compromissione del microbiota intestinale in questi soggetti.

Inoltre, la dieta ricca di polifenoli ha indotto un aumento significativo dell'alpha diversity ($P < 0,01$ per Chao1 e $P = 0,058$ per l'indice di Shannon), un parametro ecologico spesso associato all'ecosistema microbico dell'intestino sano. In particolare, l'alfa diversity, la cui riduzione è stata indicata come responsabile della maggiore vulnerabilità del microbiota intestinale, si è dimostrata inferiore nelle popolazioni dei paesi più industrializzati e in presenza di numerose condizioni patologiche. Inoltre, è stato osservato che l'intervento con la dieta PR ha indotto l'incremento dei fagi che infettano Salmonella ($P < 0,0001$) ed Escherichia ($P < 0,05$), che possono essere importanti regolatori ecologici dell'abbondanza di questi batteri pro-infiammatori all'interno delle comunità microbiche intestinali. Infine, è stato osservato che il genere Collinsella è diminuito significativamente dopo la dieta PR ($P < 0,05$) confermando i risultati trovati attraverso l'analisi del profilo del gene 16S dei campioni fecali.

Per quanto riguarda l'analisi del metaboloma i risultati mettono in evidenza una grande eterogeneità nella biodisponibilità e nel metabolismo dei diversi composti polifenolici. Nello specifico è stato osservato un aumento dei flavanoli (dovuto alla presenza di epicatechina) e dei derivati del metabolismo microbico quali valerolattoni e acidi valerico, fenilpropionico, fenilacetico e benzoico. Inoltre è stato osservato un aumento significativo anche per i metaboliti derivanti da flavanoni quali esperetina e naringenina, e altri prodotti del metabolismo microbico come acidi cumarici e urolitine. I risultati sono stati analizzati anche attraverso la suddivisione in clusters per cercare possibili metabotipi dell'escrezione urinaria di flavan-3-oli, considerando sia i metaboliti di fase II che i derivati del microbiota (cioè idrossifenilvalerolattoni, acidi fenolici) ma con risultati inconcludenti.

Infine, è stato valutato l'effetto della dieta PR sul metaboloma a livello plasmatico, considerando anche la funzionalità renale come una caratteristica importante dei volontari. Nei soggetti con una migliore funzionalità renale ($n=33$), sono stati rilevati diciassette metaboliti quali descrittori significativi dell'assunzione di polifenoli e della loro successiva degradazione da parte del microbiota intestinale (catecol solfato, acido ippurico, acido 3-idrossiippurico, acido idrossifenilpropionico, 3, Acido 4-diidrossifenilacetico solfato e acido diidrocaffeoico 3-solfato), mentre teobromina, 3-metilxantina e 7-metilxantina potrebbero essere più specificamente associate al consumo di cacao e tè verde e all'ulteriore metabolismo delle metilxantine. Tra questi composti, la teobromina è risultata correlata negativamente ai livelli sierici di zonulina.

Tutti i risultati ottenuti sia nello studio in vivo che negli studi meccanicistici sono stato oggetto di consistente attività di disseminazione non solo alla comunità scientifica ma anche alla popolazione generale attraverso la partecipazione ad eventi pubblici (es. Meet Me Tonight).

10.2 Attività svolte (max 7 pag)

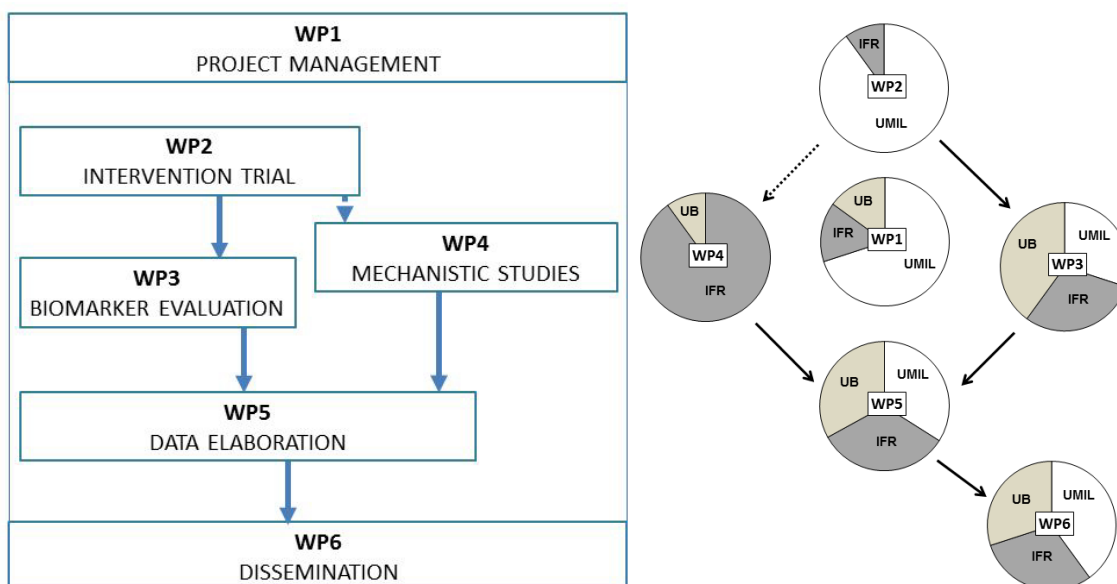
Work Package (WP)	Titolo WP	Risultati	Indicatori di verifica	UO PARTECIPANTI
WP 1	Coordinamento	1.1-definizione di un consortium agreement con i partner del progetto e finalizzazione del logo 1.2-definizione di un agreement con la Fondazione Opera Immacolata Concezione (OIC) (casa di cura a Padova, Italia) al fine di regolare gli aspetti relativi allo svolgimento dello studio di intervento 1.3-approvazione dello studio di intervento dal parte del comitato etico	1.1-firma del consortium agreement e formalizzazione del logo MaPLE 1.2-firma del consortium agreement con la Fondazione OIC 1.3-Approvazione del comitato etico in data 15 Febbraio 2016 e registrazione del trial	1) UMIL - DeFENS, Università degli Studi di Milano (IT) – coordinatore- La UO si è avvalsa anche del contributo del Prof Antonio Cherubini (INRCA-Ancona) esperto in geriatria 2) IFR - Institute of Food Research, Norwich (UK) 3) UB- University of Barcelona, Pharmacy School Nutrition & Food Science Department (ES)

		dell'Università degli Studi di Milano	clinico ad un pubblico registro (ISRCTN) in data 20 febbraio 2017	
		1.4-Istituzione di una piattaforma informatica per la condivisione di documenti e risultati.	1.4-Condivisione della piattaforma (Dataverse)	
WP 2	Studio di intervento	2.1- Selezione dei soggetti e sviluppo dello studio di intervento 2.2-Valutazione dell'assunzione di polifenoli nei soggetti partecipanti allo studio 2.3-Identificazione degli alimenti MaPLE e definizione del piano dietetico	2.1-Completamento dello studio di intervento, raccolta dei campioni biologici e valutazione della compliance all'intervento 2.2- E' stata stimata una introduzione di circa 724 mg di polifenoli. Per maggiori informazioni fare riferimento alla pubblicazione: Guglielmetti et al. BMC Geriatrics (2020) 20:77 https://doi.org/10.1186/s12877-020-1472-9 2.3-Sono stati identificati gli alimenti ricchi di polifenoli da utilizzare nell'intervento dietetico; nello specifico sono stati selezionati: mela Renetta (tal quale o purea), mirtillo e prodotti derivati, arance rosse e succo, succo di melagrana, tè verde e cioccolato fondente (callets e cacao in polvere) in quanto ricchi in polifenoli e anche apprezzati dai volontari. -E' stato definito e sviluppato un piano dietetico (comparabile in termini di energia e nutrienti tra dieta controllo e dieta ricca in polifenoli), che prevedeva il consumo di 3 piccole porzioni al giorno degli alimenti selezionati portando ad una introduzione di polifenoli di circa	1) UMIL - DeFENS, Università degli Studi di Milano (IT) – coordinatore- 3) UB- University of Barcelona, Pharmacy School Nutrition & Food Science Department (ES)

			750mg (dose doppia rispetto alla dieta controllo). Dettagli riportati in Guglielmetti et al. BMC Geriatrics (2020) 20:77 https://doi.org/10.1186/s12877-020-1472-9	
WP 3	Valutazione di biomarker	3.1-analisi dei marcatori di permeabilità intestinale	3.1-Dimostrazione della capacità dell'intervento dietetico di migliorare la permeabilità intestinale, valutata mediante riduzione dei livelli di zonulina, nei soggetti anziani. Per maggiori informazioni vedere "descrizione dei risultati". Pubblicazione inviata a Clinical Nutrition (Del Bo' et al., paper submitted)	1) UMIL - DeFENS, Università degli Studi di Milano (IT) – coordinatore-
		3.2-analisi dell'ecosistema microbico intestinale	3.2- Dimostrazione dell'efficacia della dieta ricca di polifenoli di ridurre i microrganismi appartenenti al genere Collinsella che risultano essere quelli associati maggiormente ad una attività proinfiammatoria e ad una maggiore permeabilità intestinale. Per maggiori informazioni vedere "descrizione dei risultati".	2) IFR - Institute of Food Research, Norwich (UK)
		3.3-valutazione delle caratteristiche antropometriche e altri marker metabolici/fisici	3.3-Dimostrazione dell'efficacia della dieta ricca di polifenoli di ridurre la pressione sistolica e diastolica (effetto evidente maggiormente nelle donne). Pubblicazione inviata a Clinical Nutrition (Del Bo' et al., paper submitted)	3) UB- University of Barcelona, Pharmacy School Nutrition & Food Science Department (ES)
		3.4-Valutazione di marcatori dell'infiammazione, stress ossidativo e	3.4-L'intervento dietetico non ha mostrato effetto sui	

		funzione endoteliale. 3.5- Valutazione degli effetti della dieta ricca in polifenoli sulla produzione di alcuni metaboliti 3.6-Valutazione dei diari alimentari per la stima dei polifenoli, nutrienti ed energia introdotti dai partecipanti durante lo studio;	principali marcatori presi in esame. Pubblicazione inviata a Clinical Nutrition (Del Bo' et al., paper submitted) 3.5-L'intervento dietetico ha comportato un aumento di flavanoli, flavanoni e dei loro derivati metabolici. Per maggiori informazioni vedere "descrizione dei risultati". Pubblicazione inviata a Clinical Nutrition (González-Domínguez et al., paper submitted) 3.6-L'intervento dietetico non ha comportato differenze significative in termini di nutrienti ed energia tra le due diete (dieta controllo verso PR), mentre alcune differenze in termini di macro e micronutrienti sono emerse tra maschi e femmine. La dieta PR ha comportato ad un aumento dell'introduzione dei polifenoli in entrambi i sessi. Pubblicazione inviata a Nutrients (Martini et al., paper submitted, Manuscript ID: nutrients-794554)	
WP 4	Studi meccanicistici	4.1-approcci <i>in vitro</i> per testare la capacità di diversi classi di polifenoli di modulare la permeabilità intestinale anche a seguito di stimoli infiammatori 4.2-Valutazione dell'effetto della dieta MaPLE sulla capacità di modulare la permeabilità intestinale in due diversi modelli di	4.1-Dimostrazione dell'efficacia dei flavonoli (nello specifico quercitina), di migliorare in vitro la permeabilità intestinale (pubblicazione in corso di stesura). 4.2-Dimostrazione dell'efficacia della dieta MaPLE di migliorare la permeabilità intestinale nel modello di topo molto anziano	2) IFR - Institute of Food Research, Norwich (UK)

		topo (modello anziano e molto anziano)	(pubblicazione in corso di stesura).	
WP 5	Elaborazione dei dati	5.1-Identificazione delle possibili correlazioni esistenti tra la dieta ricca in polifenoli, la permeabilità intestinale e i biomarkers (includendo la composizione del microbiota, i metaboliti batterici intestinali e i metaboliti originati dall'attività microbica sui polifenoli).	5.1- Produzione di un dataset completo disponibile online per tutte le variabili in studio al fine di un ottimale sfruttamento dei risultati - Valutazione dell'interconnessione esistente tra le modificazioni dei profili metabolici e i cambiamenti della composizione del microbiota intestinale e sanguigno.	1) UMIL - DeFENS, Università degli Studi di Milano (IT) – coordinatore- 2) IFR - Institute of Food Research, Norwich (UK) 3) UB- University of Barcelona, Pharmacy School Nutrition & Food Science Department (ES)
WP 6	Disseminazione	6.1-Stesura di report tecnici 6.2-Partecipazione a convegni nazionali e internazionali 6.3-Pubblicazioni scientifiche, in modalità open access, su riviste con impact factor	6.1-Invio annuale di un report JPI riportante lo stato di avanzamento dei lavori 6.2-Presentazione dei risultati parziali e definitivi della ricerca ai diversi convegni nazionali ed internazionali mediante poster (n=15) o comunicazione orali (n=5) 6.3-Sono state prodotte 11 pubblicazioni scientifiche e sono in fase di valutazione e/o stesura di altrettanti articoli	1) UMIL - DeFENS, Università degli Studi di Milano (IT) – coordinatore- 2) IFR - Institute of Food Research, Norwich (UK) 3) UB- University of Barcelona, Pharmacy School Nutrition & Food Science Department (ES)
10.3 Descrizione delle interazioni tra le UUOO partecipanti, eventuali collaborazioni esterne ed imprese (inserire diagramma) max 1 pag Interazioni tra le UO partecipanti:				



Come riportato nel diagramma e nella figura in alto, le attività di ricerca sono state suddivise in 4 WP interconnessi tra loro mentre 2 WP sono delineati rispettivamente per il coordinamento e la divulgazione dei risultati. L'unità operativa italiana ha contribuito significativamente a realizzare gli obiettivi del WP1, WP2, WP3, WP5 e WP6 mentre per il WP4 il ruolo è stato solo di coordinamento e gestione dei dati ottenuti per una successiva elaborazione generale delle informazioni ottenute dall'intero disegno sperimentale.

Le collaborazioni all'interno della partnership sono state molto intense e fruttuose come si evince dalla realizzazione degli obiettivi e la promozione di attività congiunte.

Collaborazioni esterne ed imprese

Il consorzio MaPLE ha inoltre stabilito nuove collaborazioni con altri consorzi finanziati nell'ambito di JPI HDHL, con consorzi europei finanziati nell'ambito del 7 ° PQ / H2020, e con altri consorzi di ricerca europei internazionali. Qui di seguito è riportato l'elenco delle nuove collaborazioni e le caratteristiche di queste ultime:

-Paul Finglas / EuroFIR and the FP7-BACCHUS project: Condivisione di risorse condivise tra le quali il database EuroFIR-BASIS e di strumenti BACCHUS per la progettazione e realizzazione di studi di intervento sull'uomo

-ERA-HDHL Cofund "Biomarkers for Nutrition and Health" project: VALID: Condivisione di conoscenze e di dati relativi a biomarcatori dell'assunzione di alimenti ricchi in polifenoli.

-JPI HDHL project: FOOTBALL: Condivisione di competenze relative alla valutazione dell'assunzione dietetica in una popolazione anziana

-JPI HDHL: Action Nutrition & Cognition D-CogPlast project: Condivisione di competenze nell'ambito dei biomarcatori associati alla metabolimica dei polifenoli

-COST action FA 1403 – POSITIVE: Condivisione di competenze nell'ambito della variabilità interindividuale nella risposta a seguito di un trattamento dietetico considerando anche i diversi fenotipi in una popolazione anziana

-COST action CA 15132 – hCOMET: Condivisione di competenze sull'uso del saggio comet per la valutazione del danno al DNA come strumento di biomonitoraggio umano in diversi gruppi target

-The InCHIANTI Study: Condivisione di competenze sul ruolo della dieta, inclusi i polifenoli, nell'invecchiamento in salute

-COST Action CA15136 EUROCARTEN: Condivisione delle competenze acquisite nell'ambito del progetto MaPLE sull'interazione dieta-microbiota per attività traslazionali

-COST Action CA1611 NUTREDOX: Condivisione di conoscenze e competenze relative al ruolo dei meccanismi redox nei processi legati all'invecchiamento

-HDHL INTIMIC - Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health: Scambio di conoscenze acquisite nei progetti su dieta-microbiota e condivisione dei dati all'interno della piattaforma

Inoltre sono state ottenute "expression of interest" da diversi stakeholder dell'area alimentare, *in primis* con le aziende che hanno fornito *in kind* gli alimenti MaPLE, ma anche per la partecipazione a bandi di ricerca e/o supporto della ricerca. Un interesse è stato suscitato anche dalla presentazione al CAT.AL

10.4 Ostacoli occorsi ed azioni correttive messe in atto (max 1 pag)

N° WP	Ostacolo occorso	Azione correttiva
WP1	1.1-Ritardi nel reclutamento di soggetti anziani per l'intervento dietetico causati da problemi imprevisti con la raccolta di campioni di urine necessari per eseguire il multisugars test quale metodo gold standard per la permeabilità intestinale. 1.2-Un ulteriore ritardo nello svolgimento dello studio di intervento dietetico è stato causato da un tasso di abbandono dei partecipanti superiore al previsto. 1.3-Problemi inaspettati da parte dei partners nell'assunzione di personale attivo del progetto.	1.1-Identificazione della zonulina quale marker alternativo di permeabilità intestinale, e verifica della correlazione con il metodo gold standard; 1.2-Inizio di una seconda fase di reclutamento al fine di permettere il raggiungimento del numero totale di partecipanti richiesto comportando tuttavia un ritardo di 4 mesi rispetto al previsto. 1.3-Adempimento nel reclutare il personale necessario per il progetto
WP2	2.1-Come riportato al punto 1.1 il reclutamento dei soggetti ha subito un rallentamento dovuto alla difficoltà di collezionare le urine da utilizzare per il multisugar test per la valutazione della permeabilità intestinale	2.1-Identificazione della zonulina a livello sierico quale marker alternativo di permeabilità intestinale
WP3	3.1-Problemi analitici legati alla difficoltà di analizzare l'endotossina LAL	3.1-Il marker è stato sostituito dall'analisi della proteina legante LPS, come suggerito da un reviewer nel primo incontro JPI a Bruxelles.
WP6	6.1-Deviazione riguardante la sequenza di pubblicazioni elaborate rispetto a quanto stabilito nel piano di divulgazione	6.1- Ottimizzazione del flusso di informazioni da pubblicare dando al pubblico la possibilità di comprendere meglio il contesto, le metodologie e gli approcci utilizzati e le ragioni della selezione

Timbro Istituzione	Il responsabile di gestione (o delegato)	Il coordinatore di progetto
	<i>nome e cognome:</i>	<i>nome e cognome:</i>
	<i>firma</i>	<i>firma</i>

2. Rendiconto complessivo di progetto

		Periodo	Intermedio	Finale x					
		Costo congruo ⁷	Finanziamento ricevuto ⁸	Importo rendicontato					Totale
UO 1	UO 2			UO 3	UO 4	UO 5			
Personale a tempo indeterminato	Ricercatori								
	Tecnici								
	Pers. auiliario								
Personale a tempo determinato	Ricercatori	32.000,00	0	30.064,66					30.064,66
	Tecnici								
	Pers. ausiliario								
Missioni nazionali ed estere		16.000,00	0	16.465,82					16.465,82
B) Subtotale Personale		48.000,00	0	46.530,48					46.530,48
C) Materiale di consumo		67.172,00	0	58.833,27					58.833,27
D) Attività esterne									
C1 – Consulenze		40.000,00	0	40.965,07					40.965,07
C2 – Convenzioni		25.000,00	0	25.000,00					25.000,00
C3 - Manutenzioni ecc.									
D) Attrezzature									
E) Spese generali		18.017,00	0	18.017,00					18.017,00
F) Cordinamento									
TOTALE		198.189,00	0	189.345,82					189.345,82

Timbro Istituzione	Il responsabile di gestione o del delegato nome e cognome:	Il Coordinatore di progetto nome e cognome;
	firma	firma

Note alla compilazione

Nota generale: per la compilazione utilizzare carattere Times New Roman, non inferiore a 11, considerando che a tali criteri si riferisce la lunghezza massima delle parti testuali da compilare, ove indicato.

¹ Indicare DM di concessione

² Indicare DM di concessione

³ Indicare DM di concessione

⁴ In caso di progetto di durata superiore a 36 mesi indicare nella colonna a fianco a quale periodo si riferiscono le attività descritte

⁵ Solo per progetti di durata superiore a 36 mesi

⁶ le spese rendicontate e ammesse a liquidazione devono essere pari al 70% dell'importo percepito a titolo di anticipo sul contributo complessivo previsto per l'intero progetto, pertanto a tale quota concorrono le percentuali di spesa di ciascuna UUOO; è possibile che alcune UO concorrano in misura minore al raggiungimento del 70 % e comunque non inferiore al 50% dell'importo ricevuto come anticipo; in tal caso la quota di contributo "mancante" dovrà essere compensata dalle spese delle altre istituzioni partecipanti.

⁷ Riferito al costo congruo complessivamente approvato

⁸ Indicare per ogni voce l'importo corrispondente alla % ricevuta del finanziamento complessivo ottenuto