



UNIONE EUROPEA



REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA

REGIONE AUTONOMA DELLA
SARDEGNA

**LEGGE REGIONALE 7 AGOSTO 2007, N. 7
PROMOZIONE DELLA RICERCA SCIENTIFICA E
DELL'INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN SARDEGNA"**

**MODELLO PER LA PROPOSTA DI TEMATICHE DI RICERCA DI
CARATTERE SPECIFICO E DI STRETTO INTERESSE REGIONALE (TENDER)**

TITOLO DEL TENDER

La metabolomica nella ricerca e nella pratica clinica

DESCRIZIONE

- 1) **Impiego della risonanza magnetica nucleare, nell'indagine metabolomica, ai fini della ricerca di base, della prevenzione e della diagnostica delle patologie flogistiche (Crohn, retto colite ulcerosa etc.), degenerativo-metaboliche (diabete etc.) e neoplastiche (epatocarcinoma, tumore polmonare etc.).**
- 2) **Verifica,attraverso la metabolomica con l'impiego della stessa risonanza magnetica nucleare, del ruolo salutistico di alimenti della produzione tradizionale della filiera corta agroalimentare della Sardegna (latti-fermentati quali joddu, frue etc.) tradizionalmente e culturalmente riconosciuto, ma non supportato da studi e ricerche scientifiche che dimostrino realmente la loro influenza sull'equilibrio della microflora intestinale e sulla salute dell'individuo.**
- 3) **Formazione di nuove figure professionali di media e di alta specializzazione (tecnici di laboratorio , periti agrari, agronomi, chimici,biochimici,biologi, informatici, bioinformatici e medici) in grado di potenziare la filiera della ricerca e traslare nella pratica clinica diagnostica e terapeutica i risultati della ricerca.**

La risonanza magnetica nucleare nella metabolomica.

La tecnica sperimentale più adatte all'acquisizione dei dati necessari per l'analisi metabolomica è la spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare (NMR). La

spettroscopia NMR multinucleare infatti permette di determinare su un singolo campione centinaia di metaboliti, in maniera non distruttiva, senza o con minimi pretrattamenti del campione stesso, e senza una conoscenza a priori dei composti che devono essere determinati. Per esempio, dall'acquisizione di spettri ^1H NMR di campioni biologici, come cellule o mezzi di coltura, estratti tissutali o fluidi biologici di organismi viventi, è possibile ottenere informazioni quali-quantitative relative a più di 160 metaboliti contemporaneamente. Se l'analisi viene effettuata in funzione del tempo è possibile valutare le direzioni delle variazioni osservate che dipendono dalle perturbazioni a cui sottoponiamo il sistema biologico considerato. Applicando metodi chemiometrici e bioinformatici, come l'Analisi Multivariata dei dati, è possibile valutare in maniera integrata le variazioni specifiche osservate in termini di cambiamenti e di correlazioni di variabili complesse che descrivono l'effetto della perturbazione in quel sistema, mostrando le loro interconnessioni e interdipendenze.

Introduzione alla metabolomica

“La **metabolomica** è la determinazione del set completo di metaboliti/intermedi, dipendenti dal contesto, che variano a seconda dello stato fisiologico, evolutivo o patologico della cellula, tessuto, organo od organismo”

“**Metaboloma**: l'insieme di molecole a basso peso che possono partecipare a diversi eventi metabolici essendone coinvolti per la loro funzione.” (S. Oliver, 2002).

La Metabolomica descrive il profilo biochimico in termini di metaboliti a basso peso molecolare presenti in cellule, tessuti, organi e fluidi biologici. I metaboliti sono esaminati come il prodotto finale dell'espressione genica o dell'attività proteica (enzimi), e definiscono così il fenotipo biochimico di un sistema biologico sia animale che vegetale, nel suo insieme, compreso l'uomo.

Mentre la gnomica e la proteomica suggeriscono un possibile modo di funzionamento del sistema, la metabolomica dà la rappresentazione reale del sistema. L'approccio metabolomico, combinato con la gnomica funzionale e la proteomica, sta avendo un fortissimo impatto sulla ricerca in campo diagnostico, terapeutico, farmacologico e in un'ampia gamma di biotecnologie. Fino a pochi anni fa, il paradigma dominante, nella rappresentazione del funzionamento di un sistema biologico, era dettato da una visione gerarchica dall'alto verso il basso, dove il controllo del sistema era generato dal genoma fino ad arrivare ai livelli gerarchici più bassi rappresentati dagli aspetti fisiologici e funzionali. Uno dei principali limiti inerenti a tale approccio consiste nella impossibilità di interpretare e comprendere il funzionamento di un sistema vivente integrale, qual è la stessa cellula, sulla base di una ricostruzione che utilizza le conoscenze delle caratteristiche e proprietà separatamente dei singoli componenti del sistema (approccio riduzionistico). In realtà un sistema vivente si modifica continuamente in dipendenza dello stato fisiologico (ad esempio cellule proliferanti durante le diverse fasi del ciclo cellulare) e delle interazioni con l'ambiente esterno, come risposta a stimoli chimici e/o fisici, modifiche geniche, determinando la variazione o l'insorgere di nuove strutture che la plasticità del sistema permette, consentendo nuove strategie di funzionamento fino all'insorgenza di uno stato patologico. Un sistema biologico, come sistema complesso, può trovare vie alternative per i processi che determinano i flussi di materia ed energia, rispettando sempre le leggi termodinamiche e cinetiche. In altri termini un sistema complesso, come è una cellula, esercita un controllo sul suo funzionamento attraverso non una struttura gerarchica rigida dai geni alle proteine e ai metaboliti, ma attraverso una struttura organizzata con interconnessioni tra il patrimonio genetico, proteico e metabolico, in maniera globale e flessibile. Negli ultimi anni si è concretizzata la necessità di

considerare in maniera complementare le innumerevoli informazioni che provengono dalle nascenti discipline omiche, quali la genomica, la proteomica e la metabolomica. Visto che il termine metaboloma descrive il profilo biochimico in termini di metaboliti di basso peso molecolare presenti in cellule, tessuti, organi o fluidi biologici. I suoi componenti (metaboliti) possono esser visti come i prodotti finali della espressione genica e dell'attività proteica (enzimi) definendo così il fenotipo biochimico di un sistema biologico integrale, compreso l'uomo. Così il metaboloma, valutato sui fluidi biologici di un uomo, ad esempio, riflette la sua storia, compresa l'età, il sesso, lo stile di vita, lo stato nutrizionale, le interazioni con l'ambiente, possibili stati patologici, l'effetto di terapie farmacologiche. I risultati ottenuti ad oggi sembrano essere importanti non solo da un punto di vista scientifico di base, ma anche applicativo, con ricadute sul piano economico e pratico. Ad esempio la valutazione qualitativa e quantitativa contemporanea ed in funzione del tempo di un consistente numero di metaboliti, come quelli determinabili mediante RMN in fluidi biologici è in grado di fornire, con una accettabile probabilità, la descrizione dello stato biochimico attuale di un organismo, fornendo informazioni sulle interrelazioni tra i diversi processi metabolici che definiscono lo stato. Si possono così determinare attraverso lo studio dei fluidi biologici (come plasma, urine, bile e liquido cefalo-rachidiano) nuovi criteri che definiscono lo stato di salute e lo stato di malattia sulla base di una valutazione integrata delle varianza dei livelli dei metaboliti e dei parametri metabolici sistemici, permettendo di definire lo stato fisio-patologico in termini sistemici o organo specifico. In tale modo più che prendere in considerazione uno o pochi metaboliti con i relativi processi metabolici, la metabolomica esamina l'intero profilo metabolico determinato dall'interconnessione dei diversi processi. A tale scopo la spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare attraverso l'utilizzo di metodi di analisi matematiche multivariate rappresentano i mezzi più potenti e più utilizzati per l'analisi del metaboloma, permettendo insieme alla genomica funzionale ed alla proteomica di aprire nuove strade conoscitive e applicative nel campo della medicina, della farmacologia, della scienza dell'alimentazione ed in generale delle biotecnologie.

OBIETTIVI GENERALI

- a) L'intendimento è quello di inserirsi nella ricerca delle scienze omiche (genomica, trascrittomica proteomica), sulla piattaforma internazionale, attraverso l'uso della metabolomica con l'impiego di risonanza magnetica, rafforzando l'eccellenza dei risultati perseguiti nella ricerca di base, nella prevenzione e nella diagnosi di patologie flogistiche, degenerative, metaboliche neoplastiche.**
- b) Formazione di nuove figure professionali in grado di potenziare i risultati della ricerca e favorire la sua diffusione e applicazione clinica nella diagnosi e nelle terapie**

OBIETTIVI SPECIFICI

- a) Creazione di un database dei profili metabolomici dei tessuti patologici e del tessuto non affetto circostante prelevato in corso di intervento chirurgico e di procedure biotiche.**

b) Studio dei profili metabolomici dell' Epatocarcinoma per valutare oltre le dimensioni, la perfusione e il grading istologico, l'aggressività biologica che può inficiare i risultati delle terapie ablative e trapiantologiche.

c) Studio delle patologie flogistiche intestinali ai fini della ricerca diagnostica e terapeutica attraverso l'analisi dei profili metabolici dei biofluidi (plasma e urine e del tessuto della mucosa prelevato con biopsia endoscopica), ottenuti grazie alla spettroscopia RMN ad alto campo così da discriminare i pazienti con RCU e CROHN dai sani e più specificamente quelli in remissione da quelli in fase acuta

d) verificare le modificazioni dei profili metabolomici nei soggetti con alimentazione (anche in via sperimentale) basata su prodotti della filiera corta agroalimentare della Sardegna (lattiferi fermentati quali joddu, frue etc.) tradizionalmente e culturalmente riconosciuti come salutisti e alla base della longevità di alcune popolazioni della Sardegna, ma non supportato da studi e ricerche scientifiche che dimostrino realmente la loro influenza sull'equilibrio della microflora intestinale e sulla salute dell'individuo.

ATTI PROGRAMMATICI E RIFERIMENTI LEGISLATIVI COMUNITARI E NAZIONALI CHE IDENTIFICANO LA TEMATICA TRA LE PRIORITA' IN AMBITO REGIONALE E RELATIVE MOTIVAZIONE CHE SOTTENDONO ALLE PRIORITA' DELLA STESSA.

Il progetto è da iscriversi all'interno delle linee programmatiche stabilite dalla Regione Sarda in campo sanitario, tese a:

- **traslare la ricerca di base nella pratica clinica per la prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie flogistiche, degenerativo/metaboliche e tumorali.**
- **valutare le basi che caratterizzano la longevità di alcune popolazioni del centro Sardegna alla luce delle abitudini alimentari legate a prodotti lattiero-caseari in grado di modificare positivamente il microbiota intestinale**
- **Formazione di tecnici specializzati nella ricerca sanitaria, in grado di potenziare la filiera della ricerca e di traslare nella pratica clinico/diagnostica e terapeutica i risultati.**

STATO DELL'ARTE

Sono già state effettuate ricerche nell'ambito dei profili metabolomici dei bambini affetti da diabete di tipo 1.

Metabonomica spettroscopia NMR in campo biomedico–clinico-tossicologico.

La spettroscopia NMR dei biofluidi (urine, sangue, plasma, fluido cerebrospinale, etc.) fornisce una vasta quantità di informazioni sui processi metabolici endogeni nell'organismo. Tutti i fluidi biologici hanno caratteristiche intrinseche fisico-chimiche che influiscono sul tipo di esperimento e notevole perizia è necessaria per poter avere il numero più alto possibile di informazioni in maniera ottimale. La completa assegnazione dello spettro è molto impegnativa; tuttavia nonostante le concentrazioni dei metaboliti possano variare notevolmente la composizione spesso è costante e la maggior parte dei segnali è già stata assegnata. Le urine ad esempio, forniscono un profiling metabolico abbastanza vario, il range dinamico degli analiti e lo stesso PH possono variare notevolmente. Come fluido biologico sono state utilizzate per individuare marker biochimici

di patologie dismetaboliche come diabete tipo 1, confrontando il profilo dei un paziente positivo con un controllo. Ma applicazioni di studi tossicologici sono stati intrapresi estesamente sui ratti.

Metabonomica applicata al settore agroalimentare.

Le applicazioni e gli sviluppi della spettroscopia RM nello studio delle miscele complesse hanno avuto rilevanza anche in campo alimentare, ambientale e nell' agricoltura. Negli anni recenti le tecniche analitiche e i tempi di calcolo sempre più ridotti hanno facilitato la caratterizzazione di sistemi chimici e biochimici più complessi. Questo è stato possibile attraverso l' applicazione di metodologie di " profiling" che hanno permesso l'espansione della metabonomica e metabolomica. L'uso delle tecniche di "pattern recognition" per l'identificazione di modelli in dataset complessi ha avuto una forte risposta, ad esempio nelle scienze forensi. I campi di applicazione delle tecniche di "profiling" nel settore alimentare e agricoltura sono varie per la caratterizzazione di biomarkers in relazione alle patologie, origine di produzione e possibili contaminazioni. Ulteriori caratterizzazioni di sistemi vegetali e animali hanno fornito supporto nel miglioramento genetico e per la scoperta e la definizione degli effetti della modifica genetica. Tutte queste applicazioni hanno portato allo sviluppo di conoscenze fondamentali che incoraggiano la ricerca alimentare e agricola , così come la determinazione degli effetti sulla composizione del raccolto di stressor biotici e abiotici, così come l'effetto idrico come si relaziona alla qualità del raccolto: da qui la facilitazione a indagini di fattori genetici e ambientali, la relazione tra la shelf-life e le preferenze del consumatore e al contenuto nutrizionale dell'alimento oltrech  organolettico. Il consumo di prodotti alimentari contenenti batteri probiotici permettono al consumatore di usufruire di una grande variet  di benefici che vanno dalla regolazione dell'equilibrio intestinale alla protezione dalle malattie attraverso la stimolazione del sistema immunitario. Molti batteri lattici impiegati nell'industria delle fermentazioni sono considerati probiotici e quindi suscettibili di realizzare i bioprocessi che portano all'ottenimento di alimenti funzionali e potenzialmente probiotici. Fra le produzioni casearie ovine e caprine tipiche e tradizionali della Sardegna i formaggi, il joddu (latte fermentato), la frue (cagliata acida) sono i prodotti alimentari maggiormente utilizzati dagli abitanti dell'isola che vantano una maggiore longevit . Il ruolo salutistico di questi alimenti pur se tradizionalmente e culturalmente riconosciuto non   supportato da studi e ricerche scientifiche che dimostrino realmente la loro influenza sull'equilibrio della microflora intestinale e sulla salute dell'individuo. La composizione delle comunit  batteriche nell'intestino pu  essere intimamente correlata alle funzioni specifiche del sistema immunitario. In particolare esistono alcuni microrganismi che hanno il ruolo di prevenire le malattie intestinali croniche. L'impatto del microbiota sulla salute sono ben esemplificate negli studi sulle malattie infiammatorie croniche intestinali tra le quali: la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa.

Metabolomica e diagnostica delle malattie infiammatorie croniche intestinali

I profili metabolici dei biofluidi ottenuti grazie alla spettroscopia RMN ad alto campo sono in grado di discriminare i pazienti con RCU e CROHN dai sani e pi  specificamente quelli in remissione da quelli in fase acuta. Tali profili non sono ancora stati testati su un numero sufficiente di pazienti. Nonostante il largo uso fatto dei markers pi  comuni come VES, PCR, ASCA ed ANCA, questi ultimi rimangono degli indicatori con bassa sensibilit  e specificit . Proprio per questo motivo   nata l'esigenza di studiare in maniera pi  semplice e diretta con tests accurati l'evoluzione della malattia, basandosi su una particolare scienza, la metabolomica. La metabolomica   lo studio dei metaboliti cellulari. Il

metaboloma rappresenta l'insieme di tutti i metaboliti di un organismo biologico, i prodotti finali della sua espressione genica. Lo studio dei metaboliti cellulari, iniziato negli anni '70 da Arthur Robinson ha compiuto un importante progresso nel 2007, con la codificazione dell'intero metaboloma umano. La spettroscopia RM ad alto campo (600Hz) è una tecnica di analisi che, attraverso l'immissione in un campo magnetico che include il campione esaminato, riesce ad identificare qualità e quantità della molecola o della serie di molecole prese in esame. Grazie a questa metodica, recentemente, un importante studio dell'Imperial College di Londra ha tipizzato il pattern metabolico delle urine di pazienti affetti da RCU e da MC, evidenziando un aumento dei metaboliti legati al diverso tipo di flora intestinale "gut microbiota" dei pazienti affetti da MICI.

Proprio su questa linea si sviluppa il progetto di ricerca oggetto della presente proposta, con un elemento di importante originalità in

più: la valutazione della variazione dei metaboliti nel siero dei pazienti in corso di riacutizzazione.

Metabolomica e diabete

Modificazioni del microbiota intestinale nel diabete di Tipo I è stata recentemente anche dal nostro gruppo attraverso lo studio del metaboloma urinario. Il profilo metabolomico delle urine dei bambini affetti differisce significativamente rispetto ai bambini sani. Tra i metaboliti che caratterizzano il profilo metabolomico ne sono presenti alcuni che originano dal metabolismo del microbiota intestinale.

Metabolomica nella ricerca sul cancro.

Nel 1980, all'inizio dell'avvento delle basi molecolari della medicina, si postulava che il cancro fosse causato dalla mancata regolazione di alcuni oncogeni o geni soppressori. L'identificazione di questi geni avrebbe quindi offerto la possibilità di prevenire o curare il cancro. In seguito apparve chiaro che i tumori sono molto più complessi ed eterogenei di quanto si considerava e sono causati da modificazioni di numerosi processi e di fattori che operano a diversi livelli. I fattori che determinano effetti particolari o alterazioni di un sistema biologico possono dipendere fortemente dal contesto e sono regolati dall'attività di numerosi componenti interagenti. Ne deriva che oltre al rilevante interesse per la genomica per comprendere il ruolo dei geni e dei loro prodotti quali le proteine, sta crescendo l'interesse per definire e comprendere come il metabolismo possa caratterizzare le reti genetiche e proteiche di particolari fenotipi tumorali. La visione gerarchica, derivante dalla biologia molecolare, in cui si ipotizza un controllo dal genoma alla trascrittomica, alla proteomica ed infine alla metabolomica, viene ad essere sostituita da una visione dove l'aspetto dominante relativo è dato dall'interazione con gli altri componenti del sistema. Quantunque sia noto che le reti metaboliche variano nell'utilizzazione dei substrati e nella distribuzione dei flussi, riflettendo la funzione cellulare e il fenotipo, i loro nodi di controllo sono stati ben conservati attraverso i processi evolutivi e rappresentano punti determinanti per l'interazione con molecole farmacologicamente attive (farmaci).

Le cellule tumorali possiedono diversi meccanismi per iniziare e sostenere i seguenti fenotipi: proliferativo, differenziato, trasformato, con arresto del ciclo cellulare, necrotico, apoptotico.

Il comune fenotipo di forme tumorali avanzate è caratterizzato da elevata proliferazione, scarsa differenziazione, elevata trasformazione, come pure resistenza a farmaci e apoptosi. Esse presentano anche un elevato uptake del glucosio, che viene utilizzato

come substrato primario. Il processo di proliferazione è strettamente associato con la sintesi de novo di macromolecole come RNA, DNA, amminoacidi e acidi grassi prodotti da substrati a basso peso molecolare attraverso complesse e interconnesse reti metaboliche. La "robustezza" del sistema tumorale è esplicata dalla ridondanza funzionale generata dalla eterogenicità cellulare nello stesso tumore e dai sistemi controllo feed-back che operano nelle condizioni estreme (come ad esempio: ipossia e farmaci antitumorali). Un particolare tipo tumorale molte volte risponde all'inibizione di uno specifico target, ma è comune trovare che altri tipi di tumore non rispondono a tale inibizione. D'altra parte occorre considerare che la robustezza di un sistema è sempre relativa, ed il sistema stesso si può rivelare fragile di fronte a perturbazioni di diversa natura. L'obiettivo da realizzare è quello di identificare i diversi siti e le loro interrelazioni che determinano la fragilità del sistema e trovare un metodo per indurla sistematicamente. I fenotipi tumorali presentano differenze nel loro metaboloma. Per esempio, cellule di tumore della mammella terapia resistenti presentano diversità nei processi metabolici rispetto a cellule tumorali terapia-sensibili, e tale diversità nel fenotipo metabolico si riflette nella capacità di risposta a farmaci pro-apoptotici. Ciò accade anche negli epatocarcinomi che presentano risposte differenti alle terapie ablative. La metabolomica permette di correlare caratteristiche biologiche e reti metaboliche, con l'obiettivo di determinare siti multipli di controllo enzimatico all'interno di una rete dovuti all'interconnessione delle reti metaboliche con pathways di sintesi alternativi.

Metabolomica e ricerche farmaceutiche.

In ambito industriale, è importante segnalare la formazione di un Consorzio tra università inglesi ed industrie farmaceutiche multinazionali (progetto COMET, 2001) per la valutazione e validazione della analisi metabolomica nella tossicologia dei farmaci, attraverso la costituzione di banche-dati e sistemi esperti predittivi. In particolare, gli obiettivi del progetto COMET sono quelli di fornire una valutazione preclinica della tossicità e dei potenziali effetti collaterali di farmaci in fase sperimentale, in fase preclinica o negli stadi iniziali della fase sperimentale clinica, che molte volte si sono rivelati di tale entità da costringere le case farmaceutiche a ritirare i prodotti dal mercato e a risponderne con risarcimenti economici cospicui.

Da notare che recentemente su Technology Review del MIT di Boston è riportata la metabolomica tra le dieci tecnologie emergenti con un numero di pubblicazioni in tale settore su giornali scientifici internazionali qualificati in crescita esponenziale tra il 2000 e il 2005. I risultati a tutt'oggi ottenuti, oltre ad interessare il settore industriale farmaceutico della tossicità dei farmaci, stanno riguardando la ricerca di nuovi indici metabolici integrati per la diagnosi di patologie umane, come ad esempio: coronaropatie, insulino resistenza, malattie degenerative del sistema nervoso centrale.

Soprattutto si sta valutando l'effetto della dieta e della flora batterica intestinale sullo stato di salute. A tale riguardo presso i nostri laboratori si sta creando una banca dati basata su spettri RMN ¹H ottenuti su plasma ed urine di volontari sani e integrato con dati clinici anamnestici e dati ematoclinici.

Futuro della Metabolomica.

E' facilmente prevedibile nei prossimi anni come l'approccio metabolomico, insieme alla genetica funzionale ed alla proteomica avrà un grosso impatto sulla ricerca nell'Industria farmaceutica, sulla diagnostica, sulla terapeutica e nell'ampio settore delle biotecnologie. In particolare potrà essere applicabile per valutare tossicità ed efficacia negli studi per lo sviluppo di farmaci nella fase preclinica e clinica, nello screening e stadiazione di pazienti con il potenziale di scoprire nuovi markers o insieme di markers metabolici diagnostici. Oltre a ridurre i tempi ed i costi per la ricerca e la sperimentazione di nuovi farmaci la metabolomica insieme alla genetica funzionale può dare indicazioni per farmaci già in produzione sulla possibilità di impiego nella terapia di nuove patologie come pure riconsiderare farmaci i cui brevetti sono in scadenza. Infine a tempi più lunghi potrà dare un contributo fondamentale nell'ambito della prevenzione e nella personalizzazione delle terapie e dell'alimentazione.

IMPATTO SUL TERRITORIO E RISULTATI ATTESI NEL BREVE PERIODO

- 1) Attraverso la ricerca metabolomica la regione Sardegna entrerà a far parte della rete di ricerca di eccellenza internazionale nello sviluppo e nell'impiego di tecnologie emergenti nella ricerca di base e nella applicazione dei risultati nelle prevenzione, nelle diagnosi e nelle terapia do malattie su base flogistica, degenerativo-metaboliche e tumorali.**
- 2) Valorizzazione di prodotti locali delle filiere agro-alimentari per lo studio dell'equilibrio della microbiota intestinale ricadenti sulla salute dell'individuo.**
- 3) Formazione di figure professionali di media e di alta specializzazione(tecnici di laboratorio, periti agrari, agronomi, chimici, biochimici, biologi, bioinformatici e medici) in grado di potenziare la filiera della ricerca e di traslare nella pratica clinica diagnostica e terapeutica i risultati della ricerca**

MODALITA' DI SVOLGIMENTO DELLA RICERCA

Creazione di una rete di unità operative presenti nelle università e negli Ospedali della Sardegna e non.

LOCALIZZAZIONE SUL TERRITORIO DELLA SARDEGNA

Ambito regionale in sinergia con altri centri di ricerca

SCADENZE E TEMPISTICHE DA RISPETTARE

- A) Start up**
- B) analisi dei risultati preliminari e delle criticità professionali**
- C) formazione**