



Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità

Centro Nazionale Sangue

Via Giano della Bella, 27
00162 Roma
Tel: 06 4990 4953 / 4954
Fax: 06 4990 4975
E-mail: cns@iss.it

PROGETTO

“Biochemical stabilizing agents to improve RBC additive solutions and storage: analyses by proteomics and metabolomics”

CONVENZIONE TRA

Il Centro Nazionale Sangue di seguito indicato CNS (ente erogatore) con sede in Roma, Via Giano della Bella n.27, C.F. 80211730587, nella persona del Direttore Generale Dott. Giuliano Grazzini in calce indicato

e

Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche (DEB), Università Tuscia, Viterbo (C.F. n. 80029030568), nella persona del Direttore Prof. Silvano Onofri, domiciliato per la carica presso il Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche, in Piazzale Università snc, Viterbo

PREMESSO CHE

- il Ministro della Salute, con Decreto 26 aprile 2007, ha istituito, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il Centro Nazionale Sangue, quale struttura finalizzata al raggiungimento degli obiettivi di autosufficienza nazionale di sangue, emocomponenti ed emoderivati ed al supporto per il coordinamento delle attività trasfusionali sul territorio nazionale, nonché deputata al coordinamento ed al controllo tecnico scientifico nelle materie disciplinate dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati”;
- il succitato Decreto prevede, fra l'altro, che il CNS operi in posizione di autonomia funzionale rispetto all'Istituto Superiore di Sanità;
- fra i compiti attribuiti, il CNS, in attuazione di quanto disposto dalle disposizioni normative vigenti e, in particolare, dall'articolo 12, comma 4, lettera z) della Legge n. 219/2005, promuove la ricerca scientifica nei settori sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- il CNS, nell'ambito delle funzioni istituzionali ad esso demandate dal Ministero della Salute, in materia di gestione per la qualità in medicina trasfusionale effettua studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali con l'obiettivo di garantire livelli omogenei di qualità e sicurezza della terapia con emocomponenti e emoderivati;



- presso l'Università della Tuscia di Viterbo svolge la propria attività il Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche (DEB) e che all'interno dello stesso è operante un laboratorio di Proteomica che svolge la maggiore attività a livello nazionale di separazione ed identificazione delle proteine;
- la proficua esperienza collaborativa tra CNS e il Dipartimento ha portato allo sviluppo di ambiziosi progetti quali: (i) "Applicazioni della Proteomica allo studio delle lesioni da conservazione dei globuli rossi e al controllo della qualità del plasma, delle immunoglobine aspecifiche per uso endovenoso e dei fattori VII e IX plasma derivati e ricombinanti"; (ii) "Conservazione del sangue in ambiente anaerobico, vantaggi e prospettive. Rilevazione e caratterizzazione molecolare dei FVIII e FIX plasmaderivato e ricombinante"; (iii) Applicazione della proteomica allo studio degli effetti della lavorazione e conservazione di concentrati eritrocitari refrigerati o crioconservati, al monitoraggio di biomarkers dello stress ossidativo ed allo studio di farmaci plasma-derivati e ricombinanti;
- i dati raccolti attraverso lo sviluppo dei progetti hanno dimostrato che le emazie concentrate, in particolare nelle prime due/tre settimane di conservazione subiscono un forte stress ossidativo in grado di influire potenzialmente sull'efficacia trasfusionale, perdipiù queste evidenze sono in linea con le indagini effettuate da altri gruppi che sembrerebbero attribuire alle emazie concentrate, conservate per più di due settimane, potenziali effetti indesiderati in pazienti riceventi la terapia trasfusionale. Fra le varie strategie utilizzate per ridurre questi danni ossidativi da conservazione, si possono annoverare l'aggiunta di antiossidanti, il ripristino di alcuni metaboliti, quali ATP, DPG, NADH etc., nonché l'eliminazione dell'ossigeno nelle sacche da conservazione. La creazione di un'atmosfera inerte da elio è stata ipotizzata come potenziale soluzione per poter ridurre l'entità dei fenomeni ossidativi nell'arco dei 42 giorni di conservazione;
- inoltre, negli ultimi 2 anni una serie di studi retrospettivi pubblicati su autorevoli riviste scientifiche internazionali, ha avanzato l'ipotesi che la trasfusione di globuli conservati per più di due settimane, possa generare gravi complicazioni post trasfusionali, soprattutto in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Infatti, l'invecchiamento delle emazie, durante il periodo di stoccaggio (con conseguente alterazione delle loro caratteristiche morfologiche e biochimiche) è un fenomeno noto da tempo, ma questi studi per primi hanno correlato il grado d'invecchiamento con la probabilità di decesso dei pazienti, dimostrando una relazione diretta tra i due parametri;
- la particolare sensibilità e importanza del tema è intuibile: ogni anno in tutto il mondo vengono trasfusi milioni di unità di sangue (circa 2,5 milioni in Italia di cui 205.000 nel Lazio), con una permanenza media di 15 giorni nelle frigo emoteche dopo la raccolta;
- si rende necessari, pertanto, come l'attenzione della letteratura nel campo dimostra, ridurre lo sviluppo dei cd. danni da conservazione mediante l'aggiunta di composti che interferiscano con la forforilazione;
- è interesse, del CNS e dell'Università della Tuscia di Viterbo, Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche (DEB), anche in virtù della richiamata proficua esperienza collaborativa, dare corso alla realizzazione di un ulteriore progetto di ricerca che abbia lo scopo di sviluppare ed approfondire quanto emerso dai precedenti studi;



tutto ciò premesso,

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Articolo 1

(Premessa)

1. La premessa come sopra esposta è parte integrante del presente accordo.

Articolo 2

(Oggetto)

1. La presente convenzione regola lo svolgimento, nei termini e nelle condizioni fissate nel presente atto, delle attività inerenti il progetto di ricerca "*Biochemical stabilizing agents to improve RBC additive solutions and storage: analyses by proteomics and metabolomics*", allegato A) al presente atto di cui costituisce parte integrante e sostanziale.
2. Il responsabile scientifico per conto del DEB è il Prof. Zolla Lello, il Responsabile scientifico per conto del CNS è il Dott. Giuliano Grazzini;
3. Costituiscono obiettivi del progetto:
 - a) Studiare il ruolo degli eventi di fosforilazione delle proteine della membrana eritrocitaria nella regolazione della morfologia e deformabilità dei globuli rossi durante il processo di conservazione;
 - b) Verificare attraverso approcci "omici" se l'aggiunta di inibitori di protein-chinasi durante l'invecchiamento *in vitro* delle emazie concentrate rallenti lo sviluppo delle note lesioni da conservazione;
 - c) Testare se l'aggiunta di agenti biochimici specifici in grado di stabilizzare la membrana dei globuli rossi, nelle unità di eritrociti concentrati, possa aumentare la sopravvivenza delle emazie prevenendo o diminuendo le lesioni da conservazione.

Articolo 3

(Direzione e Coordinamento)

1. Il CNS sovrintende all'effettuazione del progetto di concerto con il responsabile scientifico del Dipartimento.
2. Le parti possono concordare variazioni delle attività che si rendessero necessarie per l'ottimale conseguimento degli obiettivi nel rispetto dell'importo massimo prefissato a norma dell'art. 4.
3. Il CNS potrà procedere ad accertamenti finalizzati a verificare lo stato di avanzamento delle attività svolte dal DEB e l'attinenza dell'impostazione agli obiettivi prefissati. Nella fattispecie,



le parti concordano che, con cadenza semestrale, il team di ricerca del DEB sotto l'egida del Responsabile scientifico, prof. Lello Zolla, esponga nella sede del CNS di Roma le attività svolte ed i risultati conseguiti, onde condividere gli indirizzi di ricerca successivi, i conseguenti obiettivi traslazionali e la politica editoriale (art. 6) relativa ai risultati conseguiti.

Articolo 4

(Finanziamento)

1. Il CNS riconosce per il per il periodo di validità della convenzione un contributo pari ad un importo di Euro 25.000,00 da corrispondersi secondo le modalità di cui all'allegato K (tabella di sintesi).
2. Nell'ambito delle previsioni di spesa indicate nel piano economico allegato al presente disciplinare (allegati B, B 1, B 2) e nel limite del tempo massimo indicato nel progetto, il CNS corrisponderà al DEB, dietro presentazione di apposita richiesta di pagamento, il contributo indicato al comma 1 del presente articolo, secondo le modalità di cui all'allegato K da considerarsi parte integrante e sostanziale del presente atto, dopo l'approvazione da parte del Direttore Generale del CNS della relazione finale e del rendiconto di cui al successivo comma 6.
3. Ai sensi del D.P.R. 633/1972 i trasferimenti di fondi dal CNS all'Università della Tuscia, Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche, avendo natura contributiva, avverranno in regime di esclusione fiscale dal campo I.V.A.; i suddetti contributi saranno erogati previa trasmissione delle relative richieste di pagamento da parte dell'ente.
4. Il contributo dovrà essere utilizzato secondo le norme di gestione dell'ente, esclusivamente per spese che siano riferite al periodo di durata della convenzione e per spese concernenti la realizzazione delle attività oggetto del presente atto. Non è ammesso l'utilizzo del contributo per l'acquisto o l'affitto di locali, per retribuire personale dipendente, né per imputare costi indiretti ovvero spese e utenze generali. E' fatto divieto utilizzare il finanziamento per opere edilizie, per l'acquisto di autovetture o di apparecchi per telefonia mobile. In ogni caso, non potranno essere sostenute e per tanto, riconosciute spese non previste nell'allegato piano economico.
5. Non saranno ammesse variazioni al piano economico presentato superiori al 20% dell'importo assegnato ad ogni singola voce se non espressamente motivate dal richiedente beneficiario e autorizzate dal CNS.
6. L'importo a saldo sarà liquidato su presentazione di rendiconto delle spese sostenute, nonché degli impegni assunti, corredati della documentazione in originale e/o in copia conforme, relativa alle spese agli impegni effettivamente sostenuti in ordine alle singole voci di spesa, corrispondenti al piano economico finanziario presentato. Il predetto rendiconto redatto esclusivamente secondo il modello allegato (allegato E) dovrà essere presentato entro 15 giorni dal termine della convenzione, vistato dal responsabile scientifico ed approvato dal legale rappresentante dell'Ente o da un suo delegato (nel caso in cui la firma venga dal delegato, dovrà essere allegata copia conforme del decreto di delega).

Articolo 5

(Beni inventariabili)

1. Le eventuali attrezzature acquistate ai fini del presente progetto potranno essere utilizzate anche dal CNS per eventuali attività future che saranno oggetto di apposito accordo.



Centro Nazionale Sangue

Articolo 6

(Proprietà dei dati scientifici)

1. I dati scientifici risultanti dallo svolgimento del progetto sono da considerarsi proprietà congiunta del CNS e dell'Ente.
2. Le modalità di pubblicazione e diffusione dei risultati delle attività oggetto della presente convenzione dovranno essere preliminarmente concordate fra il CNS e il responsabile scientifico del progetto di ricerca, Prof. Lello Zolla.

Art. 7

(Riservatezza e Privacy)

1. Le parti, per tutti i dati e le informazioni di cui vengono a conoscenza nell'espletamento delle attività concordate, sono tenute al segreto professionale e si impegnano a non fornire informazioni o comunicazioni in relazione a notizie e provvedimenti di qualsivoglia natura dei quali sia venuto a conoscenza, nel rispetto della normativa di cui al D.Lgs. 196/2003 e successive modifiche ed integrazioni.
2. Le parti, a norma del succitato D.Lgs. 196/2003 e successive modifiche ed integrazioni, si impegnano a rispettare la privacy e la riservatezza dei dati personali in suo possesso.

Articolo 8

(Recesso unilaterale)

1. Ad entrambe le parti della presente convenzione, ai sensi dell'art. 1373 c.c., è attribuita la facoltà di recedere dal contratto e tale facoltà può essere esercitata finché il contratto stesso non abbia avuto un principio di esecuzione.

Articolo 9

(Risoluzione)

1. La presente convenzione potrà essere risolta qualora uno dei contraenti dichiari l'impossibilità, per causa non imputabile, di proseguire le attività dalla stessa previste. In questo caso si farà salvo il contributo già utilizzato, sempre che esso sia stato utilizzato ai fini del raggiungimento degli obiettivi previsti dalla presente convenzione ed in conformità con il piano economico presentato dall'Università della Tuscia di Viterbo, Dip. DEB, che si impegna a restituire l'eccedenza sulla base del rendiconto delle spese effettivamente sostenute. La valutazione di conformità delle spese sostenute rispetto agli obiettivi ed alle attività previste, sarà rimessa al giudizio del Direttore del CNS.

Articolo 10

(Durata della convenzione)

1. La presente convenzione avrà durata 1 anno decorrente dalla data di sottoscrizione.



Centro Nazionale Sangue

Articolo 11

(Controversie)

1. Per qualunque controversia relativa all'interpretazione ed esecuzione del presente accordo, le parti eleggono, quale Foro di competenza, quello di Roma.

Articolo 12

(Oneri fiscali)

1. Agli effetti fiscali le parti dichiarano che trattasi di atto soggetto a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 5 della Parte II della Tariffa allegata al D.P.R. 26 aprile 1986, n. 131 e successive modifiche e integrazioni, a cura e a spese della parte richiedente.
- 2.
3. 2. Il presente atto è altresì esente da imposta di bollo, ai sensi dell'art. 16 della Tabella allegato B del D.P.R. 26 ottobre 1972 n. 642 e successive modifiche ed integrazioni.

Data,

Il Centro Nazionale Sangue

Il Direttore Generale
(Dott. Giuliano Grazzini)

Dipartimento DEB,
Università della Tuscia, VT
Il Direttore
(Prof. Silvano Onofri)

I.S.S. - C.N.S.

CNS 06/10/2014-0001831



Documento Interno 1D

cns

Da: deb@pec.unitus.it
Inviato: lunedì 6 ottobre 2014 10:24
A: cns@iss.mailcert.it
Oggetto: trasmissione convenzione- biochemical stabilizing agentes to improve RBC additive solutions and storace respponsabile Prof Zolla
Allegati: Segnatura.xml; CNS CONVENZIONE ZOLLA26092014_0000.pdf.p7m