



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

**Progetto**

# **CIMDL**

**Analisi genetica di pazienti affetti da lesioni distruttive della linea mediana indotte da Cocaina (CIMDL) tramite exome sequencing**

**Centro Collaborativo DPA**

 **OSPEDALE SAN RAFFAELE**  
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

IRCCS Ospedale San Raffaele - UO di Otorinolaringoiatria

Durata:  
2 anni  
Oneri:  
€ 25.000,00  
Capitolo di Spesa  
786



## **Indice**

---

- 1 Titolo del progetto
- 2 Riassunto – Sintesi
- 3 Referenti amministrativi
- 4 Problem analysis and setting
  - 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto
  - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
- 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
- 6 Sotto obiettivi specifici
- 7 Premesse tecnico scientifiche (Il Razionale) dell'intervento proposto
- 8 Target (Destinatari)
- 9 Territorio ed ambienti di intervento
- 10 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
- 11 Sotto obiettivi e indicatori
- 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
- 13 Risk Assessment e Risk Management
- 14 Organigramma generale del progetto
- 15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti
- 16 Percorso operativo
  - 16.1 Articolazione in macro fasi e attività
  - 16.2 Gantt Preventivo
  - 16.3 Agenda Reporting
- 17 Oneri e Piano Finanziario



**1**

## **Titolo Progetto**

<b>Acronimo o sigla</b>	CIMDL
<b>Titolo per esteso</b>	Analisi genetica di pazienti affetti da lesioni distruttive della linea mediana indotte da Cocaina (CIMDL) tramite exome sequencing.
<b>Attivato da:</b>	Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni
<b>Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico</b>	Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga  IRCCS Ospedale San Raffaele - UO di Otorinolaringoiatria
<b>Centro Collaborativo</b>	IRCCS Ospedale San Raffaele - UO di Otorinolaringoiatria.
<b>Responsabile per il Centro Collaborativo</b>	Dott. Nicola Bedin
<b>Responsabile Operativo del progetto per il Centro Collaborativo</b>	Dr. Matteo Trimarchi
<b>Collaborazioni previste</b>	Center for Translational Genomics and Bioinformatics, Ospedale San Raffaele, Milano
<b>Gruppo di lavoro interdisciplinare previsto</b>	M. Trimarchi, G. Bertazzoni, M. Bussi, E. Stupka, D. Cittaro

## 2 Riassunto – Sintesi

### 2.0 Titolo del Progetto

*Analisi di pazienti affetti da lesioni distruttive della line mediana indotte da Cocaina (CIMDL) tramite exome sequencing*

### 2.1 Premesse

*L'abuso di cocaina è un fenomeno di proporzioni non trascurabili in Italia ed in Europa. Si stima che circa 13 milioni di adulti in Europa abbiano utilizzato tale stupefacente almeno una volta nella vita.*

*L'uso abituale di cocaina tramite inalazione causa frequentemente danni alla mucosa nasale. Ciononostante, la perforazione del setto nasale e la distruzione della struttura osteocartilaginea del naso, dei seni e del palato è un fenomeno raro.*

*Tali lesioni (CIMDL) sono positive ai test per gli anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA). Esse vengono quindi spesso diagnosticate erroneamente come granulomatosi di Wegener, anche a causa della riluttanza dei pazienti ad ammettere l'abuso di cocaina. In caso di diagnosi errata la cura che viene proposta è inefficace e, anzi, può portare ad un peggioramento del quadro clinico. Inoltre è stato riscontrato che nei pazienti con CIMDL le cellule dell'epitelio della mucosa nasale presentano un maggior rate apoptotico, andando diffusamente incontro ad una morte programmata. Le basi dell'insorgenza di CIMDL rimangono largamente sconosciute, e si suppone che una predisposizione genetica possa contribuire ad una risposta aggressiva in seguito ai processi apoptotici indotti dalla cocaina. Questo spiegherebbe l'eterogeneità di risposta all'abuso di cocaina differenziando la popolazione in soggetti predisposti e non predisposti.*

### 2.2 Obiettivo

*Questo studio si prefigge di identificare varianti genetiche associate all'insorgenza di CIMDL tramite l'analisi dell'esoma di 10 individui utilizzatori abituali di cocaina. Si prevede lo studio di un gruppo di controllo di 10 individui utilizzatori abituali di cocaina che non sviluppano CIMDL. Il disegno sperimentale è attualmente in corso di approvazione da parte del comitato etico locale. Lo studio dell'esoma, in alternativa ad un'analisi del genoma completo, è giustificato da un favorevole rapporto costi/benefici, in quanto la probabilità di trovare varianti causative associate ad una sequenza proteica sono maggiori, e più facilmente validabili, rispetto a varianti in regioni non geniche. L'analisi dell'esoma permette, inoltre, di identificare varianti geniche con una confidenza maggiore.*

### 2.3 Metodo

*Il DNA dei pazienti, previa acquisizione di consenso informato, verrà estratto da campioni di sangue periferico. Tale DNA verrà preparato per poter essere sequenziato tramite lo strumento HiSeq 2500.*

*Il DNA verrà sequenziato a 100bp in paired-end, ad un coverage medio di almeno 30x.*

*Le sequenze verranno successivamente allineate al genoma umano di riferimento, le sequenze allineate saranno utilizzate per identificare varianti di sequenza (SNP e InDel) tramite le procedure indicate dal progetto 1000G.*

*La chiamata delle varianti verrà effettuata utilizzando un set di campioni di controllo sani già disponibili presso il CTGB. Il confronto con campioni sani è necessario per poter identificare varianti geograficamente correlate tra di loro e, come tali, non associate alla malattia.*

*Le varianti infine identificate verranno annotate per rarità nella popolazione mondiale, quando disponibile, e ne verrà predetto l'impatto funzionale.*

*Solo le varianti considerate sconosciute o rare (con una MAF  $\leq$  0.02) e con un potenziale impatto sulla sequenza proteica verranno considerate per le analisi.*

*Dal momento che il numero di varianti risultanti è atteso essere rilevante (nell'ordine delle migliaia), sarà necessario effettuare una classifica in ordine di priorità delle stesse in base alla funzionalità dei geni coinvolti. Per effettuare questa classifica in ordine di priorità verranno considerate più importanti varianti che coinvolgono geni funzionalmente correlati alla all'apoptosi e a vasculiti ANCA associate.*

### 2.4 Risultato atteso

*Ci aspettiamo di individuare varianti di geni coinvolti nei meccanismi dell'apoptosi, con un impatto sulla sequenza proteica, che si associno allo sviluppo di CIMDL in pazienti abusatori di cocaina.*

### 3 Referenti amministrativi

Referenti	Coordinate
Per il DPA: Ufficio Amministrativo Contabile	Tel: 06.67796350 Fax: 06.67796843 Email: ufficiocontabiledpa@governo.it
Per l'IRCCS Ospedale San Raffaele Dr. Matteo Trimarchi	Tel: 02.26433525 Cell: 3473548596 Fax: 02.26433508 Email: trimarchi.matteo@hsr.it

### 4 Problem analysis and settings

#### 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

L'abuso di cocaina è un fenomeno di proporzioni non trascurabili in Italia ed in Europa. Si stima che circa 13 milioni di adulti in Europa abbiano utilizzato tale stupefacente almeno una volta nella vita. L'uso abituale di cocaina tramite inalazione causa frequentemente danni alla mucosa nasale. Ciononostante, la perforazione del setto nasale e la distruzione della struttura osteocartilaginea del naso, dei seni e del palato è un fenomeno raro. Tali lesioni (CIMDL) sono positive ai test per gli anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA). Esse vengono quindi spesso diagnosticate erroneamente come granulomatosi di Wegener, anche a causa della riluttanza dei pazienti ad ammettere l'abuso di cocaina. In caso di diagnosi errata la cura che viene proposta è inefficace e, anzi, può portare ad un peggioramento del quadro clinico. Inoltre è stato riscontrato che nei pazienti con CIMDL le cellule dell'epitelio della mucosa nasale presentano un maggior rate apoptotico, andando diffusamente incontro ad una morte programmata. Le basi dell'insorgenza di CIMDL rimangono largamente sconosciute, e si suppone che una predisposizione genetica possa contribuire ad una risposta aggressiva in seguito ai processi apoptotici indotti dalla cocaina. Questo spiegherebbe l'eterogeneità di risposta all'abuso di cocaina differenziando la popolazione in soggetti predisposti e non predisposti. Il presente studio potrebbe nel futuro aprire la possibilità di individuare soggetti predisposti allo sviluppo di CIMDL prima che esse insorgano oppure, in caso di riscontro di CIMDL, a facilitare la diagnosi e la corretta impostazione terapeutica.

#### 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema (frequenza, grado di gravità, misure epidemiologiche ecc.)

Si stima attualmente, sulla base di dati riguardanti la prevalenza di perforazioni del setto nasale nei pazienti abusatori di cocaina negli USA, che circa il 4-5% di coloro che abusano di cocaina sviluppi CIMDL.

### 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi

Questo studio si prefigge di identificare varianti genetiche associate all'insorgenza di CIMDL tramite l'analisi dell'esoma di 10 individui utilizzatori abituali di cocaina. Ulteriori 10 individui abusanti che non sviluppano CIMDL verranno utilizzati come gruppo di controllo. Ci aspettiamo di individuare varianti di geni coinvolti nei meccanismi dell'apoptosi, con un impatto sulla sequenza proteica, che si associno allo sviluppo di CIMDL in pazienti abusatori di cocaina.

**6****Sotto obiettivi specifici**

Vengono di seguito elencati i sotto obiettivi specifici, cioè i risultati attesi del progetto; in altre parole ciò che è necessario fare per realizzare l'obiettivo generale del progetto, scomponendo tale obiettivo in sotto obiettivi da raggiungere:

1. Reclutamento di pazienti affetti da CIMDL

---

2. Prelievo di sangue dai pazienti affetti da CIMDL reclutati ed invio al laboratorio.

---

3. Estrazione e processamento in vista del sequenziamento del materiale genetico prelevato dai campioni di sangue da parte del Center for Translational Genomics and Bioinformatics, Ospedale San Raffaele, Milano

---

4. Sequenziamento del DNA tramite lo strumento HiSeq 2500.

---

5. Allineamento delle sequenze dei pazienti con CIMDL al genoma umano di riferimento, le sequenze allineate saranno utilizzate per identificare varianti di sequenza (SNP e InDel) tramite le procedure indicate dal progetto 1000G.

---

6. Identificazione delle varianti tramite confronto con set di campioni di controllo sani già disponibili

---

7. Annotazione per rarità nella popolazione mondiale delle varianti identificate e selezione delle varianti da analizzare.

---

8. Classificazione delle varianti selezionate in ordine di priorità considerando più importanti geni funzionalmente correlati all'apoptosi e alle vasculiti ANCA associate.

---

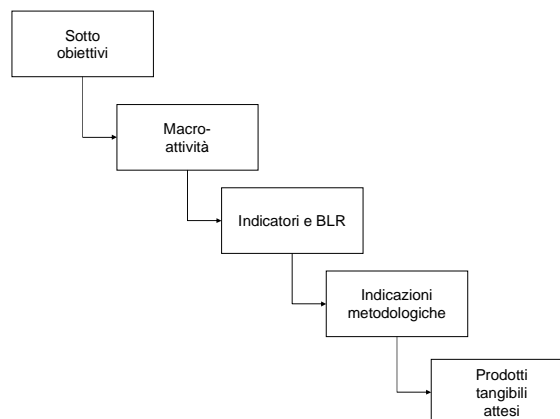
9. Analisi ed interpretazione dei risultati

---

10. Rendicontazione e pubblicazione dello studio

---

In seguito, questi sotto obiettivi vengono ulteriormente definiti nella componente operativa e chiariti, elencando una serie di specifiche e ulteriori informazioni necessarie per la loro realizzazione, utilizzando il framework logico sotto riportato.



## 7 Premesse tecnico scientifiche (“il razionale”) dell’intervento proposto

Uno studio preliminare è stato effettuato su un singolo paziente. L’analisi dell’esoma, confrontata con quello relativo ad una popolazione sana, ha evidenziato circa 1500 varianti genomiche. La classifica in ordine di priorità di tali varianti ha permesso di individuare almeno due geni la cui funzione è correlabile al processo di apoptosi (RALBP1 e SERPINB10). La variante in RALBP1 (P100T) è stata identificata con genotipo omozigote. RALBP1 è stato precedentemente associato ad apoptosi. Tale variante non è mai stata descritta in precedenza, ed è predetta come potenzialmente dannosa e destabilizzante della struttura tridimensionale della proteina. La variante in SERPINB10 (D69Y) è stata identificata con genotipo eterozigote. SERPINB10 è un inibitore della catepsina G (CTSG), la cui funzionalità è associata al rimodellamento dei tessuti in seguito ad infiammazione e risulta anch’essa coinvolta nell’apoptosi. Tale variante è stata precedentemente identificata (rs143009235) e la sua frequenza nella popolazione è stimata inferiore allo 0.1 %. La variante avviene in una posizione non conservata ma è possibile predire, anche in questo caso, una destabilizzazione della struttura della proteina.

## 8 Target (destinatari)

### 8.1 Target principale

Pazienti abusatori di cocaina affetti da CIMDL (prelievi ematici).

## 9 Territorio ed ambienti di intervento

### 9.1 Aree geografiche coinvolte

Pazienti abusatori di cocaina affetti da CIMDL provenienti da tutto il territorio nazionale afferenti alla nostra clinica Otorinolaringoiatrica per disturbi correlati alla loro patologia d’abuso.

## 10 Valore aggiunto atteso nell’intervento proposto

Individuare fattori genetici finora sconosciuti e mai studiati predisponenti lo sviluppo di CIMDL che potrebbero nel futuro permettere di sviluppare tecniche diagnostiche e terapeutiche specifiche per questa patologia.

**11 Sotto obiettivi e indicatori**

N°	Sotto obiettivi	Indicatori	Base line result	Prodotto tangibile atteso	Note
1	Reclutamento di pazienti affetti da CIMDL	Database pazienti CIMDL	Elenco informatico pazienti CIMDL con dati clinici.	File Excel con database pazienti	-
2	Prelievo di sangue dai pazienti affetti da CIMDL reclutati ed invio al laboratorio	Elenco pazienti prelevati	Disponibilità di campioni ematici	Provette con sangue	-
3	Estrazione e processazione in vista del sequenziamento del materiale genetico prelevato dai campioni di sangue da parte del Center for Translational Genomics and Bioinformatics, Ospedale San Raffaele, Milano	DNA estratto	Disponibilità di DNA atto ad essere sequenziato.	DNA isolato da campioni biologici	-
4	Sequenziamento del DNA tramite lo strumento HiSeq 2500.	Sequenze informatizzate	Sequenze su supporto informatico consultabili ed analizzabili	Software output riportante la sequenza estratta	-
5	Allineamento delle sequenze dei pazienti con CIMDL al genoma umano di riferimento, le sequenze allineate saranno utilizzate per identificare varianti di sequenza (SNP e InDel) tramite le procedure indicate dal progetto 1000G.	Rendering software della collocazione delle sequenze dei pazienti studiati rispetto alla sequenza di riferimento	Matching delle sequenze ottenute con HiSeq2500 con una sequenza standard di riferimento	Dati informatici e corrispettivo rendering grafico dell'allineamento delle sequenze.	-
6	Identificazione delle varianti tramite confronto con set di campioni di controllo sani già disponibili	Rendering software grafico delle varianti di sequenza	Caratterizzazione per posizione e sequenza di varianti genetiche	Spreadsheet con dati concernenti varianti genetiche: sequenza in basi, gene coinvolto, dati clinici del soggetto in esame	-
7	Annotazione per rarità nella popolazione mondiale delle varianti identificate e selezione delle varianti da analizzare.	Frequenze espresse in percentuale rispetto alla popolazione mondiale	Indicatori di frequenza delle varianti identificate	Data spreadsheet riportante frequenze espresse in percentuale rispetto alla popolazione mondiale	-
8	Classificazione delle varianti selezionate in ordine di priorità considerando più importanti geni funzionalmente correlati all'apoptosi e alle vasculiti ANCA associate.	Numerazione ordinale di varianti di sequenza	Elenco in base a frequenza decrescente delle varianti	Foglio elettronico riportante le sequenze in ordine decrescente di frequenza.	-
9	Analisi ed interpretazione dei risultati	Indici di correlazione tra sequenze individuate e presenza di CIMDL	Risultati di analisi di correlazione	Indici di correlazioni ottenuti tramite analisi statistica tra le varianti riscontrate e la presenza di CIMDL	-
10	Rendicontazione e pubblicazione dello studio			Manoscritti relativi alla pubblicazione dei risultati	-



**12 Sotto obiettivi, Work package e metodi**
**N Sotto obiettivi**
**Work Package (pacchetti di attività)**
**Metodi**

1	Reclutamento di pazienti affetti da CIMDL	WP 1.1	Reclutamento dei pazienti tramite colloquio e presentazione dello studio	1.1	Colloquio orale
2	Prelievo di sangue dai pazienti affetti da CIMDL reclutati ed invio al laboratorio	WP 2.1	Prelievo con butterfly e provette Vacutainer	2.1	Prelievo ematico standard
3	Estrazione e processazione in vista del sequenziamento del materiale genetico prelevato dai campioni di sangue da parte del Center for Translational Genomics and Bioinformatics, Ospedale San Raffaele, Milano	WP 3.1	Estrazione di DNA dal campione di sangue	3.1	Kit Macherey-Nagel
		WP 3.2	Controllo di qualità	3.2	Bioanalyzer e QuBit
4	Sequenziamento del DNA tramite lo strumento HiSeq 2500.	WP 4.1	Preparazione librerie	4.1	Kit Nextera Rapid Exome
		WP 4.2	Indicizzazione librerie per 6-plex sequencing	4.2	
		WP 4.3	Sequenziamento	4.3	2 x 100 bp, Paired End. SBS sequencing kit
		WP 4.4	Demultiplexing	4.4	Software CASAVA
5	Allineamento delle sequenze dei pazienti con CIMDL al genoma umano di riferimento, le sequenze allineate saranno utilizzate per identificare varianti di sequenza (SNP e InDel) tramite le procedure indicate dal progetto 1000G.	WP 5.1	Allineamento al genoma di riferimento	5.1	Allineamento tramite Burrows-Wheeler aligner (bwa) utilizzando genoma di riferimento hg19
		WP 5.2	Ricalibrazione della qualità (BQRS)	5.2	Metodo BaseRecalibrator implementato in Genome Analysis Toolkit
		WP 5.3	Riallineamento intorno a InDel noti	5.3	Metodo IndelRealigner implementato in Genome Analysis Toolkit
6	Identificazione delle varianti tramite confronto con set di campioni di controllo sani già disponibili	WP 6.1	Identificazione delle varianti	6.1	Metodo UnifiedGenotyper implementato in Genome Analysis Toolkit. Per raggiungere il numero ottimale di campioni su cui eseguire il processo, verranno utilizzati ulteriori controlli sani a disposizione del CTGB.
		WP 6.2	Ricalibrazione della qualità	6.2	Metodo VQRS implementato in Genome Analysis Toolkit.
		WP 6.3	Annotazione varianti	6.3	Confronto con dbSNP
		WP 6.4	Categorizzazione dell'effetto delle varianti	6.4	Annotazione tramite snpEff
7	Annotazione per rarità nella popolazione mondiale delle varianti identificate e selezione delle varianti da analizzare.	WP 7.1	Filtro per impatto sulle sequenze codificanti	7.1	Varianti categorizzate per effetto sulla proteina (Missense, Frameshift, Stop Gain)
		WP 7.2	Filtro per rarità	7.2	Varianti con MAF inferiore a 0.02
		WP 7.3	Incorporazione controlli sani	7.3	Varianti condivise con controlli sani verranno escluse
8	Classificazione delle varianti selezionate in ordine di priorità considerando più importanti geni funzionalmente correlati all'apoptosi e	WP 8.1	Prioritizzazione	8.1	I geni coinvolti dalle varianti identificate verranno prioritizzati tramite la suite ToppGene usando i geni associati alle vasculiti ANCA come training set



---

alle vasculiti ANCA associate.

---

<b>9</b>	Analisi ed interpretazione dei risultati	<b>WP 9.1</b>	Selezione varianti	<b>9.1</b>	Selezione varianti associate a processi apoptotici. Identificazione di geni mutati facenti parti di un pathway metabolico comune, eventualmente associato ad apoptosi.
<b>10</b>	Rendicontazione e pubblicazione dello studio	<b>WP 10.1</b>	Rendicontazione su file videoscrittura (MS Word)	<b>10.1</b>	Scrittura su programma di videoscrittura

---

**13 Risk Assessment e Risk Management**

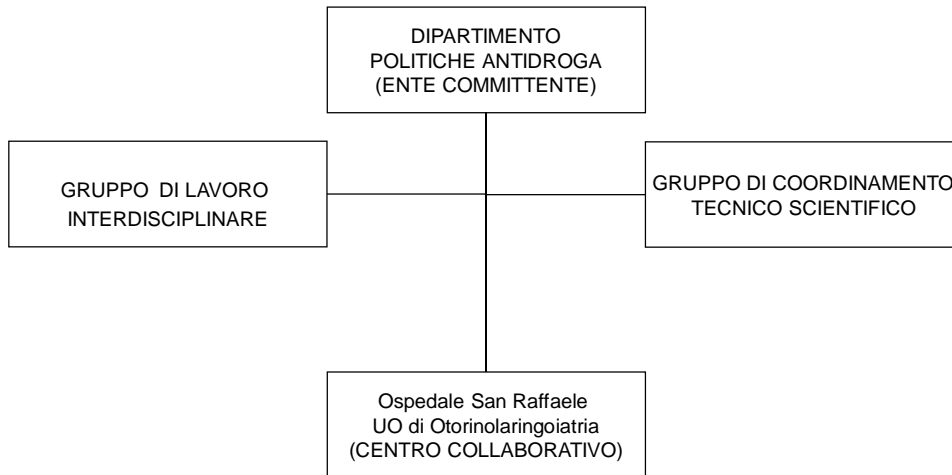
Elenco sintetico delle principali "Attività o condizioni critiche" alle quali prestare particolare attenzione per garantire il corretto svolgimento del progetto.

N°	Attività / Condizione critica	Descrizione del rischio / evento negativo possibile	Probabilità di evenienza del rischio (accadimento)	Gravità conseguenze in caso di accadimento (impatto sul progetto)	Azione preventiva prevista	Azione correttiva prevista
1	Prelievo ematico	Inadeguata quantità del campione	Bassa	Bassa	Prelievi multipli	Nuovo prelievo
2	Prelievo ematico	Attribuzione del campione al soggetto sbagliato.	Bassa	Media	Labelling nominale delle provette	Eliminazione dei campioni e nuovo prelievo dai soggetti coinvolti.
3	Creazione database	Mismatch dei dati	Bassa	Alta	Confronto con copie precedenti del database che vengono archiviate	Correzione del mismatch su foglio elettronico
4	Analisi genetica	Mismatch dei dati	Bassa	Alta	Confronto con copie precedenti del database dei risultati che vengono archiviate	Correzione del mismatch su foglio elettronico o software di analisi.



## 14 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto Analisi genetica di pazienti affetti da lesioni distruttive della linea mediana (CIMDL) tramite exome sequencing



**15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti**

Dipartimento Politiche Antidroga	Centro Collaborativo
<b>Attività generali</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Coordinamento tecnico-scientifico generale del Progetto</li><li>▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto</li><li>▪ Mantenimento dei rapporti istituzionali con enti esterni ed internazionali</li><li>▪ Analisi valutativa dei risultati raggiunti e della reportistica finanziaria</li><li>▪ Supervisione e tutoring scientifico sulle attività di progetto (compresa l'analisi statistica dei dati)</li><li>▪ Gestione operativa della comunicazione e dei media</li></ul>	<b>Attività generali</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Coordinamento operativo del Progetto</li><li>▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto</li><li>▪ Mantenimento dei rapporti con le unità operative</li><li>▪ Organizzazione degli incontri di coordinamento</li><li>▪ Gestione delle collaborazioni tecnico-scientifiche finalizzate</li><li>▪ Gestione amministrativa del Progetto</li></ul>
<b>Attività specifiche di Progetto</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Progettazione e realizzazione delle pubblicazioni</li><li>▪ Supervisione del corretto utilizzo del data-base e del flusso dati</li><li>▪ Divulgazione dei risultati alle unità operative (ritorno informativo)</li></ul>	<b>Attività specifiche di Progetto</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Esplicazione delle attività di ricerca del Progetto per il raggiungimento degli obiettivi secondo i WP definiti</li><li>▪ Gestione del data-base e del flusso dati</li><li>▪ Stesura della reportistica tecnico-scientifica e finanziaria</li></ul>

**16 Percorso Operativo**

**16.1 Articolazione in macro fasi e attività**

Data di inizio prevista: 01/01/2014 (tale data potrà essere ridefinita in base al ricevimento da parte del DPA della lettera ufficiale di avvio delle attività)

Durata totale prevista:  2 anni

Fine prevista delle attività 13/11/2015 (e comunque dopo 24 mesi dall'avvio delle attività)

<b>Macro Fasi</b>		<b>Descrizione</b>
<b>Studio</b>	WP1 Reclutamento pazienti	
	WP2 Prelievo ematico	
	WP3	
	WP4	
	WP5	
<b>Realizzazione</b>	WP1 Analisi Genetica	
	WP2 Creazione DataBase	
	WP3	
	WP4	
	WP5	
<b>Implementazione</b>	WP1 Interpretazione dei risultati	
	WP2 Pubblicazione dello studio	
	WP3	
	WP4	
	WP5	



## 16.3 Agenda Reporting

Sigla Report	Data prevista	Tipo di rapporto
RR1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR3	A fine progetto	Report finale, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF3	A fine progetto	Rendicontazione finanziaria finale

## 17 Oneri e piano finanziario

Gli oneri finanziari previsti a carico della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga per sostenere le spese di realizzazione delle attività progettuali sono pari ad € 25.000,00 e vengono così ripartiti:

BENI E SERVIZI	€ 17.250,00
FORMAZIONE	€
PERSONALE A CONTRATTO	€ 6.000,00
SPESE DI SEGRETERIA e GESTIONE AMMINISTRATIVA FORFETTARIE (7% del finanziamento complessivo)	€ 1.750,00
<b>TOTALE</b>	<b>€ 25.000,00</b>

I riparti tra le singole voci sono indicativi