



REGIONE SICILIANA  
Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione  
"GARIBALDI"  
Catania

DELIBERAZIONE N. <sup>88</sup> del 10 9 LUG, 2024

Oggetto: Presa atto della Convenzione Ministeriale e del Progetto a valere su fondi PNRR per la ricerca biomedica dal titolo: *Towards the targeting of non-targetable GISTs – Responsabile Scientifico Dott. Roberto Bordonaro – Codice Progetto: PNRR-MCNT2-2023-12377187 - CUP MASTER J33C24000500001 – CUP UO2 D63C24000220006*

Proposta n. 12 del 04/07/2024

STRUTTURA PROPONENTE

UOS INTERNAZIONALIZZAZIONE E RICERCA SANITARIA

Il Responsabile del Procedimento

**Dott. Luca Fallica**

Il Dirigente Responsabile

Registrazione Contabile

Budget Anno \_\_\_\_\_ Conto \_\_\_\_\_ Importo \_\_\_\_\_ Aut. \_\_\_\_\_

Budget Anno \_\_\_\_\_ Conto \_\_\_\_\_ Importo \_\_\_\_\_ Aut. \_\_\_\_\_

NULLA OSTA, in quanto conforme alle norme di contabilità

Il Dirigente Responsabile  
Settore Economico Finanziario e Patrimoniale  
(dott. Giovanni Luca Roccella)

Nei locali della sede legale dell'Azienda, Piazza S. Maria di Gesù n. 5, Catania,

il Direttore Generale, Dott. Giuseppe Giammanco,

nominato con Decreto Presidenziale n.321/Serv I°/S.G./2024

con l'assistenza del Segretario, **Dott.ssa Antonella Cinardo** ha adottato la seguente deliberazione

## IL DIRIGENTE RESPONSABILE

**Visto** il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023 per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC), 2. Tumori Rari (TR), 3. Malattie Rare (MR), 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Innovazione in campo diagnostico; b. Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;

**Viste** le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività connesse al monitoraggio del PNRR" predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF) Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS) che descrivono le funzionalità del sistema informativo "ReGiS" sviluppato dal Ministero dell'economia e delle finanze in attuazione all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020 n. 178;

**Viste** le "Linee Guida per la determinazione dei costi e per la rendicontazione delle spese" redatte dal Ministero della Salute relativamente alla Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1. Valorizzazione e potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN;

**Considerato che** quest'ARNAS Garibaldi ha partecipato al secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023 sulla tematica "*M6C2: Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario – 12.1: Rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN*" in qualità di Azienda partner avente quale Responsabile Scientifico il Dott. Roberto Bordonaro.

**Considerato che**, sulla scorta delle indicazioni fornite dall'Azienda Capofila in data 11/04/2024, si è provveduto alla generazione del **CUP Collegato** al **CUP Master** progetto in data 15.04.2024 e che il CUP collegato assegnato al progetto risulta essere: **D63C24000220006**;

### **Dato atto che**

- questa ARNAS Garibaldi *n.q.* di Unità Operativa 2, unitamente al *Responsabile Scientifico*, provvederà – insieme all'Azienda capofila e sulla scorta delle indicazioni fornite dalla stessa - alla rendicontazione scientifica ed amministrativo-contabile delle attività progettuali con il Ministero della Salute, sull'apposita piattaforma, secondo le tempistiche presenti all'interno della Convenzione tra Ministero della Salute, Destinatario Istituzionale e P.I., ovvero delle tempistiche che verranno comunicate, con apposite comunicazioni, dal Ministero della Salute;
- al Progetto è stato attribuito un finanziamento complessivo pari a euro 940.000,00 (novecentoquarantamila/00);

- che l'importo previsto dal Progetto di Ricerca per l'Unità Operativa 2 (ARNAS Garibaldi) è pari a € 164.800,00, così suddiviso:
  - Co-Funding da parte di quest'ARNAS – € 17.000 di contributo *in kind* tramite l'impiego di personale dipendente nella misura degli FTE previsti dal progetto in argomento;
  - List of costs proposed for funding to the MOH – € 147.800,00
- al Progetto in questione partecipano il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano in qualità di capofila, l'ARNAS Garibaldi di Catania (UOC Oncologia Medica) e l'Università di Catania (Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche);
- con nota prot. 62/DG del 15.04.2024 a firma della Direzione Strategica è stato individuato il Dirigente Responsabile della struttura tecnica di supporto, ovvero il Responsabile Scientifico, il Responsabile Amministrativo e il Responsabile per il caricamento dei dati sulla piattaforma ReGiS;
- con e-mail del 24 Maggio 2024 è stata trasmesso al Responsabile Amministrativo – da parte dell'Azienda capofila– la Convenzione Ministeriale firmata;
- le Aree dell'ARNAS Garibaldi coinvolte nella realizzazione ed implementazione del PNRR in Azienda, ciascuna per le attribuzioni di competenza, avranno cura di porre in essere tutti gli atti amministrativi e contabili necessari alla realizzazione del progetto a supporto dell'Unità Operativa Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria;

**Rilevato che** l'importo complessivo del progetto *de quo* spettante all'ARNAS Garibaldi è pari a € 164.800,00, le cui modalità di finanziamento sono di seguito riportate:

- **€ 147.800,00** nella voce "*List of costs propose for funding to the MOH*";
- **€ 17.000,00** "*Co-Funding*" a carico dell'ARNAS Garibaldi relativamente alla voce:
  - ◆ Staff Salary;

**Atteso che** l'erogazione del finanziamento previsto per l'attuazione del progetto in narrativa è subordinata alla stipula di opportuni accordi convenzionali per la regolamentazione dei rapporti giuridici ed economici dei soggetti coinvolti, nonché le modalità attuative delle attività progettuali e del finanziamento correlato.

**Ritenuto necessario** per tutto quanto sopra esposto, prendere atto dell'unita Convenzione Ministeriale tra il Ministero della Salute, il Soggetto attuatore beneficiario (Centro di Riferimento

Oncologico) e il *Principal Investigator* – Dott.ssa Maestro Roberta, ovvero del Progetto approvato a valere su fondi PNRR dal titolo “*Towards the targeting of non-targetable GISTs*”;

**Attestata** la legittimità formale e sostanziale dell’odierna proposta e la sua conformità alla normativa disciplinante la materia trattata, ivi compreso il rispetto della disciplina di cui alla L. 190/2012.

### **PROPONE**

Per le motivazioni descritte in narrativa, che qui s’intendono integralmente riportate e trascritte disporre di:

#### **Prendere atto**

- dell’unita Convenzione Ministeriale tra il Ministero della Salute, il Soggetto attuatore beneficiario (Centro di Riferimento Oncologico) e il *Principal Investigator* – Dott.ssa Maestro Roberta;
- del Progetto a valere su fondi PNRR dal titolo: “*Towards the targeting of non-targetable GISTs*”

#### **Dare atto**

- questa ARNAS Garibaldi *n.q.* di Unità Operativa 2, unitamente al *Responsabile Scientifico*, provvederà – insieme all’Azienda capofila e sulla scorta delle indicazioni fornite dalla stessa - alla rendicontazione scientifica ed amministrativo-contabile delle attività progettuali con il Ministero della Salute, sull’apposita piattaforma, secondo le tempistiche presenti all’interno della Convenzione tra Ministero della Salute, Destinatario Istituzionale e P.I., ovvero delle tempistiche che verranno comunicate, con apposite comunicazioni, dal Ministero della Salute;
- al Progetto è stato attribuito un finanziamento complessivo pari a euro 940.000,00 (novecentoquarantamila/00);
- che l’importo previsto dal Progetto di Ricerca per l’Unità Operativa 2 (ARNAS Garibaldi) è pari a € 164.800,00, così suddiviso:
  - Co-Funding da parte di quest’ARNAS – € 17.000 di contributo in kind tramite l’impiego di personale dipendente nella misura degli FTE previsti dal progetto in argomento;
  - List of costs proposed for funding to the MOH – € 147.800,00;
- al Progetto in questione partecipano il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano in qualità di capofila, l’ARNAS Garibaldi di Catania (UOC Oncologia Medica) e l’Università di Catania (Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche);

- con nota prot. 62/DG del 15.04.2024 a firma della Direzione Strategica è stato individuato il Dirigente Responsabile della struttura tecnica di supporto, ovvero il Responsabile Scientifico, il Responsabile Amministrativo e il Responsabile per il caricamento dei dati sulla piattaforma ReGiS;
- con e-mail del 24 Maggio 2024 è stata trasmesso al Responsabile Amministrativo – da parte dell’Azienda capofila– la Convenzione Ministeriale firmata;
- le Aree dell’ARNAS Garibaldi coinvolte nella realizzazione ed implementazione del PNRR in Azienda, ciascuna per le attribuzioni di competenza, avranno cura di porre in essere tutti gli atti amministrativi e contabili necessari alla realizzazione del progetto a supporto dell’Unità Operativa Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria;

**Riservarsi** il diritto, qualora ricorrano motivi, di adottare ogni provvedimento funzionale alla verifica e/o valutazione delle attività afferenti al progetto;

**Disporre** la notifica del presente atto deliberativo all’Azienda capofila, all’Università di Catania e a tutti i soggetti a vario titolo coinvolti nel progetto;

**Munire** la presente deliberazione della clausola dell’esecutiva immediate, al fine di poter procedere ai successivi adempimenti.

**Il Dirigente Responsabile**

**UOS Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria**

**(Dott. Daniele Sorrelli)**



\*\*\*\*

**IL DIRETTORE GENERALE**

**Preso atto** della proposta di deliberazione, che qui s’intende riportata e trascritta, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

**Preso atto** dell’attestazione di legittimità e di conformità della normativa disciplinante la materia espressa dal dirigente che propone la presente deliberazione;

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo

**DELIBERA**

Approvare la superiore proposta e disporre di:

**Prendere atto**

- dell'unita Convenzione Ministeriale tra il Ministero della Salute, il Soggetto attuatore beneficiario (Centro di Riferimento Oncologico) e il Principal Investigator – Dott.ssa Maestro Roberta;
- del Progetto a valere su fondi PNRR dal titolo: *“Towards the targeting of non-targetable GISTs”*

### **Dare atto**

- questa ARNAS Garibaldi *n.q.* di Unità Operativa 2, unitamente al *Responsabile Scientifico*, provvederà – insieme all'Azienda capofila e sulla scorta delle indicazioni fornite dalla stessa - alla rendicontazione scientifica ed amministrativo-contabile delle attività progettuali con il Ministero della Salute, sull'apposita piattaforma, secondo le tempistiche presenti all'interno della Convenzione tra Ministero della Salute, Destinatario Istituzionale e P.I., ovvero delle tempistiche che verranno comunicate, con apposite comunicazioni, dal Ministero della Salute;
- al Progetto è stato attribuito un finanziamento complessivo pari a euro 940.000,00 (novecentoquarantamila/00);
- che l'importo previsto dal Progetto di Ricerca per l'Unità Operativa 2 (ARNAS Garibaldi) è pari a € 164.800,00, così suddiviso:
  - Co-Funding da parte di quest'ARNAS – € 17.000 di contributo in kind tramite l'impiego di personale dipendente nella misura degli FTE previsti dal progetto in argomento;
  - List of costs proposed for funding to the MOH – € 147.800,00
- al Progetto in questione partecipano il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano in qualità di capofila, l'ARNAS Garibaldi di Catania (UOC Oncologia Medica) e l'Università di Catania (Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche);
- con nota prot. 62/DG del 15.04.2024 a firma della Direzione Strategica è stato individuato il Dirigente Responsabile della struttura tecnica di supporto, ovvero il Responsabile Scientifico, il Responsabile Amministrativo e il Responsabile per il caricamento dei dati sulla piattaforma ReGiS;
- con e-mail del 24 Maggio 2024 è stata trasmesso al Responsabile Amministrativo – da parte dell'Azienda capofila– la Convenzione Ministeriale firmata;
- le Aree dell'ARNAS Garibaldi coinvolte nella realizzazione ed implementazione del PNRR in Azienda, ciascuna per le attribuzioni di competenza, avranno cura di porre in essere tutti

gli atti amministrativi e contabili necessari alla realizzazione del progetto a supporto dell'Unità Operativa Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria;

**Riservarsi** il diritto, qualora ricorrano motivi, di adottare ogni provvedimento funzionale alla verifica e/o valutazione delle attività afferenti al progetto;

**Disporre** la notifica del presente atto deliberativo all'Assessorato della Salute, DASOE, Servizio 3, all'AOE Cannizzaro, all'ASP di Catania, e a tutti i soggetti a vario titolo coinvolti nel progetto;

**Munire** la presente deliberazione della clausola dell'esecutiva immediate, al fine di poter procedere ai successivi adempimenti.

*Allegato parte integrante:*

- *Convenzione Ministeriale*

- *Progetto: "Towards the targeting of non-targetable GISTs" – Codice Progetto: PNRR-MCNT2-2023-12377187*

- *PROSPETTO FINANZIARIO*

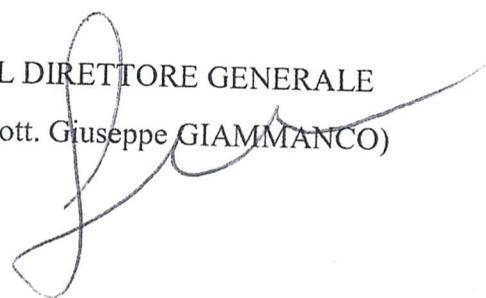
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

(Dott. Giovanni ANNINO)



IL DIRETTORE GENERALE

(Dott. Giuseppe GIAMMANCO)



IL SEGRETARIO

**Dott.ssa Antonella Cinardo**



Copia della presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda il giorno \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ e ritirata il giorno \_\_\_\_\_

L'addetto alla pubblicazione  
\_\_\_\_\_

Si attesta che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo della Azienda dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_ - ai sensi dell'art. 65 L.R. n. 25/93, così come sostituito dall'art. 53 L.R. n. 30/93 - e contro la stessa non è stata prodotta opposizione.

Catania \_\_\_\_\_

Il Direttore Amministrativo  
\_\_\_\_\_

Inviata all'Assessorato Regionale della Salute il \_\_\_\_\_ Prot. n. \_\_\_\_\_

Notificata al Collegio Sindacale il \_\_\_\_\_ Prot. n. \_\_\_\_\_

La presente deliberazione è esecutiva:

- immediatamente
- perché sono decorsi 10 giorni dalla data di pubblicazione
- a seguito del controllo preventivo effettuato dall'Assessorato Regionale per la Sanità:
  - a. nota di approvazione prot. n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_
  - b. per decorrenza del termine

IL FUNZIONARIO RESPONSABILE  
\_\_\_\_\_

**PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR)**  
**MISSIONE 6 - COMPONENTE 2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E**  
**POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN**

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Centro di Riferimento Oncologico** e il Principal Investigator della ricerca **ROBERTA MAESTRO**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR **PNRR-MCNT2-2023-12377187**, dal titolo **“Towards the targeting of non-targetable GISTs”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

**Premesso che**

VISTA la legge 7 agosto 1990, n. 241 “Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi” e s.m.i.;

VISTA la legge 14 gennaio 1994 n. 20 “Disposizioni in materia di giurisdizione e controllo della Corte dei Conti” e s.m.i.;

VISTO l’articolo 12 bis, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502/1992 e s.m.i.;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59, recante il regolamento di organizzazione del Ministero della salute e, in particolare, gli articoli 1, comma 7, e 12, comma 2;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2013, n. 44, recante il regolamento di riordino degli organi collegiali e degli altri organismi operanti presso il Ministero della salute e, in particolare gli artt. 3 e 4 che prevedono la composizione del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 8 agosto 2013, registrato dall’Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 13 agosto 2013, visto n. 934 e, in particolare, l’articolo 1, che dispone la ripartizione dei componenti tra le sezioni del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 15 dicembre 2021, registrato dall’Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 7 gennaio 2022, visto n. 33, recante la ricostituzione del Comitato tecnico sanitario, avente una durata di tre anni dalla data di insediamento;

VISTO il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell’Unione Europea;

VISTO il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) valutato positivamente con Decisione del Consiglio ECOFIN del 13 luglio 2021, notificata all’Italia dal Segretariato generale del Consiglio con nota LT161/21, del 14 luglio 2021, ed in particolare la Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, che consiste nel “rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento: a) il finanziamento di progetti Proof of Concept (PoC), sostenendo lo sviluppo di tecnologie con un basso grado di maturità tecnologica e promuovendo il trasferimento di tecnologie verso l’industria; b) il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti”;

VISTO il Regolamento (UE) 2018/1046 del 18 luglio 2018, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell’Unione, che modifica i Regolamenti (UE) n. 1296/2013, n. 1301/2013, n. 1303/2013, n. 1304/2013, n. 1309/2013, n. 1316/2013, n. 223/2014, n. 283/2014 e la decisione n. 541/2014/UE e abroga il regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012;

VISTO il decreto legge del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla legge 29 luglio 2021, n. 108 «Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure»;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 recante l’individuazione delle amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, ai sensi dell’articolo 8, comma 1, del citato decreto legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Ministro dell’economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all’assegnazione

delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;

VISTO il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze 15 settembre 2021, di istituzione dell'Unità di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR, ai sensi dell'articolo 8 del citato decreto legge n. 77 del 2021;

VISTO l'atto di indirizzo del Ministro del 12 ottobre 2021 con il quale sono stati individuati i relativi Soggetti Attuatori nell'ambito degli interventi e sub-interventi di investimento del piano Nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) a titolarità del Ministero della salute;

VISTO il decreto legge 6 novembre 2021, n. 152 "Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose";

VISTA la legge 16 gennaio 2003, n. 3 "Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione" e, in particolare, l'articolo 11, comma 2-bis, ai sensi del quale "Gli atti amministrativi anche di natura regolamentare adottati dalle Amministrazioni di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, che dispongono il finanziamento pubblico o autorizzano l'esecuzione di progetti di investimento pubblico, sono nulli in assenza dei corrispondenti codici di cui al comma 1 che costituiscono elemento essenziale dell'atto stesso";

VISTA la delibera del CIPE n. 63 del 26 novembre 2020 che introduce la normativa attuativa della riforma del CUP;

VISTO l'articolo 1, comma 1042, della legge 30 dicembre 2020, n. 178 ai sensi del quale con uno o più decreti del Ministro dell'economia e delle finanze sono stabilite le procedure amministrativo-contabili per la gestione delle risorse di cui ai commi da 1037 a 1050, nonché le modalità di rendicontazione della gestione del Fondo di cui al comma 1037;

VISTO l'articolo 1, comma 1043, secondo periodo, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, ai sensi del quale al fine di supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU, il Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato sviluppa e rende disponibile un apposito sistema informatico;

VISTO l'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852 che definisce gli obiettivi ambientali, tra cui il principio di non arrecare un danno significativo (DNSH, "Do no significant harm"), e la Comunicazione della Commissione UE 2021/C 58/01 "Orientamenti tecnici sull'applicazione del principio «non arrecare un danno significativo» a norma del regolamento sul dispositivo per la ripresa e la resilienza";

VISTI i principi trasversali previsti dal PNRR, quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), il principio di parità di genere e l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani;

VISTI gli obblighi di assicurare il conseguimento di target e milestone e degli obiettivi finanziari stabiliti nel PNRR;

VISTO il Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza, stabilendo gli indicatori comuni e gli elementi dettagliati del quadro di valutazione della ripresa e della resilienza, che prevede, in particolare, che "affinché il quadro di valutazione, compresi gli indicatori comuni, sia aggiornato in modo coerente e uniforme due volte l'anno, tutti gli Stati membri riferiscono alla Commissione due volte l'anno nell'ambito del semestre europeo sui progressi compiuti nella realizzazione dei piani per la ripresa e la resilienza, comprese le modalità operative, e sugli indicatori comuni."

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività connesse al monitoraggio del PNRR", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che descrivono le funzionalità del sistema informativo "ReGiS" sviluppato dal Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato in attuazione dell'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178;

VISTO il documento "Sistema di Gestione e Controllo (Si.Ge.Co.) PNRR - Ministero della salute", adottato con Decreto del 29 luglio 2022 e ss.mm.ii.;

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello

Stato (RGS), che contengono indicazioni procedurali per un corretto espletamento delle attività di controllo e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell'art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 15 settembre 2021 "Modalità, regole e strumenti per il conferimento dei dati";

VISTA la Circolare MEF-RGS del 14 ottobre 2021, n. 21 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR";

VISTO il Decreto interministeriale del 7 dicembre 2021 per l'adozione delle linee guida volte a favorire la pari opportunità di genere e generazionali, nonché l'inclusione lavorativa delle persone con disabilità nei contratti pubblici finanziati con le risorse del PNRR e del PNC;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 30 dicembre 2021, n. 32, recante "Guida operativa per il rispetto del principio di non arrecare danno significativo all'ambiente";

VISTA la Circolare MEF-RGS del 31 dicembre 2021, n. 33 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Nota di chiarimento sulla Circolare del 14 ottobre 2021, n. 21 - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR - Addizionalità, finanziamento complementare e obbligo di assenza del c.d. doppio finanziamento";

VISTA la Circolare MEF-RGS del 21 giugno 2022, n. 27 "Monitoraggio delle misure PNRR";

VISTA la Circolare MEF-RGS dell'11 agosto 2022, n. 30 sulle procedure di controllo e rendicontazione delle misure PNRR;

VISTA la Circolare del 28 marzo 2024, n. 13 "Integrazione delle Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti Attuatori. Adozione delle Appendici tematiche: La prevenzione e il controllo del conflitto di interessi ex art. 22 Reg. (UE) 2021/241; La duplicazione dei finanziamenti ex art. 22 par. 2 lett. c) Reg. (UE) 2021/241";

VISTA la Comunicazione della Commissione 2014/C 198/01 "Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione" e s.m.i.;

VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato;

VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all'articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell'Unione europea;

VISTA la Comunicazione della Commissione del 19 marzo 2020, C(2020) 1863 "Quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell'economia nell'attuale emergenza della COVID-19", da ultimo rettificata attraverso la comunicazione del 18 novembre 2021, C(2021) 8442 "Sesta modifica del quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell'economia nell'attuale emergenza della COVID-19 e modifica dell'allegato della comunicazione della Commissione agli Stati membri sull'applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea all'assicurazione del credito all'esportazione a breve termine";

VISTO il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022, che nella annessa tabella A ha distinto gli interventi di cui alla Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 - "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale" del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza nei sub-interventi, per risorse complessive pari a €524.140.000,00 così ripartite:

- 2.1.1 - progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,
- 2.1.2 - progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000
- 2.1.3 - progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;

VISTO il decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, registrato con visto n.1054 dall'ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022 con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del primo avviso pubblico PNRR - Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1;

VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. *Innovazione in campo diagnostico*; b. *Innovazione in campo terapeutico*; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui

sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*

VISTO il decreto del Ministro della salute del 28 dicembre 2023 n.136, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 19 gennaio 2024 con n.62 e dalla Corte dei conti in data 5 febbraio 2024 con n.263 con il quale, a seguito delle risultanze della graduatoria dei progetti di ricerca afferenti al primo avviso pubblico PNRR, approvata con decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, è modificata l'allocazione delle risorse finanziarie indicate nell'allegato 1 del sopracitato decreto ministeriale 1° aprile 2022 assegnate al secondo avviso pubblico PNRR per i progetti di ricerca sulle seguenti tematiche progettuali: Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

VISTO il decreto n.5 del 29 marzo 2024 del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Ministero in data 4 aprile 2024 al n.225, con il quale, in osservanza alle disposizioni del Comitato tecnico sanitario, sezione c) espresse all'unanimità nella riunione del 26 marzo 2024, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Tumori Rari, Malattie Rare, Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Innovazione in campo diagnostico; Innovazione in campo terapeutico), Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), e sono stati individuati i Destinatari istituzionali e i Principal Investigator;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 30 ottobre 2023, n. 196, recante il nuovo «Regolamento di organizzazione del Ministero della salute» ai sensi dell'articolo 6-bis del decreto legge 11 novembre 2023, n. 173, che abroga il precedente Regolamento di organizzazione di cui al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 3 gennaio 2024, recante la disciplina transitoria dell'assetto organizzativo del Ministero della Salute previsto dal D.P.C.M. 30 ottobre 2023, n. 196;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica del 21 febbraio 2024 registrato alla Corte dei conti il 29 febbraio 2024 al n. 433 con il quale il dott. Giovanni Leonardi è stato nominato Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute;

TENUTO CONTO che la ex Direzione generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità risulta attualmente priva di titolare;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 4 marzo 2024, comunicato agli organi di controllo, con il quale per il corrente esercizio finanziario ai dirigenti generali titolari dei Centri di responsabilità amministrativa, sulla base delle linee programmatiche, degli obiettivi strategici e dei risultati attesi definiti nella Direttiva generale per l'attività amministrativa e la gestione per l'anno 2024, emanata dal Ministro della Salute in data 29 febbraio 2024 e in corso di registrazione, sono stati assegnati i contingenti delle risorse umane, nonché le risorse economico-finanziarie indicate nei rispettivi programmi di spesa e relative azioni sottostanti dello stato di previsione del Ministero della Salute;

CONSIDERATO che il citato decreto del 4 marzo 2024 ha assegnato al Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie anche le risorse economico-finanziarie del programma 17.20 Ricerca per il settore della sanità pubblica, con le relative azioni sottostanti;

VISTO il decreto del Ministro dell'8 aprile 2015, recante "Individuazione degli uffici dirigenziali di livello non generale";

VISTO il decreto direttoriale del 22 febbraio 2022, registrato dalla Corte dei Conti in data 23 marzo 2022 al numero 670, con il quale ai sensi dell'art. 19, comma 5, del D. Lgs. n. 165/2001, è stato conferito, alla Dr.ssa Maria Teresa Camera D'Afflito, Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità, l'incarico dirigenziale non generale di durata triennale, a decorre dal 1° marzo 2022 fino al 28 febbraio 2025;

CONSIDERATO che l'Ufficio 3 di questa Direzione generale è competente, tra l'altro, alla sottoscrizione, al monitoraggio e alla verifica dei progetti di ricerca concernenti gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS);

TENUTO CONTO che dal 1° aprile 2024 l'incarico di direttore dell'Ufficio 3 ex DGRIC risulta vacante a seguito del collocamento a riposo del Dirigente titolare;

VISTO il decreto del Capo Dipartimento ad interim del 22 aprile 2024 con il quale è stata affidata alla dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto la sottoscrizione delle convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui al 2° avviso pubblico nell'ambito del PNRR, sia relativamente agli IRCCS che relativamente a tutti gli altri soggetti attuatori-beneficiari delle risorse ovvero Regioni e Province autonome e Istituto superiore di sanità;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma Workflow della ricerca in data 8 aprile 2024 con il quale è stato comunicato al Soggetto attuatore-beneficiario che la valutazione della proposta progettuale ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

il Ministero della Salute (di seguito "Ministero"), in qualità di Amministrazione titolare, rappresentato dalla **Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto** – Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "Ex DGRIC")

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Centro di Riferimento Oncologico** del progetto, rappresentato dal Dott. **Francesca TOSOLINI** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **00623340932** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **ROBERTA MAESTRO** (codice fiscale **MSTRRT62L53A516A**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12377187** dal titolo "*Towards the targeting of non-targetable GISTs*"

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

#### **Art. 1 Premesse**

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.
2. Fa altresì parte integrante e sostanziale della presente Convenzione, quale oggetto della stessa, il progetto di ricerca, i cui contenuti sono definiti ed eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione delle parti, senza necessità di espressa nuova sottoscrizione della presente Convenzione.

#### **Art. 2 Soggetto attuatore-beneficiario e Principal Investigator**

Il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator sono i responsabili dell'attuazione del progetto in questione e della regolarità delle relative spese ai sensi del bando e della normativa vigente.

1. È individuato quale Soggetto attuatore-beneficiario **Centro di Riferimento Oncologico** codice fiscale **00623340932**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **ROBERTA MAESTRO**, codice fiscale **MSTRRT62L53A516A**;

#### **Art. 3 Oggetto**

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12377187** dal titolo "*Towards the targeting of non-targetable GISTs*", nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato, parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dal presente avviso pubblico.

#### **Art. 4 Termini di attuazione del progetto, durata e importo della Convenzione**

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto-beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
  - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
  - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
  - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
  - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
  - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
  - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
  - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **€940.000,00 (novecentoquarantamila/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.

6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

#### **Art. 5 Obblighi del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator**

1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione, il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:
  - 1) assicurare il rispetto di tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale, con particolare riferimento a quanto previsto dal Reg. (UE) 2021/241 e dal D. L. n. 77 del 31/05/2021, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n. 108;
  - 2) garantire il rispetto di eventuali previsioni normative, orientamenti o istruzioni tecniche emanate dal Ministero della salute, dal Ministero dell'economia e delle finanze, dalla Commissione Europea ovvero da altri soggetti coinvolti nell'attuazione verifica e controllo delle azioni relative al PNRR, anche successivamente alla sottoscrizione della presente Convenzione;
  - 3) assicurare l'adozione di misure adeguate volte a rispettare il principio di sana gestione finanziaria secondo quanto disciplinato nel Regolamento finanziario (UE, Euratom) 2018/1046 e nell'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241, in particolare in materia di prevenzione e contrasto dei conflitti di interessi, delle frodi, della corruzione, del doppio finanziamento e di recupero e restituzione dei fondi che sono stati indebitamente assegnati;
  - 4) rispettare, a pena di sospensione o revoca del finanziamento in caso di accertata violazione, il principio di "non arrecare danno significativo" (DSNH) agli obiettivi ambientali a norma dell'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852, i principi trasversali previsti dal PNRR quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), la parità di genere, producendo dati relativi ai destinatari effettivi dei progetti anche disaggregati per genere (in relazione agli articoli 2, 3, paragrafo 3, del TUE, 8, 10, 19 e 157 del TFUE, e 21 e 23 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea), l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani ed eventuali ulteriori requisiti e condizionalità specifiche dell'investimento oggetto della presente Convenzione;
  - 5) adottare proprie procedure interne, assicurando la conformità ai regolamenti comunitari e a quanto indicato dal Ministero nella descrizione delle funzioni e delle procedure in essere dal Ministero;
  - 6) dare piena attuazione al progetto così come illustrato nel Programma di ricerca, ammesso a finanziamento dal Ministero, garantendo l'avvio tempestivo delle attività progettuali per non incorrere in ritardi attuativi e concludere il progetto nella forma, nei modi e nei tempi previsti, nel rispetto della tempistica prevista dal relativo cronoprogramma di attuazione e di sottoporre al Ministero le eventuali modifiche al progetto;
  - 7) assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
  - 8) assicurare il rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dal presente avviso pubblico per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
  - 9) garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo n. 50/2016 e s.m.i.; rispettare, in caso di ricorso diretto ad esperti esterni all'Amministrazione, la conformità alla pertinente disciplina comunitaria e nazionale, nonché alle eventuali specifiche circolari/disciplinari che potranno essere adottati dal Ministero;
  - 10) individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando il Ministero sugli stessi;
  - 11) mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento

- gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- 12) effettuare i controlli ordinari di gestione e di regolarità amministrativo-contabile previsti dalla normativa vigente, e le verifiche sul conflitto di interessi, sul doppio finanziamento e quelle previste dalla normativa antiriciclaggio (“titolare effettivo”);
  - 13) utilizzare il sistema informatico “ReGiS, finalizzato a raccogliere, registrare e archiviare in formato elettronico i dati per ciascuna operazione necessari per la sorveglianza, la valutazione, la gestione finanziaria, la verifica e l’audit, secondo quanto previsto dall’art. 22.2 lettera d) del Regolamento (UE) 2021/241 e tenendo conto delle indicazioni che verranno fornite dagli organi competenti per il tramite del Ministero;
  - 14) caricare sul portale Workflow della Ricerca e nel sistema “ReGiS” la documentazione tecnico scientifica sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
  - 15) caricare sul sistema informativo “ReGiS” la documentazione atta a comprovare il corretto svolgimento dei controlli ordinari previsti dalla normativa vigente in merito alle procedure di gara espletate per l’aggiudicazione degli eventuali appalti o subcontratti e eventuali altra documentazione richiesta dalle Amministrazioni centrali deputate alla gestione complessiva del PNRR;
  - 16) garantire la correttezza, l’affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l’alimentazione del sistema informativo “ReGiS” dei dati di monitoraggio riferiti al CUP Master e ai CUP delle singole Unità operative sull’avanzamento finanziario, fisico e procedurale, e di quelli che comprovano il conseguimento degli obiettivi dell’intervento quantificati in base agli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura e assicurarne l’inserimento con cadenza almeno bimestrale delle spese (nel termine massimo di 10 giorni successivi all’ultimo giorno del bimestre) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo “ReGiS”, unitamente alla documentazione probatoria pertinente, salvo diversa comunicazione;
  - 17) rispettare l’obbligo di indicazione del CUP su tutti gli atti amministrativo-contabili relativi al progetto e sui documenti collegati alle relative procedure di acquisto e fatturazione;
  - 18) fornire tutte le informazioni richieste relativamente alle procedure e alle verifiche in relazione alle spese rendicontate conformemente alle procedure e agli strumenti adottati dal Ministero;
  - 19) garantire la conservazione della documentazione progettuale in fascicoli cartacei e/o informatici per assicurare la completa tracciabilità delle operazioni - nel rispetto di quanto previsto all’art. 9, punto 4, del D.L. n. 77 del 31 maggio 2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 108/2021 - che, nelle diverse fasi di controllo e verifica previste dal sistema di gestione e controllo del PNRR, dovranno essere messi prontamente a disposizione su richiesta dell’Amministrazione centrale titolare di intervento PNRR, del Servizio centrale per il PNRR del MEF, dell’Unità di Audit, della Commissione europea, dell’OLAF, della Corte dei Conti europea (ECA), della Procura europea (EPPO) e delle competenti Autorità giudiziarie nazionali, autorizzando la Commissione, l’OLAF, la Corte dei conti e l’EPPO a esercitare i diritti di cui all’articolo 129, paragrafo 1, del regolamento finanziario (UE; EURATOM) 1046/2018;
  - 20) facilitare le verifiche dell’Ufficio competente per i controlli del Ministero, dell’Unità di Audit, della Commissione europea e di altri organismi autorizzati, che verranno eventualmente effettuate anche attraverso controlli in loco;
  - 21) assicurare che le spese del Progetto di ricerca non siano oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari (divieto del doppio finanziamento);
  - 22) garantire la disponibilità dei documenti giustificativi relativi alle spese sostenute e ai target realizzati così come previsto ai sensi dell’articolo 9 punto 4 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108;
  - 23) predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo “ReGiS” i relativi documenti riferiti alle procedure e i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili previsti dalla legislazione nazionale applicabile, nel rispetto di quanto previsto dall’articolo 22 del Reg. (UE) n. 2021/241 e dell’art. 9 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108 la documentazione;
  - 24) assicurare che tutte le spese rendicontate siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate

- entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;
- 25) inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite il portale Workflow della Ricerca e/o il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento, unitamente ai documenti giustificativi appropriati secondo le tempistiche e le modalità riportate nei dispositivi attuativi;
  - 26) garantire l'utilizzo di un conto corrente dedicato necessario per l'erogazione dei pagamenti e l'adozione di una contabilità separata o di un'apposita codificazione contabile e informatizzata per tutte le transazioni relative al progetto al fine di assicurare la tracciabilità dell'utilizzo delle risorse del PNRR;
  - 27) assicurare, direttamente o attraverso le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
  - 28) partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero.
  - 29) garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il Ministero riceva tutte le informazioni necessarie, relative alle linee di attività per l'elaborazione delle relazioni annuali di cui all'articolo 31 del Regolamento (UE) n. 2021/241, nonché qualsiasi altra informazione eventualmente richiesta;
  - 30) conseguire il raggiungimento degli obiettivi dell'intervento, quantificati secondo gli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura PNRR di riferimento, e fornire, su richiesta dal Ministero, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
  - 31) garantire il rispetto degli obblighi in materia di comunicazione e informazione previsti dall'art. 34 del Regolamento (UE) 2021/241 indicando nella documentazione progettuale che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicito riferimento al finanziamento da parte dell'Unione europea e all'iniziativa Next Generation EU (ad es. utilizzando la frase "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN"), riportando nella documentazione progettuale il logo dell'Unione europea e fornire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia web sia social, in linea con quanto previsto dalla Strategia di Comunicazione del PNRR;
  - 32) fornire i documenti e le informazioni necessarie secondo le tempistiche previste e le scadenze stabilite dai Regolamenti comunitari e dal Ministero e per tutta la durata del progetto;
  - 33) garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero sull'avvio e l'andamento di eventuali procedimenti di carattere giudiziario, civile, penale o amministrativo che dovessero interessare le operazioni oggetto del progetto, comunicare le irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie, nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;
  - 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso pubblico, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza "la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno."

#### **Art. 6 Procedura di monitoraggio e rendicontazione della spesa e dei target**

1. Il Ministero con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Ex DGRIC, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
2. Il Soggetto attuatore-beneficiario, secondo le indicazioni fornite dal Ministero, deve registrare su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati

- sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico "ReGiS" e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell'art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) deve trasmettere i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema "ReGiS" corredata di documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili e delle verifiche sullo stato di avanzamento del progetto.
  4. Il Soggetto attuatore-beneficiario, pertanto, dovrà inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema informatico "ReGiS", la richiesta rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento che dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensiva dell'elenco di tutte le spese effettivamente sostenute nel periodo di riferimento, gli avanzamenti relativi agli indicatori di intervento/progetto con specifico riferimento alle milestones e ai target del PNRR. Tale richiesta dovrà essere corredata dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.
  5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento del Soggetto attuatore/beneficiario, se afferenti ad operazioni estratte a campione, sono sottoposte, per il tramite del Sistema Informatico "ReGiS", alle verifiche, se del caso anche in loco da parte delle strutture deputate al controllo del Ministero.
  6. Nello specifico, l'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero della Salute e eventuali altre amministrazioni coinvolte a diversi livelli di controllo eseguono le verifiche sulle procedure, sulle spese e sui target in conformità con quanto stabilito dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241 al fine di garantire la tutela degli interessi finanziari dell'Unione, la prevenzione, individuazione e rettifica di frodi, di casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché il recupero di somme erroneamente versate o utilizzate in modo non corretto.
  7. La Ex DGRIC del Ministero della Salute svolge nel merito le funzioni di verifica tecnico-scientifica sullo stato di avanzamento del progetto in questione in coerenza con lo stato di rendicontazione delle spese.

#### **Art. 7 Valutazione intermedia**

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni da tale termine, il Soggetto attuatore-beneficiario trasmette al Ministero tramite il portale Workflow della ricerca la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca, sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator, contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole unità operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel progetto approvato. Tale relazione deve contenere una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori e l'apporto fornito da eventuali subcontraenti. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Ex DGRIC, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all'interno del sistema informatico "ReGiS".
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. La Ex DGRIC del Ministero della Salute, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo Ministero, che sussistono le condizioni per non erogare le successive quote a rimborso, subordinandole all'esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove

- non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

#### **Art. 8 Valutazione finale**

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
  - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
  - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
  - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
  - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate;
  - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'area del meridione.
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita checklist di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dal presente avviso pubblico e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore-beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
5. La Ex DGRIC del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
  - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
  - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore-beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore-beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

#### **Art. 9 Verifica finanziaria preventiva**

Il Soggetto attuatore-beneficiario, al fine dell'erogazione del finanziamento, deve trasmettere al Ministero della salute, Unità di missione per l'attuazione degli investimenti del PNRR, tramite il sistema "ReGiS" la rendicontazione economica corredata da certificato di verifica finanziaria, di cui al comma 2 dell'articolo 8 della presente convenzione, redatto in lingua inglese ed in italiano da parte di soggetti qualificati all'Audit a livello europea, che certifichi la correttezza della procedura di spese, la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee.

#### **Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario**

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore-beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato nel presente avviso pubblico e di seguito riportate:
  - massimo 40% al momento della comunicazione, da parte del Soggetto beneficiario, dell'inizio dell'attività di ricerca, a titolo di anticipazione.
  - quota a rimborso per un ulteriore massimo complessivo pari al 70% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Soggetto attuatore-beneficiario della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario, come risultanti dal sistema informatico di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
  - quota a rimborso residuale a saldo pari al 30% (ovverosia fino al 100% della richiesta complessiva) a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Soggetto attuatore-beneficiario della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
2. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Soggetto attuatore-beneficiario si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.
3. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Al termine delle verifiche la Ex DGRIC del Ministero della Salute comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero Salute le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

### **Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi**

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia ovvero sia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore-beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

### **Art. 12 Proroga**

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovvero sia dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità per il raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

### **Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati**

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia sul web che sui social media.

4. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

#### **Art. 14 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo**

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
  - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
  - b. mancato rispetto dei vincoli previsti dal presente avviso pubblico;
  - c. mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 5 della presente Convenzione;
  - d. mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
  - e. mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
  - f. mancata o ritardata presentazione - oltre il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
  - g. modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate.
2. Il Ministero applica riduzioni finanziarie in misura variabile e/o consistenti nel mancato riconoscimento delle spese nei seguenti casi:
  - a. mancato rispetto dei criteri di ammissibilità di cui all'art. 10 del presente avviso pubblico; spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie di spese dall'art. 10 dell'Avviso; costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
  - b. riduzione finanziaria nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
  - c. riduzione finanziaria nella misura del 10% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
  - d. riduzione finanziaria nella misura del 20% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
  - e. riduzione finanziaria nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca privi della menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
  - f. riduzione finanziaria nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste

impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

#### **Art. 15 Risoluzione di controversie**

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Ex DGRIC del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.
3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso pubblico il Foro competente è il Foro di Roma.

#### **Art. 16 Risoluzione per inadempimento**

1. Il Ministero potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione qualora il Soggetto attuatore-beneficiario non rispetti gli obblighi imposti a suo carico e, comunque, pregiudichi l'assolvimento da parte dello stesso Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria.

#### **Art. 17 Diritto di recesso**

1. Il Ministero potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti con la presente Convenzione nei confronti del Soggetto attuatore-beneficiario qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della presente Convenzione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine.

#### **Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni**

1. Ai fini della digitalizzazione dell'intero ciclo di vita del progetto, tutte le comunicazioni con il Ministero della salute devono avvenire attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca, a disposizione del Soggetto attuatore-beneficiario e laddove necessario attraverso il sistema messo a disposizione dal Ministero dell'Economie e Finanze denominato "ReGiS".
2. Il Soggetto attuatore/beneficiario attraverso il proprio rappresentate legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

#### **Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari**

1. Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art. 3 della Legge 13 agosto 2010, n. 136 e s.m.i..

#### **Art. 20 Protezione dei dati personali**

1. Nel corso dell'esecuzione delle attività oggetto della presente Convenzione, ciascuna delle Parti potrà trovarsi nella condizione di dover trattare dati personali riferibili a dipendenti e/o collaboratori dell'altra Parte, motivo per cui le stesse si impegnano sin d'ora a procedere al trattamento di tali dati personali in conformità alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati - GDPR) e successive norme nazionali di adeguamento.
2. Le Parti si impegnano a condurre le suddette attività di trattamento sulla base dei principi di correttezza, liceità, trasparenza e tutela della riservatezza dei soggetti interessati e per il solo ed esclusivo fine di

perseguire le finalità di cui alla presente Convenzione, nonché degli eventuali obblighi di legge allo stesso connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

#### **Art. 21 Efficacia**

1. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, diventerà efficace per il Ministero a seguito della registrazione da parte degli organi di controllo.

#### **Art. 22 Disposizioni Finali**

1. Per quanto non previsto dalla presente Convenzione si rinvia alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.

*Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i.  
Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)*

per il Ministero della salute  
Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto - Direttore dell'Ufficio 4  
Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Centro di Riferimento Oncologico,**  
**Francesca TOSOLINI**, codice fiscale **TSLFNC68M54L483X** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:  
Il Principal Investigator - **ROBERTA MAESTRO**, codice fiscale **MSTRRT62L53A516A**

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 1 - General information

|   |  |
|---|--|
| <b>Project code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187 | <b>Project topic:</b> E2) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazione in campo terapeutico |
| <b>PI / Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA      | <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano  |

**Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

**Proposal title:** Towards the targeting of non-targetable GISTs

**Duration in months:** 24

**MDC primary:** Oncologia

**MDC secondary:** Diagnostica

**Project Classification IRG:** Oncology 2 - Translational Clinical

**Project Classification SS:** Developmental Therapeutics - DT

**Project Keyword 1:** Evaluation of drug-delivery strategies (including nanoparticles, liposomes and other delivery vehicles) and gene therapy approaches involving non-immunologic targets for the treatment of cancer.

**Project Request:**      **Animals:**                       **Humans:**                       **Clinical trial:**

**Project total financing request to the MOH:** € 940.000

**Free keywords:** GIST, NF1, SDH, CRISR/Cas, drug screening, drug repurposing

### Declarations

In case of a Synergy grant application 'Principal Investigator'(PI) means 'corresponding Principal Investigator on behalf of all Principal Investigators', and 'Host Institution' means 'corresponding Host Institution'.

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| 1) The Principal Investigator declares to have the written consent of all participants on their participation and on the content of this proposal, as well as of any researcher mentioned in the proposal as participating in the project (either as other PI, team member or collaborator).   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 3) The Principal Investigator declares that all parts of this proposal comply with ethical principles (including the highest standards of research integrity — as set out, for instance, in the European Code of Conduct for Research Integrity — and including, in particular, avoiding fabrication, falsification, plagiarism or other research misconduct). | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 4) The Principal Investigator is only responsible for the correctness of the information relating to his/her own organisation. Each applicant remains responsible for the correctness of the information related to him and declared above.  | <input checked="" type="checkbox"/> |

### Personal data protection

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

The assessment of your grant application will involve the collection and processing of personal data (such as your name, address and CV), which will be performed pursuant to Regulation (EC) No 45/2001 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data. Unless indicated otherwise, your replies to the questions in this form and any personal data requested are required to assess your grant application in accordance with the specifications of the call for proposals and will be processed solely for that purpose. Details concerning the purposes and means of the processing of your personal data as well as information on how to exercise your rights are available in the privacy statement. Applicants may lodge a complaint about the processing of their personal data with the European Data Protection Supervisor at any time.

### Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare mesenchymal tumors of the digestive tract (incidence 1-2:100.000) (Blay et al, PMID 33737510). The introduction of imatinib has dramatically changed the life expectation of metastatic GIST patients. In fact, about 80-85% of GISTs carry activating mutations in the tyrosine kinase KIT or PDGFRA that can be targeted by imatinib or other tyrosine kinase inhibitors (TKI) (Gasparotto et al, PMID 24525699; Casali et al, PMID 34560242). The remaining 10-15% of GISTs is mostly composed of tumors with defects in any of the SDH genes (A, B, C, and D) or with inactivating mutations in NF1 (Gasparotto et al, PMID 27390349; Rossi, Gasparotto et al, PMID 25970686; Huss et al, PMID 25831232). SDH genes encode the catalytic subunit of succinate-ubiquinone oxidoreductase, a complex of the mitochondrial respiratory chain. Disruption of the SDH complex by alteration in either components leads to accumulation of succinate, an oncometabolite that promotes tumorigenesis by activating different pathways, including tyrosine kinase-mediated proliferative signalings, via stabilization of hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) (Schipani et al, PMID 36980917). NF1 encodes neurofibromin, a GTPase that works as an off signal for the RAS proteins. Thus, NF1 inactivation leads to the unleashing of the RAS/MAPK and AKT/mTOR cascades which are downstream receptor tyrosine kinases pathways (Ratner et al, PMID 25877329). SDH and NF1 alterations in GISTs may be somatic or associated with syndromic conditions (Carney Stratakis and Carney triad; Neurofibromatosis) (Gasparotto et al, PMID 27390349 and PMID 25547508). Unfortunately, NF1 and SDH-driven GISTs are insensitive to TKI and currently orphan of effective targeted therapies, although promising results are being recently obtained with the alkylating agent temozolomide in some SDH deficient GISTs (Yebra et al, PMID 34426440). The rarity of the disease and the lack of stabilized preclinical models of GIST with such genotypes represent important limitations in the development of specific therapeutic approaches (Blakely et al, PMID 34711630). In this project, we aim to identify treatment strategies for this subset of currently non-targetable GISTs. To this end, we will exploit CRISPR/Cas gene editing approaches to generate GIST cell lines with SDH or NF1 mutations. These models will be then used to identify potential therapeutic vulnerabilities by performing integrated synthetic lethality and drug repurposing screens. Given the time-frame of the project (2 years) we do not foresee in vivo validations or clinical trials for positive hits, but these will be implemented subsequently. Nevertheless, in the presence of promising candidates, early access and off-label use of medicinal products, as according to AIFA regulations, will be considered for advanced stages NF1/SDH GISTs.

In order to best review your application, do you agree that the above non-confidential proposal title and abstract can be used, without disclosing your identity, when contacting potential reviewers?

Yes

## 2 - Participants & contacts

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Operative Units                               |                |  |   |                |     |
|---|----------------|--|---|----------------|-----|
| Institution that perform as UO                | CF Institution | Department / Division / Laboratory   | Role in the project   | Southern Italy | SSN |
| 1 - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | 00623340932    | Dipartimento della Ricerca traslazionale e della Diagnostica avanzata dei Tumori | Coordination of the project. Generation of cell models and transcriptional and biological characterization. Synthetic lethal screen. Screens data integration. Evaluation of clinical impact of results |                | X   |
| 2 - ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania           | 04721270876    | UOC Oncologia Medica   | Contribution to drug screen execution and data validation. Evaluation of clinical impact of results   | X              | X   |
| 3 - Università di Catania                     | 2772010878     | Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche                             | Drug screen and cell models sensitivity to pathway-inferred drugs. Screens data integration   | X              |     |

| Principal Research Collaborators |   |  |
|----------------------------------|---|--|
| Key Personnel Name               | Operative Unit                            | Role in the project  |
| 1 - Spessotto Paola              | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | Coordination as Co-PI of the project. Contribution to UO1 activities   |
| 2 - gasparotto daniela           | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | Synthetic lethal screen. Transcriptomic profilings   |
| 3 - BORDONARO ROBERTO            | ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania           | Coordination of UO2 activities. Evaluation of transability of results in the clinical setting                  |
| 4 - LIBRA MASSIMO                | Università di Catania                     | Coordination of UO3 activities. Drug screen and 2D-3D validations  |
| 5 - Fichera Marco                | Università di Catania                     | Omics data analysis and interpretation of screen results in the light of possibly related syndromic conditions |
| 6 Under 40 - Navarra Federico    | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | Evaluation of transability of results in the clinical setting.   |
| 7 Under 40 - Gattuso Giuseppe    | ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania           | Set up and contribution to drug screen. Evaluation of transability of results in the clinical setting.         |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Key Personnel Name            | Co-PI | Resp. CE | Resp. Animal | Birth Date | Gender |
|-------------------------------|-------|----------|--------------|------------|--------|
| 1 - Spessotto Paola           | X     |          |              | 28/02/1965 | F      |
| 2 - gasparotto daniela        |       |          |              | 27/06/1963 | F      |
| 3 - BORDONARO ROBERTO         |       |          |              | 08/03/1963 | M      |
| 4 - LIBRA MASSIMO             |       |          |              | 03/12/1970 | M      |
| 5 - Fichera Marco             |       |          |              | 17/08/1962 | M      |
| 6 Under 40 - Navarra Federico |       |          |              | 17/03/1986 | M      |
| 7 Under 40 - Gattuso Giuseppe |       |          |              | 26/05/1993 | M      |

| Additional research collaborators under 40 to hire |   |            |        |  |   |                                  |
|--|---|------------|--------|--|---|----------------------------------|
| Key Personnel Name                                 | Operative Unit                            | Birth Date | Gender | Role in the project  | Degree  | Actual Pos. and Inst.            |
| 0 - DE BENEDICTIS ILARIA                           | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | 08/06/1995 | F      | Contribution in GIST cell engineering and in execution of the synthetic lethal screen. Collaboration with X.G. Pappalardo (UO3) in the integration of synthetic lethal and drug screens.   | Master's degree in Medical Biotechnologies        | PhD student, University of Udine |
| 1 - LAVORO ALESSANDRO                              | ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania           | 18/10/1990 | M      | Collaboration with UO3 in the execution of the drug screen and in the orthogonal validation of positive hits.  | Master's degree in Cellular and Molecular Biology | Volunteer, University of Catania |
| 2 - PAPPALARDO XENA GIADA                          | Università di Catania                     | 28/04/1987 | F      | Integration of the results from synthetic lethal and drug screens in order to identify and prioritize drugs targeting synthetic lethal genes. Identification of new compounds acting on the discovered vulnerable pathways through the application of dedicated algorithms | PhD in Biomedical Biotechnology                   | Volunteer, University of Catania |

## 2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

**Address:** via Franco Gallini 2, Aviano, 33081, Italy

**PEC:** protocollo@pec.cro.it

Operative Unit Number 2:

**Address:** via Palermo 636, Catania 95122, Italy

**PEC:** protocollo.generale@pec.ao-garibaldi.ct.it

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato<br/>dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187</p>  | <p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>  |
| <p><b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>  | <p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA</p>   |

Operative Unit Number 3:

**Address:** via Santa Sofia 97, Catania, 95123, Italy

**PEC:** protocollo@pec.unict.it

Operative Unit Number 4:

**Address:** NA

**PEC:** NA

Operative Unit Number 5 (self financing):

**Address:** NA

**PEC:** NA

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 2.2 Principal Investigator (PI) Profile

**Last Name:** MAESTRO  
**First Name:** ROBERTA

**Last name at birth:**  
**Gender:** F

**Title:** Principal investigator

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 13/07/1962

**Place of Birth:** Aviano

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 42.0

**Scopus Author Id:**7003716937

**ORCID ID:**0000-0002-6642-5592

**RESEARCH ID:**M-1846-2015

*Contact address*

**Current organisation name:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento della Ricerca traslazionale e della Diagnostica avanzata dei Tumori

**Street:** Via Gallini 2

**Postcode / Cedex:** 33081

**Town:** Aviano

**Phone:**+393397439746

**Phone 2:** 0434 659435

### Education / training

| Educational institution and location | Degree   | Field of study       | From year | To year |
|--------------------------------------|--|----------------------|-----------|---------|
| University of Ferrara (Italy)        | Specialization / Specializzazione                              | Medical Genetics     | 1990      | 1993    |
| University of Padua (Italy)          | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Biology and Genetics | 1982      | 1986    |

### Personal Statement:

R. Maestro is an expert in sarcoma and GIST pathobiology. She will coordinate the whole project and the activities of UO1 that will be in charge of generating the GIST cell models and running the synthetic lethal screen.

### Positions and honors

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

| Positions                                  |   |               |                        |           |         |
|--|---|---------------|------------------------|-----------|---------|
| Institution                                | Division / Research group   | Location      | Position               | From year | To year |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Department of Translational Research and Advanced Tumor Diagnostics | Aviano, Italy | Director of Department | 2022      | 2023    |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Oncogenetics and Functional Oncogenomics                            | Aviano, Italy | Director of Unit       | 2005      | 2023    |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Molecular Mechanism of Neoplastic Progression                       | Aviano, Italy | Head of Research Group | 2002      | 2005    |
| Cold Spring Harbor Laboratory              | Genetics and Genomics   | New York, USA | Visiting Scientist     | 1995      | 1998    |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Experimental Oncology 1   | Aviano, Italy | Staff Scientist        | 1990      | 2002    |

#### Other awards and honors

San Marco Award 2023 from ProPordenone Society for Professional and Scientific merits  
 Gold Medal for Scientific Merits in Public Health President of Italy (2003)  
 Technical Scientific Committee of AIRC (1999-2001; 2015-present); French INCa (2013-2019); Finland Academy of Science (2020-present)  
 Board of Director of CTOS (2017-2019) and SIC (2008-2009)  
 Coordinator of the ACC sarcoma group (2017-present)

#### Other CV informations

Since 2015 she is in the Academic Board of the PhD course in Molecular Medicine at University of Udine. She has supervised several students.  
 Member of several scientific associations: ACC (working Group Sarcomas), ESMO, AIRC, TARPSWG, CTOS, AACR, Italian Sarcoma Group, EATRIS.  
 Editorial Board for Gastrointestinal Stromal Tumor, Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, Cancers, Frontiers in Molecular Medicine, Clinical Sarcoma Research Journal.  
 Speaker at international meetings (CTOS, ESMO Sarcoma and GIST, ..). Involved in several national and international collaborative projects. Author of over 130 indexed publications.

| Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level                               |         |      |     |      |                          |          |        |     |
|---|---------|------|-----|------|--------------------------|----------|--------|-----|
| Title   | Type    | Pag  | Vol | Year | DOI                      | PMID     | Cit.** | P.* |
| Beyond SMARCB1 Loss: Recent Insights into the Pathobiology of Epithelioid Sarcoma                             | Review  | 2626 | 11  | 2022 | 10.3390/cells11172626    | 36078034 | 1      | L   |
| The autophagic route of e-cadherin and cell adhesion molecules in cancer progression                          | Review  | 6328 | 13  | 2021 | 10.3390/cancers13246328  | 34944948 | 8      | L   |
| The Autophagy Machinery Contributes to E-cadherin Turnover in Breast Cancer                                   | Article | 545  | 8   | 2020 | 10.3389/fcell.2020.00545 | 32714931 | 9      | C   |
| Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: State of the art and current research on biology and clinical management | Review  | 2703 | 12  | 2020 | 10.3390/cancers12092703  | 32967265 | 19     | L   |

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

| Title   | Type    | Pag       | Vol | Year | DOI                           | PMID     | Cit.** | P.* |
|---|---------|-----------|-----|------|-------------------------------|----------|--------|-----|
| A novel kindred with familial gastrointestinal stromal tumors caused by a rare kit germline mutation (N655k): Clinico-pathological presentation and tki sensitivity   | Article | 234       | 10  | 2020 | 10.3390/jpm10040234           | 33212994 | 9      | L   |
| Tumor genotype, location, and malignant potential shape the immunogenicity of primary untreated gastrointestinal stromal tumors                                       | Article | e142560   | 5   | 2020 | 10.1172/jci.insight.142560    | 33048845 | 9      | L   |
| Next-Generation Sequencing Approaches for the Identification of Pathognomonic Fusion Transcripts in Sarcomas: The Experience of the Italian ACC Sarcoma Working Group | Article | 489       | 10  | 2020 | 10.3389/fonc.2020.00489       | 32351889 | 17     | L   |
| NR4A3 fusion proteins trigger an axon guidance switch that marks the difference between EWSR1 and TAF15 translocated extraskeletal myxoid chondrosarcomas             | Article | 90-101    | 249 | 2019 | 10.1002/path.5284             | 31020999 | 15     | L   |
| A p53/miR-30a/ZEB2 axis controls triple negative breast cancer aggressiveness   | Article | 2165-2180 | 25  | 2018 | 10.1038/s41418-018-0103-x     | 29666469 | 67     | L   |
| Quadruple-negative GIST is a sentinel for unrecognized neurofibromatosis type 1 syndrome  | Article | 273-282   | 23  | 2017 | 10.1158/1078-0432.CCR-16-0152 | 27390349 | 49     | L   |
| Imatinib-Sensitizing KIT Mutation in a Carney-Stratakis-Associated GI Stromal Tumor   | Article | e99-e103  | 34  | 2016 | 10.1200/JCO.2012.44.7300      | 25547508 | 8      | L   |
| Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST  | Article | 543-549   | 238 | 2016 | 10.1002/path.4677             | 26606880 | 124    | L   |
| Massive parallel sequencing in sarcoma pathobiology: State of the art and perspectives  | Review  | 1473-1488 | 15  | 2015 | 10.1586/14737140.2015.1108192 | 26536249 | 6      | L   |
| An improved sequencing-based strategy to estimate locus-specific DNA methylation  | Article | 639       | 15  | 2015 | 10.1186/s12885-015-1646-6     | 26391005 | 3      | C   |

\* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=Not applicable

\*\* Autocertificated

| Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV  |         |           |     |      |                               |          |        |  |
|--|---------|-----------|-----|------|-------------------------------|----------|--------|--|
| Title  | Type    | Pag       | Vol | Year | DOI                           | PMID     | Cit.** |  |
| Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network | Article | 1506-1517 | 31  | 2020 | 10.1016/j.annonc.2020.08.2232 | 32891793 | 42     |  |
| A p53/miR-30a/ZEB2 axis controls triple negative breast cancer aggressiveness  | Article | 2165-2180 | 25  | 2018 | 10.1038/s41418-018-0103-x     | 29666469 | 67     |  |
| A Specific Mutational Signature Associated with DNA 8-Oxoguanine Persistence in MUTYH-defective Colorectal Cancer                    | Article | 39-49     | 20  | 2017 | 10.1016/j.ebiom.2017.04.022   | 28551381 | 115    |  |
| Quadruple-negative GIST is a sentinel for unrecognized neurofibromatosis type 1 syndrome   | Article | 273-282   | 23  | 2017 | 10.1158/1078-0432.CCR-16-0152 | 27390349 | 49     |  |
| Efficacy and biological activity of imatinib in metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP)                                    | Article | 837-846   | 22  | 2016 | 10.1158/1078-0432.CCR-15-1243 | 26261104 | 52     |  |
| Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST   | Article | 543-549   | 238 | 2016 | 10.1002/path.4677             | 26606880 | 124    |  |

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Title   | Type    | Pag       | Vol | Year | DOI                        | PMID     | Cit.** |
|---|---------|-----------|-----|------|----------------------------|----------|--------|
| In silico prediction of physical protein interactions and characterization of interactome orphans | Article | 79-84     | 12  | 2014 | 10.1038/nmeth.3178         | 25402006 | 91     |
| GSK-3 as potential target for therapeutic invention in cancer                                     | Review  | 2881-2911 | 5   | 2014 | 10.18632/oncotarget.2037   | 24931005 | 352    |
| YAP1 acts as oncogenic target of 11q22 amplification in multiple cancer subtypes                  | Article | 2608-2621 | 5   | 2014 | 10.18632/oncotarget.1844   | 24810989 | 56     |
| Activity of sunitinib in extraskeletal myxoid chondrosarcoma                                      | Article | 1657-1664 | 50  | 2014 | 10.1016/j.ejca.2014.03.013 | 24703573 | 50     |

\*\* Autocertificated

| Grant   |   |           |  |                      |              |                             |
|---|---|-----------|--|----------------------|--------------|-----------------------------|
| Funded by Institution   | Researcher inst. where grant is/was performed | Year      | Title  | Position in Projects | Fund (euro)  | Source website grant listed |
| Italian Ministry of Health  | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2022-2023 | ACC Reti 2022 - Alleanza Contro il Cancro Progetto di rete ACCORD, il registro ACC delle Omiche: un ambiente digitale per utilizzare dati da studi osservazionali su analisi "Omiche" in ambito oncologico per sviluppare modelli computazionali per predizione e diagnosi [RCR-2022-23682293] | Collaborator         | 121.550,00   | www.salute.gov.it           |
| Italian Ministry of Health  | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2019-2023 | A precision medicine approach to quadruple-negative GIST [PE-2016-02364067]  | Collaborator         | 301.800,00   | https://www.salute.gov.it   |
| Regione Friuli Venezia-Giulia - contributo art. 15, comma 2, lett b) LR 17/2014 | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2019-2022 | NO-Mel - Studio dell'oncogene BRAF e delle sue mutazioni per la selezione di pazienti affetti da melanoma eleggibili per le terapie mirate con inibitori specifici   | Collaborator         | 52.122,00    | www.regione.fvg.it          |
| AIRC  | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2018-2023 | Molecular dissection of the malignant evolution of mesenchymal tumors [IG19975]  | Coordinator          | 1.040.000,00 | www.airc.it                 |
| Regione Friuli Venezia Giulia POR FESR 2014-2020 FVG                            | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2017-2019 | Progetto ATENA- Applicazioni Tecnologiche di Nuovi Anti-neoplastici [G22C17000080005]  | Collaborator         | 168.000,00   | https://www.regione.fvg.it  |
| Italian Ministry of Health  | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2014-2018 | A Twist code of p53 inactivation in sarcomas: clinicopathological and therapeutic implications [RF-2011-02348953]  | Coordinator          | 204.509,00   | https://www.salute.gov.it   |

Sent date: 04/07/2023 12.02



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano **Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

| Funded by Institution      | Researcher inst. where grant is/was performed | Year      | Title   | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|----------------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|-----------------------------|
| AIRC                       | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2014-2017 | A Twist code of p53 inactivation in sarcomas [IG14107]  | Coordinator          | 420.000,00  | www.airc.it                 |
| Italian Ministry of Health | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2011-2013 | Molecular determinants of stemness and mesenchymal phenotype in breast cancer [RF-CRO-2008-120021]        | Coordinator          | 42.384,00   | https://www.salute.gov.it   |
| AIRC MCO                   | Centro di Riferimento Oncologico Aviano       | 2010-2014 | Molecular basis for triple negative breast cancer metastasis: new tools for diagnosis and therapy [10016] | Collaborator         | 486.680,00  | www.airc.it                 |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** Spessotto  
**First Name:** Paola

**Last name at birth:**  
**Gender:** F

**Title:** Coordination as Co-PI of the project. Contribution to UO1 activities

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 28/02/1965

**Place of Birth:** Pordenone

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 26.0

**Scopus Author Id:** 6603898669

**ORCID ID:** 0000-0002-3033-404X

**RESEARCH ID:** K-5005-2012

*Contact address*

**Current organisation name:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento della Ricerca traslazionale e della Diagnostica avanzata dei Tumori

**Street:** Via Franco Gallini 2

**Postcode / Cedex:** 33081

**Town:** Aviano

**Phone:** +393479641335

**Phone 2:**

| Education / training                 |  |                       |           |         |
|--------------------------------------|--|-----------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree   | Field of study        | From year | To year |
| Università degli Studi di Trieste    | PhD  | Experimental oncology | 1991      | 1995    |
| Università degli Studi di Trieste    | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Inflammation          | 1984      | 1989    |

### Personal Statement:

P. Spessotto is an expert in cell imaging and in vitro and in vivo functional analyses. She will collaborate with R. Maestro in coordinating the project and the activities of UO1. She will be in charge of 2D and 3D validation of synthetic lethal screen (cell viability, pathway activation/deactivation, motility ecc).

### Positions and honors

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions                                 |                                |                                    |  |           |         |
|---|--------------------------------|------------------------------------|--|-----------|---------|
| Institution                               | Division / Research group      | Location                           | Position   | From year | To year |
| University of Darmstadt                   | Institute of Zoology           | Darmstadt, Germany                 | Visiting Scientist   | 1991      | 1991    |
| University of Udine, Italy                | Nursing School                 | Pordenone, separate branch (Italy) | Visiting Professor for Biology teaching course                                       | 1998      | 2003    |
| Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | Molecular Oncology             | Aviano, Pordenone, Italy           | Staff scientist, Biologist   | 2000      | 2023    |
| Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | Experimental Oncology 2        | Aviano, Pordenone, Italy           | Post Doctoral Fellow and research project assistant                                  | 1996      | 2000    |
| Università degli Studi di Trieste         | Istituto di Patologia generale | Trieste (Italy)                    | Fellow on projects focused on inflammatory mediators of granulocytes and macrophages | 1989      | 1996    |

#### Other awards and honors

Dr. Paola Spessotto is member of SIC since 2010. Since 2015 she is in the Academic Board of the PhD course in Molecular Medicine at University of Udine. She has supervised several students. She is the coordinator of the In vitro and In vivo Imaging Platform of the Translational Research Department at CRO in Aviano. She is member of IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure)

#### Other CV informations

As group leader of the 3M (Matrix, Migration and Metastasis) Laboratory at Molecular Oncology Unit, her research focuses on the role of ECM in gastrointestinal tumors and cancer-related conditions and the interplay between the ECM protein EMILIN1 and RAS-ERK pathway. Interestingly, she found that EMILIN1 is downregulated in intestinal GISTs. She is author of over 80 scientific publications, half of which as first or last author.

| Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level  |         |           |     |      |                              |          |        |     |
|---|---------|-----------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Title   | Type    | Pag       | Vol | Year | DOI                          | PMID     | Cit.** | P.* |
| EMILIN-1 deficiency promotes chronic inflammatory disease through TGF $\alpha$ signaling alteration and impairment of the gC1q/ $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrin interaction | Article | 133-152   | 111 | 2022 | 10.1016/j.matbio.2022.06.005 | 35764213 | 0      | L   |
| pCLE detects mucosal neoplastic vascular pattern in gastric linitis plastica  | Article | NA        | NA  | 2022 | 10.1007/s10238-022-00843-y   | 35650372 | 0      | L   |
| Abrogation of EMILIN1- $\beta$ 1 integrin interaction promotes experimental colitis and colon carcinogenesis  | Article | 97-115    | 83  | 2019 | 10.1016/j.matbio.2019.08.006 | 31479698 | 8      | L   |
| Multiplex staining depicts the immune infiltrate in colitis-induced colon cancer model  | Article | 12645     | 9   | 2019 | 10.1038/s41598-019-49164-3   | 31477791 | 6      | L   |
| Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) is a suitable method for extrapulmonary high grade neuroendocrine rectal carcinoma (HGNEC) evaluation                    | Article | 4577-4583 | 12  | 2019 | 10.2147/OTT.S198034          | 31354291 | 1      | L   |
| The probe based confocal laser endomicroscopy (PCLE) in locally advanced gastric cancer: A powerful technique for real-time analysis of vasculature                       | Article | 513       | 9   | 2019 | 10.3389/fonc.2019.00513      | 31263680 | 10     | L   |

Sent date: 04/07/2023 12.02



**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

**Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

| Title   | Type    | Pag         | Vol | Year | DOI                          | PMID     | Cit.** | P.* |
|---|---------|-------------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Integrin binding site within the gC1q domain orchestrates EMILIN-1-induced lymphangiogenesis  | Article | 34-49       | 81  | 2019 | 10.1016/j.matbio.2018.10.006 | 30408617 | 8      | L   |
| Probe-based confocal laser endomicroscopy for in vivo evaluation of the tumor vasculature in gastric and rectal carcinomas                          | Article | 9819        | 7   | 2017 | 10.1038/s41598-017-10963-1   | 28852161 | 10     | F   |
| The extracellular matrix protein EMILIN1 silences the RAS-ERK pathway via alpha4beta1 integrin and decreases tumor cell growth                      | Article | 27034-27046 | 8   | 2017 | 10.18632/oncotarget.15067    | 28177903 | 9      | L   |
| Neutrophil elastase cleavage of the gC1q domain impairs the EMILIN1-alpha4beta1 integrin interaction, cell adhesion and anti-proliferative activity | Article | 39974       | 7   | 2017 | 10.1038/srep39974            | 28074935 | 5      | L   |
| Local inhibition of elastase reduces EMILIN1 cleavage reactivating lymphatic vessel function in a mouse lymphoedema model                           | Article | 1221-1236   | 130 | 2016 | 10.1042/CS20160064           | 26920215 | 9      | L   |
| Neutrophil elastase-dependent cleavage compromises the tumor suppressor role of EMILIN1   | Article | 22-32       | 34  | 2014 | 10.1016/j.matbio.2014.01.018 | 24513040 | 13     | L   |
| EMILIN1/alpha9beta1 integrin interaction is crucial in lymphatic valve formation and maintenance  | Article | 4381-4394   | 33  | 2013 | 10.1128/MCB.00872-13         | 24019067 | 43     | L   |

\* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=Not applicable

\*\* Autocertificated

**Grant**

| Funded by Institution   | Researcher inst. where grant is/was performed | Year      | Title   | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed   |
|---|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Regione Friuli Venezia Giulia POR FESR 2014-2020 Attività 1.3.b | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano     | 2018-2020 | SIMPACT SUPERIOR: Studio di Impianto Protetico Artroscopico per pazienti Compromessi e Trattati   | Collaborator         | 104.543,16  | <a href="https://www.regione.fvg.it">https://www.regione.fvg.it</a> |
| Italian Ministry of Health                                      | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano     | 2018-2023 | The prognostic value of neoangiogenesis in gastric and colo-rectal cancer: the role of the Innovative probe-based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) approach [RF2016-02361525] | Collaborator         | 145.400,00  | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a>   |
| Italian Ministry of health                                      | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano     | 2012-2015 | EMILIN1 in tumor microenvironment: role in neoplastic growth and lymphatic spread [RF-2010-2309719]   | Coordinator          | 272.600,00  | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a>   |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year      | Title   | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|-----------------------------|
| AIRC                  | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano     | 2013-2016 | The role of EMILIN1 in regulating lymphatic vasculature function: an extracellular matrix perspective for lymphedema [IG 14192] | Coordinator          | 360.000,00  | www.airc.it                 |
| AIRC                  | Centro di Riferimento Oncologico - Aviano     | 2010-2013 | EMILIN1 and its role in tumor growth and lymphatic spread [IG 10119]  | Coordinator          | 210.000,00  | www.airc.it                 |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

### 2.3 Research Collaborators n. 2

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>Last Name:</b> gasparotto                                     | <b>Last name at birth:</b> gasparotto |
| <b>First Name:</b> daniela                                       | <b>Gender:</b> F                      |
| <b>Title:</b> Synthetic lethal screen. Transcriptomic profilings | <b>Country of residence:</b> ITALY    |
| <b>Nationality:</b> italiana                                     | <b>Country of Birth:</b> ITALY        |
| <b>Date of birth:</b> 27/06/1963                                 | <b>Place of Birth:</b> Azzano Decimo  |
| <b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 26.0         |                                       |
| <b>Scopus Author Id:</b> 6603921935                              | <b>ORCID ID:</b> 0000-0003-0914-1654  |
|  | <b>RESEARCH ID:</b> Y-2351-2019       |

**Contact address**

**Current organisation name:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento della Ricerca traslazionale e della Diagnostica avanzata dei Tumori

**Street:** via gallini 2

**Postcode / Cedex:** 33081

**Phone:** +393477866538

**Town:** aviano

**Phone 2:** 0434659670

| Education / training                              |  |                    |           |         |
|---|--|--------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location              | Degree   | Field of study     | From year | To year |
| Università degli studi di Udine, Udine, Italy     | Specialization / Specializzazione                              | Clinical pathology | 1999      | 2003    |
| Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Molecular biology  | 1983      | 1989    |

**Personal Statement:**  
 D. Gasparotto is an expert in GIST pathobiology. She will be in charge of running the synthetic lethal screen and assessing the transcriptomic perturbations induced by synthetic lethal genes and effective drugs by conducting RNA-seq analyses.

**Positions and honors**

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions                                  |  |               |                   |           |         |
|--|--|---------------|-------------------|-----------|---------|
| Institution                                | Division / Research group              | Location      | Position          | From year | To year |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Oncogenetica e Oncogenomica Funzionale | Aviano, Italy | Staff member      | 2004      | 2023    |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Oncologia Sperimentale 1               | Aviano, Italy | Research contract | 2000      | 2004    |
| Azienda Ospedaliera Universitaria          | Clinica di Medicina Interna            | Udine, Italy  | Research contract | 1998      | 1999    |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Oncologia Sperimentale 1               | Aviano, Italy | Staff member      | 1996      | 1997    |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano | Oncologia Sperimentale 1               | Aviano, Italy | Research fellow   | 1990      | 1995    |

#### Other awards and honors

AIRC Research Fellowship 1992

Contributed to the development of an idiotypic vaccine for non Hodgkin lymphoma (patent NR MI 2007-A001522)

| Grant                 |   |      |       |                      |             |                             |
|-----------------------|---|------|-------|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| NA                    | NA  | NA   | NA    | Collaborator         | 0,00        | NA                          |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 2.4 Research Collaborators n. 3

**Last Name:** BORDONARO

**First Name:** ROBERTO

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Coordination of UO2 activities. Evaluation of transability of results in the clinical setting

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Place of Birth:** Catania

**Date of birth:** 08/03/1963

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 25.0

**Scopus Author Id:**6602365616

**ORCID ID:**0000-0001-5005-0880

**RESEARCH ID:**AAA-8138-2022

**Contact address**

**Current organisation name:** ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UOC Oncologia Medica

**Street:** Via Palermo, 636

**Postcode / Cedex:** 95030

**Town:** Catania

**Phone:**00393401956998

**Phone 2:**

| Education / training                  |  |                      |           |         |
|---------------------------------------|--|----------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location  | Degree   | Field of study       | From year | To year |
| University of Catania, Catania, Italy | Specialization / Specializzazione                              | Medical Oncology     | 1987      | 1991    |
| University of Catania, Catania, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 1982      | 1987    |

### Personal Statement:

R Bordonaro is a renowned clinician with interest in translational oncology. He is the secretary of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). He will lead UO2 activities. In collaboration with F. Navarria (UO1) he will discuss the results of screens in order to evaluate the possible transability of the findings in the clinical setting as well as the inclusion of advanced stage GIST patients carrying NF1 or SDH mutations for early access and off-label use of medicinal products, as according to AIFA regulations

### Positions and honors

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions                  |                               |                                   |                        |           |         |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------|---------|
| Institution                | Division / Research group     | Location                          | Position               | From year | To year |
| ARNAS Garibaldi            | Department of Oncology        | Via Palermo 636, 95122 Catania    | Director of Department | 2021      | 2023    |
| ARNAS Garibaldi            | Complex Medical Oncology Unit | Via Palermo 636, 95122 Catania    | Director               | 2007      | 2023    |
| Vittorio Emanuele Hospital | Complex Medical Oncology Unit | Via Plebiscito 628, 95123 Catania | Director               | 2006      | 2007    |
| ARNAS Garibaldi            | Complex Medical Oncology Unit | Via Palermo 636, 95122 Catania    | Director               | 2001      | 2002    |
| ARNAS Garibaldi            | Complex Medical Oncology Unit | Via Palermo 636, 95122 Catania    | Medical Doctor         | 1997      | 2001    |

#### Other awards and honors

- Research Fellowship AIRC 1992
- Working Group for the definition of PDTA Regione Sicilia
- Director of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM)
- National Secretary and Member of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
- 2017: Vice President of Ordine dei Medici, Catania Section

| Grant  |   |      |   |                      |              |   |
|--|---|------|---|----------------------|--------------|---|
| Funded by Institution                          | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title   | Position in Projects | Fund (euro)  | Source website grant listed                                       |
| Italian Ministry of Health- Regione Siciliana  | ARNAS Garibaldi, Catania                      | 2017 | Piano Sanitario Nazionale 2017 Supporto alla ricerca nell'ambito della caratterizzazione genomica dei tumori, anche in riferimento all'ambito oncoematologico (Local coordinator)   | Collaborator         | 1.597.500,00 | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |
| Italian Ministry of Health - Regione Siciliana | ARNAS Garibaldi, Catania                      | 2016 | Piano Sanitario Nazionale 2016 Sviluppo di percorsi diagnostici terapeutici per la prevenzione e la gestione delle patologie indotte da farmaci e dalle terapie antitumorali, quali quelle cardiologiche e del cavo orale (Local coordinator) | Collaborator         | 550.000,00   | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |
| Italian Ministry of Health - Regione Siciliana | ARNAS Garibaldi, Catania                      | 2016 | Piano Sanitario Nazionale 2016 Sviluppo di processi di umanizzazione delle cure attraverso il cambiamento organizzativo in alcuni settori assistenziali (Local coordinator)   | Collaborator         | 40.000,00    | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |



*Ministero della Salute*  
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
 dall'Unione europea**  
 NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano **Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

| Funded by Institution                          | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title  | Position in Projects | Fund (euro)  | Source website grant listed                                       |
|--|---|------|--|----------------------|--------------|---|
| Italian Ministry of Health - Regione Siciliana | ARNAS Garibaldi, Catania                      | 2014 | Piano Sanitario Nazionale 2014 Sviluppo ed implementazione di modelli di governo clinico inerenti i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali integrati in oncologia ed i percorsi di ricerca clinica applicata in area oncologico medica presso ARNAS Garibaldi di Catania (Local coordinator) | Collaborator         | 1.400.000,00 | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |
| Italian Ministry of Health - Regione Siciliana | ARNAS Garibaldi, Catania                      | 2013 | Piano Sanitario Nazionale 2013 Studio Pilota epidemiologico e di intervento in rete per la prevenzione primaria e secondaria del carcinoma prostatico, mammario e del colon-retto (Local coordinator)  | Collaborator         | 697.000,00   | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** LIBRA  
**First Name:** MASSIMO

**Last name at birth:**  
**Gender:** M

**Title:** Coordination of UO3 activities. Drug screen and 2D-3D validations

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 03/12/1970

**Place of Birth:** Catania

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 58.0

**Scopus Author Id:**6603852432

**ORCID ID:**0000-0002-7232-7737

**RESEARCH ID:**ABF-6654-2020

*Contact address*

**Current organisation name:** Università di Catania

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

**Street:** Via Santa Sofia, 97

**Postcode / Cedex:** 95123

**Town:** Catania

**Phone:**+393482900449

**Phone 2:**

| Education / training                    |  |  |           |         |
|---|--|--|-----------|---------|
| Educational institution and location    | Degree   | Field of study                               | From year | To year |
| University of Catania, Catania, Italy   | PhD  | Basic and Translational Research in Oncology | 2000      | 2003    |
| University of Catania, Catania, Italy   | Specialization / Specializzazione                              | Medical Oncology                             | 1995      | 1999    |
| University of Catania, Catania, Italy 5 | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery                         | 1989      | 1995    |

### Personal Statement:

M. Libra will coordinate the research activities of UO 3. The focus of his research includes the role of MAPK/ERK PI3K/AKT pathways and their pharmacological targeting in tumors, including GISTs (see PMID 24525699 in collaboration with UO1). Libra and his team, in collaboration with UO2, will conduct the drug screening and validation into 2D and 3D cell models of the identified hits as well as of pathway-inferred drugs.

### Positions and honors

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions             |  |                                     |                     |           |         |
|-----------------------|--|-------------------------------------|---------------------|-----------|---------|
| Institution           | Division / Research group                              | Location                            | Position            | From year | To year |
| University of Catania | Department of Biomedical and Biotechnological Sciences | Via Santa Sofia, 97 - 95123 Catania | Full Professor      | 2017      | 2023    |
| University of Catania | Department of Biomedical and Biotechnological Sciences | Via Androne, 87 - 95123 Catania     | Associate Professor | 2014      | 2017    |
| University of Catania | Department of Biomedical Sciences                      | Via Androne, 87 - 95123 Catania     | Assistant Professor | 2010      | 2014    |

#### Other awards and honors

- AACR CONTRIBUTING MEMBER (Tumor Microenvironment Scientific Working Group, Philadelphia USA) (2008-present)
- AMBASSADOR "Society of Hematologic Oncology", MD Anderson, Houston USA (2015-2020)
- President of the Research Center for Prevention, Diagnosis and Treatment of Cancer, University of Catania (2017-present)
- Associate Editor of several indexed Journals
- Cancers 2019 Best Paper Award for Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy 2019 (PMID: 30609850)

| Grant  |   |           |   |                      |              |   |
|--|---|-----------|---|----------------------|--------------|---|
| Funded by Institution                              | Researcher inst. where grant is/was performed | Year      | Title   | Position in Projects | Fund (euro)  | Source website grant listed   |
| Ministero dell'Università della Ricerca, Italia    | University of Catania                         | 2022-2025 | Responsabile Scientifico per conto di UniCT dello Spoke UniCT operante all'interno del progetto PNRR MUR - M4C2 - Investimento 1.4 - Avviso Centri Nazionali D.D. n. 3138 del 16 dicembre 2021 rettificato con D.D. 3175 del 18 dicembre 2021 CN00000041 National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology Ente affiliato allo Spoke 2 (Cancro). | Collaborator         | 1.584.044,91 | NA  |
| Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Italia | University of Catania                         | 2015-2017 | Bando Ricerca Sanitaria 5 per mille 2012 LILT - Analisi di microRNA circolanti nella diagnosi precoce del cancro della vescica  | Coordinator          | 127.500,00   | <a href="https://www.lilt.it/sites/default/files/inline-files/Piano-progettuale-LILT-Catania-Area-Tematica-B.pdf">https://www.lilt.it/sites/default/files/inline-files/Piano-progettuale-LILT-Catania-Area-Tematica-B.pdf</a> |

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

| Funded by Institution                             | Researcher inst. where grant is/was performed | Year      | Title  | Position in Projects | Fund (euro)  | Source website grant listed   |
|---|---|-----------|--|----------------------|--------------|---|
| Ministero della Salute, Italia                    | University of Catania                         | 2015-2021 | Ricerca Finalizzata 2013 PE-2013-02358099 - Reduction of breast cancer recurrence in women: lifestyle strategies and microRNA expression | Collaborator         | 68.000,00    | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a>   |
| Ministero dell'Università e della Ricerca, Italia | University of Catania                         | 2018-2020 | PON - NAOCON Ricerca innovazione 2014-2020: Nuovi antimicrobici ottenuti da composti di origine naturale                                 | Collaborator         | 1.219.120,00 | <a href="https://www.unict.it/it/ricerca/progetti/naocon">https://www.unict.it/it/ricerca/progetti/naocon</a> |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 2.6 Research Collaborators n. 5

**Last Name:** Fichera

**First Name:** Marco

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Omics data analysis and interpretation of screen results in the light of possibly related syndromic conditions

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Place of Birth:** Catania

**Date of birth:** 17/08/1962

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 31.0

**Scopus Author Id:** 7004580813

**ORCID ID:** 0000-0002-8225-6880

**RESEARCH ID:** K-9220-2016

*Contact address*

**Current organisation name:** Università di Catania

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

**Street:** Via Santa Sofia 89

**Postcode / Cedex:** 95123

**Town:** Catania

**Phone:** +393358315823

**Phone 2:**

| Education / training                  |                                     |   |           |         |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|-----------|---------|
| Educational institution and location  | Degree                              | Field of study  | From year | To year |
| University of Catania, Catania, Italy | PhD                                 | Genetics of reproduction (Andrological Sciences and Human Reproduction) | 2000      | 2004    |
| University of Catania, Catania, Italy | Specialization / Specializzazione   | Clinical Microbiology   | 1992      | 1997    |
| University of Catania, Catania, Italy | Master's Degree / Laurea Magistrale | Biology   | 1988      | 1992    |

### Personal Statement:

M. Fichera is a geneticist with proven expertise in the bioinformatic analysis and interpretation of genomics and transcriptomics data. Fichera will be involved in the analysis of omics profiling data of engineered GIST cell lines as well as in the interpretation of screen results in the light of possibly related syndromic conditions.

### Positions and honors

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions                          |  |   |                     |           |         |
|------------------------------------|--|---|---------------------|-----------|---------|
| Institution                        | Division / Research group                              | Location                                | Position            | From year | To year |
| University of Catania              | Department of Biomedical and Biotechnological Sciences | Via Santa Sofia, 97 - 95123 Catania     | Associate Professor | 2017      | 2023    |
| University of Catania              | Department of Biomedical Sciences                      | Via Santa Sofia, 78 - 95123 Catania     | Assistant Professor | 2011      | 2017    |
| IRCCS Oasi Maria Santissima Troina | Laboratory of Genetic Diagnosis                        | Via Conte Ruggero 73, 94018 Troina (EN) | Head of laboratory  | 2004      | 2011    |

#### Other awards and honors

Director of the Specialisation School in Medical Genetics, University of Catania

Qualification for full Professor of Medical Genetics

Member of:

-Microdeletion/duplication Research Network

-Italian Society of Human Genetics

-Technical Committee for Medical Genetics of the Regional Health Council, Sicily

-Italian Society of Human Genetics regional representative for Sicily (2008-2012)

Editor of the Database of pathological CNVs in learning disability and autism

| Grant                      |   |           |   |                      |              |   |
|----------------------------|---|-----------|---|----------------------|--------------|---|
| Funded by Institution      | Researcher inst. where grant is/was performed | Year      | Title   | Position in Projects | Fund (euro)  | Source website grant listed                                       |
| Italian Ministry of Health | University of Catania                         | 2009-2011 | Genomic structural variation studies in mentally retarded and normal individuals in Italy [RF-AOM-2007 636538]  | Collaborator         | 360.000,00   | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |
| Telethon                   | University of Catania                         | 2008-2011 | High resolution array-CGH and gene expression analyses in autism spectrum disorders [GGP08226]  | Collaborator         | 140.700,00   | <a href="https://www.telethon.it">https://www.telethon.it</a>     |
| Italian Ministry of Health | University of Catania                         | 2017      | To unravel the molecular basis of neurodevelopmental disorders [RF-2011-02350693]   | Collaborator         | 86.100,00    | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |
| Italian Ministry of Health | University of Catania                         | 2023-2025 | Artificial intelligence meets omic approaches for the prediction of symptoms onset and phenotypic variability in Rett syndrome: towards diagnosis acceleration [PNRR-MR1-2022-12376808] | Collaborator         | 1.000.000,00 | <a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a> |

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

**Last Name:** Navarra

**First Name:** Federico

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Evaluation of transability of results in the clinical setting.

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 17/03/1986

**Place of Birth:** Udine

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 8.0

**Scopus Author Id:**57193504700

**ORCID ID:**0000-0003-0416-3897

**RESEARCH ID:**GFP-7813-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento della Ricerca traslazionale e della Diagnostica avanzata dei Tumori

**Street:** via F Gallini 2

**Postcode / Cedex:** 33081

**Town:** Aviano

**Phone:**+393400831958

**Phone 2:**

| Education / training                              |  |                      |           |         |
|---|--|----------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location              | Degree   | Field of study       | From year | To year |
| Università degli Studi di Padova, Padova, Italy   | Specialization / Specializzazione                              | Radiotherapy         | 2013      | 2017    |
| Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 2005      | 2012    |

### Personal Statement:

F. Navarra is the deputy-leader of the multidisciplinary sarcoma team at the CRO in Aviano. In collaboration with R. Bordonaro (UO2) he will discuss the results of synthetic lethal and drugs screen in order to evaluate the possible transability of the findings in the clinical setting as well as the inclusion of advanced stage GIST patients carrying NF1 or SDH mutations for early access and off-label use of medicinal products, as according to AIFA regulations.

### Positions and honors

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions   |                               |                |             |           |         |
|---|-------------------------------|----------------|-------------|-----------|---------|
| Institution   | Division / Research group     | Location       | Position    | From year | To year |
| Centro di Riferimento Oncologico di Aviano  | Oncologia Radioterapica       | Aviano, Italy  | Staff MD    | 2017      | 2023    |
| Francis H. Burr Proton Therapy Center, Massachusetts General Hospital (MGH) di Boston | Radiation Oncology Department | Boston, MA USA | Visiting MD | 2017      | 2017    |

#### Other awards and honors

Award Tiziana Bassanese dedicated to rare tumors funded by Lega Italiana per la Lotta ai Tumori (2019)  
 Member of board of directors of Italian Sarcoma Group (ISG)  
 Member of Società Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO)  
 Member of the Interventional Radiotherapy working group of Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)  
 Deputy-leader of the multidisciplinary sarcoma team at the CRO in Aviano

| Grant                 |   |      |       |                      |             |                             |
|-----------------------|---|------|-------|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| .                     | .   | .    | .     | Collaborator         | 0,00        | .                           |

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

**Last Name:** Gattuso

**First Name:** Giuseppe

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Set up and contribution to drug screen. Evaluation of transability of results in the clinical setting.

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 26/05/1993

**Place of Birth:** Augusta

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 11.0

**Scopus Author Id:** 57215857015

**ORCID ID:** 0000-0001-5931-2648

**RESEARCH ID:** AAV-7172-2021

**Contact address**

**Current organisation name:** ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UOC Oncologia Medica

**Street:** Via Palermo 636

**Postcode / Cedex:** 95122

**Town:** Catania

**Phone:** +393930293407

**Phone 2:**

| Education / training  |                                     |   |           |         |
|---|-------------------------------------|---|-----------|---------|
| Educational institution and location  | Degree                              | Field of study  | From year | To year |
| University of Catania, Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, Catania, Italy | PhD                                 | Basic and Applied Biomedical Sciences, Curriculum: Translational oncology, immunology and aging   | 2019      | 2022    |
| University of Catania, Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, Catania, Italy | Master's Degree / Laurea Magistrale | Medical Biotechnology - Molecular biology, Farmacology, Cytogenetic, Bio- molecular and Bio- informatic techniques, Biotechnologies, etc. | 2016      | 2019    |
| University of Catania, Department G.F. Ingrassia, Catania, Italy                              | Bachelor Degree / Laurea Triennale  | Biomedical laboratory techniques  | 2011      | 2014    |

### Personal Statement:

G. Gattuso is a young translational researcher of UO2. He will be involved in the set up and evaluation of the results of the drug screen and in the evaluation of the possible transability in the clinical setting of the positive hits.

### Positions and honors

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions                                  |  |  |                 |           |         |
|--|--|--|-----------------|-----------|---------|
| Institution                                | Division / Research group  | Location                                   | Position        | From year | To year |
| ARNAS Garibaldi, Ospedale Garibaldi Nesima | Department of Oncology   | Via Santa Sofia, 97 - 95122 Catania        | Biologist       | 2022      | 2025    |
| University of Catania, Italy               | Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, Laboratory of Translational Oncology and Functional Genomics | Via Santa Sofia, 97 - 95123 Catania, Italy | Research fellow | 2019      | 2021    |

#### Other awards and honors

University of Catania, Department of Biological, Geological and Ambient Sciences, Catania, Italy - First Level Master in Techniques of biomolecular analysis applied to laboratory investigations in biomedical and forensic sciences (110 and honors) -2015

This young scientist is author of over 20 scientific publications

| Grant                                      |   |      |  |                      |             |   |
|--|---|------|--|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution                      | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title  | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed   |
| Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori | University of Catania                         | 2019 | Biomarcatori epigenetici per il melanoma cutaneo: valore diagnostico e prognostico degli hotspots di metilazione del DNA | Collaborator         | 80.000,00   | <a href="https://www.legatumori.mi.it/wp-content/uploads/2021/03/2aGiornataRicerca_RELAZIONE.pdf">https://www.legatumori.mi.it/wp-content/uploads/2021/03/2aGiornataRicerca_RELAZIONE.pdf</a> (pag. 7). |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 2.9 Additional Research Collaborators n. 2 - Under 40 to hire

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>Last Name:</b> DE BENEDICTIS  | <b>Last name at birth:</b>           |
| <b>First Name:</b> ILARIA  | <b>Gender:</b> F                     |
| <b>Title:</b> Contribution in GIST cell engineering and in execution of the synthetic lethal screen. Collaboration with X.G. Pappalardo (UO3) in the integration of synthetic lethal and drug screens. | <b>Country of residence:</b> ITALY   |
|  | <b>Country of Birth:</b> ITALY       |
|  | <b>Place of Birth:</b> Napoli        |
| <b>Nationality:</b> italiana   |                                      |
| <b>Date of birth:</b> 08/06/1995   |                                      |
| <b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 6.0  |                                      |
| <b>Scopus Author Id:</b> 57195518423   | <b>ORCID ID:</b> 0009-0000-8529-4092 |
|  | <b>RESEARCH ID:</b> IAQ-5810-2023    |

Contact address

|   |
|---|
| <b>Current organisation name:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   |
| <b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Dipartimento della Ricerca traslazionale e della Diagnostica avanzata dei Tumori |
| <b>Street:</b> piazzale Kolbe   |
| <b>Postcode / Cedex:</b> 33100  |
| <b>Phone:</b> +393331476448   |
| <b>Town:</b> Udine  |
| <b>Phone 2:</b>   |

| Education / training                            |                                     |                         |           |         |
|---|-------------------------------------|-------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location            | Degree                              | Field of study          | From year | To year |
| University of Naples Federico II, Naples, Italy | Master's Degree / Laurea Magistrale | Medical Biotechnologies | 2017      | 2019    |
| University of Naples Federico II, Naples, Italy | Bachelor Degree / Laurea Triennale  | Health Biotechnologies  | 2014      | 2017    |

### Personal Statement:

I. De Benedictis is a young biotechnologist who will join UO1. She will contribute to GIST cell engineering and the execution of the synthetic lethal screen and will collaborate with X.G. Pappalardo (UO3) in the integration of synthetic lethal and drug screens.

### Positions and honors

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

| Positions                                    |  |  |   |           |         |
|--|--|--|---|-----------|---------|
| Institution                                  | Division / Research group  | Location                                 | Position  | From year | To year |
| University of Udine, Italy                   | Department of Biomedical Sciences  | Piazzale Kolbe, Udine, Italy             | PhD student in Molecular Medicine- end of the course October 2023 | 2021      | 2023    |
| University Federico II, Naples, Italy        | Department of Pharmacy/ IBB - CNR - Professor Daniela Marasco lab                      | Via Domenico Montesano, 49, 80131 Naples | Post-graduation Traineeship                                       | 2020      | 2020    |
| L Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain  | IDIBELL, Institute of Biomedical Research of Bellvitge, Dr Eva González-Suárez Lab     | Barcelona, Spain                         | Erasmus Traineeship   | 2019      | 2019    |
| University Federico II Naples, Naples, Italy | Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, Prof. Massimo Mallardo lab | Via Domenico Montesano, 49, 80131 Naples | Traineeship   | 2017      | 2019    |
| University Federico II, Naples, Italy        | Department of Pharmacy, Professor Daniela Marasco lab                                  | Via Domenico Montesano, 49, 80131 Naples | Voluntary Traineeship   | 2016      | 2016    |

#### Other awards and honors

Feb 2019-Jul 2019 Erasmus Traineeship, Institute of Biomedical Investigation, Barcelona (Spain)  
 This young researcher is author of 6 scientific publications

| Grant                 |   |      |       |                      |             |                             |
|-----------------------|---|------|-------|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| .                     | .   | .    | .     | Collaborator         | 0,00        | .                           |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 2.10 Additional Research Collaborators n. 3 - Under 40 to hire

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <b>Last Name:</b> LAVORO  | <b>Last name at birth:</b>           |
| <b>First Name:</b> ALESSANDRO   | <b>Gender:</b> M                     |
| <b>Title:</b> Collaboration with UO3 in the execution of the drug screen and in the orthogonal validation of positive hits. | <b>Country of residence:</b> ITALY   |
| <b>Nationality:</b> Italiana  | <b>Country of Birth:</b> ITALY       |
| <b>Date of birth:</b> 18/10/1990  | <b>Place of Birth:</b> Nicosia       |
| <b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 4.0   |                                      |
| <b>Scopus Author Id:</b> 57224752099  | <b>ORCID ID:</b> 0000-0001-7844-0354 |
|   | <b>RESEARCH ID:</b> HRD-6262-2023    |

Contact address

**Current organisation name:** ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UOC Oncologia Medica

**Street:** Via Santa Sofia, 97

**Postcode / Cedex:** 95123

**Phone:** +393291022147

**Town:** Catania

**Phone 2:**

| Education / training   |                                     |                                       |           |         |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location   | Degree                              | Field of study                        | From year | To year |
| University of Catania, Department of Biological, Geological and Ambient Sciences, Catania, Italy | Master's Degree / Laurea Magistrale | Health and Cellular-Molecular Biology | 2017      | 2019    |
| University of Catania, Department of Biological, Geological and Ambient Sciences, Catania, Italy | Bachelor Degree / Laurea Triennale  | Biological Sciences                   | 2013      | 2016    |

### Personal Statement:

A. Lavoro is a young researcher who will be recruited by the UO2. He will collaborate with UO3 in the execution of the drug screen and in the orthogonal validation of positive hits.

### Positions and honors

| Positions             |  |                                     |  |           |         |
|-----------------------|--|-------------------------------------|--|-----------|---------|
| Institution           | Division / Research group  | Location                            | Position   | From year | To year |
| University of Catania | Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, Catania, Italy | Via Santa Sofia, 97 - 95123 Catania | Volunteer (enrolled with no fellowship in Ph.D. program that will end by October 2023) | 2020      | 2023    |

### Other awards and honors

This young researcher is author of 8 scientific publications on cancer research

Sent date: 04/07/2023 12.02



*Ministero della Salute*  
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
 dall'Unione europea**  
 NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano **Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

**Grant**

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------|---|------|-------|----------------------|-------------|-----------------------------|
| .                     | .   | .    | .     | Collaborator         | 0,00        | .                           |

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

## 2.11 Additional Research Collaborators n. 4 - Under 40 to hire

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>Last Name:</b> PAPPALARDO   | <b>Last name at birth:</b>           |
| <b>First Name:</b> XENA GIADA  | <b>Gender:</b> F                     |
| <b>Title:</b> Integration of the results from synthetic lethal and drug screens in order to identify and prioritize drugs targeting synthetic lethal genes. Identification of new compounds acting on the discovered vulnerable pathways through the application of dedicated algorithms | <b>Country of residence:</b> ITALY   |
|  | <b>Country of Birth:</b> ITALY       |
|  | <b>Place of Birth:</b> Catania       |
| <b>Nationality:</b> Italiana   |                                      |
| <b>Date of birth:</b> 28/04/1987   |                                      |
| <b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 5.0  |                                      |
| <b>Scopus Author Id:</b> 57190576942   | <b>ORCID ID:</b> 0000-0002-4640-6677 |
|  | <b>RESEARCH ID:</b> GBG-8656-2022    |
| <b>Contact address</b>   |                                      |

**Current organisation name:** Università di Catania

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

**Street:** Via Santa Sofia 97

**Postcode / Cedex:** 95123

**Phone:** +393897959969

**Town:** Catania

**Phone 2:**

| Education / training   |                                     |  |           |         |
|--|-------------------------------------|--|-----------|---------|
| Educational institution and location   | Degree                              | Field of study                                       | From year | To year |
| University of Catania, Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, Catania, Italy    | PhD                                 | Biotechnologies, Biomedical curriculum (XXXIV Cycle) | 2018      | 2022    |
| University of Catania, Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, Catania, Italy    | Master's Degree / Laurea Magistrale | Cellular and Molecular Biology Medical Biotechnology | 2010      | 2013    |
| University of Catania, Department of Biological, Geological and Ambient Sciences, Catania, Italy | Bachelor Degree / Laurea Triennale  | Biological Sciences                                  | 2007      | 2010    |

### Personal Statement:

X.G. Pappalardo is a young PhD with know how in genetics, bioinformatics and mathematical modelling. She will be in charge of integrating the results from synthetic lethal and drug screens in order to identify and prioritize drugs targeting synthetic lethal genes. Through the application of dedicated algorithms, she will identify new compounds acting on the discovered vulnerable pathways.

### Positions and honors

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

| Positions  |   |   |   |           |         |
|--|---|---|---|-----------|---------|
| Institution  | Division / Research group   | Location                                  | Position  | From year | To year |
| University of Catania, Italy   | Department of Biomedical and Biotechnological Sciences                | Via Santa Sofia, 97 - 95123 Catania (CT)  | Tutor Junior in General and Organic Chemistry   | 2021      | 2021    |
| University of Cambridge, UK  | Dept. of Biochemistry and the Cambridge Systems Biology Centre (CSBC) | Cambridge, UK                             | Visiting Scientist (Use of mathematical models for the selection of metabolic mutants and the application of the reverse-engineering technique based on transcriptomic data to infer gene regulatory networks). | 2019      | 2019    |
| Institute of Neurological Sciences (ISN), National Council of Research (CNR) | Division of Catania, Italy  | Via Paolo Gaifami, 18, 95126 Catania (CT) | Research fellow   | 2014      | 2019    |

#### Other awards and honors

This young researcher is author of 21 scientific publications

| Grant                 |   |      |       |                      |             |                             |
|-----------------------|---|------|-------|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| .                     | .   | .    | .     | Collaborator         | 0,00        | .                           |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 2.17 Expertise Research Collaborators

| Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators |   |         |             |     |      |                            |          |        |     |
|---|---|---------|-------------|-----|------|----------------------------|----------|--------|-----|
| Collaborato   | Title   | Type    | Pag         | Vol | Year | DOI                        | PMID     | Cit.** | P.* |
| Spessotto Paola   | Probe-based confocal laser endomicroscopy for in vivo evaluation of the tumor vasculature in gastric and rectal carcinomas  | Article | 9819        | 7   | 2017 | 10.1038/s41598-017-10963-1 | 28852161 | 10     | F   |
| Spessotto Paola   | Common biological phenotypes characterize the acquisition of platinum-resistance in epithelial ovarian cancer cells   | Article | 7104        | 7   | 2017 | 10.1038/s41598-017-07005-1 | 28769043 | 19     | O   |
| Spessotto Paola   | The extracellular matrix protein EMILIN1 silences the RAS-ERK pathway via alpha4beta1 integrin and decreases tumor cell growth                                      | Article | 27034-27046 | 8   | 2017 | 10.18632/oncotarget.15067  | 28177903 | 9      | L   |
| Spessotto Paola   | Diagnostic Exome Sequencing Identifies a Novel Gene, EMILIN1, Associated with Autosomal-Dominant Hereditary Connective Tissue Disease                               | Article | 84-97       | 37  | 2016 | 10.1002/humu.22920         | 26462740 | 26     | O   |
| Spessotto Paola   | EMILIN1/alpha9beta1 integrin interaction is crucial in lymphatic valve formation and maintenance  | Article | 4381-4394   | 33  | 2013 | 10.1128/MCB.00872-13       | 24019067 | 43     | L   |
| gasparotto daniela  | A novel kindred with familial gastrointestinal stromal tumors caused by a rare kit germline mutation (N655K): Clinico-pathological presentation and tki sensitivity | Article | 1-11        | 10  | 2020 | 10.3390/jpm10040234        | 33212994 | 8      | O   |
| gasparotto daniela  | Tumor genotype, location, and malignant potential shape the immunogenicity of primary untreated gastrointestinal stromal tumors                                     | Article | e142560     | 5   | 2020 | 10.1172/jci.insight.142560 | 33048845 | 9      | F   |
| gasparotto daniela  | Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST  | Article | 543-549     | 238 | 2016 | 10.1002/path.4677          | 26606880 | 124    | O   |
| gasparotto daniela  | Concomitant KIT/BRAF and PDGFRA/BRAF mutations are rare events in gastrointestinal stromal tumors   | Article | 30109-30118 | 7   | 2016 | 10.18632/oncotarget.8768   | 27097112 | 23     | O   |

Sent date: 04/07/2023 12.02



Ministero della Salute  
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

**Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

| Collaborato        | Title  | Type    | Pag       | Vol | Year | DOI                           | PMID     | Cit.** | P.* |
|--------------------|--|---------|-----------|-----|------|-------------------------------|----------|--------|-----|
| gasparotto daniela | KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST  | Article | 922-930   | 39  | 2015 | 10.1097/PAS.0000000000000418  | 25970686 | 46     | O   |
| BORDONARO ROBERTO  | Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, rando | Article | 497-507   | 21  | 2020 | 10.1016/S1470-2045(19)30862-9 | 32164906 | 157    | O   |
| BORDONARO ROBERTO  | Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study   | Article | e457-e470 | 17  | 2018 | 10.1016/j.clcc.2018.03.002    | 29605592 | 16     | L   |
| BORDONARO ROBERTO  | Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after TOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase3 trial                         | Article | 87-100    | 19  | 2018 | 10.1016/S1470-2045(17)30688-5 | 29223745 | 267    | O   |
| BORDONARO ROBERTO  | Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial  | Article | 1710-1714 | 26  | 2015 | 10.1093/annonc/mdv176         | 25851630 | 106    | O   |
| BORDONARO ROBERTO  | Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: Findings from the CAPRI-GOIM trial   | Article | 1756-1761 | 25  | 2014 | 10.1093/annonc/mdu230         | 24942275 | 104    | O   |
| LIBRA MASSIMO      | Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium   | Review  | 1300      | 9   | 2018 | 10.3389/fphar.2018.01300      | 30483135 | 430    | L   |
| LIBRA MASSIMO      | Computational modeling of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in melanoma cancer  | Article | e0152104  | 11  | 2016 | 10.1371/journal.pone.0152104  | 27015094 | 40     | O   |
| LIBRA MASSIMO      | Roles of EGFR and KRAS and their downstream signaling pathways in pancreatic cancer and pancreatic cancer stem cells   | Review  | 65-81     | 59  | 2015 | 10.1016/j.jbior.2015.06.003   | 26257206 | 86     | O   |

Sent date: 04/07/2023 12.02



Ministero della Salute  
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento  
Oncologico - Aviano

**Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

| Collaborato       | Title  | Type        | Pag       | Vol | Year | DOI                          | PMID     | Cit.** | P.* |
|-------------------|--|-------------|-----------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| LIBRA MASSIMO     | Improved outcome with multimodal treatment and imatinib rechallenge in advanced GIST   | Article     | 639-640   | 29  | 2014 | 10.1007/s00384-014-1838-6    | 24525699 | 4      | O   |
| LIBRA MASSIMO     | Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTOR C1 pathway in breast cancer: Possibilities for therapeutic intervention  | Review      | 4603-4650 | 5   | 2014 | 10.18632/oncotarget.2209     | 25051360 | 178    | O   |
| Fichera Marco     | Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants  | Article     | 816-825   | 21  | 2019 | 10.1038/s41436-018-0266-3    | 30190612 | 77     | O   |
| Fichera Marco     | Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay   | Article     | 1063-1071 | 46  | 2014 | 10.1038/ng.3092              | 25217958 | 332    | O   |
| Fichera Marco     | Definition of minimal duplicated region encompassing the XIAP and STAG2 genes in the Xq25 microduplication syndrome  | Article     | 1923-1930 | 164 | 2014 | 10.1002/ajmg.a.36570         | 24733578 | 16     | L   |
| Fichera Marco     | Disruption of the ASTN2/TRIM32 locus at 9q33.1 is a risk factor in males for autism spectrum disorders, ADHD and other neurodevelopmental phenotypes   | Article     | 2752-2768 | 23  | 2014 | 10.1093/hmg/dtt669           | 24381304 | 92     | O   |
| Fichera Marco     | A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP  | Article     | 380-384   | 46  | 2014 | 10.1038/ng.2899              | 24531329 | 187    | O   |
| Navarria Federico | Defining the role of neoadjuvant systemic therapy in high-risk retroperitoneal sarcoma: A multi - institutional study from the Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group      | Article     | 729-738   | 127 | 2021 | 10.1002/cncr.33323           | 33206381 | 20     | O   |
| Navarria Federico | The INTERACT Trial: Long-term results of a randomised trial on preoperative capecitabine-based radiochemotherapy intensified by concomitant boost or oxaliplatin, for cT2 (distal) cT3 rectal cancer | Article     | 110-118   | 134 | 2019 | 10.1016/j.radonc.2018.11.023 | 31005204 | 33     | O   |
| Navarria Federico | Multidisciplinary treatment approach for primary thyroid spindle cell sarcoma: A case report   | case report | 46-49     | 23  | 2019 | 10.1016/j.canrad.2018.05.004 | 30642779 | 0      | F   |

Sent date: 04/07/2023 12.02



*Ministero della Salute*  
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**  
NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano **Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

| Collaborato          | Title   | Type    | Pag          | Vol | Year | DOI                                | PMID     | Cit.** | P.* |
|----------------------|---|---------|--------------|-----|------|------------------------------------|----------|--------|-----|
| Navarria Federico    | Preoperative intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost combined with Capecitabine in locally advanced rectal cancer: Short-term results of a multicentric study | Article | 139          | 12  | 2017 | 10.1186/s13014-017-0870-4          | 28830475 | 24     | O   |
| Navarria Federico    | The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy   | Article | 175-182      | 67  | 2017 | 10.1016/j.oraloncology.2017.02.009 | 28351574 | 43     | O   |
| Gattuso Giuseppe     | Liquid Biopsy and Circulating Biomarkers for the Diagnosis of Precancerous and Cancerous Oral Lesions   | Review  | 60           | 8   | 2022 | 10.3390/ncrna8040060               | 36005828 | 3      | F   |
| Gattuso Giuseppe     | Genetic and epigenetic alterations induced by pesticide exposure: Integrated analysis of gene expression, microRNA expression and DNA methylation datasets                                  | Article | 8697         | 18  | 2021 | 10.3390/ijerph18168697             | 34444445 | 21     | O   |
| Gattuso Giuseppe     | Serum extracellular vesicle-derived circHIPK3 and circSMARCA5 are two novel diagnostic biomarkers for glioblastoma multiforme   | Article | 618          | 14  | 2021 | 10.3390/ph14070618                 | 34198978 | 38     | O   |
| Gattuso Giuseppe     | Functional Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Melanoma  | Review  | 1151         | 9   | 2020 | 10.3390/cells9051151               | 32392801 | 48     | O   |
| Gattuso Giuseppe     | Droplet digital PCR analysis of liquid biopsy samples unveils the diagnostic role of hsa-mir-133a-3p and hsa-mir-375-3p in oral cancer  | Article | 1-14         | 9   | 2020 | 10.3390/biology9110379             | 33172167 | 17     | O   |
| DE BENEDETTIS ILARIA | Proteomimetics of Natural Regulators of JAK-STAT Pathway: Novel Therapeutic Perspectives  | Review  | 792546       | 8   | 2022 | 10.3389/fmolb.2021.792546          | 35047557 | 7      | O   |
| DE BENEDETTIS ILARIA | RANK links senescence to stemness in the mammary epithelia, delaying tumor onset but increasing tumor aggressiveness  | Article | 1727-1741.e7 | 56  | 2021 | 10.1016/j.devcel.2021.04.022       | 34004159 | 9      | O   |
| DE BENEDETTIS ILARIA | Perspectives in Peptide-Based Vaccination Strategies for Syndrome Coronavirus 2 Pandemic  | Review  | 578382       | 11  | 2020 | 10.3389/fphar.2020.578382          | 33343349 | 27     | O   |
| DE BENEDETTIS ILARIA | Metal-peptide complexes as promising antibiotics to fight emerging drug resistance: new perspectives in tuberculosis  | Review  | 1-22         | 9   | 2020 | 10.3390/antibiotics9060337         | 32570779 | 22     | O   |



Ministero della Salute  
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento  
Oncologico - Aviano

**Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

| Collaborato           | Title   | Type    | Pag     | Vol  | Year | DOI                         | PMID     | Cit.** | P.* |
|-----------------------|---|---------|---------|------|------|-----------------------------|----------|--------|-----|
| DE BENEDICTIS ILARIA  | Interactions of cisplatin analogues with lysozyme: a comparative analysis   | Article | 733-746 | 30   | 2017 | 10.1007/s10534-017-0041-y   | 28808810 | 10     | O   |
| LAVORO ALESSANDRO     | Bioinformatic analysis of the LCN2-SLC22A17-MMP9 network in cancer: The role of DNA methylation in the modulation of tumor microenvironment   | Article | 945586  | 10   | 2022 | 10.3389/fcell.2022.945586   | 36211450 | 0      | O   |
| LAVORO ALESSANDRO     | Liquid Biopsy and Circulating Biomarkers for the Diagnosis of Precancerous and Cancerous Oral Lesions   | Review  | 60      | 8    | 2022 | 10.3390/nrna8040060         | 36005828 | 3      | O   |
| LAVORO ALESSANDRO     | Identification of the most common BRCA alterations through analysis of germline mutation databases: Is droplet digital PCR an additional strategy for the assessment of such alterations in breast and ovarian cancer families? | Article | 58      | 60   | 2022 | 10.3892/ijo.2022.5349       | 35383859 | 9      | F   |
| LAVORO ALESSANDRO     | Novel insights into epigenetic regulation of il6 pathway: In silico perspective on inflammation and cancer relationship   | Article | 10172   | 22   | 2021 | 10.3390/ijms221810172       | 34576335 | 18     | O   |
| LAVORO ALESSANDRO     | A multidisciplinary approach remains the best strategy to improve and strengthen the management of ovarian cancer (Review)  | Review  | 5233    | 59   | 2021 | 10.3892/IJO.2021.5233       | 34132354 | 40     | O   |
| PAPPALARDO XENA GIADA | Losing DNA methylation at repetitive elements and breaking bad  | Review  | 25      | 14   | 2021 | 10.1186/s13072-021-00400-z  | 34082816 | 25     | O   |
| PAPPALARDO XENA GIADA | VDAC Genes Expression and Regulation in Mammals   | Review  | 708695  | 12   | 2021 | 10.3389/fphys.2021.708695   | 34421651 | 8      | O   |
| PAPPALARDO XENA GIADA | NRF-1 and HIF-1alpha contribute to modulation of human VDAC1 gene promoter during starvation and hypoxia in HeLa cells  | Article | 148289  | 1861 | 2020 | 10.1016/j.bbabi.2020.148289 | 32810507 | 4      | O   |
| PAPPALARDO XENA GIADA | Is the secret of vdac isoforms in their gene regulation? Characterization of human vdac genes expression profile, promoter activity, and transcriptional regulators   | Article | 1-24    | 21   | 2020 | 10.3390/ijms21197388        | 33036380 | 6      | O   |
| PAPPALARDO XENA GIADA | PRRT2 gene variant in a child with dysmorphic features, congenital microcephaly, and severe epileptic seizures: Genotype-phenotype correlation?   | Article | 59      | 45   | 2019 | 10.1186/s13052-019-0755-2   | 31801583 | 7      | O   |

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

\* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=Not applicable

\*\* Autocertificaded

### 3 - Ethics

|  |     |
|--|-----|
| <b>1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES</b>   |     |
| Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?   | No  |
| Does your research involve the use of human embryos?   | No  |
| Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?  | No  |
| <b>2. HUMANS</b>   |     |
| Does your research involve human participants?   | No  |
| Does your research involve physical interventions on the study participants?                                 | No  |
| <b>3. HUMAN CELLS / TISSUES</b>  |     |
| Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?                 | Yes |
| <b>4. PERSONAL DATA</b>  |     |
| Does your research involve personal data collection and/or processing?                                       | No  |
| Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?         | No  |
| <b>5. ANIMALS</b>  |     |
| Does your research involve animals?  | No  |
| <b>6. ENVIRONMENT &amp; HEALTH and SAFETY</b>  |     |
| Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants? | No  |
| Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?                           | No  |
| Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?      | No  |
| <b>7. DUAL USE</b>   |     |
| Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an   | No  |
| <b>8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS</b>  |     |
| Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?                      | No  |
| <b>9. MISUSE</b>   |     |
| Does your research have the potential for misuse of research results?  | No  |

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

|   |    |
|---|----|
| <b>10. OTHER ETHICS ISSUES</b>  |    |
| Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify | No |

I confirm that I have taken into account all ethics issues described above and that, if any ethics issues apply, I will complete the ethics self-assessment and attach the required documents.

### 4 - Call-specific questions

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>Eligibility</b>  |                                     |
| I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Data-Related Questions and Data Protection</b><br>(Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)   |                                     |
| For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities? | <input type="checkbox"/>            |
| The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| The Ministry of Health occasionally could contact Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.  |                                     |

### 5 – Description Project

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

### Summary description

Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) are rare mesenchymal tumors of the digestive tract. Imatinib has dramatically changed the life expectation of metastatic GIST patients. In fact, about 85% of GISTs are driven by KIT or PDGFRA mutations that are targetable by tyrosine kinase inhibitors (TKI). The residual 15% is mostly composed of tumors with biallelic inactivation of NF1 or an SDH gene (NF1/SDH GISTs). Unfortunately, this subset of tumors, which often but not only arise in syndromic contexts and young patients, are insensitive to TKI and currently orphan of targeted therapies. The rarity of NF1/SDH-driven GISTs and the lack of corresponding preclinical models represent important limits in the setup of specific therapeutic approaches. This proposal aims to identify treatment strategies for this subset of GISTs by generating in vitro models of NF1/SDH-driven GISTs and determining their therapeutic vulnerability through synthetic lethality and drug repurposing screens.

### Background / State of the art and Preliminary data (if available)

NF1/SDH GISTs are insensitive to TKI and currently lack specific systemic therapies.

A limited number of immortalized GIST cell lines and very few primary cultures from NF1 or SDH-driven GISTs have been obtained. The lack of NF1/SDH GIST stable models hinders the preclinical development of therapeutic approaches for this GIST subset.

We reasoned that the generation of NF1/SDH-engineered GIST cell lines could not only help identify novel therapeutic vulnerabilities but also boost the translation in clinics of potentially active drugs.

To this end, we will engineer available GIST cell lines by CRISPR/Cas to inactivate NF1 or SDH genes and concomitantly revert to the wild-type status the original driver mutation (KIT). These cells will be then employed to perform synthetic lethal and drug repurposing screens to identify potential vulnerabilities. Cell models will be also tested for sensitivity to theoretically active treatments based on pathway analysis (e.g. MEK or RAS inhibitors in NF1-driven GISTs or hypoxia antagonists in SDH-mutated ones). Our team has a longstanding experience in cell engineering and screenings. Moreover, we have been long working on GIST and NF1/SDH tumors and generated multiomic profiling data of over 100 GISTs, including 20 NF1 or SDH mutated tumors (Fig. 1) (Gasparotto et al, PMID 33048845). These samples will be useful to verify the actual expression of the potential targets identified through the synthetic lethality screen and prioritize them.

### Description and distribution of activities of each operating unit

We will exploit the CRISPR/Cas technology to engineer KIT-driven GIST cell lines to insert inactivating mutations in NF1 or SDHA, the most common SDH mutated gene in GISTs. Subsequently, the original mutant KIT allele of these intermediate cell models (KIT+NF1 and KIT+SDHA) will be either inactivated or retro-mutated to wild-type (WT) to finally obtain NF1-GIST and SDH-GIST cells. Both monoallelic and biallelic NF1 and SDH mutants will be generated, to mimic heterozygous and homozygous tumor cells.

We will also attempt to revert the original KIT-mutant cells to WT prior inactivating NF1 or SDH, to obtain intermediate WT GIST cell lines (wtGIST). If the removal of the strong pro-proliferative signal provided by the mutant KIT allele impairs cell growth, medium will be supplemented with SCF (KIT ligand) (UO1).

An analogous approach of GIST cell genetic rewiring has been previously demonstrated to be effective in the reengineering of a GIST cell line from KIT-driven to PDGFRA-driven (PMID: 32972961) and from KIT-driven to B-RAF-driven (our unpublished results), thus supporting feasibility.

NF1 inactivation results in RAS/MAPK and AKT/mTOR pathway hyperactivation and inactivation of SDH triggers pro-tumorigenic HIF1 stabilization. On these grounds, MEK or panRAS inhibitors and hypoxia antagonists have been proposed for the treatment of NF1- and SDH-driven GISTs, respectively. To provide preclinical support to these and similar pathway-inferred approaches, NF1-GIST and SDH-GIST cells will be tested for drug sensitivity. Cell models will be compared with each other, the parental KIT mutant cells, cells with monoallelic NF1 or SDH inactivation, and, if viable, wtGIST cells (UO 1,3). Immortalized human fibroblasts and schwannoma cells will be included as further controls.

The generated cell models will be then employed to conduct a synthetic lethal screen (UO1) and a drug repurposing screen (UO 2,3). Positive hits will be validated in 2D and 3D cell cultures (UO 1,2,3).

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187</p>  | <p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>  |
| <p><b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>  | <p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA</p>   |

Results of synthetic lethal and drug screens will be bioinformatically analyzed and intersected to identify drugs potentially targeting synthetic lethal genes (UO 1,3). Identified hits will be orthogonally in vitro validated and characterized by appropriate approaches, including omics profilings, biochemical, cellular and imaging analyses (UO 1,2,3). Given the implication of NF1 and SDH in syndromic conditions (Neurofibromatosis and Carney-Stratakis), positive hits of the synthetic lethal screen will be also evaluated for their genetic implications (UO3). The actual expression and mutation status of the positive hits of synthetic lethal screen will be assessed by interrogating publicly or in house available GIST omics data (UO1). The clinical implications of the findings will be discussed with the sarcoma multidisciplinary team of the participating institutions and, where possible, early access and off-label use of medicinal products, as according to AIFA regulations, will be considered (UO 1,2). Given the time-frame of the project (2 years) we do not foresee in vivo validations. Nevertheless, the most promising target/drug candidates emerging from the study will be considered for xenograft experiments to be planned subsequently.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design

### Specific aim 1

This 2-year project aims to provide preclinical tools for the implementation of treatments for the GISTs driven by NF1 or SDH mutations, currently orphan of specific therapies.

Aim 1 will be the generation of GIST cell models inactivated for NF1 or SDHA

### Specific aim 2

Identification and characterization of therapeutic vulnerabilities by synthetic lethal and drug screens; validation of best screen candidates and assessment of actual expression of potential targets by interrogation of GIST omics data

### Specific aim 3

Clinical interpretation of data and evaluation of possible early access or off-label use of drugs, according to AIFA regulations, for advanced stage NF1/SDH patients

### Experimental design aim 1

We have already established the suitability of the GIST-T1 cell line for CRISPR/Cas editing and genetic screening. Therefore, this cell line will be engineered to generate the models for synthetic lethal and drug repurposing screens (Aim 2). Additional KIT mutant GIST cell lines will be tested for their amenability to genetic manipulation to be eventually used for orthogonal validations.

To generate NF1- or SDHA-inactivated GIST cell models, we will follow a dual approach. In the first approach, we will use the CRISPR/Cas technology to inactivate NF1 or SDHA. In this way, we will obtain cells with both KIT mutation and NF1 or SDHA inactivated (KIT+NF1 and KIT+SDHA). Subsequently, the KIT mutation will be CRISPR/Cas inactivated or, if possible, retromutated to wild type in order to obtain GIST cell models mimicking NF1 or SDHA-driven GISTs (NF1-GIST and SDH-GIST). In the second approach, which will be run in parallel, we will attempt to inactivate/retromutate the KIT mutation in the first instance, to ideally obtain GIST 'wild-type' cell models (wtGIST). Since the KIT mutation provides a strong pro-proliferative signal, its abrogation is likely to result in impaired growth. We will try to bypass this caveat by growing cells in the presence of KIT ligand (SCF) in order to boost KIT signaling. These wtGIST cells will be then subjected to NF1 or SDHA inactivation as above. Both monoallelic and biallelic NF1 or SDHA mutants will be generated to mimic heterozygous and homozygous tumor cells. Tert-immortalized human primary fibroblasts (BJ-tert) will be also engineered, and the wild type and NF1 or SDHA-inactivated version used as controls. For CRISPR KO, at least 4 different CRISPR guides per gene will be designed using the CRISPick online tool from the Broad Institute (Doench et al., PMID 26780180). A pSPCas9 vector will be used for delivery. This approach will be used to inactivate NF1, SDHA, and the KIT mutated allele while leaving intact the wild type one.

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187</p>  | <p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>  |
| <p><b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>  | <p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA</p>   |

For retromutation to wild-type of the KIT mutated allele, depending on the type of KIT mutation, we will employ a CRISPR-mediated homology-directed repair/endogenous gene tagging strategy using the Easi-CRISPR system or a Base-edit approach (Grunewald et al., PMID 32483364), using reagents available from the Addgene resource. After CRISPR editing, single-cell cloning will be performed and positive hits will be selected by NGS-based screening of the colonies. Cell models will be biologically characterized in depth by studying their morphological, proliferative, and migratory/invasive properties (2D and 3D cell culture conditions), as well as their transcriptional (RNA-seq) and protein signaling profiles in order to obtain a landscape of the impact of the introduced genetic modifications. Imaging and biochemical approaches will be employed to study target localization and protein-protein interactions.

### Experimental design aim 2

With the aim to identify specific targets and effective drugs for a fraction of currently untargetable GISTs, namely NF1- and SDH-inactivated tumors, we will run two screens whose results will be ultimately combined. A synthetic lethal screen will be performed to discover genes whose expression is essential for the survival of cells carrying either NF1 or SDHA mutations, hence acting as potential therapeutic targets. The screen will be carried out on the generated cell models by using the human CRISPR KO Brunello lentiviral library. This library targets about 20.000 genes with at least 3 guides per gene (Sanson et al., PMID 30575746). Library delivery and screening will be performed according to the provider (Addgene) using three biological replicates at a low MOI (~0.3) and ~1000 cells/guide. Guides directed against non-human sequences (control guides) and common essential genes (e.g. MYC, histones) will be used as positive controls. After library infection, cells will be expanded and essential genes will be identified by comparing the library DNA representation (NGS-based sequencing of guides) right after and 10 doubling times after library delivery. sgRNA sequences from control and surviving cells will be PCR amplified and sequenced. Normalized read counts for the surviving population will be compared to those from the control population. The experiment will be replicated twice. To identify gene and pathway hits from the screens and assess their statistical significance, MAGeCKFlute will be used. This is a computational tool specifically designed to identify enriched/depleted genes from CRISPR KO screens and provides gene-wise fold change and p-value (Wang et al., PMID 30710114). Positive hits of the screen will be orthogonally validated with additional guides and/or shRNA approaches in 2D and 3D models.

A drug repurposing screen will be conducted using a drug library including over 1700 FDA- and EMA-approved compounds with potential anticancer activity. Based on a candidate approach, MEK, panRAS inhibitors, Cantharidin, and Nifedipine, recently identified as potentially active in NF1-inactivated Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) cells (Semenova et al., PMID 28065690) as well as hypoxia antagonists and temozolomide, demonstrated to inhibit SDHA-inactivated GIST primary cell cultures (Yebra et al., PMID 34426440), will be tested in parallel, as controls. Cells will be treated in triplicate for 72 hours with the drugs at 1.0 microM concentration and cell viability determined by metabolic assay (CellTiter-Glo) after having set the optimal conditions per each cell model (number of cells). Vehicle (DMSO or water) and the quaternary ammonium salt BAC will be used as a negative and positive control, respectively. A threshold of 70% inhibition of cell viability will be set for selecting positive hits. Compounds with poor target specificity and acute toxicity will be excluded from the hit list. Hits confirmation will be performed by testing each compound in a dose range from 0 to 15 microM in triplicate and IC50 and AUC will be determined. Besides parental cells, BJ-tert and NF1 inactivated MPNST cell lines (sNF96.2, sNF02.2, and sNF94.3) will be considered as controls.

The results of the two screens will be analyzed and intersected to assess whether the targets/pathways of effective drugs proved essential in the synthetic lethal screen. Gain-of-function/Loss-of-function models for the most promising candidates will be generated, transcriptionally profiled, and functionally validated by appropriate biochemical and cellular readouts, depending on the characteristics of the hits.

### Experimental design aim 3

The actual expression in GIST samples of the positive hits from screens will be verified by interrogating publicly available GIST transcriptomic datasets, including data produced by our group (SRA PRJNA637476 from Gasparotto et al., PMID

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

33048845). The clinical impact of the findings, including the genetic and clinical implications of the alterations identified to be potentially synthetic lethal with NF1 or SDHA, the possible existence of syndromic conditions associated with those alterations that may be suggestive of pathway convergence, or the actual therapeutic applicability in the context of GISTs of the positive hits of the drug screen, will be analyzed with the clinicians of the team. In the case of patients with advanced-stage NF1 or SDH-driven GISTs, the possible inclusion in early access/off-label use of these drugs will be discussed within the institutional molecular tumor boards in the light of ESCAT guidelines (Mateo et al., PMID 30137196).

### Picture to support preliminary data

PRELIMINARY RESULTS\_15-5-23\_RNA.pdf

### Hypothesis and significance

The lack of preclinical models hampers the development of specific treatments for NF1 or SDH driven GISTs. Based on the clinical activity of MEK inhibitors (selumetinib) in NF1-driven inoperable plexiform neurofibromas, a clinical trial was launched in 2017 (NCT03109301) aimed at assessing the therapeutic value of this drug in NF1-driven GISTs. Unfortunately, the trial has been withdrawn due to poor accrual and the lack of preclinical evidence supporting the efficacy of the drug specifically in the context of GIST may have paid a role. In fact, a certain drug may show clinical activity in un tumor context while being ineffective in another, despite a common genetic driver (e.g. vemurafenib in melanoma and colon cancer with BRAF mutation).

We consider that the development of stabilized GIST cell models with NF1 or SDH mutations coupled with drug and synthetic lethal screens may lay down the bases for a rational repurposing of existing compounds and disclose unprecedented therapeutic strategies for currently untreatable GISTs

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

Positive hits of CRISPR/Cas gene editing will be identified by PCR amplification of the edited region and amplicon-based NGS-based colony screening. NGS-based DNA sequencing will be performed using an Illumina NextSeq550 apparatus. FASTQ files will be aligned to the target region of the reference genome.

Transcriptional profiling (RNA sequencing) will be performed using an Illumina stranded RNA kit and performed as previously described (Gasparotto et al., PMID 33048845). Reads will be aligned to the reference genome using STAR and RSEM will be used for transcript quantification. Genes differentially expressed between cell models will be identified by DESeq2.

In the synthetic lethal screen, the positive hits will be identified by NGS sequencing while cell growth inhibition will be evaluated in the drug repurposing screen.

### Statistic plan

At least 4 different clones for each editing event will be selected. Screens (synthetic lethal and drug screen) will be run in triplicate and results will be confirmed in at least two different cell models per each editing event.

RNA sequencing data will be generated from at least two biological replicates per cell model.

In the drug screen, a threshold of 70% inhibition of cell viability will be used for selecting positive hits.

### Statistical analysis

Genes differentially expressed between cell models will be identified by DESeq2 using log2Fold Change +/-1 and FDR<0.05.

Imbalances in guide representation in NGS data, suggestive of synthetic lethality, will be identified with MAGeCKFlute (Wang et al., PMID 30710114) starting from FASTQ files, using log2Fold Change +/-0.6 and FDR<0.05. Screen quality and comparison between different experiments will be performed using the Z' factor (Inglese et al., PMID 16864780). Drug

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187</p>  | <p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>  |
| <p><b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>  | <p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA</p>   |

screen data will be analyzed as in Aros et al., 2020 (PMID 32075752).

The Mann-Whitney test will be used to compare data and evaluate statistical significance using a threshold of  $p < 0.05$ .

#### Timing of analysis data

This is a 2-year project. Screen data will be analyzed, integrated, validated, and functionally interpreted by the end of the second year.

### 5.6 Expected outcomes

This study is expected to identify potential therapeutic vulnerabilities for the fraction of GISTs driven by NF1 and SDH defects which are currently orphans of targeted therapy.

The result of our study will lay down the bases for further in-depth analyses, including in vivo and human investigations. Importantly, our study will provide ESCAT tier IV and, potentially, tier III evidence (Mateo et al., PMID 30137196) for personalized oncology approaches.

### 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

- We do not foresee problems in generating GIST-1 derivatives inactivated for NF1 or SDHA. In fact, GIST-T1 has been already proven to tolerate CRISPR editing (our own unpublished and Grunewald et al., PMID 32972961). Additional NF1 or SDH inactivated cell models to be used as controls or for orthogonal validations will be ensured by screening 3 additional GIST cell lines and by including tert-immortalized BJ fibroblasts and MPNST cell models in our cell panel.
- Cells depleted for the KIT oncogenic signaling may show impaired growth. We will try to compensate for this potential defect by using serum-free stem cell media and/or supplementing the medium with KIT ligand (SCF). In the case of failure, inducible systems will be eventually considered.
- We do not expect any problem with lentiviral delivery since selected cell lines have already tested positive for this type of genetic engineering.
- If the conditions employed for CRISPR or drug screen fail to yield robust positive hits we will repeat the screen by modifying the duration and, in the case of drug screen, drug concentration.

### 5.8 Significance and Innovation

GISTs are the paradigm of successful targeted therapy in solid tumors. Yet, a significant fraction of cases, namely NF1- or SDH-driven GISTs, fail to respond to current treatments.

The lack of preclinical models and in particular stable cell lines with such genotypes clearly hampers the implementation of effective approaches for these rare tumors. We consider that the cell models developed through this project will prove an important tool for advances in that direction. The rationale of the strategy is supported by the recent demonstration that a KIT-dependent GIST cell line can be converted into a PDGFRA-dependent one through gene editing (Grunewald et al., PMID 32972961). Moreover, the combination of synthetic lethal and drug screenings will facilitate the translatability of the findings and the inclusion in the team of experts in key complementary areas (molecular and cellular biology, medical genetics, and clinical oncology) supports a swift translation in the clinical arena.

### 5.9 Bibliography

- Aros CJ et al. High-Throughput Drug Screening...Cell Rep 2020. PMID 32075752
- Blay JY et al. GISTs. Nat Rev Dis Primers 2021. PMID 33737510
- Blakely AM et al. Taming the Wild-Type GIST... Clin Cancer Res 2022. PMID 34711630
- Casali PG et al. GIST ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2022. PMID 34560242
- Doench JG et al. Optimized sgRNA design... Nat Biotechnol 2016. PMID 26780180
- Gasparotto D et al. Improved outcome with multimodal treatment... Int J Colorectal Dis 2014. PMID 24525699

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br><b>NextGenerationEU</b> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

Gasparotto D et al. Imatinib-Sensitizing KIT Mutation... J Clin Oncol 2016. PMID 25547508  
 Gasparotto D et al. Quadruple-Negative GIST... Clin Cancer Res 2017. PMID 27390349  
 Gasparotto D et al. Tumor genotype, location, and malignant potential... JCI Insight 2020. PMID 33048845  
 Grunewald S et al. Resistance to Avapritinib in PDGFRA-Driven GIST... Cancer Discov 2021. PMID 32972961  
 Huss S et al. Classification of KIT/PDGFR wild-type GISTs... Expert Rev Anticancer Ther 2015. PMID 25831232  
 Inglese J et al. Quantitative high-throughput screening... Proc Natl Acad Sci U S A 2006. PMID 16864780  
 Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene... Nat Rev Cancer 2015. PMID 25877329  
 Rossi S et al. KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum... Am J Surg Pathol 2015. PMID 25970686  
 Sanson KR et al. Optimized libraries for CRISPR-Cas9... Nat Commun 2018. PMID 30575746  
 Schipani A et al. SDHA Germline Mutations... Genes 2023. PMID 36980917  
 Semenova G et al. Medium throughput biochemical compound screening... Biochimie 2017. PMID 28065690  
 Wang B et al. Integrative analysis of pooled CRISPR... Nat Protoc 2019. PMID 30710114  
 Yebra M et al. Establishment of Patient-Derived... Clin Cancer Res 2022. PMID 34426440

## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Months 1-4 set up of conditions for drug and synthetic lethal screens in GIST-T1  
 Months 1-4 identification of additional cell lines to be genetically engineered, besides GIST-T1 and BJ-tert.  
 Months 1-5 generation of NF1-inactivated cell lines by gene editing (GIST-T1 and selected cell models)  
 Months 3-7 generation of SDHA-inactivated cell lines by gene editing (GIST-T1 and selected cell models)  
 Months 6-14 synthetic lethal and drug screens on NF1 and SDHA cell models (including evaluation of pre-selected drug such as MEK inhibitors).  
 Months 14-17 integration of screens data.  
 Months 10-22 validations of top hits from the screens.  
 Months 20-24 evaluation of the clinical translatability of data.

### Milestones 12 month

Generation of cell models and execution of synthetic lethal and drug repurposing screens

### Milestones 24 month

Validation of top hits of screens, integration of screen data, and evaluation of results translatability into the clinical area

### Gantt chart

GANNT progetto.pdf

## 5.11 Equipment and resources available

### Facilities Available

The units involved in the project are provided with fully equipped laboratories and have access to platforms and facilities for sample preparation and pre- and analytical experimental phases of the project, including:

- cell culture platforms with hoods, incubators, centrifuges, microscopes, freezers, and liquid nitrogen storage tanks.
- molecular biology laboratories with automated nucleic acid extraction workstations, Thermal cyclers, and protein electrophoresis systems, imaging systems (e.g. Bio-rad Chemidoc, Licor Odyssey).
- platforms for RNA/DNA/Protein analysis and sequencing, including automated library preparation stations (Thermo, Tecan), Illumina NextSeq550, Illumina MiSeq, HiScan, AB SeqStudio genetic analyzer, AB 3500 Dx Genetic Analyzer, Thermo Fisher Ion GeneStudio S5, Pyrosequencer, Nanostring NCounter flex, Agilent Tape-stations, Fluorimeters and spectrophotometers, Real-time and droplet PCR thermal cyclers, Automated solid phase extraction, Gas chromatographer and Mass spectrometers (e.g. ABSciex, Orbitrap), HPLC/UPLC.

Sent date: 04/07/2023 12.02

|  |  |
|--|--|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p> |  <p>Finanziato dall'Unione europea<br/>NextGenerationEU</p> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187  | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano  | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

- cell analysis and sorting including FACS, cell sorters, and cytometers (BD FACSAria III, BD Fortessa X20, BD FACSCanto II, BD FACSLyric, Image Stream ISX630 Amnis/Luminex), Multi-Mode Readers (Tecan, Biotek).
- High-Content Analysis and Imaging platforms (Thermo), confocal microscopy systems (Leica TCS TSP2 and TCS TSP8), time-lapse workstation (Leica AF 6000LX), multispectral workstation Mantra (Perkin Elmer), Confocal Raman -AFN SNOM, FT-IR Imaging System.
- resources (on-site and on the cloud) and dedicated personnel for bioinformatic data analyses.
- institutional biobanks
- genetic counseling clinic.

#### Subcontract

NA

### 5.12 Desc. of the complementarity and synergy of secondary collab. researchers

The assembled team includes basic, translational and clinical scientists. UO1 has expertise in sarcoma and connective tissue pathobiology, with particular emphasis on NF1 and SDH mutated GISTs. Besides the indicated team members, secondary collaborators of UO 1 will include researchers with experience in CRISPR/Cas cell engineering and genetic screens.

UO2 and UO3 have been long collaborating on translational research in cancer. UO2 includes physician scientists who will contribute to the evaluation of the clinical implication of screens positive hits. UO 3 has a longstanding experience in molecular oncology and pharmacology. The inclusion of a team member with know how on human genetics syndromes will help in interpreting data in the light of possible intersection with NF1 and SDH-mimics syndromic conditions. The team will benefit of the support, as secondary collaborators, of researchers with experience in cancer molecular and cellular biology.

### 5.13 Translational relevance and impact for the national health system (SSN)

#### What is already know about this topic?

Different from GISTs carrying mutations in KIT or PDGFRA that can be treated with TKI, the 15% of GISTs devoid of such mutations, mainly SDH or NF1 mutated GISTs, are insensitive to TKI and currently orphan of specific treatments (Blay et al, PMID 33737510; Huss et al, PMID 25831232).

#### Details on what is already know about this topic

No specific treatment is currently approved for GISTs driven by NF1 or SDHA mutations (Blay et al, PMID 33737510; Huss et al, PMID 25831232).

Efforts have been made to establish PDX and stable cell lines from GISTs with such genotypes but with limited success. In addition, PDX are inadequate to conduct high-throughput screenings. Thus, the generation of in vitro cell models for functional and mechanistic studies is mandatory. Recently, through the use of primary cell cultures, Yebra and coworkers have shown that SDH mutant GISTs may be sensitive to temozolomide (Yebra et al., PMID 34426440), supporting the value of in vitro modeling to disclose novel therapeutic opportunities for these tumors (Blakely et al, PMID 34711630).

#### What this reasearch adds?

The lack of preclinical models and in particular of immortalized cell lines with such genotypes prevents the development of targeted treatment for this subset of GISTs (Blakely et al, PMID 34711630; Yebra et al, PMID 34426440).

By generating NF1/SDH GIST cell models and identifying their potential vulnerabilities we will lay down the ground for the development of targeted treatments for such group of tumors. The models generated in this project will allow to boost the

Sent date: 04/07/2023 12.02

|   |   |
|---|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p> |  <p><b>Finanziato<br/>dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187</p>  | <p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>  |
| <p><b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>  | <p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA</p>   |

translation to clinics of drugs that may be theoretically active based on pathway considerations but that lack preclinical support. These models will also disclose novel therapeutic vulnerabilities.

**Details on what this research adds**

Through this project, we will:

- generate stable cell lines mimicking NF1 and SDHA mutant GISTs;
- identify potential molecular targets and therapeutic vulnerabilities for GISTs with such genotypes;
- provide molecular insight on the pathobiology of NF1- and SDHA-driven GISTs and possible syndromic mimics.

**What are the implications for public health, clinical practice, patient care?**

Our research will provide the bases for the translation in clinics of therapeutic approaches for patients affected by SDH or NF1 mutated GISTs, for whom no specific treatment is currently approved (Casali et al, PMID 34560242).

**Details on what are the implications for public health, clinical practice, patient care**

This study will result in the generation of preclinical evidence that will boost the development of innovative treatments for these currently non-targetable tumors.

Namely, this study is expected to disclose potential therapeutic vulnerabilities that will represent the bases for in vivo validations and investigations in humans. Importantly, our study will provide ESCAT tier III/IV evidence (Mateo et al., PMID 30137196) for approaches of personalized oncology.

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

## 6 - Budget

| Total proposed budget ( Euro ) |                     |                   |   |   |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|---|---|
| Costs                          | TOTAL BUDGET        | Co-Funding        | List of costs proposed for funding to the MOH | Percentage of total proposed to the MOH |
| 1 Staff Salary                 | 137.000,00          | 137.000,00        | not permitted                                 | 0,00                                    |
| 2 Researchers' Contracts       | 428.500,00          | 0,00              | 428.500,00                                    | 45,59                                   |
| 3a.1 Equipment (Leasing -      | 0,00                | 0,00              | 0,00  | 0,00                                    |
| 3a.2 Equipment (buying)        | 0,00                | 0,00              | 0,00  | 0,00                                    |
| 3b Supplies                    | 360.300,00          | 0,00              | 360.300,00                                    | 38,33                                   |
| 3c Model Costs                 | 0,00                | 0,00              | 0,00  | 0,00                                    |
| 4 Subcontracts *               | 0,00                | 0,00              | 0,00  | 0,00                                    |
| 5 Patient Costs                | 0,00                | 0,00              | 0,00  | 0,00                                    |
| 6 IT Services and Data Bases   | 38.000,00           | 0,00              | 38.000,00                                     | 4,04                                    |
| 7 Travels                      | 16.300,00           | 0,00              | 16.300,00                                     | 1,73                                    |
| 8 Publication Costs            | 23.200,00           | 0,00              | 23.200,00                                     | 2,47                                    |
| 9 Dissemination                | 0,00                | 0,00              | 0,00  | 0,00                                    |
| 10 Overheads *                 | 65.700,00           | 0,00              | 65.700,00                                     | 6,99                                    |
| 11 Coordination Costs          | 8.000,00            | 0,00              | 8.000,00                                      | 0,85                                    |
| <b>Total</b>                   | <b>1.077.000,00</b> | <b>137.000,00</b> | <b>940.000,00</b>                             | <b>100,00</b>                           |

\* percentage calculated as average value between all the Operating Units.

Report the Co-Funding Contributor:  
Ministry of health, Regione, University

| Budget Justification            |  |
|---------------------------------|--|
| 1 Staff Salary                  | Staff member salaries (Full Time Equivalent)   |
| 2 Researchers' Contracts        | N=3 Two-year contracts for the 'additional research collaborators under 40', (two-year contracts: 35.000,00€ /year each );<br>N=4 Two-year second level fellowships (25.000,00€/year each );<br>N=1 one-year first level fellowships (18.500,00€ /year); |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | NA   |
| 3a.2 Equipment (buying)         | NA   |

Sent date: 04/07/2023 12.02



*Ministero della Salute*  
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
 dall'Unione europea**  
 NextGenerationEU

|   |   |
|---|---|
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187                           | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| 3b Supplies                  | CRISPR/Cas reagents and libraries; Durg libraries; shRNA and siRNA reagents; molecular biology and NGS reagents; plasmids and vectors; 2D and 3D cell culture reagents; imaging reagents; chemicals; plasticware and devices for microscopy. |
| 3c Model Costs               | NA   |
| 4 Subcontracts               | NA   |
| 5 Patient Costs              | NA   |
| 6 IT Services and Data Bases | Data analysis softwares and data storage   |
| 7 Travels                    | Multiunit meetups; Meetings and conferences  |
| 8 Publication Costs          | Scientific articles and communications   |
| 9 Dissemination              | NA   |
| 10 Overheads                 | institutional overheads  |
| 11 Coordination Costs        | Kickoff meeting; Shippings (shared documents and reagents)   |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

Proposed total budget UO1 Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano (Euro)

| Costs                           | TOTAL BUDGET      | Co-Funding       | List of costs proposed for funding to the MOH | Percentage of total proposed to the MOH |
|---------------------------------|-------------------|------------------|---|---|
| 1 Staff Salary                  | 93.000,00         | 93.000,00        | not permitted                                 | 0,00                                    |
| 2 Researchers' Contracts        | 220.000,00        | 0,00             | 220.000,00                                    | 40,74                                   |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 3a.2 Equipment (buying)         | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 3b Supplies                     | 215.200,00        | 0,00             | 215.200,00                                    | 39,85                                   |
| 3c Model Costs                  | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 4 Subcontracts                  | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 5 Patient Costs                 | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 6 IT Services and Data Bases    | 38.000,00         | 0,00             | 38.000,00                                     | 7,04                                    |
| 7 Travels                       | 9.000,00          | 0,00             | 9.000,00                                      | 1,67                                    |
| 8 Publication Costs             | 12.000,00         | 0,00             | 12.000,00                                     | 2,22                                    |
| 9 Dissemination                 | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 10 Overheads                    | 37.800,00         | 0,00             | 37.800,00                                     | 7,00                                    |
| 11 Coordination Costs           | 8.000,00          | 0,00             | 8.000,00                                      | 1,48                                    |
| <b>Total</b>                    | <b>633.000,00</b> | <b>93.000,00</b> | <b>540.000,00</b>                             | <b>100,00</b>                           |



*Ministero della Salute*  
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
 dall'Unione europea**  
 NextGenerationEU

|   |   |
|---|---|
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187                           | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

**Budget Justification**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1 Staff Salary                  | FTE salaries for Staff members   |
| 2 Researchers' Contracts        | Contract for the 'additional research collaborator under 40' (two-years contract: 35.000,00€ /year); 3 two-years fellowships (25.000€/year, each)  |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | NA   |
| 3a.2 Equipment (buying)         | NA   |
| 3b Supplies                     | CRISPR/Cas reagents and libraries; Drug libraries; shRNA and siRNA reagents; molecular biology and NGS reagents; plasmids and vectors; 2D and 3D cell culture reagents; imaging reagents; chemicals; plasticware and devices for microscopy. |
| 3c Model Costs                  | NA   |
| 4 Subcontracts                  | NA   |
| 5 Patient Costs                 | NA   |
| 6 IT Services and Data Bases    | Data analysis softwares and data storage   |
| 7 Travels                       | Multiunit meetups; Meetings and conferences  |
| 8 Publication Costs             | Scientific articles and communications   |
| 9 Dissemination                 | NA   |
| 10 Overheads                    | Institutional overhead   |
| 11 Coordination Costs           | Kickoff meeting; Shippings (shared documents and reagents)   |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

Proposed total budget UO2 Institution: ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania (Euro)

| Costs                           | TOTAL BUDGET      | Co-Funding       | List of costs proposed for funding to the MOH | Percentage of total proposed to the MOH |
|---------------------------------|-------------------|------------------|---|---|
| 1 Staff Salary                  | 17.000,00         | 17.000,00        | not permitted                                 | 0,00                                    |
| 2 Researchers' Contracts        | 88.500,00         | 0,00             | 88.500,00                                     | 59,88                                   |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 3a.2 Equipment (buying)         | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 3b Supplies                     | 42.500,00         | 0,00             | 42.500,00                                     | 28,76                                   |
| 3c Model Costs                  | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 4 Subcontracts                  | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 5 Patient Costs                 | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 6 IT Services and Data Bases    | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 7 Travels                       | 2.500,00          | 0,00             | 2.500,00                                      | 1,69                                    |
| 8 Publication Costs             | 4.000,00          | 0,00             | 4.000,00                                      | 2,71                                    |
| 9 Dissemination                 | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 10 Overheads                    | 10.300,00         | 0,00             | 10.300,00                                     | 6,97                                    |
| 11 Coordination Costs           | not permitted     | not permitted    | not permitted                                 | 0,00                                    |
| <b>Total</b>                    | <b>164.800,00</b> | <b>17.000,00</b> | <b>147.800,00</b>                             | <b>100,00</b>                           |



*Ministero della Salute*  
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
 dall'Unione europea**  
 NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano **Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

**Budget Justification**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary                  | FTE salaries for Staff members  |
| 2 Researchers' Contracts        | Contract for the 'additional research collaborator under 40' (two-years contract: 35.000,00€ /year); 1 one-year fellowship (18.500,00 €/year) |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | NA  |
| 3a.2 Equipment (buying)         | NA  |
| 3b Supplies                     | molecular biology and cellular reagents; 3D cell culture reagents; NGS reagents; chemicals and plasticware                                    |
| 3c Model Costs                  | NA  |
| 4 Subcontracts                  | NA  |
| 5 Patient Costs                 | NA  |
| 6 IT Services and Data Bases    | NA  |
| 7 Travels                       | Multiunit meetups; Meetings and conferences   |
| 8 Publication Costs             | Scientific articles and communications  |
| 9 Dissemination                 | NA  |
| 10 Overheads                    | Institutional overhead  |
| 11 Coordination Costs           | NA  |

|   |  |
|---|--|
| <br><b>Ministero della Salute</b><br>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b> | <br><b>Finanziato dall'Unione europea</b><br>NextGenerationEU |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187   | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari  |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA   |

Proposed total budget UO3 Institution: Università di Catania (Euro)

| Costs                           | TOTAL BUDGET      | Co-Funding       | List of costs proposed for funding to the MOH | Percentage of total proposed to the MOH |
|---------------------------------|-------------------|------------------|---|---|
| 1 Staff Salary                  | 27.000,00         | 27.000,00        | not permitted                                 | 0,00                                    |
| 2 Researchers' Contracts        | 120.000,00        | 0,00             | 120.000,00                                    | 47,58                                   |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 3a.2 Equipment (buying)         | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 3b Supplies                     | 102.600,00        | 0,00             | 102.600,00                                    | 40,68                                   |
| 3c Model Costs                  | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 4 Subcontracts                  | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 5 Patient Costs                 | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 6 IT Services and Data Bases    | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 7 Travels                       | 4.800,00          | 0,00             | 4.800,00                                      | 1,90                                    |
| 8 Publication Costs             | 7.200,00          | 0,00             | 7.200,00                                      | 2,85                                    |
| 9 Dissemination                 | 0,00              | 0,00             | 0,00  | 0,00                                    |
| 10 Overheads                    | 17.600,00         | 0,00             | 17.600,00                                     | 6,98                                    |
| 11 Coordination Costs           | not permitted     | not permitted    | not permitted                                 | 0,00                                    |
| <b>Total</b>                    | <b>279.200,00</b> | <b>27.000,00</b> | <b>252.200,00</b>                             | <b>100,00</b>                           |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT2-2023-12377187 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

**Applicant/PI Coordinator:** MAESTRO ROBERTA

### Budget Justification

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1 Staff Salary                  | FTE salaries for Staff members   |
| 2 Researchers' Contracts        | Contract for the 'additional research collaborator under 40' (two-years contract: 35.000,00€ /year); 1 two-years fellowship (25.000€/year)                 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | NA   |
| 3a.2 Equipment (buying)         | NA   |
| 3b Supplies                     | Drug libraries; CRISPR/Cas, shRNA and siRNA reagents; molecular biology ; plasmids and vectors; 2D and 3D cell culture reagents; chemicals and plasticware |
| 3c Model Costs                  | NA   |
| 4 Subcontracts                  | NA   |
| 5 Patient Costs                 | NA   |
| 6 IT Services and Data Bases    | NA   |
| 7 Travels                       | Multiunit meetups; Meetings and conferences  |
| 8 Publication Costs             | Scientific articles and communications   |
| 9 Dissemination                 | NA   |
| 10 Overheads                    | Institutional overhead   |
| 11 Coordination Costs           | NA   |

|  |   |
|--|---|
|  <p><i>Ministero della Salute</i><br/>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità<br/>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p> |  <p><b>Finanziato<br/>dall'Unione europea</b><br/>NextGenerationEU</p> |
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187  | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari   |
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento<br>Oncologico - Aviano   | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA  |

### Principal Investigator Data

Cognome: MAESTRO  
 Nome: ROBERTA  
 Genere: F  
 Codice fiscale: MSTRRT62L53A516A  
 Documento: Carta d'identità, Numero: CA16221MH  
 Data di nascita: 13/07/1962  
 Luogo di nascita: Aviano  
 Provincia di nascita: PN  
 Indirizzo lavorativo: Via Gallini 2  
 Città: Aviano  
 CAP: 33081  
 Provincia: PN  
 Email: maestro.cro@gmail.com  
 Altra email: rmaestro@cro.it  
 Telefono: +393397439746  
 Altro telefono: 0434 659435  
 Qualifica: Direttore SOC  
 Struttura: Oncogenetica ed Oncogenomica Funzionale  
 Istituzione: IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano  
 Datore/ente di lavoro? Yes  
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes  
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:  
 Nome istituzione SSN: IRCCS Centro di Riferimento Oncologico Aviano CRO  
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

Con l'invio della presente proposta si dichiara che la stessa o parti significative di essa non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici o privati e che di conseguenza vi è assenza del c.d. doppio finanziamento ai sensi dell'art. 9 del Regolamento (UE) 2021/241, ossia che non ci sia una duplicazione del finanziamento degli stessi costi da parte di altri programmi dell'Unione, nonché con risorse ordinarie da Bilancio statale.

By submitting this proposal, I declare that no significant part or parts of it are recipient of any other public or private funding and that consequently there isn't any so-called double financing pursuant to art. 9 of Regulation (EU) 2021/241, i.e. that there is no duplication in the financing of the same costs by other European Union programs or any other ordinary resources from the State budget.



*Ministero della Salute*  
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

|   |   |
|---|---|
| <b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377187 | <b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
|---|---|

|  |  |
|--|--|
| <b>Applicant Institution:</b> Centro di Riferimento<br>Oncologico - Aviano | <b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAESTRO ROBERTA |
|--|--|

### Project validation result

Message: Success



PROSPETTO FINANZIARIO

| COSTI                                   | ANNO DI BUDGET | CONTI ECONOMICI            | FINANZIATO DAL<br>MINISTERO DELLA<br>SALUTE | AUTORIZZAZIONE DI<br>SPESA FINANZIATA | CO-FINANZIAMENTO | AUTORIZZAZIONE DI<br>SPESA CO-FINANZIATA | BUDGET<br>COMPLESSIVO |
|---|----------------|----------------------------|---|---------------------------------------|------------------|--|-----------------------|
| CONTRIBUTO IN KIND PERSONALE<br>INTERNO | 2024-2026      | 20006000010<br>20006000310 | -   | -                                     | 17.000,00        | PNGEST-<br>U.O.C. Risorse Umane          | 17.000,00             |
| PERSONALE (15 octes)                    | 2024-2026      | 20004500058                | 88.500,00                                   | aut. 863                              | -                | -  | 88.500,00             |
| FORNITURE                               | 2024-2026      | 20003000030-31             | 42.500,00                                   | aut. 863                              | -                | -  | 42.500,00             |
| VIAGGI                                  | 2024-2026      | 20010000255                | 2.500,00                                    | aut. 863                              | -                | -  | 2.500,00              |
| COSTI DI PUBBLICAZIONE                  | 2024-2026      | 20010000230                | 4.000,00                                    | aut. 863                              | -                | -  | 4.000,00              |
| COSTI GENERALI                          | 2024-2026      | 20010000290                | 10.300,00                                   | aut. 863                              | -                | -  | 10.300,00             |
| <b>TOTALE</b>                           |                |                            | <b>147.800,00</b>                           |                                       | <b>17.000,00</b> |  | <b>164.800,00</b>     |