



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

DELIBERAZIONE N. 232 del 27 FEB. 2025

Oggetto: Presa atto della Convenzione Ministeriale, del Protocollo d'Intesa e del Progetto a valere su fondi PNRR per la ricerca biomedica dal titolo: "Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms", PNRR-TR1-202312377062 CUP MASTER: H53C24000220001, Principal Investigator (PI) del Progetto D.ssa Maria Luisa Appetecchia.

Proposta n. 18 del 26.02.2025

SETTORE PROPONENTE
(U.O.S. INTERNAZIONALIZZAZIONE E RICERCA SANITARIA, GESTIONE
FONDI PSN, POLITICHE DEL PERSONALE E RELAZIONI SINDACALI)

Il Funzionario Istruttore

D.ssa Alessandra Lucia Vasta

Il Responsabile del Procedimento

Dott. Filippo Sberna

Il Dirigente Responsabile

Dott. Daniele Sorelli

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 1°/S.G./2024

con l'assistenza del Segretario, Dott. Luca Fallica ha adottato la seguente deliberazione

IL DIRIGENTE RESPONSABILE

Premesso che in data 14 aprile 2023, è stato pubblicato dal Ministero della Salute il secondo avviso pubblico PNRR, 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, in data 11.07.2023, l’Ente Capofila Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, in qualità di Soggetto attuatore- beneficiario ha presentato la proposta relativa al progetto “*Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*”, **PNRR-TR1-202312377062-** Principal Investigator (PI) del Progetto Dott.ssa Maria Luisa Appetecchia, **CUP MASTER: H53C24000220001**;

Preso atto che, in data 08.04.2024, a seguito di riscontro positivo trasmesso dal Ministero della Salute al Soggetto attuatore-beneficiario, la proposta progettuale è stata messa a finanziamento per un importo complessivo pari a € **1.000.000,00** a valere sulle relative risorse assegnate per le tematiche progettuali di cui trattasi;

Dato atto che, in adesione al progetto di cui trattasi, hanno preso parte, rispettivamente:

- UO1 Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Soggetto attuatore-beneficiario, destinataria di un finanziamento pari a € **460.000,00**;

- UO2 Università G. D'Annunzio Chieti, per cui è stato generato **CUP D53C24001080001**, destinataria di un finanziamento pari a € 400.000,00;
- UO3 Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino, per cui è stato generato **CUP B43C24000360001**, destinataria di un finanziamento pari a € 120.000,00;
- UO4 ARNAS Garibaldi, per cui è stato generato **CUP D53C2400110001**, destinataria di un finanziamento pari a € 20.000,00;

Rilevato che, in data 14.05.2024, è stata sottoscritta la Convenzione tra il Ministero della Salute, l'Ente Capofila Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS e la Dott.ssa Maria Luisa Appetecchia (PI), Principal Investigator del Progetto approvato a valere su fondi PNRR, dal titolo: *“Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”*, **PNRR-TR1-202312377062-CUP MASTER: H53C24000220001**, con importo complessivo ammesso a finanziamento pari a € 1.000.000,00 e per la durata di 24 mesi, con decorrenza dell'attività di ricerca entro il 31.08.2024, prorogabile eventualmente di ulteriori sei mesi, come previsto dall'art. 4 della Convenzione;

Dato atto che:

- con comunicazione mail del 14.05.2024, quest'ARNAS ha trasmesso all'Ente Capifila il CUP collegato **D53C2400110001** di cui al Progetto emarginato;
- con nota prot. 115 del 28.05.2024 e successiva nota prot. 266 del 08.11.2024, quest'ARNAS ha costituito la struttura tecnica di supporto al Progetto de quo, individuando i Responsabili, ciascuno per gli adempimenti di propria competenza;
- in data 28.06.2024 l'ARNAS Garibaldi, nella persona del Legale rappresentante, Dott. Giuseppe Giammanco ha sottoscritto la dichiarazione digitale di accettazione del contenuto e dei termini della Convenzione, rappresentando, altresì, di rispettare i criteri di eleggibilità dei costi e degli aspetti di gestione finanziaria del Progetto;
- in data 21.01.2025, il Direttore Generale, nella qualità di Legale Rappresentante di quest'ARNAS, Dott. Giuseppe Giammanco ha sottoscritto il Protocollo d'Intesa relativo allo svolgimento delle attività inerenti la conduzione del Progetto della sezione tumori rari (TR1), **PNRR-TR1-202312377062- CUP MASTER: H53C24000220001**, dal titolo: *“Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”*, stipulato tra l'Ente Capofila- Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS e le UUOO partners;

- con successiva comunicazione mail del 28.01.2025, quest'ARNAS ha ricevuto la copia del suindicato Protocollo controfirmato dall'Ente Capofila;
- che in data 9.07.2024 il Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5, ha preso atto del Progetto e degli atti ad esso connessi;
- 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;

Ritenuto, pertanto, di:

- recepire la Convenzione stipulata tra il Ministero della Salute, l'Ente Capofila Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, la Dott.ssa Maria Luisa Appetecchia (PI), Principal Investigator relativa al Progetto **PNRR-TR1-202312377062-CUP MASTER: H53C24000220001**, dal titolo: *“Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*, con importo complessivo ammesso a finanziamento pari a € 1.000.000,00 e per la durata di 24 mesi, con decorrenza dell'attività di ricerca entro il 31.08.2024, prorogabile eventualmente di ulteriori sei mesi, come previsto dall'art. 4 della Convenzione;
- prendere atto del Protocollo d'Intesa relativo allo svolgimento delle attività inerenti la conduzione del Progetto della sezione tumori rari (TR1), **PNRR-TR1-202312377062-CUP MASTER: H53C24000220001**, dal titolo: *“Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”*, stipulato tra l'Ente Capofila- Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS e le UUOO partners;
- prendere atto del Progetto di ricerca dal titolo *“Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”* che costituisce parte integrante e sostanziale della Convenzione e del Protocollo d'Intesa;

Rilevato che, l'importo assegnato all' ARNAS Garibaldi è pari a € 20.000,00 distribuito secondo quanto previsto nella scheda di budget a pag. 56 del Progetto;

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:

Recepire la Convenzione tra il Ministero della Salute, l'Ente Capofila Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS e la Dott.ssa Maria Luisa Appetecchia (PI), Principal Investigator del Progetto approvato a valere su fondi PNRR, dal titolo: “*Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*”, **PNRR-TR1-202312377062- CUP MASTER: H53C24000220001**, con importo complessivo ammesso a finanziamento pari a € **1.000.000,00** e per la durata di 24 mesi, con decorrenza dell'attività di ricerca entro il 31.08.2024, prorogabile eventualmente di ulteriori sei mesi, come previsto dall'art. 4 della Convenzione;

Prendere atto del Protocollo d'Intesa relativo allo svolgimento delle attività inerenti all'espletamento del Progetto della sezione tumori rari (TR1), **PNRR-TR1-202312377062- CUP MASTER: H53C24000220001**, dal titolo: “*Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*”, stipulato tra l'Ente Capofila- Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS e le UUUO partners;

Prendere atto del Progetto di ricerca dal titolo “*Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*” che costituisce parte integrante e sostanziale della Convenzione e del Protocollo d'Intesa;

Dare atto che, in adesione al progetto di cui trattasi, hanno preso parte, rispettivamente:

- UO1 Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Soggetto attuatore-beneficiario, destinataria di un finanziamento pari a € **460.000,00**;
- UO2 Università G. D'Annunzio Chieti, per cui è stato generato **CUP D53C24001080001**, destinataria di un finanziamento pari a € **400.000,00**;
- UO3 Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino, per cui è stato generato **CUP B43C24000360001**, destinataria di un finanziamento pari a € **120.000,00**;
- UO4 ARNAS Garibaldi, per cui è stato generato **CUP D53C2400110001**, destinataria di un finanziamento pari a € **20.000,00**;

Dare atto, altresì, che:

- con nota prot. 115 del 28.05.2024 e successiva nota prot. 266 del 08.11.2024, quest'ARNAS ha costituito la struttura tecnica di supporto al Progetto de quo, individuando i Responsabili, ciascuno per gli adempimenti di propria competenza;
- l'importo assegnato all'ARNAS Garibaldi è pari a € 20.000,00 dettagliato secondo quanto previsto nella scheda di budget a pag. 56 del Progetto, CUP D53C2400110001;
- che in data 9.07.2024 il Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5 ha preso atto del Progetto e degli atti ad esso connessi;
- 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;

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

Il Dirigente Responsabile

(Dott. Daniele Sorelli)



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 e del Direttore Sanitario

DELIBERA

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

Recepire la Convenzione tra il Ministero della Salute, l'Ente Capofila Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS e la Dott.ssa Maria Luisa Appetecchia (PI), Principal Investigator del Progetto approvato a valere su fondi PNRR, dal titolo: “*Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*”, **PNRR-TR1-202312377062- CUP MASTER: H53C24000220001**, con importo complessivo ammesso a finanziamento pari a € 1.000.000,00 e per la durata di 24 mesi, con decorrenza dell'attività di ricerca entro il 31.08.2024, prorogabile eventualmente di ulteriori sei mesi, come previsto dall'art. 4 della Convenzione;

Prendere atto del Protocollo d'Intesa relativo allo svolgimento delle attività inerenti all'espletamento del Progetto della sezione tumori rari (TR1), **PNRR-TR1-202312377062- CUP MASTER: H53C24000220001**, dal titolo: “*Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*”, stipulato tra l'Ente Capofila- Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS e le UUOO partners;

Prendere atto del Progetto di ricerca dal titolo “*Beyond the creation of a living biobank dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*” che costituisce parte integrante e sostanziale della Convenzione e del Protocollo d'Intesa;

Dare atto che, in adesione al progetto di cui trattasi, hanno preso parte, rispettivamente:

- UO1 Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Soggetto attuatore-beneficiario, destinataria di un finanziamento pari a € 460.000,00;
- UO2 Università G. D'Annunzio Chieti, per cui è stato generato **CUP D53C24001080001**, destinataria di un finanziamento pari a € 400.000,00;
- UO3 Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino, per cui è stato generato **CUP B43C24000360001**, destinataria di un finanziamento pari a € 120.000,00;
- UO4 ARNAS Garibaldi, per cui è stato generato **CUP D53C2400110001**, destinataria di un finanziamento pari a € 20.000,00;

Dare atto, altresì, che:

- con nota prot. 115 del 28.05.2024 e successiva nota prot. 266 del 08.11.2024, quest'ARNAS ha costituito la struttura tecnica di supporto al Progetto de quo, individuando i Responsabili, ciascuno per gli adempimenti di propria competenza;

- l'importo assegnato all'ARNAS Garibaldi è pari a € 20.000,00 dettagliato secondo quanto previsto nella scheda di budget a pag. 56 del Progetto, CUP D53C2400110001;
- che in data 9.07.2024 il Comitato Etico Territoriale Lazio Area 5 ha preso atto del Progetto e degli atti ad esso connessi;
- 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;

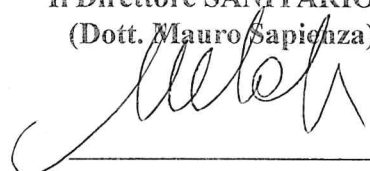
Munire la presente deliberazione della clausola dell'esecutiva immediate, al fine di poter procedere ai successivi adempimenti;

Allegato parte integrante:

- *Convenzione Ministeriale*
- *Progetto di ricerca*
- *Protocollo d'Intesa*

Il Direttore AMMINISTRATIVO
(Dott. Giovanni Annino)

Il Direttore SANITARIO
(Dott. Mauro Sapienza)

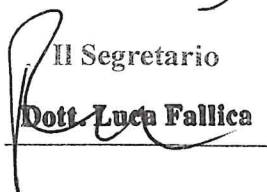


Il Direttore GENERALE
(Dott. Giuseppe Giammanco)



Il Segretario

Dott. Luca Fallica



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 dell'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 **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena** e il Principal Investigator della ricerca **MARIALUISA APPETECCHIA**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Tumori Rari** con codice **WFR PNRR-TR1-2023-12377062**, dal titolo **"Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms"** 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'Afflitto, 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 **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena** del progetto, rappresentato dal Dott. **Livio De Angelis** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **02153140583** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **MARIALUISA APPETECCHIA** (codice fiscale **PPTMLS60L43H501M**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-TR1-2023-12377062** dal titolo "*Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*"

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 **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena** codice fiscale **02153140583**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **MARIALUISA APPETECCHIA**, codice fiscale **PPTMLS60L43H501M**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-TR1-2023-12377062** dal titolo "*Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic*



landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”, 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 **€1.000.000,00 (un milione/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziata 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 informativo "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 check list 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 cinquantunesimo 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 emerge 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 ovverosia 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 ovverosia 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 rappresentante 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 **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena,**
Livio De Angelis, codice fiscale **DNGLVI67T23I712K** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **MARIALUISA APPETECCHIA**, codice fiscale **PPTMLS60L43H501M**

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

1 - General information

Project code: PNRR-TR1-2023-12377062	Project topic: C1) Tumori rari: sostegno e potenziamento delle infrastrutture necessarie a sostenere la ricerca
PI / Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA	Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena

Call section: Tumori Rari

Proposal title: Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms

Duration in months: 24

MDC primary: Endocrinologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Cancer Biomarkers - CBSS

Project Keyword 1: The use of specific assays or global molecular profiling to identify novel biomarkers based on DNA, RNA, protein, lipids, or metabolites obtained from tumor tissue or bodily fluids

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000



Free keywords: Biobank; tumor heterogeneity; spacial transcriptomics; gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; label-free quantitative mass spectrometry-based proteomics

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

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

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

Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are a rare group of neoplasms originating from the diffuse endocrine system of gastrointestinal tract and pancreas. GEP-NENs comprise well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs). GEP-NENs are heterogeneous in primary site, classification, staging, clinical behaviour, and response to treatment. In clinical practice, the selection of therapeutic strategies depends on histological features (e.g., differentiation, Ki-67, and mitotic count), surgical resectability, and expression of somatostatin receptors (SSTRs). However, patients with similar clinical and pathological features may have significantly different prognosis and treatment response.

Tumor heterogeneity is a common phenomenon in GEP-NENs. Besides inter-tumor heterogeneity related to the different site of origin, intra-tumor heterogeneity is also present as assessed by immunohistochemistry for commonly used GEP-NEN markers and recently confirmed by single-cell sequencing. These features are thought to contribute to tumor biology, treatment response, disease progression, and recurrences, therefore impacting prognosis. Given the large unmet need in this disease, in deep molecular characterization of GEP-NEN heterogeneity is a major objective in current research to identify novel prognostic and therapeutic markers.



Recently, spatial transcriptomics has emerged as a highly sensitive and accurate high-throughput technology to measure gene expression while preserving the spatial information of tumor cells and their microenvironment. This technique, as well as label-free quantitative mass spectrometry-based proteomics, can be performed on Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) tissues, allowing for retrospective analyses. This opens a new scenario for dissecting GEP-NEN heterogeneity and understanding key steps of GEP-NEN development, progression, metastatization and identification of novel biomarkers. At present, a few cell lines (e.g., QGP1 and BON1) and in vivo models are available, but they only partially recapitulate the different biological and clinical features of GEP-NENs. Indeed, omics analyses have highlighted considerable differences between GEP-NEN cell lines and patient tumors. Genetically modified mouse and rat models have been useful to better characterize the role of somatic mutations related to familial GEP-NEN; however, GEP-NEN phenotypes vary with mice strain while tumor latency and incomplete penetrance complicate drug screenings. Thus, further pre-clinical models are needed.

The PI's IRCCS is a referral centre for NENs, thus, we propose to address two of the main gaps in the GEP-NEN field: dissecting the heterogeneity of GEP-NENs and the lack of research models. The first goal will be achieved using a relatively large cohort of clinically well-annotated FFPE GEP-NENs available in our biobank. In particular, we will perform spatial transcriptomics and proteomic to shed light on intra- and inter-tumor heterogeneity by comparing the landscapes of different GEP-NENs in their site of origin and matched primary tumor and metastases. For the second goal, we have an ongoing ethical committee approval to collect fresh samples of GEP-NENs allowing us to generate a living biobank of 2D or 3D cell models to study GEP-NEN biology, development, progression and therapeutic strategies.

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

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	02153140583	Clinical and Oncological Research Department/ Oncological Endocrinology Unit/Research and Advanced Technologies Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets	Project management, patients and samples selection, clinical data, cell biology, OMICS and data analysis		X
2 - Università G D'annunzio Chieti	93002750698	Department of Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences	Cell biology, OMICS and data analysis	X	
3 - Centro Cardiologico SPA Fondazione Monzino	13055640158	Unit of Functional Proteomics, Metabolomics, and Network Analysis	Proteomics and data analysis		X
4 - ARNAS Garibaldi	04721270876	Department of Clinical and Experimental Medicine	Patients and samples selection	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Toietta Gabriele	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Co-PI
2 - Gullo Damiano	ARNAS Garibaldi	Head of UO4
3 - Gianazza Erica	Centro Cardiologico SPA Fondazione Monzino	Head of UO3
4 - SODDU SILVIA	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Collaborator
5 - D'orazi Gabriella	Università G D'annunzio Chieti	Head of UO2
6 Under 40 - MONTEONOFRIO LAURA	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Collaborator
7 Under 40 - Puliani Giulia	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Toietta Gabriele	X			20/04/1970	M
2 - Gullo Damiano				06/04/1956	M
3 - Gianazza Erica				16/08/1983	F
4 - SODDU SILVIA				26/02/1961	F
5 - D'orazi Gabriella				19/08/1961	F
6 Under 40 - MONTEONOFRIO LAURA				01/09/1985	F
7 Under 40 - Puliani Giulia				26/06/1988	F

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

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 - NIKOLLI SABELA	Università G D'annunzio Chieti	02/02/1994	F	Under 40 to hire	Master degree in Cellular and Molecular Biology	Laboratory Intern at Università La Tuscia - Viterbo
1 - BENEDETTI ROSSELLA	Università G D'annunzio Chieti	18/10/1994	F	Under 40 to hire	Master degree in Biology and Cellular Technologies	PhD student at Università Sapienza - Roma

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Elio Chianesi 53, 00144 Roma, Italy

PEC: appetecchiamarialuisa@pec.it

Operative Unit Number 2:

Address: Via dei Vestini 31, 66100 Chieti, Italy

PEC: gab_2018@pec.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Carlo Parea, 4, 20138 Milano, Italy

PEC: direzione.scientificaccm@legalmail.it

Operative Unit Number 4:



Address: Via Palermo 636, 95122 Catania, Italy

PEC: damianogullo@pec.ordinemedct.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: N/D

PEC: N/D

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: APPETECCHIA **Last name at birth:**
First Name: MARIALUISA **Gender:** F
Title: Principal investigator **Country of residence:** ITALY
Nationality: Italiana **Country of Birth:** ITALY
Date of birth: 03/07/1960 **Place of Birth:** Roma
Official H index (Scopus or Web of Science): 25.0
Scopus Author Id:35512950500 **ORCID ID:**0000-0002-2124-1335 **RESEARCH ID:**V-2475-2017

Contact address



Current organisation name: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Oncological Research Department/
 Oncological Endocrinology Unit/Research and Advanced Technologies Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets
Street: Via Elio Chianesi 53
Postcode / Cedex: 00144 **Town:** Roma
Phone:+393396863607 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Sapienza University, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Oncology	1991	1994
Sapienza University, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Endocrinology	1984	1987
Sapienza University, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1978	1984

Personal Statement:

Prof. Marialuisa Appetecchia has extensive experience in oncological endocrinology and neuroendocrine tumors, with specific training and expertise in key research areas for this application. One of her research field of interest is the identification of new diagnostic biomarkers for neuroendocrine and endocrine tumors. Particular attention is paid on the development of new molecular and biochemical factors both for the diagnosis and for the identification of the best personalized treatment strategy through the development of preclinical models and subsequent clinical validation for applying these new knowledges to clinical practice.

Positions and honors

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Sapienza University of Rome	Faculty of Medicine, School of Endocrinology	Viale dell'Università, 00185 Rome, Italy	Tutor for the PhD course in Endocrinological Sciences	2015	2023
Sapienza University of Rome	Faculty of Medicine	viale dell'Università, 00185, Rome, Italy	Adjunct Professor of Oncological Endocrinology	2003	2023
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO)- Regina Elena National Cancer Institute - IRCCS	Oncological Endocrinology Unit	Via Elio Chianesi 53 - 00144 Rome, Italy	Head of the Oncological Endocrinology Unit	2001	2023
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO)- Regina Elena National Cancer Institute - IRCCS	Oncological Endocrinology Unit	Via Elio Chianesi 53 - 00144 Rome, Italy	Medical Doctor (senior staff)	1993	2000

Other awards and honors

Coordinator of the Disease Team Management for Thyroid Cancer and for Neuroendocrine Tumors at the IFO
 Referent of the IFO for rare endocrine and neuroendocrine tumors in the European network EURACAN
 Referent of Euracan for the European Joint Programming in Rare Diseases Working group
 Part of the Table for Gender Medicine at the Ministry of Health and representative of Italian IRCCS network on Gender Medicine at the Gender Medicine Observatory of Istituto Superiore di Sanità

Other CV informations

- Member of several national and international scientific societies such as SIE, AIT, ITANET, AIOM, SIOMMS, ESMO, ENETS.
- Part of the editorial board and reviewer of several national and international scientific journals.
- Principal investigator or coordinator in several studies, also granted by governmental and scientific organizations, focusing on new aspects of cancer development, diagnosis and treatment of endocrine and neuroendocrine tumours, particularly in the field of NET: Risk factor for GEP-NETs: a case control Italian multicenter study and Retrospective evaluation of the clinical-pathological characteristics of a population of well-differentiated neuroendocrine tumors of the lung undergoing surgical resection, with the role of center referral PI in both of them.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A rare case of neuroendocrine tumor of the middle ear detected by Gallium-68-DOTANOC-PET/CT	Article	1319-1320	98	2013	10.1210/jc.2012-4046	23401045	5	L
Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: A retrospective multicenter study	Article	87	33	2014	10.1186/s13046-014-0087-4	25344474	42	L
Testicular and inguinal lymph node metastases of medullary thyroid cancer: A case report and review of the literature	Review	84	14	2014	10.1186/1472-6823-14-84	25306429	7	F



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari



Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Current aspects and new perspectives	Review	7	5	2014	10.3389/fendo.2014.00007	24570674	54	L
Insulin-Sensitizers, Polycystic Ovary Syndrome and Gynaecological Cancer Risk	Review	8671762	2016	2016	10.1155/2016/8671762	27725832	17	L
Gender in endocrinological diseases: Biological and clinical differences	Review	109-116	3	2017	10.1723/2882.29060	NOT_FOUND	5	L
Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma	Article	156-160	33	2018	10.1177/1724600817747518	29707993	14	L
Indirect basal metabolism estimation in tailoring recombinant human TSH administration in patients affected by differentiated thyroid cancer: A hypothesis-generating study	Article	37	9	2018	10.3389/fendo.2018.00037	29497401	4	C
Gender in endocrine diseases: Role of sex gonadal hormones	Review	4847376	2018	2018	10.1155/2018/4847376	30420884	25	L
Chromogranin A as a biomarker for prostate cancer: Is it actually relevant for clinical practice?	Article	1233-1235	14	2018	10.2217/fon-2018-0025	29712494	2	F
The hospital coordinating group on gender health promotion: At the IFO-istituti fisioterapici ospitalieri - a center which uses gender as a health determinant	Article	e145-e147	5	2019	10.1723/3245.32154	NOT_FOUND	0	F
Specific and non-specific biomarkers in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors	Review	1113	11	2019	10.3390/cancers1108113	31382663	29	L
Epidemiology of simultaneous medullary and papillary thyroid carcinomas (MTC/PTC): An Italian multicenter study	Article	1516	11	2019	10.3390/cancers11101516	31600997	11	F
Endocrine disrupting chemicals: Effects on endocrine glands	Review	178	10	2019	10.3389/fendo.2019.00178	30984107	151	L
Case Report: Ipilimumab-Induced Panhypophysitis: An Infrequent Occurrence and Literature Review	Article	582394	10	2020	10.3389/fonc.2020.582394	33335854	10	C
A Rare Case of Pituitary Melanoma Metastasis: A Dramatic and Prolonged Response to Dabrafenib-Trametinib Therapy	Article	471	11	2020	10.3389/fendo.2020.00471	32793120	4	L
Metabolic and endocrine toxicities of mitotane: A systematic review	Review	5001	13	2021	10.3390/cancers13195001	34638485	5	L
Endocrine toxicities of antineoplastic therapy	Article	1-4	13	2021	10.3390/cancers13020294	33466843	2	L
New Insights in PRRT: Lessons From 2021	Review	861434	13	2022	10.3389/fendo.2022.861434	35450421	2	L
Lifestyle as a risk factor for endocrine diseases: does gender matter? A cross-sectional study	Article	74-80	8	2022	10.1723/0000.37952	NOT_FOUND	0	L

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

** Autocertificated



 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Inositols: From established knowledge to novel approaches	Review	10575	22	2021	10.3390/ijms221910575	34638926	41
Patient Age Is an Independent Risk Factor of Relapse of Differentiated Thyroid Carcinoma and Improves the Performance of the American Thyroid Association Stratification System	Review	713-719	30	2020	10.1089/thy.2019.0688	31973653	30
Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond	Review	255-274	16	2020	10.1080/17425255.2020.1737675	32129111	44
Endocrine disrupting chemicals: Effects on endocrine glands	Review	178	10	2019	10.3389/fendo.2019.00178	30984107	151
Specific and non-specific biomarkers in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors	Review	1113	11	2019	10.3390/cancers11081113	31382663	29
Acromegaly is associated with increased cancer risk: A survey in Italy	Review	495-504	24	2017	10.1530/ERC-16-0553	28710115	45
Radiofrequency ablation for thyroid nodules: which indications? The first Italian opinion statement	Letter with Data	423-430	18	2015	10.1007/s40477-015-0169-y	26550079	97
Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: A retrospective multicenter study	Article	87	33	2014	10.1186/s13046-014-0087-4	25344474	42
Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors	Article	966-974	19	2014	10.1634/theoncologist.2014-0037	25117065	80
Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Current aspects and new perspectives	Review	7	5	2014	10.3389/fendo.2014.00007	24570674	54

** 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	IFO IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	2003	Alterations of signal transduction pathways in thyroid tumors: effects on proliferation, differentiation and apoptosis	Collaborator	65.000,00	SVE-4-ICS/RF98-499 http://ricerca.cbim.it
Ministry of Education University and Research	IFO IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	2002	Genomic and non-genomic effects of thyroid hormones on target tissues: pathophysiological and clinical implications	Collaborator	229.000,00	https://prin.miur.it/finanziati/2002/fin_06.html

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Toietta
First Name: Gabriele

Last name at birth:
Gender: M

Title: Co-PI
Nationality: Italiana
Date of birth: 20/04/1970

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Rho

Official H index (Scopus or Web of Science): 24.0

Scopus Author Id:6508305814 **ORCID ID:**0000-0003-4182-2468 **RESEARCH ID:**B-1358-2010

Contact address

Current organisation name: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Oncological Research Department/
 Oncological Endocrinology Unit/Research and Advanced Technologies Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets

Street: via Chianesi 53

Postcode / Cedex: 00144

Town: Roma

Phone:+393382554955



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, Department of General Physiology and Biochemistry, Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Sciences	1989	1994

Personal Statement:

Dr. Toietta is a cellular and molecular biologist with extensive experience in cancer research. He is specially focused on the study of factors that contribute to modulating tumor microenvironment, stromal cells and gene-mediated therapy approaches.

Positions and honors

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Department of General Physiology and Biochemistry	Milan	Internal Student	1993	1995
Scientific Institute H. S. Raffaele	Department of Biotechnology and Biosciences (DIBIT)	Milan	Trainee	1995	1996
Scientific Institute H. S. Raffaele	Telethon Institute for Gene Therapy for Genetic Diseases	Milan	Research Fellow	1996	1998
Baylor College of Medicine - Howard Hughes Medical Research Institute	Department of Molecular and Human Genetics	Houston, Texas, USA	Post Doctoral Fellow	1998	2003
Istituto Dermatologico dell'Immacolata - IRCCS	Vascular Pathology Laboratory	Rome	Staff Scientist	2003	2011
IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Dept. of Research, Advanced Diagnostic and Technological Innovation	Rome	Group Leader	2011	2019
IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Tumor Immunology and Immunotherapy Unit	Rome	Fixed-Term Researcher	2019	2024

Other awards and honors

2014 University of Florence, Fellowship
 2013 F1000 evaluation good paper Cianfarani et al. 2013 (co-first author)
 2012 Italian Crigler-Najjar Association, Fellowship
 2005 F1000 evaluation very good paper Toietta et al. 2005
 2002 & 2003 American Society of Gene and Cell Therapy, Travel Grants
 2000 American Liver Foundation, Fellowship
 1999 University of Milan, Fellowship
 1998 Telethon Italy, Fellowship
 1997 Association Vaincre les Maladies Lysosomales, Fellowship
 1995 C. Golgi Association grant

Other CV informations

Member of the Society of Hematologic Oncology Italy, since 2023
 Member of the American Society for Transplantation and Cell Therapy, since 2021
 Member of the Italian Network for Tumor Biotherapy, since 2020
 Registered expert for European Commission Research & Innovation, since 2018
 Associate member American Society of Gene and Cell Therapy, 1999-2006
 Member of the Scientific Advisory Board of the Italian Crigler-Najjar Association since 2003
 Member of the Professional Partners Society - American Liver Foundation, 2002
 International grant reviewer:
 European Cooperation in Science Technology (COST), 2020-21
 Member of the Register of Expert Peer-Reviewers for Italian Scientific Evaluation (Reprise) since 2019
 European Research Council (ERC), 2019



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPEDECCHIA MARIALUISA

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Harvest of superficial layers of fat with a microcannula and isolation of adipose tissue-derived stromal and vascular cells	Article	601-613	34	2014	10.1177/1090820X14528000	24687265	26	C
Towards Therapeutic Delivery of Extracellular Vesicles: Strategies for In Vivo Tracking and Biodistribution Analysis	Review	5029619	2016	2016	10.1155/2016/5029619	27994623	91	C
Promotion of survival and engraftment of transplanted adipose tissue-derived stromal and vascular cells by overexpression of manganese superoxide dismutase	Article	1082	17	2016	10.3390/ijms17071082	27399681	14	C
Monitoring the response of hyperbilirubinemia in the mouse brain by in vivo bioluminescence imaging	Article	50	18	2017	10.3390/ijms18010050	28036021	5	C
Facial skin rejuvenation by autologous dermal microfat transfer in photoaged patients: Clinical evaluation and skin surface digital profilometry analysis	Article	1118-1128	70	2017	10.1016/j.bjps.2017.04.002	28526633	21	C
Exosomes and other extracellular vesicles-mediated microRNA delivery for cancer therapy	Review	S1321-S1330	6	2017	10.21037/tcr.2017.09.29	NOT_FOUND	16	C
Challenges and strategies for improving the regenerative effects of mesenchymal stromal cell-based therapies	Review	2087	18	2017	10.3390/ijms18102087	28974046	137	C
Protein disulfide isomerase as a prosurvival factor in cell therapy for muscular and vascular diseases	Article	250	9	2018	10.1186/s13287-018-0986-y	30257707	6	C
Stem cells under the influence of alcohol: effects of ethanol consumption on stem/progenitor cells	Review	231-244	76	2019	10.1007/s00018-018-2931-8	30306211	28	C
Intraoperative Strategies for Minimal Manipulation of Autologous Adipose Tissue for Cell- and Tissue-Based Therapies: Concise Review	Review	1265-1271	8	2019	10.1002/sctm.19-0166	31599497	34	C
Effects of copper chelation on BRAFv600e positive colon carcinoma cells	Article	659	11	2019	10.3390/cancers11050659	31083627	21	C
Current biomedical use of copper chelation therapy	Review	1069	21	2020	10.3390/ijms21031069	32041110	66	C
Extracellular Vesicles-Encapsulated MicroRNA-125b Produced in Genetically Modified Mesenchymal Stromal Cells Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation	Article	1569	8	2019	10.3390/cells8121560	31816923	33	C
Regenerative medicine approaches for the management of respiratory tract fistulas	Review	451	11	2020	10.1186/s13287-020-01968-1	33097096	6	C
Reduction of cell proliferation by acute C2H6O exposure	Article	499	13	2021	10.3390/cancers13194999	34638483	1	C
Strategies for Efficient Targeting of Tumor Collagen for Cancer Therapy	Article	4706	14	2022	10.3390/cancers14194706	36230627	2	C

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



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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

** Autocertificata

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS	IRCCS Regina Elena National Cancer Institute and CNR	2020-2025	Targeting Head and Neck cancer by anti-B7-H3 mAb and CD64-T cells: implication in prognosis and therapy	Collaborator	425.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grantTargeting-Head-and-Neck-cancer-by-anti-B7-H3-mAb-and-CD64-T-cells-implication-in-prognosis-and-therapy
Italian Ministry of Health (Ministero della Salute) Ricerca Finalizzata	IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	2014	Enhanced cell therapy: novel strategies to improve transplanted cell survival and engraftment by protection from oxidative stress	Coordinator	427.514,00	https://www.salute.gov.it/portale/ministro/documenti/provvedimentiDirigenti/DGRIC_accordi_stipulati.pdf
The European Foundation for Alcohol Research - ERAB	IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	2019	In vivo evaluation of the effects of alcohol exposure on cell proliferation	Coordinator	80.000,00	https://erab.org/wp-content/uploads/2018/01/Research-funded-03-17.pdf
Alliance Against Cancer	IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	2020	Research project on CAR T cells for hematological malignances and solid tumors	Collaborator	340.000,00	https://www.alleanzacontroilcancro.it/progetti/car-t/
European Regional Development Fund, Strategic Project - Regione Lazio	IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	2020	Generation of new CAR T and BiTE to convert the tumor microenvironment	Collaborator	272.000,00	https://www.ifo.it/ricerca/direzione-scientifica/progetto-gemmalazio-innova/
Italian Ministry of Health - Piano Operativo Salute (POS)	IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	2023	Calabria HUB Advanced Innovative Research	Collaborator	2.900.000,00	https://web.unicz.it/it/news/97758/pubblicati-i-risultati-del-piano-operativo-salute-del-ministero-della-salute-l-umg-primanel-mezzogiorno

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Gullo
First Name: Damiano

Last name at birth: Gullo
Gender: M

Title: Head of UO4
Nationality: italiana
Date of birth: 06/04/1956

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Linguaglossa

Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0

Scopus Author Id:7004562437

ORCID ID:0000-0002-4034-6378

RESEARCH ID:GNP-5649-2022

Contact address

Current organisation name: ARNAS Garibaldi

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical and Experimental Medicine

Street: via Palermo 636

Postcode / Cedex: 95131

Town: Catania

Phone:+393391843743

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi Catania - Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Doctor	1974	1980
Università degli Studi, Catania - Italy	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and Constitutional Pathology	1981	1983

Personal Statement:

Dr. Gullo is a medical doctor with a specific expertise in endocrinology and constitutional pathology. He is contract professor of Endocrinology at the Catania University. He has a long experience in both clinical and research activities. He recently received the approval to postpone his retirement until April 2026 (ARNAS Garibaldi, delibera n. 1452 del 29 .12.2021).

Positions and honors



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
 Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of London, UK	Department of Molecular Endocrinology	The Middlesex Hospital Medical School, University of London Mortimer Street, W1N London (UK)	Research Assistant	1984	1986
Università degli Studi di Catania	Cattedra di Endocrinologia	Via Santa Sofia, 86 Catania	Fellow of Regione Sicilia	1986	1989
Azienda Ospedaliera Garibaldi-Nesima	Department of Clinical and Experimental Medicine	Via Palermo 636, 95131 Catania	Dirigente medico UOC Endocrinology	1989	2023



Other awards and honors

Member of SID, Società Italiana di Diabetologia

Member of AME, Associazione Medici Endocrinologi

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/D	N/D	0000	N/D	Collaborator	0,00	N/D

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Gianazza

First Name: Erica

Last name at birth:

Gender: F

Title: Head of UO3

Nationality: Italiana

Date of birth: 16/08/1983

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Busto Arsizio

Official H index (Scopus or Web of Science): 14.0

Scopus Author Id:24758035400

ORCID ID:0000-0003-2370-947X

RESEARCH ID:G-5249-2018

Contact address

Current organisation name: Centro Cardiologico SPA Fondazione Monzino

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of Functional Proteomics, Metabolomics, and Network Analysis

Street: via Parea 4

Postcode / Cedex: 20138

Phone:+393332069782

Town: Milano

Phone 2:



Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano Bicocca, Monza (MI), Italy	PhD	PhD in Biomedical Technologies. Field of study: Biomedical technologies, Proteomics, Mass spectrometry	2008	2010
University of Milano Bicocca, Monza (MI), Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Master of Science in Medical Biotechnologies. Field of study: Biomedical technologies, Proteomics, Experimental models in vivo and in vitro, Diagnostics, Molecular Medicine	2005	2007
University of Milan	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Degree in Science in Medical Biotechnologies. Field of study: Biology, Genetics, Biochemistry, Anatomy, Physiology, Immunology	2002	2005

Personal Statement:

Dr. Gianazza has acquired expertise in the identification of proteome analysis of disease markers. She will coordinate proteomics and network analysis.

Positions and honors



 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Monzino Cardiologic Center IRCCS	Unit of Functional Proteomics, Metabolomics and Network Analysis	Milano	Researcher	2013	2023
University of Milano Bicocca	Dept. of Health Science, Mass Spectrometry Laboratory	Monza	Laboratory Post-doctoral researcher	2011	2013
Leiden University Medical Center (LUMC)	Dept. of Parasitology, Biomolecular Mass Spectrometry Unit	Leiden (The Netherlands)	Research Intern	2010	2010
University of Milano-Bicocca	Dept. of Health Science, Mass Spectrometry Laboratory	Monza (Italy)	PhD Student	2007	2010

Other awards and honors

none

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute	Centro Cardiologico Monzino	2022	Rare, but not alone: a large italian network to empower the impervious diagnostic pathway of rare cerebrovascular diseases (ALIGNED)	Collaborator	205.440,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_2_file.pdf

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: SODDU

First Name: SILVIA

Last name at birth: SODDU

Gender: F

Title: Collaborator

Nationality: italiana

Date of birth: 26/02/1961

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Roma

Official H index (Scopus or Web of Science): 41.0

Scopus Author Id:7003339359

ORCID ID:0000-0001-8526-0044

RESEARCH ID:ABH-6774-2020

Contact address

Current organisation name: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Oncological Research Department/
Oncological Endocrinology Unit/Research and Advanced Technologies Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets

Street: Via Elio Chianesi 53

Postcode / Cedex: 00144

Phone:+393451017861

Town: Roma

Phone 2: 0652662596



Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Roma "Sapienza" Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Doctor in Medicine and Surgery	1980	1987
Università degli Studi di Roma "Sapienza" Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Allergy and Clinical Immunology	1987	1990
Università degli Studi di Roma "Sapienza" Rome, Italy	PhD	Endocrinology and Metabolism	1994	1997

Personal Statement:

Expert on cellular and molecular mechanisms of tumorigenicity and tumor-cell response therapies. She has developed several cellular and molecular biology techniques in order to characterize complex molecular mechanisms related to neoplastic transformation, differentiation and response to genotoxic-stresses.

Positions and honors

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Roma "Sapienza" Rome, Italy	Department of Allergy and Clinical Immunology / Policlinico Umberto I	Viale dell'Università, 00185 - Rome, Italy	Internal student	1983	1987
National Institutes of Health (NIH)	Laboratory of Immunopathology, Institute of Allergy and Infectious Diseases	9000 Rockville Pk Bethesda, Maryland 20892, USA	Postdoctoral training (Fogarty fellow)	1988	1991
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Regina Elena National Cancer Institute - IRCCS	Department of Experimental Oncology - Molecular Oncogenesis Laboratory	Via delle Messi d'Oro 156 - 00158 Rome, Italy	AIRC Fellow	1991	1993
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Regina Elena National Cancer Institute - IRCCS	Department of Experimental Oncology - Molecular Oncogenesis Laboratory	Via delle Messi d'Oro 156 - 00158 Rome, Italy	Senior scientist	1994	1998
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Regina Elena National Cancer Institute - IRCCS	Department of Experimental Oncology - Molecular Oncogenesis Laboratory	Via delle Messi d'Oro 156 - 00158 Rome, Italy	PI New Unit Start-Up Grant from AIRC	1998	2022
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Regina Elena National Cancer Institute - IRCCS	Department of Research and Advanced Diagnostic and Technological Innovation - Translational Research Area	Via Elio Chianesi 53 - 00144 Rome, Italy	Staff scientist (Dirigente medico)	2002	2016
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	Department of Research and Advanced Technologies - Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets	Via Elio Chianesi 53 - 00144 Rome, Italy	Head of the Department Unit "Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets"	2016	2023

Other awards and honors

2017 Member of the Medical Academy of Rome

2012 Member of the Scientific Technical Committee of the Fondazione AIRC

2002 II Golfo D'Oro Stefania Rotolo Awards for HIPK2 identification and studies

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione AIRC	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2011-2015	Special Program Molecular and Clinical Oncology "5 per mille" Development of effective cancer therapies based on functional proteomics and cancer stem cell targeting	Collaborator	948.400,00	AIRC 9979 www.airc.it
Fondazione AIRC	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2011-2013	ATM heterozygosity as a tumor susceptibility factor in the general population: from screening to therapy	Coordinator	360.000,00	AIRC-IG 10568 www.airc.it



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione Telethon	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2011-2013	MeCP2 phosphorylation and related kinases in Rett Syndrome and early infantile epileptic encephalopathy 2	Collaborator	398.750,00	GGP10032 www.telethon.it
Ministero della Salute	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2011-2013	MeCP2 phosphorylation and related kinases in Rett Syndrome	Coordinator	230.769,00	RF-IRE-2008-1231829 https://ricerca.cbim.it/
Fondazione AIRC	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2014-2017	DDR factors maintain ploidy by organelle-specific functions: roles of p53 at the centrosome and HIPK2/H2B at the midbody	Coordinator	420.000,00	AIRC-IG 14592 www.airc.it
Fondazione AIRC	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2017-2020	Dissecting the contribution of p53-mitotic centrosomal localization in centrosome-loss sensor and spindle pole integrity	Coordinator	432.000,00	AIRC-IG 18517 https://www.airc.it/
Ministero della Salute	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2018-2022	Hipk2 as a prognostic biomarker in stage I and stage II colorectal cancer: validation and underlying mechanisms	Coordinator	410.000,00	PE-2016-02361181 https://ricerca.cbim.it/
Fondazione AIRC	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2021-2025	p53 mitotic centrosome localization as a functional test to predict pathogenicity of ATM VUS	Coordinator	810.000,00	AIRC-IG 24403 https://www.airc.it
Lega Italiana per la Lotta ai Tumori (LILT)	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2022-2023	HIPK2 as a prognostic biomarker for liver fibrosis: evidence and underlying mechanisms	Coordinator	70.000,00	LILT-2021U0001643 - www.legatumori.mi.it/
Ministero della Salute	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2023-2025	Addressing liver fibrosis prevention and treatment: an unbiased query on the hepatic microenvironment with a perspective targeting of the pro-fibrotic kinase HIPK	Coordinator	1.000.000,00	PNRR-MAD-2022-12375670 https://ricerca.cbim.it/

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: D'orazi
First Name: Gabriella

Last name at birth:
Gender: F

Title: Head of UO2
Nationality: Italiana
Date of birth: 19/08/1961

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Avezzano

Official H index (Scopus or Web of Science): 34.0

Scopus Author Id:58137574600

ORCID ID:0000-0001-6876-9105

RESEARCH ID:T-2792-2019

Contact address

Current organisation name: Università G D'annunzio
 Chieti

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences

Street: Università G. D'Annunzio

Postcode / Cedex: 66100

Town: Chieti



Phone:+393402466310

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Roma "Sapienza", Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Doctor in Medicine and Surgery	1980	1986
Università degli Studi di Roma "Sapienza", Rome, Italy	PhD	Experimental Medicine	1987	1991
Reichert Technologies, Seefeld, Austria	Specialization / Specializzazione	Specialization course on Cryomethods in Biological Ultramicrotomy and Electron Microscopy	1989	1989
Foundation for Advanced Education in the Sciences (FAES), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA	Specialization / Specializzazione	Specialization course on Recombinant DNA methodology	1989	1989
Foundation for Advanced Education in the Sciences (FAES), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA	Specialization / Specializzazione	Specialization course on DNA-binding proteins, transcriptional regulators and homeoboxes: principals and practice	1992	1992
Mediterranean School of Oncology	Specialization / Specializzazione	Specialization course on Diet, Nutrition, and Cancer	2002	2002

Personal Statement:

Expert of cellular and molecular mechanisms of tumorigenicity and tumor-cell response therapies in pre-clinical experimentation of new anticancer natural compounds. In this field she has made a substantial contribution to the discovery of mechanisms that sustain the HIPK2/p53 apoptotic axis and that induce mutant p53 degradation, counteracting tumor chemoresistance.

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Roma "Sapienza" Rome, Italy	Department of Experimental Medicine, Ultrastructural Pathology Laboratory, Policlinico Umberto I	Viale dell'Università, 00185 Roma, Italy	Internal student	1984	1986
Università degli Studi di Roma "Sapienza" Rome, Italy	Department of Experimental Medicine, Ultrastructural Pathology Laboratory, Policlinico Umberto I	Viale dell'Università, 00185 Roma, Italy	Post-graduate student	1986	1987
Università degli Studi di Roma "Sapienza" Rome, Italy	Department of Experimental Medicine, Ultrastructural Pathology Laboratory, Policlinico Umberto I	Viale dell'Università, 00185 Roma, Italy	PhD Student	1987	1989
National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI)	Laboratory of Pathology, Tumor Invasion and Metastasis Section	9000 Rockville Pk Bethesda, Maryland 20892, USA	PhD training (Fogarty fellow)	1989	1992
National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI)	Laboratory of Pathology, Extracellular Matrix Pathology Section	9000 Rockville Pk Bethesda, Maryland 20892, USA	Post-doctoral training (Visiting Associate)	1992	1993
University G. D'Annunzio	Dept. Oncology and Neurosciences (1993-2012); Dept Medical, Oral and Biotechnological Sciences (2013-2020)	Via dei Vestini 31, 66100, Chieti, Italy	Appointed as Researcher (SSD MED/04, General Pathology)	1992	2017
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	Department of Experimental Oncology & Molecular Oncogenesis Laboratory	Via delle Messi d'Oro 156 - 00158 Rome, Italy	Visiting Scientist	1995	1996
University G. D'Annunzio	Dept Medical, Oral and Biotechnological Sciences (2017-2020); Dept Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences (2021-2023)	Via dei Vestini 31, 66100, Chieti, Italy	Appointed as Associate Professor (SSD MED/04, General Pathology)	2017	2023
University International University UniCamillus	Department of Health Sciences	Via di Sant'Alessandro 8, 00131 Roma, Italy	Appointed as Sharing Professor (art. 6, comma 11, legge 30/12/2010, n. 240)	2020	2023
Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	Dept Experimental Oncology (1997-2015); Dept of Research and Advanced Technologies (2015-2023)	Via delle Messi d'Oro 156 - 00158 Rome, Italy (1997-2015); Via Elio Chianesi 53, 00144, Roma, Italy (2015-2023)	External Collaborator	1997	2023

Other awards and honors



1989 Fogarty Fellowship

2003-7 Member of Scientific Advisory Board, PhD in Oncology and Molecular Pathology, University G. d'Annunzio

2013-15 Member of Scientific Advisory Board, PhD in Medical Biotechnologies, University G. d'Annunzio



2004-10 Member of Reviewer Board, Ministry of Research, Italy

2019-pres Associate Editor - Oncology Letters

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2018-pres Associate Editor - Oncology Reports
 2014-pres Review Editor - Frontiers in Endocrinology
 2016-19 Deputy Editor - J Exp Clin Cancer Res

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione AIRC	Università G. D'Annunzio, Chieti	2015-2019	The regulation of HIPK2/p53 activity by hyperglycaemia and its impact on tumor cell response to drugs	Coordinator	165.000,00	AIRC-IG 16742 www.airc.it
Fondazione AIRC	Università G. D'Annunzio, Chieti	2011-2014	Role of HIPK2 and zinc in modifying molecular pathways to restrain tumor growth	Coordinator	180.000,00	AIRC-IG 11377 www.airc.it
Fondazione AIRC	Università G. D'Annunzio, Chieti	2008-2011	Role of HIPK2 in p53 regulation	Coordinator	150.000,00	AIRC-IG 1086 www.airc.it
Fondazione AIRC	Università G. D'Annunzio, Chieti	2004-2007	Molecular mechanisms of the activation of the HIPK2/p53 pathway in cell response to anti-neoplastic treatments	Coordinator	150.000,00	AIRC-IG 1390 www.airc.it
MIUR-PRIN	Università G. D'Annunzio, Chieti	2005-2007	Identificazione dei mediatori dell'apoptosi indotta dall'attivazione del complesso HIPK2/p53: ruolo nel differenziamento e nella morte neuronale	Collaborator	38.800,00	2005059700_003 https://prin.mur.gov.it/
MIUR-PRIN	Università G. D'Annunzio, Chieti	2004	Analisi della funzione di p53 nella soppressione tumorale e nella resistenza alla chemio- e radio-terapia utilizzando	Collaborator	48.800,00	2003062004_004 https://prin.mur.gov.it

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: MONTEONOFRIO

First Name: LAURA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 01/09/1985

Place of Birth: Petralia Sottana

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

Scopus Author Id:55615596100

ORCID ID:0000-0003-3981-942X

RESEARCH ID:K-1878-2018

Contact address

Current organisation name: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Oncological Research Department/
Oncological Endocrinology Unit/Research and Advanced Technologies Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets

Street: Via Elio Chianesi 53

Postcode / Cedex: 00145

Town: Roma

Phone:+393286865513



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Sapienza University, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical pathology and clinical biochemistry	2022	2026
Tuscia University, Viterbo, Italy	PhD	Molecular Biology and Genetics	2012	2015
Sapienza University, Rome, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biotechnology	2010	2012
Univerity of Palermo	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnology	2004	2009

Personal Statement:

Dr. Monteonofrio is a research scientist with a well-documented expertise in tumor cell biology and molecular biology.

Positions and honors



 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituti fisioterapici ospitalieri - IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Department of Experimental Oncology - Molecular Oncogenesis Laboratory	Via delle Messi d'Oro 156, Rome (Italy)	Internal student	2010	2011
Istituti fisioterapici ospitalieri - IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Dept. of Research, Advanced Diagnosis, and Technological Innovation	Via Elio Chianesi 53, Rome	PhD student	2012	2015
Istituti fisioterapici ospitalieri - IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Translational Research Area	Via Elio Chianesi 53, Rome (Italy)	AIRC fellow	2015	2015
Istituti fisioterapici ospitalieri - IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets	Via Elio Chianesi 53, Rome (Italy)	Postdoc researcher	2016	2018
National Institute on Aging-NIH	Laboratory of Cardiovascular science	Baltimore, Maryland, USA	Research fellow	2019	2020
Istituti fisioterapici ospitalieri - IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets	Via Elio Chianesi 53, Rome, Italy	Research Scientist	2020	2025

Other awards and honors

- Best Poster presentation in ABCD and SIBBM Joint National Ph.D. Meeting 2013, Pesaro, 10-13 October 2013
- 2015: One-year FIRC Fellowship Nicola Angarano

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Associazione Italiana pre la Ricerca sul Cancro (AIRC)	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2014-2017	DDR factors maintain ploidy by organelle-specific functions: roles of p53 at the centrosome and HIPK2/H2B at the midbody	Collaborator	420.000,00	AIRC-IG 14592 www.airc.it
Associazione Italiana pre la Ricerca sul Cancro (AIRC)	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2017-2020	Dissecting the contribution of p53-mitotic centrosomal localization in centrosome-loss sensor and spindle pole integrity	Collaborator	432.000,00	AIRC-IG 18517 https://www.airc.it/
Lega Italiana per la Lotta ai Tumori (LILT)	Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2022-2023	HIPK2 as a prognostic biomarker for liver fibrosis: evidence and underlying mechanisms	Collaborator	70.000,00	LILT-2021U0001643 - www.legatumori.mi.it/
Fondazione AIRC	Fondazione AIRC Regina Elena National Cancer Institute IRCCS	2021-2025	p53 mitotic centrosome localization as a functional test to predict pathogenicity of ATM VUS	Collaborator	810.000,00	AIRC-IG 24403 - https://www.airc.it

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Puliani

First Name: Giulia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 26/06/1988

Place of Birth: Roma

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

Scopus Author Id:57202536542

ORCID ID:0000-0003-2899-9146

RESEARCH ID:ABH-8785-2020

Contact address

Current organisation name: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Oncological Research Department/
Oncological Endocrinology Unit/Research and Advanced Technologies Unit of Cellular Networks and Molecular Therapeutic Targets

Street: Via Elio Chianesi 53

Postcode / Cedex: 00144

Town: Roma

Phone:+393400575162



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Sapienza University of Rome	PhD	Endocrinological Science	2019	2022
Sapienza University of Rome	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and Metabolism	2014	2019
University of Rome, Tor Vergata	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2007	2013

Personal Statement:

Dr Giulia Puliani is a medical doctor with a specific expertise in the management of patients affected by neuroendocrine neoplasms. Her major research field is neuroendocrine neoplasm.

Positions and honors



 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPEDECCHIA MARIALUISA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IFO IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Oncological Endocrinology Unit	Via Elio Chianesi 53 00144 , Rome	Consultant in Endocrinology	2022	2023
Sapienza University of Rome - IFO IRCCS Regina Elena National Cancer Institute	Oncological Endocrinology Unit	Via Elio Chianesi 53 00144 , Rome	PhD student	2019	2022
Sapienza University of Rome - Umberto I University Hospital	Endocrinology Unit	Viale Regina Elena 324, Rome	Resident in Endocrinology and Metabolism	2014	2019

Other awards and honors

- Outstanding Abstract Awards Endocrine Society Annual Meeting, San Francisco 2020
- ENEA Young Investigator Awards. Alterations of pituitary MRI intensity in obesity: the Chiasm study. Athens, 2019.
- Best Oral Communication Congress of Italian Association of Neuroendocrine Tumors (2019) REdiscovering BiOmarkers for the diagnosis and early tReatment respoNse in NEN.
- Best Oral Communication Italian Meeting of hypothalamic pituitary disorders 2018 SIE- Italian Society of Endocrinology

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Sapienza University of Rome	Sapienza University of Rome	2021	Immune system in hypoparathyroidism: the immune response and the role of calcium homeostasis	Collaborator	1.000,00	AR12117A8B3C687B https://www.uniroma1.it/it/pagina/bandi-sapienza-la-ricerca
Sapienza University of Rome	Sapienza University of Rome	2020	Role of fibrosis in human white adipose tissue expansion in obesity	Coordinator	2.000,00	AR120172B96EFFF2 http://www.uniroma1.it/it/pagina/bandi-sapienza-la-ricerca

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

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

Last Name: NIKOLLI
First Name: SABELA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Under 40 to hire
Nationality: albanese
Date of birth: 02/02/1994

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ALBANIA
Place of Birth: Tirana

Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0

Scopus Author Id:N/D

ORCID ID:0009-0007-4932-120X

RESEARCH ID:IAR-0217-2023

Contact address

Current organisation name: Università G D'annunzio
Chieti

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences

Street: -

Postcode / Cedex: -

Town: -

Phone:+393896014419

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università La Tuscia Viterbo - Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences	2012	2017
Università La Tuscia Viterbo - Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Cellular and Molecular Biology	2017	2022

Personal Statement:

She has experience in molecular and cellular biology with a particular attention to DNA damage response and oxidative stress. She will be in charge for the functional studies on GEP-NEN in vitro models.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università La Tuscia Viterbo - Italy	Unità di Genetica molecolare e dell'invecchiamento - Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche	Largo dell' Università, 01100 Viterbo	Internal student	2019	2022

Other awards and honors

none



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-TR1-2023-12377062



Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
 Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/D	N/D	0000	N/D	Collaborator	0,00	N/D

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

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

Last Name: BENEDETTI

First Name: ROSSELLA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Under 40 to hire

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 18/10/1994

Place of Birth: Roma

Official H index (Scopus or Web of Science): 5.0

Scopus Author Id:57216405929

ORCID ID:0000-0002-1825-9112

RESEARCH ID:DUV-4512-2022

Contact address

Current organisation name: Università G D'annunzio
Chieti

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences

Street: viale Regina Elena 324

Postcode / Cedex: 00161

Town: Roma

Phone:+393201963220

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Sapienza Rome - Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological sciences	2013	2018
Università Sapienza Rome - Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology and Cellular Technologies	2018	2020

Personal Statement:

She has experience in molecular and cellular biology with a particular attention to stress response, autophagy and cell death. She will be in charge for the functional studies on GEP-NEN in vitro models.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università Sapienza Rome - Italy	Department of Experimental Medicine	Viale Regina Elena 324, Rome - Italy	Internal student	2017	2020
Università Sapienza Rome - Italy	Department of Experimental Medicine	Viale Regina Elena 324, Rome - Italy	PhD student in Experimental Medicine	2020	2023

Other awards and honors

none

Sent date: 11/07/2023 09.08

29 / 59



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
 Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/D	N/D	0000	N/D	Collaborator	0,00	N/D



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MONTEONOF RIO LAURA	ATM-depletion in breast cancer cells confers sensitivity to PARP inhibition	Article	95	32	2013	10.1186/1756-9966-32-95	24252502	79	O
Gianazza Erica	Urinary exosomes and diabetic nephropathy: A proteomic approach	Article	1139-1146	9	2013	10.1039/c2mb25396h	23344851	53	O
SODDU SILVIA	HIPK2 catalytic activity and subcellular localization are regulated by activation-loop Y354 autophosphorylation	Article	1443-1453	1833	2013	10.1016/j.bbamcr.2013.02.018	23485397	35	C
Gianazza Erica	Urinary signatures of renal cell carcinoma investigated by peptidomic approaches	Article	e106684	9	2014	10.1371/journal.pone.0106684	25202906	28	O
Gianazza Erica	The selected reaction monitoring/multiple reaction monitoring-based mass spectrometry approach for the accurate quantitation of proteins: Clinical applications in the cardiovascular diseases	Review	771-788	11	2014	10.1586/14789450.2014.947966	25400095	24	F
Gullo Damiano	Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking α -lipoic acid	Article	204-209	81	2014	10.1111/cen.12334	24111525	40	C
D'orazi Gabriella	Degradation of mutant p53H175 protein by Zn(II) through autophagy	Article	e1271	5	2014	10.1038/cddis.2014.217	24874727	74	C
SODDU SILVIA	Mutant p53 gains new function in promoting inflammatory signals by repression of the secreted interleukin-1 receptor antagonist	Article	2493-2504	34	2015	10.1038/onc.2014.191	24998848	52	O
Gullo Damiano	Chronic lymphocytic thyroiditis: Could it be influenced by a petrochemical complex? Data from a cytological study in South-Eastern Sicily	Article	383-389	172	2015	10.1530/EJE-14-0864	25599710	13	O
SODDU SILVIA	MDM4/HIPK2/p53 cytoplasmic assembly uncovers coordinated repression of molecules with anti-apoptotic activity during early DNA damage response	Article	228-240	35	2016	10.1038/onc.2015.76	25961923	28	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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Toietta Gabriele	Towards Therapeutic Delivery of Extracellular Vesicles: Strategies for In Vivo Tracking and Biodistribution Analysis	Review	5029619	2016	2016	10.1155/2016/5029619	27994623	94	C
D'orazi Gabriella	Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)	Guidelines	1-222	12	2016	10.1080/15548627.2015.1100356	26799652	4036	O
D'orazi Gabriella	Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies	Review	603-619	8	2016	10.18632/aging.100934	27019364	828	C
Gullo Damiano	Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism	Article	614-619	84	2016	10.1111/cen.12868	26221968	22	C
Toietta Gabriele	Challenges and strategies for improving the regenerative effects of mesenchymal stromal cell-based therapies	Review	2987	18	2017	10.3390/ijms18102087	28974046	137	C
Gullo Damiano	Seasonal variations in TSH serum levels in athyreotic patients under L-thyroxine replacement monotherapy	Article	207-215	87	2017	10.1111/cen.13351	28398655	10	C
D'orazi Gabriella	Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effusion lymphoma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signaling pathways	Article	124-136	41	2017	10.1016/j.jnutbio.2016.12.011	28092744	156	O
MONTEONOF RIO LAURA	HIPK2 and extrachromosomal histone H2B are separately recruited by Aurora-B for cytokinesis	Article	3562-3574	37	2018	10.1038/s41388-018-0191-6	29563611	5	F
Puliani Giulia	Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies	Article	2089-2099	103	2018	10.1210/jc.2017-02566	29590371	39	O
Gianazza Erica	Lipoxidation in cardiovascular diseases	Review	101119	23	2019	10.1016/j.redox.2019.10.1119	30833142	54	F
MONTEONOF RIO LAURA	p53 mitotic centrosome localization preserves centrosome integrity and works as sensor for the mitotic surveillance pathway	Article	850	10	2019	10.1038/s41419-019-2076-1	31699974	18	O
Toietta Gabriele	Extracellular Vesicles-Encapsulated MicroRNA-125b Produced in Genetically Modified Mesenchymal Stromal Cells Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation	Article	1560	8	2019	10.3390/cells8121560	31816923	33	C



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Toietta Gabriele	Intraoperative Strategies for Minimal Manipulation of Autologous Adipose Tissue for Cell- and Tissue-Based Therapies: Concise Review	Review	1265-1271	8	2019	10.1002/sctm.19-0166	31599497	35	C
Toietta Gabriele	Current biomedical use of copper chelation therapy	Review	1069	21	2020	10.3390/ijms21031069	32041110	67	C
MONTEONOF RIO LAURA	The Cockayne syndrome group A and B proteins are part of a ubiquitin ζ proteasome degradation complex regulating cell division	Article	30498-30508	117	2020	10.1073/pnas.2006543117	33199595	11	O
MONTEONOF RIO LAURA	TRIM8 interacts with KIF11 and KIFC1 and controls bipolar spindle formation and chromosomal stability	Article	98-106	473	2020	10.1016/j.canlet.2019.12.042	31904480	13	O
BENEDETTI ROSSELLA	STAT3 and mutp53 Engage a Positive Feedback Loop Involving HSP90 and the Mevalonate Pathway	Article	1102	10	2020	10.3389/fonc.2020.01102	32754441	12	O
SODDU SILVIA	HOPS/TMUB1 retains p53 in the cytoplasm and sustains p53-dependent mitochondrial apoptosis	Article	e48073	21	2020	10.15252/embr.201948073	31867855	16	O
SODDU SILVIA	Variants of uncertain significance in the era of high-throughput genome sequencing: A lesson from breast and ovary cancers	Review	46	39	2020	10.1186/s13046-020-01554-6	32127026	71	C
Gianazza Erica	Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases	Review	49-98	34	2021	10.1089/ars.2019.7955	32640910	30	F
BENEDETTI ROSSELLA	PGE2 released by pancreatic cancer cells undergoing ER stress transfers the stress to DCs impairing their immune function	Article	934-945	20	2021	10.1158/1535-7163.MCT-20-0699	33632872	7	O
BENEDETTI ROSSELLA	The cross-talk between STAT1/STAT3 and ROS up-regulates PD-L1 and promotes the release of pro-inflammatory/immune suppressive cytokines in primary monocytes infected by HHV-6B	Article	198231	292	2021	10.1016/j.virusres.2020.198231	33207265	10	O
D'orazi Gabriella	Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)¹</sup>	Guidelines	1-382	17	2021	10.1080/15548627.2020.1797280	33634751	871	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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Gullo Damiano	Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic	case report	219-221	20	2021	10.1007/s42000-020-00230-w	32676935	101	L
BENEDETTI ROSSELLA	New insights into curcumin- and resveratrol-mediated anti-cancer effects	Article	1068	14	2021	10.3390/ph14111068	34832850	16	O
BENEDETTI ROSSELLA	Role of upr sensor activation in cell death ₂ survival decision of colon cancer cells stressed by dpe treatment	Article	1262	9	2021	10.3390/biomedicines9091262	34572447	5	F
Puliani Giulia	Angiogenic factors as prognostic markers in neuroendocrine neoplasms	Article	208 ₂ 217	76	2022	10.1007/s12020-021-02942-4	35088292	5	F
Puliani Giulia	NETest: A Systematic Review Focusing on the Prognostic and Predictive Role	Review	523-536	112	2022	10.1159/000518873	34515175	9	F
Puliani Giulia	Risk factors for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a three-centric case ₂ control study	Article	849-857	45	2022	10.1007/s40618-021-01715-0	35040099	15	O
Puliani Giulia	Characterization of circulating immune cells and correlation with Tie2/Angiopoietins level in well differentiated neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: a cross-sectional analysis	Article	221-230	80	2023	10.1007/s12020-022-03257-8	36509928	1	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
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
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No



 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	Yes
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	No
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
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
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
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

Eligibility	
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"/>

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Data-Related Questions and Data Protection (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

Summary description



Due to limited knowledge on the molecular mechanisms of GEP-NEN progression, treatment decisions are currently based on the grade and stage of disease; when surgery is not an option, there are still many unanswered controversies regarding the optimal treatments, especially for SSTR negative, relapsed and progressive GEP-NENs. Further challenges are linked to both inter- and intra-tumor heterogeneity of GEP-NENs and the paucity of in vitro and in vivo models which do not recapitulate the complexity and heterogeneity of these tumors.

To address these issues, we will: 1) profile a cohort of GEP-NENs by using spatial transcriptomics and proteomics to accurately map their heterogeneity and explore the biological underpinnings; 2) create a living biobank to provide the researchers with GEP-NEN models for genetic, epigenetic, proteomics, and pharmacological studies; 3) perform functional studies in in vitro models. This project will uncover new biomarkers and therapeutic vulnerabilities.

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

GEP-NENs are generally graded as G1-3 based on Ki-67 expression and mitosis count, whereas GEP-NECs are by definition high-grade tumors. Patients with localized disease can be cured with surgical resection, but these tumors are often diagnosed at metastatic stage that impedes surgical radicality with a consequently diminished survival rate (1-2). The optimal treatment protocols for GEP-NENs have not been established due, in part, to the rarity of these tumors and the difficulty of performing randomized trials, especially head-to-head studies.

The molecular determinants of GEP-NEN development and metastatization remain poorly understood. GEP-NEN heterogeneity and the lack of experimental models further challenge the understanding of the mechanisms driving GEP-

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

NEN progression and fate (3).

Current bulk transcriptomic analysis for GEP-NENs does not consider the level of intra-tumoral subtype heterogeneity, while single-cell analysis requires fresh and large tumor samples that limits the analysis of rare tumors. Together with the existence of only a few in vivo and in vitro models for studying GEP-NENs (4), these limitations restrict the ability to better characterize GEP-NENs and discover novel therapeutic options.

In this scenario, spatial transcriptomics and proteomics of retrospective and prospective collected GEP-NEN samples and creation of a living biobank of GEP-NEN-derived cells will overcome these gaps.

Description and distribution of activities of each operating unit

The paucity of successful therapeutic strategies for GEP-NENs is mainly due to their rarity, their heterogeneity and the limited experimental models available. Profiling of GEP-NENs would ideally include understanding the biology of this diseases, unveiling the pathway involved in tumor progression and metastatization, identifying new biomarkers and creating a living biobank. This will require the contribution of different expertise in a multicentric strategy. To this aim, this project will integrate the knowledge of basic and translational scientists (UO1 and UO2), clinicians and expert on neuroendocrine tumors (UO1 and UO4), and expert in omics techniques (UO1 and UO3). Spatial transcriptomic and proteomic characterization of the GEP-NEN heterogeneity will be performed by UO1 and UO3 on retrospective and prospective cohort of FFPE tumor samples. The retrospective cohort has been already collected at the pathology biobank of the PI's IRCCS during the past years, with clinical and histopathological information. The prospective samples will be collected by both UO1 and UO4. FFPE samples will be analyzed by proteomics in the UO3 and by spatial transcriptomics in the UO1. The same units will also process the omics data.

UO1 and UO2 will perform functional experiments throughout the project to test new therapeutic strategies based on the identified molecular targets/pathways. These experiments will be first performed by using the commercially available cell lines, QGP1 and BON 1, already present in UO1/2 laboratories, in 2D and 3D (e.g., spheroids) in vitro experiments, and further validated on cells coming from the generation of a living biobank. In this regard, UO1 recently received the approval by the ethical committee of a multicentric study to create an organoids biobank of GEP-NENs where UO4 will be enlisted as participant center to further increase the number of enrolled patients. This will allow to collect and process fresh samples from patients undergoing surgery at UO1 and UO4 to obtain 3D organoids that better preserve the spatial organization of tumor samples. Since the neuroendocrine cell lines available are limited, we will use different approaches to obtain 2D cell lines and/or spheroids models. The identified potential new biomarkers will be finally validated by UO1 on retrospective cohorts of neuroendocrine tumor samples.

Last, the staff directly involved in this project includes a large number of women, e.g., the PI, three group leaders, two young researchers and two young researchers to hire. The units within the consortium also span several regions in Italy, joining Northern Italy (UO3 in Milan), center (UO1 in Rome) and Southern Italy (UO2 in Chieti, UO4 in Catania).

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

High-throughput profiling of GEP-NENs to dissect their heterogeneity and to find novel potential molecular targets for prognostic and therapeutic purpose



Specific aim 2

Creation and validation of a living biobank of GEP-NENs to establish novel experimental models of GEP-NENs to be used for genetic, epigenetic, and pharmacological studies

Specific aim 3

Functional studies on GEP-NEN in in vitro models to assess new therapeutic approaches and validate novel potential molecular targets.

Experimental design aim 1

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

GEP-NENs are characterized by intra- and inter-tumor heterogeneity and to date, little is known about their immune landscape. Accurate profiling of tumor and tumor microenvironment (TME) by analysis of tumor heterogeneity from spatially resolved transcriptomics data may reveal the genetic, cellular, and structural components that are the leading determinants of therapeutic resistance, treatment failure and one of the main reasons for poor overall survival in metastatic patients. The better characterization of the immunosuppressive TME that hampers immunotherapy may open a new scenario for therapeutic strategies.

In this study, we will analyze a cohort of GEP-NEN FFPE samples annotated with clinical and pathological information, collected from 2016 at UO1 and UO4 (see Statistical plan). Since some samples were collected before 2019, the cohort will be at first re-analyzed to confirm the pathologic diagnosis based on the criteria of the 2019 WHO classification.

Morphological characterization, grading, and mitotic index will be evaluated; moreover, we will assess by immunohistochemistry (IHC) the expression of a panel of commonly used GEP-NEN markers including synaptophysin (Syn), chromogranin A (CgA), neural cell adhesion molecule (CD56) and somatostatin receptor 2 (SSTR2). Recently, insulinoma-associated protein 1 (INSM1) has been identified as a new IHC marker with a significantly improved sensitivity and specificity for the identification of GEP-NENs, both at primary and metastatic site (5). Validation of this marker by immunofluorescence is ongoing at the UO2.

Then, we will characterize the genomic profiling of our cohort by using the OncoPrint Comprehensive Assay Plus (OCA, ThermoFisher) that evaluates hotspot mutations, copy number variation, full-coding DNA sequence, fusion driver genes, microsatellite instability, exon skipping detection at DNA and RNA level, loss of heterozygosity, tumor mutational burden, analysis of mutational signature in a single next-generation sequencing (NGS) test. Targeted deep gene sequencing will be performed to cover the analysis of the genes, not included the OCA-Plus panel, that have been associated with the recurrent mutations and fusions (6-7).



Next, we will perform spatial transcriptomic analysis on selected FFPE samples using a GeoMx platform (NanoString Tech)(8). To highlight relevant structures allowing for the selection of regions of interest (ROI), 5 um-thick serial tissue sections previously characterized by IHC, will be stained with the GeoMx morphology kit including the following fluorescently labeled antibodies: anti-epithelial cell marker pan-cytokeratin (PanCK), anti-leukocyte marker CD45, and SYTO 13 to stain the nuclei. Transcriptomics analysis within selected ROIs will be performed using the GeoMx Human Whole Transcriptome Atlas, which provides an unbiased view of 18,000+ protein-coding genes. Recently, different subtypes of pancreatic neuroendocrine tumors have been characterized by the distinctive expression of their immune-profile (9). Accordingly, based on the result obtained by transcriptomic analysis, immune gene profiling will be performed on selected samples using the PanCancer Immune Profiling assay on the nCounter platform (NanoString Tech).

Finally, to perform the proteomic profiling of our FFPE samples, we have developed and optimized a protocol for protein extraction and identification by means of cutting-edge mass spectrometry. Indeed, quantitative label free MS-based approach will be adopted for the analysis of tissue samples with a hybrid quadrupole-time of flight MS coupled with a nanoUPLC system and equipped with a Trizaic source (Waters Corporation).

The possible involvement of human papilloma and polyomaviruses in rectal and gastric neuroendocrine tumors pathogenesis has been reported (7); hence, in our cohort we will evaluate the presence of viral DNA and assess the differential transcriptome/proteome expression in virus-positive/negative samples.

Experimental design aim 2

GEP-NENs are poorly understood diseases with limited treatment options. A better understanding of these disease would greatly benefit from the availability of representative preclinical models. For this aim we will develop a living biobank of GEP-NENs that can provide innovative tools for the discovery of new therapeutic targets. Tumor organoids are three-dimensional cultures of tumor cells that retain histomorphologic and genetic features of the original tumor and can be established with variable success rate from various tumors. Controversial success rates have been reported for both organoid establishment from GEP-NENs and their viability after 5 months (10-11). Recently, UO1 received the approval from the ethical committee to perform a multicentric non-interventional pilot study for the creation of a living biobank from GEP-NEN patients undergoing surgery at IFO and Umberto I Hospital of Rome (Registro Sperimentazioni N. 1823/23;

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

ifo_058.IFO_AOO.REGISTRO UFFICIALE.0004844.05-04-2023). To speed up sample collection, we will include in this multicentric study the UO4. Upon signed consent, tissue samples from patients undergoing surgery for GEP-NENs resection will be collected at UO1 and UO4, following the guideline of the BBIRE-biobank. All samples used will be surplus materials from routine pathological analysis. Success rate for obtaining 2D and 3D in vitro cultures is similar when comparing fresh and slow-frozen tissues (12). Freshly collected samples at UO1 will be immediately processed to generate 2D or 3D models. When collected at UO4, samples will be cut in pieces of 2-3 mm with a sterile scalpel blade and cryopreserved in 1.5 ml of freezing medium (90% FCS and 10% DMSO) in Mr. Frosty cooling container (NALGENETM Cryo), and immediately transferred to -80 °C. Collected samples will be digested following a protocol reported in literature for the establishment of GEP-NENs organoids (10-11). Whether additional tumor material will be available, we will adjust the original protocol in order to improve the success rate to obtain 3D and 2D models. Digestion will be performed either enzymatically or using the tumor dissociation kit for the gentleMAXCS dissociators.



To improve the possibility of identifying new GEP-NEN biomarkers, we will collect plasma samples from the same patients described above. Briefly, upon signed consent, before surgery and one to three months later, GEP-NEN blood samples will be collected in K2-EDTA-tubes and, within 2 hours, they will be centrifuged 2000 g for 20 min at 4 °C for plasma isolation and then stored at -80°C in small aliquots. These samples will be assessed by using a novel technique to analyze circulating protein in plasma. Samples will be obtained at the diagnosis and during the course of the normal clinical assessment from enrolled patients undergoing surgery for GEP-NEN at UO1 and UO4. Plasma samples will be analyzed by UO3 using affinity-based proteomic technologies based on the proximity extension assay (PEA), which merges quantitative real-time PCR with multiplex immunoassays. The basis of PEA is a dual recognition of a targeted biomarker through a matched pair of antibodies labeled with unique DNA oligonucleotides. Biomarker-specific DNA barcodes are quantified by microfluidic qPCR allowing for high-throughput relative quantification of up to 1161 human plasma proteins using a few microliters of biofluids. With these targeted proteomic approaches, we will analyze the potential modulation of proteins involved in the most relevant physiopathological pathways, spanning from inflammation, immune response, and metabolic dysregulation.

Experimental design aim 3

Our hypothesis is that high resolution definition of the GEP-NEN landscape through spatial transcriptomics and proteomics, together with the generation of a living biobank, will shed light on these heterogeneous tumors with the potential to identify novel biomarkers and test actionable targets/pathways for patients with nonresectable, SSTR-negative, relapsing, and/or metastatic diseases.

In order to validate novel potential molecular targets and test their therapeutic vulnerabilities, in vitro experiments will be first performed by using the commercially available cell lines, QGP1 and BON1, already present in UO1/2 laboratories. Given the expertise of UO2 in pre-clinical studies with natural compounds, they will be at first tested for their anticancer effects on BON1 and QGP1 cell lines since the role of chemotherapy in adjuvant or neoadjuvant settings is as-of-yet undefined, although chemotherapy has demonstrated clinically meaningful antitumor activity in patients with metastatic or unresectable pancreatic NETs and grade 3 NET disease. In particular, UO2 has shown that a novel curcumin-organometallic ruthenium complex that is water-soluble and non-toxic for normal cells, can induce BON1 cell death (see Figure of Preliminary Results). Interestingly, those cells activate mechanisms of resistance to the cytotoxic effects of the compound involving nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), the master regulator of the oxidative stress whose detoxifying activity is often hijacked by cancer cells as a protective mechanism, particularly in the course of anti-cancer treatments, leading to cancer cell resistance to therapies. Inhibiting the NRF2 pathway by genetic or pharmacologic means improved the cytotoxic effects of the curcumin-ruthenium compound in BON1 cells. Interestingly, BON1 cells carry a non-functional p53 that sometimes can acquire oncogenic potential and also interact with NRF2 to enhance its oncogenic activity. In this setting, UO2 found an interplay between NRF2 and p53 in BON1 cells and that the NRF2 inhibition also inhibited the oncogenic potential of dysfunctional p53 (Garufi et al, submitted).

To the best of our knowledge, NRF2 pathways have never been studied in GEP-NET cell lines in response to therapies, and our data suggest that NRF2 can be a novel marker of neuroendocrine tumor development and resistance to therapies

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

that is worth to further study. Therefore, NRF2 and mutant p53 pathways will be also validated on cells coming from the generation of a living biobank, in 2D and 3D (e.g., spheroids) in vitro experiments, the latter one will be useful to establish a three-dimensional structure resembling in vivo tissues. Biochemistry, molecular, and cell biology techniques, with specific pharmacological and/or genetic inhibition, will be applied to i) evaluate cell proliferation, ii) cell death, iii) cell migration, iv) reactive oxygen species (ROS) production, and v) inflammatory markers. Similar experiments will be performed on new targets coming from the transcriptomics and proteomics analyses (as in Aim 1) and in the novel established cell lines (Aim 2). The genetic inhibition of the novel identified targets will be assessed by using small-interfering (si)-RNA technology or CRISPR-mediated knockout. A cytokine array will be employed to evaluate pro-inflammatory molecules released before and after treatments with natural-compounds with or without combination with standard chemotherapy. ROS will be evaluated by FACS analysis.

ROS can promote the conversion of fibroblasts into highly migrating myofibroblasts (i.e., cancer-associated fibroblasts, CAF) in the TME, contributing to tumor development and resistance to therapies. Therefore, here CAF trans-differentiation (by evaluating mesenchymal markers by immunofluorescence) will be also evaluated. Finally, cell migration in scratch wound healing assays will be monitored by using transwell chambers and time-lapse by the IncuCyte System.

Picture to support preliminary data

Preliminary results .pdf

Hypothesis and significance

GEP-NEN patients with localized disease can be cured with surgical resection; unfortunately, these tumors are often identified at a late clinical stage. Despite advancements in GEP-NEN research and clinical investigation, treatment options for these patients remains limited and include somatostatin analogues, everolimus, sunitinib, systemic peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) and chemotherapy (e.g., capecitabine-temozolomide, cisplatin-etoposide). Nevertheless, tumor progression may be observed after several lines of treatments.

Beside the intrinsic restriction due to the rarity of these tumors, the identification of more effective therapeutic strategies for GEP-NENs has been limited, at least in part, by: i) their intra- and inter- tumor heterogeneity; ii) the incomplete understanding of their biology; iii) the lack of cell and animal research models. Our hypothesis is that high resolution definition of the GEP-NEN landscape through spatial transcriptomics and proteomics, together with the generation of a living biobank, will shed light on these heterogeneous tumors with the potential in identify novel biomarkers and test actionable targets/pathways for patients with nonresectable, SSTR-negative, relapsing, and/or metastatic diseases.



5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

For Spatial transcriptomics (SP) library preparation will be performed on patient samples according to the Illumina Novaseq 6000 manufacturer's with a sequencing depth based on the square micron of the selected ROI (see Statistical plan). Intra-tumor heterogeneity will be assessed by unsupervised hierarchical clustering to investigate the relatedness of gene expression profiles for each ROI within each specimen. Spatial cluster maps will be generated to visualize the regional distribution of the ROIs comprising the different constellation plot clusters within each GEP-NEN specimen. To investigate inter-tumor heterogeneity, principal component analysis will be performed.

Comparative transcriptomics analysis will be performed among the following GEP-NENs groups: i) tumor with different sites of origin; ii) primary vs metastatic site/s; iii) first histological samples vs recurrence (same patient); iv) NET G1 vs NET G2; v) NET vs NEC; vi) papilloma and polyomaviruses negative vs positive tumors; vii) INSM1 negative vs positive areas of illumination (if the validation of fluorescent tagged anti INSM1 antibody for GeoMx application will succeed). To dissect intra-tumoral heterogeneity, differential analysis will be performed on stochastically selected ROIs, classified based on their mRNA levels of CgA, Syn, INSM1 and CD56 assessed by GeoMx WTA.

When required, immune gene profiling will be performed on selected samples using the PanCancer Immune Profiling assay on nCounter platform (NanoString). Immune related gene expression will be analyzed in a multiplexing detection of up to

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

550 gene expression targets using direct detection technology.

For proteomic profiling, FFPE samples will be explored by employing a quantitative label-free mass spectrometry (MS)-based approach performed on a hybrid quadrupole-TOF (qTOF) instrument coupled with a 2D-LC system (Waters Corporation). Briefly, proteins will be incubated 15 min at 80 °C and reduced with 5 mmol/L dithiothreitol at 60 °C for 15 min, followed by carbamidomethylation with 10 mmol/L iodoacetamide for 30 min at RT in the darkness. Then, 1 µg of sequencing-grade trypsin will be added to each sample and incubated overnight at 37 °C. After digestion, 2% TFA will be added to hydrolyze RapiGest and inactivate trypsin. Tryptic peptides will be used for label-free MS analysis, LC-MSE, on a hybrid quadrupole-time of flight MS coupled with a nanoUPLC system and equipped with a Trizaic source (Waters Corporation).

To perform plasma proteomic profiling, we will employ affinity-based proteomic technologies based on the proximity extension assay (PEA), which merges quantitative real-time PCR with multiplex immunoassays. The basis of PEA is a dual recognition of a targeted biomarker through a matched pair of antibodies labeled with unique DNA oligonucleotides. Biomarker-specific DNA barcodes are quantified by microfluidic qPCR allowing for high-throughput relative quantification of up to 1161 human plasma proteins using a few microliters of biofluids.

Organoids will be established based on a protocol for GEP-NEN organoids (9-10). To confirm the maintenance of genetic and phenotypic stability during in vivo culture, we will perform comparative genomic analysis (WGS and whole-exome sequencing) and evaluation of the expression patterns of NE-markers (CgA, Syp, INSM1 and CD56) of the expanded organoids and their corresponding original tumor samples.

For the in vitro biological studies, all biochemical, molecular, and functional analyses related to cell cultures will be carried out as described in previous publication from the cellular and molecular biologists (i.e., GT, SS, and LM from UO1 and GDO from UO2).

Statistic plan

This study will be structured in two parts: a retrospective and a pilot prospective part. In the retrospective part we will collect tissues FFPE from a set of 33 GEP-NENs patients surgically treated at UO1 and UO4 from January 2016 (described below), taken from the Pathology archive on which we will conduct spatial transcriptomics analysis, IHC, NGS and proteomics. In the prospective multicentric pilot study we will enroll 30 new diagnosed GEP-NEN patients, candidate to surgical intervention or biopsy according to clinical practice, to collect both tumor tissue and plasma. Plasma samples will be collected twice, pre and post-surgery.

Both retrospective and prospective cases will have to meet the following inclusion criteria:



- diagnosis of GEP-NENs;
- age > 18 years old,
- signed inform consent

The retrospective cohort includes 28 GEP-NETs (six gastric, two of them with recurrence; eight small intestine, two of them with both primary and metastatic site; three colon, one of them with both primary and metastatic site, two rectum; five pancreas, three of them primary and metastatic site; two appendix) and five GEP-NECs (colon all with the metastatic site and within them two with multifocal metastasis).

For spatial transcriptomics, based on the manufacture instruction, up to 48 ROIs (square grids of maximal spatial dimensions allowable by the GeoMx instrument) will be identified within each annotated region per slide using a semi-autonomous placement system. In case of suboptimal ROIs (e.g., insufficient nuclei staining, hemorrhagic, necrotic or incorrect region; determined through a visual assessment), a pathologist will manually adjust to the nearest appropriate region.

Statistical analysis

For each patient we will collect data from histopathological examinations (morphology, classification, immunohistochemical staining for Ki-67, chromogranin A, synaptophysin, CD56, SSTR2, INSM1 and mitotic index) and all relevant clinical and laboratory data. All data will be summarized through descriptive statistics. Continuous variables will be reported by mean

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

values with the relative standard deviation (SD) or median values and the relative range when appropriate. Categorical variables will be reported with frequencies and percentage values. All analysis will be performed with SPSS (IBM) v.28. According to GeoMx guidelines for spatial profiling (13), at least 3 technical replicates for ROI annotation need to be selected to assess tumor heterogeneity and allow for robust statistical analysis. Data analysis will be performed using the GeoMx DSP Data Analysis module, following the user's manual. Briefly, raw reporter code count (RCC) files with all values for all ROIs will be obtained and data quality check and GeoMx WTA dataset Q3 (3rd quartile of all selected targets) normalization will be performed. Principal component analysis to eliminate potential outliers will be implemented according to NanoString's recommendations. Differential gene expression analyses will be conducted using the limma package in R. The ggplot2 R software package will be used to generate volcano plots of differentially expressed genes. When required, segmented area of illumination (AOI) will be profiled separately. Comparison of ROIs replicates, will be performed to assess any separation of pre-defined groups (including normal, primary and metastatic tumor, and immune-enriched regions) based on transcriptional levels. For statistical analyses, paired t-tests (intra-slide ROIs) and unpaired t-tests (inter-slide ROIs) will be used to test differential expression profiles; p value will be set to 0.05 as cutoff. All computational analyses will be performed in the R statistical environment (v4.1.2). For quantitative untargeted proteomics, data will be analyzed using the software Progenesis Q1 for proteomics and the enclosed statistical package for multiple testing using an optimized False Discovery Rate approach.

Timing of analysis data

Characterization of the cohort (grade, IHC and sequencing) will be performed within the first eight months. Validation of fluorescent-antibodies to detect neuroendocrine markers will be performed within the first six months.

Spatial transcriptomics will be performed during the first and the second year. Computational analysis of collected data will be performed during the second year. Proteomics analysis will be performed at the end of the first year and during the second year.

GEP-NENs samples to generate 3D/2D cell lines and plasma collection for the proteomic analysis will be collected during the entire duration of the study.

Study on cell line will be performed during the entire duration of the project.

5.6 Expected outcomes

For the current project, Prof. Appetecchia has brought together a team of qualified investigators and clinicians to fill the gaps in the knowledge of the rare and heterogeneous group of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs). The proposed study aims at a better understanding of the molecular cues at the basis of the disease and may provide new insights for early detection and innovative theranostic biomarkers.

Expected outcomes include the following:

Characterize intra- and inter-tumor heterogeneity in GEP-NENs

Characterize tumor microenvironment in different GEP-NENs



Establish human in vitro model systems to study the GEP-NENs.

Identify novel gene signatures and circulating protein as possible diagnostic or prognostic biomarkers

Validate novel therapeutic target on commercially available cell culture and living biobank.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Sample quality and amount may affect the reliability of transcriptomic and proteomic data. The IRCCS-IRE institutional biobank (BBIRE) obtained an ISO 9001/2015 certification and, to maximize sample quality, the staff was trained to follow standardized procedures for sample collection, processing, and storage. In addition to FFPE samples, which will be used in the retrospective study, our collection of GEP-NENs samples includes FFPE-fixed samples obtained by minimally invasive percutaneous needle biopsy. In the presence of specimen shortcomings, we might consider the feasibility of the use of fine-

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPEDECCHIA MARIALUISA</p>

needle aspiration samples for genomics, transcriptomics or proteomic analyses.

Based on our experience, to obtain better results on GeoMx spatial transcriptomic analysis, FFPE blocks should be not older than eight years; therefore, we have not included in the retrospective study samples collected before 2016. If needed, these specimens might be considered for genomic or proteomic analysis.

Currently, none of the fluorescent dye-conjugated antibodies against the commonly used GEP-NEN markers (Syn, CgA, CD56, SSTR2 and INMS1) have been validated for GeoMx-based analysis. Since INMS1 has been recently identified as an effective marker for neuroendocrine tumors, we will test the specificity and sensitivity of a fluorescent tagged antibody against INMS1, to be used as a morphology marker for GeoMx analysis. In case of poor-performance of the fluorescent tagged INMS1 antibody, we will employ the validated GeoMx morphology kit (PanCk, CD45, and SYTO 13) on the 5 um-thick sections consecutive to the ones stained by INMS1 IHC for reference.

UO1 is a reference center for neuroendocrine tumors at the national (National Network of Rare Tumors) and international (European Network for Rare Adult Solid Cancer) level, and UO4 is a comprehensive cancer center that is among the best oncology facilities in Sicily. Based on historical records, UO1 and UO4 are expected to obtain up to 30 GEP-NEN specimens suitable for culture initiation from new patients during the course of the project. Considering that the successful rate of propagation of cells from tumors with limited proliferation capabilities might be low, we estimate to obtain at least 10 relevant 2D or 3D cell models.

Proteomic and transcriptomic analysis will identify potential genes differentially expressed in GEP-NEN primary tumors and metastases. This will lead us one step further in comprehending the molecular mechanisms underlying GEP-NEN development and metastasis. Nonetheless, in the timeframe of the proposed research, we will not be able to elucidate the effect of the modulation of the identified activable targets. This represents a limitation of the current study, but clarifying this complex issue may represent a natural follow-up of the current proposal.



5.8 Significance and Innovation

Neuroendocrine tumors are rare, but their incidence is raising due to the increased diagnosis made possible by the availability of advanced imaging technologies. The major hurdle in the management of NENs is represented by their clinical and molecular heterogeneity. Surgical resection with curative intent is the major option for localized GEP-NEN; a few therapeutic options are available for nonresectable tumors, but the response rate is often limited in the absence of molecular predictive biomarkers.

The unique combination of availability of clinical samples, equipment and expertise, gives us the potential to discover innovative theranostic biomarkers as well as new experimental models leading to a significant transformation in NEN cancer research and clinical practice.

5.9 Bibliography

- 1) Endocr Pathol. 2022 doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
- 2) CA Cancer J Clin 2018 doi: 10.3322/caac.21493
- 3) Cancers (Basel). 2023 doi: 10.3390/cancers15061861
- 4) Dis Model Mech. 2018 doi: 10.1242/dmm.029595.
- 5) Endocrine 2021. doi: 10.1007/s12020-021-02754-6
- 6) Nature 2017. doi: 10.1038/nature21063.
- 7) Cancer Discov 2022 doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0669.
- 8) Nat Biotechnol. 2020 doi: 10.1038/s41587-020-0472-9
- 9) Gut 2021 doi: 10.1136/gutjnl-2020-321016.
- 10) Frontiers in Endocrinology 2021 doi: 10.3389/fendo.2021.627819
- 11) Cell 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.10.023.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

- 12) Commun Biol 2022 doi: 10.1038/s42003-022-04025-0
- 13) Cancers (Basel) 2021 doi: 10.3390/cancers13174456
- 14) Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019 doi: 10.1177/1179551419884058.
- 15) Front Endocrinol (Lausanne) 2021 doi: 10.3389/fendo.2021.680305
- 16) J Endocrinol Invest 2022 doi: 10.1007/s40618-021-01715-0
- 17) J Transl Med. 2022 . doi: 10.1186/s12967-022-03511-7
- 18) BMJ Open Gastroenterol. 2021 doi: 10.1136/bmjgast-2021-000765.
- 19) Cancers (Basel) 2019 doi: 10.3390/cancers11081113.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

- Definition of protocol/s for the generation of GEP-NEN organoids (open)
- Definition of protocol/s for GEP-NEN spatial transcriptomics (open)
- A collection of GEP-NEN organoids (controlled access)
- A collection of GEP-NEN plasma (controlled access)
- Primary Analysis of spatial transcriptomic and proteomic data set (controlled access)
- List of all the putative GEP-NEN gene signatures found after -omics and functional studies (open)
- Novel biomarkers of GEP-NEN (open)

Milestones 12 month

- M1.1: Selection and classification of available samples in the retrospective cohort
- M1.2: Genomic characterization of the retrospective cohort
- M1.3: Immunohistochemical and immunofluorescence analysis of retrospective cohort
- M1.4: Proteomic analysis of retrospective cohort samples
- M1.5: Spatial transcriptomics analysis of the retrospective cohort

Milestones 24 month

- M2.1: Spatial transcriptomic analysis of the retrospective cohort and computational analysis
- M2.2: Proteomic analysis of the blood samples' prospective cohort
- M2.3: Creation and validation of a living biobank of GEP-NENs
- M2.4: In vitro functional studies on GEP-NEN models

Gantt chart



Gantt Appetecchia.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

IRCCS-IRE is part of the National Network of Rare Tumors (RNTR); is Reference Center of the European project EURACAN (EUropean network for RAre adult solid CANcer) accredited for 8 of 10 adult solid rare tumor groups (neuroendocrine tumors, rare endocrine tumors, soft tissue and bone sarcomas, rare genital tract neoplasms, male urinary tract, rare gastrointestinal tract tumors, rare tumors of the chest, rare tumors of the skin and ocular melanoma, rare tumors of the brain).

At IRE is present an Oncological Biobank (BBIRE), with the aims to collect, preserve and distribute human biological material, tissues and biological fluids, and the data associated with them in order to implement basic, clinical and translational oncological research. Analysis of biopsy material can rely on a digital pathology platform (Leica Aperio AT2 with software for image management and quantitative analysis of immunohistochemical staining). The IRE Genomic Facility is equipped with state-of-the-art technologies and instruments for next-generation sequencing and for spatial gene

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

expression analysis including: Qbit (Invitrogen), Illumina Novaseq 6000, Illumina NextSeq 550, Illumina Miseq, Ion Gene Studio S5 Prime, Nanostring nCounter, 10x Genomics Chromium Single Cell Gene Expression, 10x Genomics Visium Spatial Transcriptomics, and Nanostring GeoMx Digital Spatial Profiler.

Laboratories at UO1 and UO2 are fully equipped to perform cell culture, biochemistry, and molecular biology studies, including laminar flow hoods, cell incubators, cryo-centrifuges, ultracentrifuges, equipment for Western blot, together with photographic and densitometric systems for data analysis, FACS equipment (Becton Dickinson), microplate reader for proliferation and viability assay (Biotek Synergy LX), a microscopy facility with wide-field automated microscope (Nikon Eclipse Ti2), confocal microscopes (Zeiss LSM880 with airyscan), live-cell imaging (Sartorius IncuCyte S3), gentleMACS Dissociator.



The UO3, CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO has a cutting-edge mass spectrometry core lab for label-free quantitative proteomics and metabolomics (Synapt XS MS hybrid quadrupole TOF, 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS) and for targeted protein and metabolite quantitation (Xevo TQS Micro, TSQ Quantum Access Quadrupole, Q-Trap 5500 system). Further, CCM is a certified center for the use of the Proximity extension assay technology for the evaluation of biomarkers in several biological matrices.

Subcontract

NA

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

The biomarkers identification, validation and application are a challenging matter that requires different expertise. The project research team includes clinicians, basic/translational and omics researchers with a long-standing collaboration among some of them. The PI and Head of UO1, Prof Appetecchia is the referent for G4 domain (neuroendocrine tumors-NEN) in the European Reference Network for rare solid tumors and the coordinator of disease management team of NEN at the Regina Elena National Cancer Institute (IRE), a referral center for patients affected by NEN, with more than one hundred patients newly diagnosed in recent years. Together with the young collaborator Dr Puliani and the support of the IRE Biobank, the PI will provide both retrospective and prospective GEP-NENs tumor tissue samples. Dr. Puliani has excellent clinical experience in the NEN field with a focus on their associated clinical/biochemical prognostic. The group of clinicians includes Dr Gullo, Head of UO4, an excellent endocrinologist with long experience in both clinical and research activities at the Garibaldi Hospital (Catania). He will collect prospective and/or fresh samples from GEP-NEN patients undergoing surgery, to increase the number of enrolled patients. The proteomic and bioinformatic analyses will be coordinated by Dr. Gianazza, Head of UO3, a brilliant scientist with acquired expertise in the identification of disease markers using quantitative label-free mass spectrometry-based proteomics and innovative proximity extension assay technology. Functional studies in in vitro models, to validate the new potential biomarkers identified, will be performed by the co-PI, Dr. Toietta and the young collaborator of UO1 Dr. Monteonofrio and by Prof. D'Orazi, Head of UO2, along with the two young scientists to be hired. Dr. Toietta is a brilliant scientist in cancer research field, expert in cellular/molecular biology and in vivo animal models at IRE. His research is focused on factors that modulate tumor microenvironment (TME), stromal cells and gene-mediated therapy. He is setting-up the use of both Visium Spatial Gene Expression-10x Genomics and GeoMx Digital Spatial Profiler aiming at deciphering the key determinants in the TME. Dr. Monteonofrio is a talented young scientist with large expertise in cellular/molecular biology acquired as a fellow at both the IRE-IRCCS, where she recently successfully obtained organoids from murine pancreas, and the National Institute of Aging (NIH, Baltimore, MA, USA), where she isolated vascular primary cell from rat aorta. She is the PI of the approved ethical committee for patient's enrollment at IRE-IRCCS. Prof. D'Orazi is an excellent scientist with long-lasting experience in basic and pre-clinical research which made substantial contribution to the discovery of molecular determinants in cancer progression/chemoresistance and to the development of new targeted anticancer therapies. She will supervise the young talented scientists Dr Nikolli and Dr Benedetti with great experience in molecular/cellular biology. Last but not least, the project will take advantage of the collaboration of Dr. Soddu, an excellent scientist with long-lasting experience on

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

cellular/molecular mechanisms of tumorigenicity and tumor-cell response to therapies, that characterized molecular mechanisms related to cancer progression and response to genotoxic-stresses.

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

What is already know about this topic?

Bulk multi-omics of GEP-NENs has unveiled molecular profiling and genetic underpinnings, identifying independent molecular mechanisms that contribute to the differential pathobiology of GEP-NECs and GEP-NETs. Single-cell sequencing of pancreatic NENs has confirmed inter- and intra-tumor heterogeneity at the transcription state and the presence of cell subpopulations, including cancer associated fibroblasts, immune cells, and cancer cells. However, no data are available on the molecular profiling of GEP-NENs while preserving spatial information about TME. In addition, there are limited in vitro and in vivo models for GEP-NENs and only recently, one research group has established a successful protocol to developed a neuroendocrine organoid biobank, even though among the 25 obtained organoids, only three are derived from NETs. Thus, the identification of novel biomarkers and the creation of living biobanks to develop pre-clinical models are the major objective in this research field.

Details on what is already know about this topic

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are an heterogeneous group of rare malignancies encompassing well-differentiated neuroendocrine tumors (NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NEC). Approximately, 65-95% of GEP-NETs patients have liver metastases at diagnosis and overall survival of metastatic patients is 96 months (14-15-16). Therefore, identification of diagnostic and prognostic markers and activable therapeutic targets is essential in order to improve GEP-NET therapeutic management.

What this reasearch adds?

With this project, we will compare the transcriptomics and proteomics landscape of different GEP-NENs in their site of origin and matched primary tumor and metastases to understand the molecular events leading to GEP-NEN development, progression and metastatization with further potential for defining new biomarkers. The use of the high-throughput spatial transcriptomics technique associated with proteomics will unveil key features to better understand inter and intra-tumor heterogeneity, thereby overcoming the challenges presented by older technologies. Moreover, the creation of a living biobank will provide the scientific community with the experimental model needed to speed up the research in the GEP-NEN field.



Details on what this reasearch adds

Integration of transcriptomic and proteomic data will provide a valuable resource for elucidating the complexity of oncogenic process in GEP-NENs, a crucial understanding for the identification of specific biomarkers, which are lacking in clinical practice, and the development of new therapeutic molecules. (7-17-18-19). Moreover, generation of a living biobank derived from human GEP-NEN will address the current absence of human GEP-NEN models that accurately recapitulates the original tumor phenotype and its native microenvironment. In addition, the pilot study on plasma proteomics have the potential to uncover new non-invasive diagnostic, prognostic or predictive biomarkers in liquid biopsy.

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

Understanding the molecular milestones during GEP-NEN progression and metastasis formation will highlight key molecules and/or pathways that may be used to develop new predictive/prognostic biomarkers and/or therapeutic strategies. Dissecting the heterogeneity will create a "map" that will better define patients at a "molecular stage", helping doctors to adapt treatments and monitor patients' disease.

The creation of a living biobank of cell models and their validation will provide the experimental models needed to perform genetics and epigenetics profiling, to test novel therapeutics, and understand the molecular mechanism of treatment



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062</p>	<p>Call section: Tumori Rari</p>
<p>Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA</p>

resistance.

These two approaches will help in the development and testing of drugs to target the molecular target/pathways identified in this study. This proposal also has the likelihood of identifying novel biomarker(s) as well as helping to guide the management of the disease according to new molecular subtypes.

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

The proposed activities are in keeping with the Italian National Health Plan (Piano Sanitario Nazionale) which identifies rare disorders as one of the priority areas in the field of public health. The PI is an employee of the Health National System and her host institute mission is to promote basic research and to translate the results into clinical practice. Due to the limitations of the current diagnostic and therapeutic approaches for GEP-NEN and the lack of suitable experimental models, the relevance of the project is high. Moreover, our approaches are highly translational since they might not only shed light on the understanding of GEP-NEN oncogenesis, but they may also lead us to identify theranostic biomarkers and test druggable therapeutic targets on appropriate models.

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	340.000,00	0,00	340.000,00	34,00
3a.1 Equipment (Leasing -	24.000,00	8.000,00	16.000,00	1,60
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	550.400,00	0,00	550.400,00	55,04
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	5.500,00	0,00	5.500,00	0,55
8 Publication Costs	14.000,00	0,00	14.000,00	1,40
9 Dissemination	4.100,00	0,00	4.100,00	0,41
10 Overheads *	70.000,00	0,00	70.000,00	7,00
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	1.008.000,00	8.000,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

IRCCS Regina Elena will contribute to the leasing of ultrasound scan machinery

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	2 biennal research contracts for under 40 researcher (TD) 1 biennal fellowship for a computational biologist. 1 biennal fellowship for a data manager. 1 biennal fellowship for a biologist/biochemistry researcher
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Two-year leasing of the ultrasound scan machinery
3a.2 Equipment (buying)	NA



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
 Istituto Regina Elena



Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

3b Supplies	Kit and reagents for spatial transcriptomics, NGS, 2D-3D culture, IHC kit, antibodies, DNA extraction kit, RNA extraction kit, reagent for molecular biology and biochemistry, viability assay, proliferation assay, proteomics, tissue and plasma collection.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Travel costs for meeting, congress participation and seminars
8 Publication Costs	publication cost for 2 publications on open access journals per year
9 Dissemination	Fee for national or international congresses to disseminate results
10 Overheads	To cover Institutional expenses for instrument maintenance and administrative costs
11 Coordination Costs	NA



 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Proposed total budget UO1 Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena (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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	26,09
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	24.000,00	8.000,00	16.000,00	3,48
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	280.800,00	0,00	280.800,00	61,04
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	2.000,00	0,00	2.000,00	0,43
8 Publication Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	1,52
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,43
10 Overheads	32.200,00	0,00	32.200,00	7,00
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	468.000,00	8.000,00	460.000,00	100,00

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Budget Justification	
1 Staff Salary	NA
2 Researchers' Contracts	One computational biologist and one clinical data manager fellowship for the duration of the whole project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Ultrasound scan for the clinical monitoring during the follow-up of all the patients enrolled in the study
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Kit and reagents for spatial transcriptomics, NGS and 2D-3D culture, IHC kit, antibodies DNA extraction kit, RNA extraction kit, reagent for molecular biology and biochemistry
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	travel fees for meeting and seminars
8 Publication Costs	publication cost for open access journal
9 Dissemination	participation to national and international meetings
10 Overheads	to cover Institutional expenses for instrument maintenance
11 Coordination Costs	NA

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Proposed total budget UO2 Institution: Università G D'annunzio Chieti (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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	40,00
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	204.300,00	0,00	204.300,00	51,08
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	1.000,00	0,00	1.000,00	0,25
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,25
9 Dissemination	1.700,00	0,00	1.700,00	0,42
10 Overheads	28.000,00	0,00	28.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	400.000,00	0,00	400.000,00	100,00



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-TR1-2023-12377062



Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Budget Justification

1 Staff Salary	NA
2 Researchers' Contracts	2 biennal research contracts for under 40 researcher (TD)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	reagents for cell coltures 2D and 3D, NGS, viability assay, proliferation assay, antibodies , DNA extraction kit, RNA extraction kit ,reagent for molecular bioloy and biochemistry, drugs for farmacological treatments
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	travel fees for meeting and seminars
8 Publication Costs	pubblication cost for open access journal
9 Dissemination	particiaption to national and international meetings
10 Overheads	to cover Institutional expenses for instrument maintenance
11 Coordination Costs	NA

 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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Proposed total budget UO3 Institution: Centro Cardiologico SPA Fondazione Monzino (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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	50,00
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	47.500,00	0,00	47.500,00	39,58
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	2.100,00	0,00	2.100,00	1,75
8 Publication Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	1,67
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	8.400,00	0,00	8.400,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	120.000,00	0,00	120.000,00	100,00



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Budget Justification

1 Staff Salary	NA
2 Researchers' Contracts	One fellowship for one biologist/biochemistry researcher for the duration of the whole project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Kit and reagents for proteomics and plasma analysis
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	travel fees for meeting and seminars
8 Publication Costs	publication cost for open access journal
9 Dissemination	NA
10 Overheads	to cover Institutional expenses for instrument maintenance
11 Coordination Costs	NA



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-TR1-2023-12377062

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri -
 Istituto Regina Elena

Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Proposed total budget UO4 Institution: ARNAS Garibaldi (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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
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	17.800,00	0,00	17.800,00	89,00
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	400,00	0,00	400,00	2,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	400,00	0,00	400,00	2,00
10 Overheads	1.400,00	0,00	1.400,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	20.000,00	0,00	20.000,00	100,00



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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Budget Justification	
1 Staff Salary	NA
2 Researchers' Contracts	NA
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Kit and reagents for plasma and tissue collection and processing
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	travel fees for meeting and seminars
8 Publication Costs	NA
9 Dissemination	NA
10 Overheads	to cover Institutional expenses for instrument maintenance
11 Coordination Costs	NA



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-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Principal Investigator Data

Cognome: APPETECCHIA
 Nome: MARIALUISA
 Genere: F
 Codice fiscale: PPTMLS60L43H501M
 Documento: Carta d'identità, Numero: CA88484EK
 Data di nascita: 03/07/1960
 Luogo di nascita: Roma
 Provincia di nascita: RM
 Indirizzo lavorativo: Via Elio Chianesi 53
 Città: Roma
 CAP: 00144
 Provincia: RM
 Email: marialuisa.appetecchia@ifogov.it
 Altra email: marialuisa.appetecchia@ifogov.it
 Telefono: +393396863607
 Qualifica: Direttore di Struttura
 Struttura: Endocrinologia Oncologica
 Istituzione: IFO
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena
 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.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-TR1-2023-12377062	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Applicant/PI Coordinator: APPETECCHIA MARIALUISA

Project validation result

Message: Success

PROTOCOLLO D'INTESA PER LO SVOLGIMENTO DELLE ATTIVITA' INERENTI ALLA CONDUZIONE DEL PROGETTO DELLA SEZIONE TUMORI RARI (TR1), CODICE PNRR-TR1-2023-12377062, DAL TITOLO:

“Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”

TRA

ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI – ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA IRCCS, con sede in Via Elio Chianesi, 53 – 00144 Roma, C.F. 02153140583 e P.IVA 01033011006, legalmente rappresentati dal Commissario Straordinario Dott. Livio De Angelis, insediatosi per la carica presso la sede degli IFO-IRE in forza di Decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00087 del 07.05.2024 **(di seguito UO1 o IFO-IRE o Soggetto attuatore/beneficiario)**

E

Università degli Studi “G. D’Annunzio” di Chieti Pescara, con sede in via dei vestini 31 - CAP 66100, Comune di Chieti, C.F. 93002750698, P.IVA 01335970698 legalmente rappresentata dal prof. Liborio Stuppia, elettivamente domiciliato per la carica presso la sede, **(di seguito anche UO2);**

Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino, con sede in via Filodrammatici 10 CAP 20121, Comune di Milano, C.F. e P.IVA 13055640158 legalmente rappresentati da ing. Mauro Melis elettivamente domiciliato per la carica presso la sede, **(di seguito anche UO3);**

ARNAS Garibaldi, con sede in Piazza Santa Maria del Gesù n. 5, CAP 95124, Comune di Catania, C.F./ P.IVA: 04721270876, legalmente rappresentati dal dott. Giuseppe Giammanco, elettivamente domiciliato per la carica presso la sede, **(di seguito anche UO4)**

di seguito congiuntamente definite “UO” o “Parti”

PREMESSO CHE

in data 14 aprile 2023, è stato pubblicato dal Ministero della Salute (di seguito “Mds”) il secondo avviso pubblico PNRR, 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;*

in data 11 luglio 2023, gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri-IFO, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (di seguito IFO-IRE), in qualità di Soggetto attuatore-beneficiario/UO1, hanno presentato la proposta progettuale dal titolo: ***“Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”***, codice PNRR-TR1-2023-12377062 - Principal Investigator (PI) del Progetto è la Dott.ssa Maria Luisa Appetecchia;

in data 8 aprile 2024, è stato trasmesso dal MdS il messaggio per il tramite della piattaforma Workflow della ricerca (WFR) con cui è stata comunicata al Soggetto attuatore-beneficiario la valutazione positiva della proposta progettuale e la sua messa a finanziamento;

l'importo ammesso a finanziamento è pari a 1.000.000,00 € (unmilione/00 euro) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al Decreto ministeriale del 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 PNRR relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica;

il CUP Master del Progetto è il seguente: **CUP H53C24000220001**

alla realizzazione del Progetto concorreranno n. 4 Unità Operative:

- UO1 Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Soggetto attuatore-beneficiario, destinataria di un finanziamento pari a 460.000,00 €;
- UO2 Università G. D'Annunzio Chieti, per cui è stato generato CUP D53C24001080001, destinataria di un finanziamento pari a 400.000,00 €;
- UO3 Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino, per cui è stato generato CUP B43C24000360001, destinataria di un finanziamento pari a 120.000,00 €;
- UO4 ARNAS Garibaldi, per cui è stato generato CUP D53C2400110001, destinataria di un finanziamento pari a 20.000,00 €;

in data 14 maggio 2024, è stata sottoscritta la Convenzione attuativa tra il MdS, IFO-IRE (Soggetto attuatore-beneficiario) e la Dott.ssa M. Appetecchia (PI) al fine di disciplinare tra le Parti le modalità di realizzazione del Progetto PNRR-TR1-2023-12377062 (di seguito “Convenzione”), che regola, in modo preciso e puntuale, i diritti e gli obblighi tra le parti, le modalità e le tempistiche di erogazione dei ratei di finanziamento, le modalità e le tempistiche

di produzione di report scientifici intermedi, le modalità di richiesta di variazione del piano progettuale nonché le regole di produzione e trasmissione della rendicontazione scientifica finale e di presentazione del prospetto definitivo delle spese sostenute per la conduzione del Progetto;

in data 18 giugno 2024 è stata pubblicata la Deliberazione IFO n. 516 di presa d'atto stipula Convenzione e accettazione finanziamento di € 1.000.000,00 disposto dal Ministero della Salute per lo svolgimento del Progetto;

in data 25/06/2024 per UO2, in data 24/06/2024 per UO3 e in data 28/06/2024 per UO4, i Legali Rappresentanti delle rispettive UUOO hanno sottoscritto una dichiarazione digitale accettando integralmente il contenuto e i termini della Convenzione n. PNRR-TR1-2023-12377062, e hanno dichiarato di rispettare i criteri di eleggibilità dei costi e degli aspetti di gestione finanziaria del Progetto, parte integrante della Convenzione;

in data 26/07/2024, il Soggetto beneficiario/attuatore ha trasmesso al Ministero della Salute, tramite Workflow della Ricerca ID n. 2024012019 la dichiarazione sottoscritta digitalmente dal Legale Rappresentante con l'inizio delle attività progettuali previste in data 31 agosto 2024;

in data 26/07/2024, il Soggetto attuatore/beneficiario ha inoltre ottemperato, entro i termini stabiliti, a trasmettere al Ministero della Salute la documentazione per l'avvio del progetto, disposta dall'art. 4 comma 4 della Convenzione.

CONSIDERATO CHE

- il Progetto dal titolo: *"Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms"*, PNRR-TR1-2023-12377062, è stato condiviso ed accettato da ciascuna UO sopra elencata;
- il Progetto sarà svolto secondo quanto dettagliato nel relativo testo, parte integrante della Convenzione n. PNRR-TR1-2023-12377062 e del presente Protocollo di Intesa (Allegato 2);
- il Progetto prevede la ripartizione tra le Parti del finanziamento complessivo di euro 1.000.000,00, suddiviso come da scheda budget presentata nel Progetto.

TUTTO CIÒ PREMESSO SI STIPULA E SI CONVIENE QUANTO SEGUE

Art. 1 Premesse

Le premesse sono parte integrante e sostanziale del presente Protocollo.

Costituisce altresì parte integrante e sostanziale del presente Protocollo, il Progetto di ricerca.

ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI Via Elio Chianesi, 53 - 00144 Roma Tel. 06 5266.1

C.F. 02153140583 P.IVA 01033011006 www.ifo.gov.it

Art. 2 Responsabili Scientifici e Referenti

Per le finalità di cui al presente Protocollo di Intesa, i Responsabili Scientifici/Referenti sono:

- per UO1: Istituti Fisioterapici Ospitalieri, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Dipartimento di Ricerca Clinica e Oncologica-Unità Endocrinologia oncologica/Ricerca e tecnologie avanzate Unità di reti cellulari e bersagli terapeutici molecolari, in qualità di Soggetto attuatore/beneficiario, PI Dott.ssa Maria Luisa Appetecchia;
- per UO2: Università Gabriele D’Annunzio, Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Responsabile Prof.ssa Gabriella D’Orazi;
- per UO3: Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino, Unità di Proteomica Funzionale, Metabolomica e Analisi di rete, Responsabile Dott.ssa Erica Gianazza;
- per UO4: ARNAS Garibaldi, U.O.C. Endocrinologia, Responsabile Dott. Damiano Gullo.

Art. 3 Oggetto

Il presente Protocollo disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del Progetto dal titolo: *“Beyond the creation of a living biobank: dissecting the transcriptomic landscape of Gastro entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms”*, codice PNRR-TR1-2023-12377062.

Il Protocollo definisce, tra l’altro, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.

Art. 4 Durata, proroga, importo, modalità di erogazione del finanziamento

Il presente Protocollo decorre dalla data di apposizione dell’ultima firma digitale e resta in vigore sino a completo esaurimento delle attività previste per l’esecuzione del Progetto.

Il Progetto ha durata di 24 mesi dalla data di inizio attività (31 agosto 2024), eventualmente prorogabile di ulteriori 6 mesi come previsto dall’art. 12 della Convenzione.

Per la realizzazione delle attività progettuali, l’importo ammesso a finanziamento è pari a 1.000.000,00 € (unmilione/00) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali.

Il finanziamento verrà ripartito tra le Parti come riportato nella scheda di budget del Progetto e per le rispettive quote sono stati comunicati al Ministero della Salute, i Codici fiscali delle UO, il CUP Master del Soggetto attuatore/beneficiario e i CUP di ciascuna UO ad esso collegati, come da tabella riassuntiva:

Ente Partecipante	Codice Fiscale	CUP	Quota prevista
UO1 - IFO, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena	02153140583	Master H53C24000220001	€ 460.000,00
UO2 - Università G. D’Annunzio	93002750698	D53C24001080001	€ 400.000,00
UO3 - Centro Cardiologico SPA Fondazione Monzino	13055640158	B43C24000360001	€ 120.000,00
UO4 – ARNAS Garibaldi	04721270876	D53C24001100001	€ 20.000,00
TOTALE FINANZIAMENTO			€ 1.000.000,00

Il finanziamento verrà erogato dal Ministero della Salute al Soggetto attuatore/beneficiario con le seguenti modalità:

- 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 30% 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 e da ciascuna UO, 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.

In tutte le richieste di pagamento dovrà essere chiaramente indicato il CUP del finanziamento generato dall'unità operativa e menzionare il fuori campo IVA.

A seguito dell'effettivo trasferimento delle quote di finanziamento da parte del Ministero a favore di IFO-IRE, quest'ultimo, previo nulla osta del P.I., potrà trasferire le rispettive quote alle UO, in regime di esclusione dal campo IVA, ai sensi del D.P.R. 633/1972 e successive modificazioni, in quanto ricadono nella gestione dei fondi stanziati per attività di ricerca. Questa specifica destinazione esclude l'utilizzo per fini diversi da quelli stabiliti nel piano economico del Progetto.

Con la stipula del presente Protocollo, a garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata e come previsto all'art. 10, comma 2 della Convenzione, il Soggetto attuatore/beneficiario e le UO si impegnano ad anticipare le risorse economiche di propria competenza necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.

Laddove non vengano rispettati i termini previsti in Convenzione e riportati nel presente Protocollo, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, le UO esonerano il Soggetto attuatore/beneficiario e questi il Ministero della Salute da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

La sospensione, revoca o il ritardo nell'erogazione del finanziamento ministeriale, correlativamente, esonera, temporaneamente o definitivamente, gli IFO-IRE dall'obbligo di liquidazione degli importi previsti alle UUOO.

Gli IFO-IRE non potranno in nessun caso essere giudicati responsabili (in parte o in toto) delle decurtazioni al finanziamento operate dal Ministero della Salute alle UUOO.

Art. 5 Monitoraggio e rendicontazione finanziaria

Ciascuna UO è tenuta a svolgere le attività scientifiche di propria pertinenza secondo le modalità, i contenuti e i costi delineati nel Progetto e in conformità agli obblighi previsti dall'artt. 5 e 6 della Convenzione.

Ciascuna UO, come da obblighi previsti in Convenzione all'art. 5 comma 13 e su delega del Soggetto attuatore/beneficiario per quanto di propria competenza, opera sul sistema

informatico “ReGiS”, al fine di adempiere agli obblighi di monitoraggio, rendicontazione e controllo delle misure e del Progetto.

Ciascuna UO dovrà rispettare i criteri per l’ammissibilità delle spese, come previsto dal Bando e nei limiti delle condizioni di ammissibilità delle spese (soglie massime).

Ai sensi degli artt. 6, 7, 8 della Convenzione, affinché il Soggetto attuatore/beneficiario possa adempiere alle scadenze previste, ciascuna UO è tenuta a trasmettere:

- **su base almeno bimestrale, entro 5/7 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 (comma 2, art. 6 Convenzione);
- **allo scadere dei 12 mesi** dall’inizio delle attività di ricerca e comunque non oltre i 15 giorni da tale termine al Soggetto attuatore-beneficiario i dati sull’avanzamento tecnoscience 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, 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 (commi 3 e 4, art. 6 Convenzione). In particolare, entro i termini summenzionati, ciascuna UO è tenuta a trasmettere al Soggetto attuatore/beneficiario, una relazione intermedia sullo stato d’attuazione scientifica della ricerca - sottoscritta dal Legale Rappresentante e dal Responsabile Scientifico di ciascuna UO - contenente la descrizione delle attività progettuali svolte da ognuno, da cui risulti lo stato di avanzamento dei lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel piano esecutivo e finanziario, al fine di consentire al Soggetto-attuatore/beneficiario di redigere una sintesi delle attività 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 del Ministero, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all’interno del sistema informativo “ReGiS”. Il Ministero ha facoltà di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, 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. Pertanto, il Soggetto-attuatore/beneficiario è conseguentemente esonerato, temporaneamente o definitivamente, dall’obbligo di liquidazione degli importi previsti alle UO o all’eventuale recupero delle somme già erogate (artt. 7 e 8 Convenzione);
- **al termine dei 24 mesi**, fatta salva l’eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, - e comunque non oltre 10 giorni da tale termine- ai fini dell’erogazione del saldo, al Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale e dal Responsabile Scientifico di ciascuna UO, la seguente documentazione (art. 6 e 8 Convenzione):

- la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna UO, 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.

Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS".

Ciascuna UO dovrà utilizzare il finanziamento a propria disposizione e liquidare le relative spese, entro e non oltre i termini di rendicontazione e riportare, su ciascun documento di spesa il CUP generato dalla singola UO.

Ciascuna UO avrà cura nel custodire la documentazione di supporto prodotta e rendere la stessa disponibile al Soggetto-attuatore/beneficiario, in caso di richieste da parte del Ministero.

Nel caso in cui il Ministero richieda informazioni e/o eventuale documentazione integrativa, ciascuna UO è tenuta a fornire al Soggetto attuatore-beneficiario riscontro entro e non oltre i successivi 7 giorni, sulla base di quanto richiesto (art. 8).

In caso di parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo il Ministero 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.

Il Ministero ha facoltà di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale nonché per il recupero delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui sopra non sia trasmessa al Ministero entro il novantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

Le Parti convengono di aver preso atto che il Ministero:

- rimborserà unicamente le somme effettivamente spese entro il termine di scadenza, secondo le rendicontazioni prodotte e che, pertanto, il Soggetto-attuatore/beneficiario erogherà a ciascuna UO le rate di finanziamento sulla base delle somme effettivamente approvate dal Ministero;
- applicherà le decurtazioni della rata del saldo ai sensi dell'art. 8, commi 5-6 ove vengano superati i termini di trasmissione al Ministero della documentazione richiesta, ovvero dell'intero finanziamento ai sensi dell'art. 14, comma 1, lett. e-f della Convenzione. Le medesime decurtazioni saranno, dunque, applicate alla/e UO responsabili del mancato rispetto dei predetti termini.

Art. 6 Variazioni del progetto e del piano dei costi

ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI Via Elio Chianesi, 53 - 00144 Roma Tel. 06 5266.1

C.F. 02153140583 P.IVA 01033011006 www.ifo.gov.it

Qualunque variazione al Progetto e alla distribuzione dei fondi tra Unità Operative potrà essere richiesta, ai sensi dell'art. 11 della Convenzione, dal Soggetto attuatore/beneficiario e dovrà essere autorizzata dal Ministero della Salute. Pertanto, ciascuna UO potrà proporre al Soggetto-attuatore/beneficiario eventuali modifiche, coerenti con gli obiettivi progettuali o alla distribuzione dei fondi tra le Unità Operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero e nel rispetto dei termini previsti al succitato articolo.

La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito della singola UO, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando. Pertanto, ciascuna UO potrà richiedere al Soggetto-attuatore/beneficiario eventuali modifiche e/o spostamenti tra voci di costo. Solo dopo formale approvazione del Soggetto attuatore-beneficiario la modifica sarà da intendersi accordata.

Art. 7 Proprietà e diffusione dei risultati

Ciascuna UO resterà unico titolare dei dati, conoscenze, invenzioni, materiali, know-how e diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi:

- alle proprie conoscenze pregresse, cioè generate prima della stipula del presente Protocollo ("Background");
- alle proprie conoscenze parallele, cioè generate durante il periodo di validità del presente Protocollo ma non oggetto dello stesso ("Sideground").

Ciascuna Parte ha accesso libero, non esclusivo, gratuito, senza diritto di sub-licenza, limitato alla durata e alla realizzazione delle attività oggetto del presente Protocollo, alle informazioni, conoscenze tecniche preesistenti ed ai diritti di proprietà intellettuale a queste riferite, detenute dalle altre Parti prima della sottoscrizione del Protocollo e necessarie per lo svolgimento delle attività, ad eccezione di quelle eventualmente stabilite nel Progetto. Qualsiasi accesso al Background per ragioni diverse da quelle sopra indicate dovrà essere negoziato con accordo separato; resta inteso che la UO titolare del Background non sarà obbligata a concedere accesso al proprio Background per ragioni diverse da quelle del presente Protocollo.

I risultati, le conoscenze, il know-how e le invenzioni, ancorché non brevettabili o non brevettate del presente Protocollo, saranno di proprietà delle UO che hanno contribuito al loro conseguimento. In caso di Risultati generati congiuntamente da due o più UO, la titolarità sarà condivisa tra le UO che li hanno generati, in misura proporzionale al contributo prestato da ciascuna UO (c.d. criterio di proporzionalità rispetto ai materiali/dati forniti e alle attività svolte, oltre che contributo inventivo del personale coinvolto di ciascuna UO) al conseguimento di tali Risultati e fatti salvi i diritti morali di autore o di inventore ai sensi della normativa vigente, con parti Codice della Proprietà Industriale di cui al D.lgs. 30/2005. In caso di brevetti o altro diritto di privativa industriale relativi a Risultati congiunti, i co-titolari si accorderanno mediante stipula di un accordo inter-istituzionale su titolarità, modalità di protezione e valorizzazione del trovato a titolarità congiunta, nonché ripartizione degli oneri e degli eventuali proventi derivanti dal loro sfruttamento, in conformità con i rispettivi regolamenti interni, nonché nel rispetto di eventuali diritti di terzi e della normativa vigente e dandone preventiva comunicazione al Ministero.

I Responsabili delle attività per ciascuna UO, dovranno prontamente comunicare reciprocamente i trovati suscettibili di protezione derivanti dai Risultati raggiunti nello svolgimento delle attività.

Nell'ipotesi in cui la/le UO di cui al presente Protocollo non abbia/abbiano interesse a chiedere a nome proprio la domanda di privativa relativamente a detti Risultati, la/le altre UO, previa comunicazione alla/e prima/e, potrà/potranno procedere autonomamente alla domanda di privativa, acquisendo tutti i diritti collegati alla titolarità, fatto salvo il diritto morale degli inventori o autori ad essere riconosciuti come tali. La rinuncia dovrà essere formalizzata mediante apposito atto scritto di cessione tra la/le UO cedente e la/le UO cessionaria/e.

Nell'ipotesi di Risultati realizzati congiuntamente, in piena ed effettiva collaborazione, le UO si impegnano ad effettuare congiuntamente le pubblicazioni, purché tali pubblicazioni non compromettano la protezione dei Risultati e/o non contengano Informazioni riservate delle altre UO. A tale scopo, le UO si impegnano ad informarsi reciprocamente almeno trenta (30) giorni prima della sottomissione del manoscritto o di Risultati mediante deposito di domande di brevetto o altra privativa e/o la rimozione di Informazioni Riservate. Qualora entro tale termine non pervengano osservazioni o commenti scritti, la pubblicazione/divulgazione potrà avvenire liberamente. Le pubblicazioni dovranno riportare il nominativo degli autori che hanno contribuito ai Risultati oggetto delle pubblicazioni, secondo gli standard scientifici e accademici.

Nell'ipotesi di Risultati realizzati e costituiti da contributi delle UO autonomi e separabili, ancorché organizzabili in forma unitaria, ogni UO potrà autonomamente pubblicare e/o rendere noti i Risultati dei propri studi, ricerche, riconoscendo espressamente il contributo delle altre UO e dandone opportuna comunicazione. Nel caso in cui tali pubblicazioni dovessero contenere dati ed informazioni resi noti da una UO agli altri confidenzialmente, la/e UO che intendono divulgare tali dati e informazioni dovranno chiedere preventiva autorizzazione scritta alle altre UO e darne preventiva comunicazione al Ministero.

Qualsiasi documento prodotto da ciascuna UO, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al Progetto di ricerca oggetto del presente Protocollo – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione del codice del progetto finanziato nell'ambito del PNRR e l'emblema dell'Unione Europea, 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”**. La violazione di quanto disposto, determinerà la mancata eleggibilità dei costi di pubblicazione a carico della/e UO di riferimento.

La violazione di quanto disposto, determinerà la decurtazione parziale o totale dell'intero finanziamento, come previsto dall'art. 13 della Convenzione.

Art. 8 Segretezza delle informazioni e dei risultati

Le Parti si impegnano a mantenere la più assoluta confidenzialità e riservatezza per un periodo di cinque (5) anni, decorrente dal momento del ricevimento, su qualsiasi aspetto, di notizia ed informazione di cui venissero a conoscenza durante l'esecuzione dei progetti ed iniziative, nonché sul know-how, sui materiali, dispositivi, tecnologia e attrezzature apportate dalle Parti o messe a disposizione reciprocamente, nonché su qualsiasi

“Informazione Riservata” (intendendosi per “informazioni riservate” tutte le informazioni, dati o conoscenze di natura tecnico-scientifica, commerciale o finanziaria, in qualsiasi forma espressi e/o su qualsiasi supporto memorizzati, che siano stati comunicati da una Parte all’altra nell’ambito del rapporto oggetto del presente Protocollo e in ragione di esso, anche quando non specificamente e visibilmente qualificati ed indipendentemente dall’apposizione sugli stessi della dicitura “confidenziali” o “riservati” o “segreti”, fatto salvo un diverso accordo tra le Parti.

Le Parti si impegnano a non rivelare o comunicare in alcun modo a terzi per qualsivoglia scopo o ragione estranea alla realizzazione delle attività oggetto del presente Protocollo qualsiasi “Informazione Riservata” reciprocamente trasmessa e ricevuta durante lo svolgimento del presente Protocollo. Nel caso sia necessario comunicare a terzi qualsiasi “Informazione Riservata” ai fini della realizzazione delle attività oggetto del presente Protocollo, questi ultimi saranno vincolati dagli stessi obblighi di confidenzialità previsti dal presente Protocollo.

Le “Informazioni Riservate” potranno tuttavia essere divulgate ai dipendenti ed ai consulenti delle Parti che abbiano necessità di conoscerle purché siano vincolati dalle Parti agli stessi obblighi di riservatezza previsti dal presente Protocollo, comunque rispondendone le relative Parti in caso di violazioni.

Nessuna delle Informazioni Riservate potrà essere utilizzata dalle Parti per scopi diversi da quelli previsti dal presente Protocollo.

Le Parti non potranno utilizzare, copiare, duplicare, riprodurre o registrare in qualsivoglia forma e con qualsiasi mezzo le “Informazioni Riservate” reciprocamente trasmesse, salvo che nella misura strettamente necessaria per consentire la realizzazione degli obiettivi oggetto del presente Protocollo.

Le Parti si impegnano ad adottare tutte le cautele e le misure di sicurezza necessarie a proteggere le “Informazioni Riservate” e ad assicurare che non venga in alcun modo lesa il carattere della loro riservatezza. Ciascuna Parte comunicherà tempestivamente per iscritto alle altre Parti ogni eventuale uso non autorizzato o divulgazione delle “Informazioni Riservate” di cui giunga a conoscenza e fornirà tutta la ragionevole assistenza per far cessare tale uso e/o divulgazione non autorizzati.

Gli obblighi di riservatezza di cui al presente Protocollo si intendono estesi a qualsiasi persona fisica o giuridica in qualsiasi modo collegata con uno delle Parti.

Le obbligazioni previste dal presente Protocollo non si applicano alle “Informazioni Riservate” che:

- al momento della comunicazione siano già note alla Parte che le riceve, purché tale precedente conoscenza possa essere adeguatamente provata;
- al momento della comunicazione siano di pubblico dominio o che dopo la comunicazione, siano divenute di pubblico dominio per fatti diversi dall’inadempimento del presente Protocollo;
- siano divulgate secondo quanto previsto da leggi, regolamenti o da ordini di autorità giudiziarie o amministrative o di altri Enti Pubblici;
- siano comunicate ad una delle Parti da terzi che diano prova di esserne in possesso legalmente e/o di poterne disporre senza violare i diritti delle Parti.

In tali casi, il Partner che ne abbia avuto notizia dovrà darne preventiva informativa agli

altri Partner e concordare con gli stessi, relativamente al contenuto di tali Informazioni Riservate, l'opportunità di eventuali opposizioni.

Le Parti sono responsabili e si impegnano a mantenere e trattare tutti i dati e le informazioni sia fornite alle altre Parti sia acquisite dalle altre Parti in assoluta riservatezza impegnandosi ad estendere tale obbligo a qualunque altra persona fisica o giuridica in qualsiasi modo collegata con una delle Parti, che per qualsiasi motivo venisse a conoscenza di tali dati riservati.

Da ultimo, le Parti si impegnano a favorire la valorizzazione dei Risultati della Ricerca e un'adeguata circolazione dei Risultati perseguiti, secondo i principi di "Open Science" e "FAIR DATA" (*FINDABLE, ACCESSIBLE, INTEROPERABLE, REUSABLE DATA*), nel rispetto delle disposizioni vigenti sulla Proprietà Intellettuale e tutela di possibili scoperte brevettabili, nonché nel rispetto dei principi di Riservatezza.

Art. 9 Anticorruzione

Le Parti si impegnano a rispettare reciprocamente la normativa in materia di anticorruzione, di cui alla L. 190/2012 e al D.lgs. 231/2001, e ad astenersi da qualsiasi comportamento che sia vietato dalle norme nazionali o da altre norme contro la corruzione applicabili (di seguito collettivamente "Norme contro la corruzione").

A solo titolo esemplificativo e non esaustivo, le Parti si asterranno dall'effettuare o promettere qualsiasi pagamento o dal prestare o promettere altro bene o utilità, in favore di qualsiasi dirigente, funzionario o dipendente pubblico, membro di partito politico o candidato ad elezioni politiche o amministrative o in favore di qualsiasi altra terza parte rispetto al presente Protocollo che possa comportare la violazione delle Norme contro la corruzione.

Ciascuna Parte dichiara di aver preso visione dei piani triennali di prevenzione della corruzione e dei codici di comportamento delle altre Parti e di essere a conoscenza dei relativi contenuti e prescrizioni.

Le Parti riconoscono ed accettano reciprocamente che il puntuale rispetto degli obblighi previsti al paragrafo precedente riveste carattere essenziale e che qualsiasi violazione delle disposizioni di cui al presente articolo autorizzerà le Parti adempienti a tali obblighi a risolvere unilateralmente il presente Protocollo ai sensi dell'art. 1456 c.c.

Art. 10 Tracciabilità dei flussi finanziari

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. 11 Trattamento dati personali

I Partner provvedono al trattamento dei dati personali per l'esecuzione del presente Protocollo nell'ambito del perseguimento dei propri fini istituzionali e nel rispetto di quanto previsto dal D.lgs. 196 del 30 giugno 2003 «Codice in materia di protezione dei dati personali», e successive modifiche ed integrazioni, e del Regolamento EU n. 679 del 2016 (GDPR) insieme con l'attuativo D.lgs. 101/2018.

Ciascuna Parte si impegna a trattare, ai sensi della normativa vigente, i dati personali provenienti dalle altre Parti e dichiara che ciò dovrà avvenire legittimamente, con correttezza e trasparenza nei confronti dell'interessato, ai sensi dell'art. 5 GDPR, unicamente per le finalità connesse all'esecuzione del presente Protocollo.

Le Parti dichiarano reciprocamente di essere informati (e, per quanto di ragione, espressamente acconsentire) che i "dati personali" anche di natura particolare, forniti anche verbalmente per l'attività precontrattuale o comunque raccolti in conseguenza o nel corso dell'esecuzione del presente Protocollo, vengano trattati esclusivamente per finalità proprie del Protocollo, mediante consultazione, elaborazione, interconnessione, raffronto con altri dati e/o ogni ulteriore elaborazione manuale e/o automatizzata e inoltre, per fini statistici, con esclusivo trattamento dei dati in forma pseudonimizzata, mediante comunicazione a soggetti pubblici, quando ne facciano richiesta per il proseguimento dei propri fini istituzionali, nonché soggetti privati, quando lo scopo della richiesta sia compatibile con i fini istituzionali delle Parti.

Le Parti assicurano l'attuazione del principio di minimizzazione nell'utilizzo dei dati, ossia saranno trattati esclusivamente quelli adeguati, pertinenti e limitati a quanto necessario al raggiungimento delle finalità del presente Protocollo, conservandoli esclusivamente per il tempo necessario allo scopo.

Le Parti si impegnano ad adottare tutte le misure di sicurezza tecniche e organizzative adeguate ai sensi dell'art. 32 GDPR garantendo, altresì, un livello di sicurezza, anche informatica, adeguato al rischio, tenuto conto della natura, dell'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, nonché dei rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche.

Le Parti garantiscono sin da ora che tutte le persone che a vario titolo parteciperanno alle attività realizzate nell'ambito del presente Protocollo saranno soggette all'obbligo di non divulgazione ed alla massima riservatezza, in relazione ai dati personali e più in generale alle informazioni trattate.

Le Parti, nell'ambito del presente Protocollo, si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4 paragrafo 7 del GDPR. Ciascuna provvederà a proprie spese, come parte del proprio assetto organizzativo, alle eventuali nomine di Responsabili del trattamento e attribuzione di funzioni e compiti a soggetti designati, che operino sotto la loro autorità, ai sensi degli artt. 28 e 29 del GDPR.

Le Parti hanno provveduto a designare un proprio Data Protection Officer (D.P.O.), rispettivamente individuato:

- Per **Istituti Fisioterapici Ospitalieri, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS**: Società Scudo Privacy S.r.l. nella persona del Dr. Carlo Villanacci E-mail: dpo@scudoprivacysrl.com;
- per **Università G. D'Annunzio**: Prof. Gianluca Bellomo - e-mail: dpo@unich.it
- per **Centro Cardiologico SPA-Fondazione Monzino**: Massimo Monturano e-mail: massimo.monturano@ieo.it
- Per **ARNAS Garibaldi**: dott. Davide Morales, e-mail: privacy@arnasgaribaldi.it.

Le Parti prendono atto che, relativamente ai dati personali, anche di natura particolare, trattati per la conclusione ed esecuzione del presente Protocollo, la persona fisica cui si riferiscono i dati ("interessato") gode del diritto di accesso, rettifica, limitazione,

cancellazione, portabilità ed opposizione (artt. 15-22 del GDPR), nonché del diritto di reclamo al Garante Privacy. Le Parti dichiarano di essere a conoscenza, ai sensi degli artt. 13 e 14 del GDPR, che i dati personali comunicati da ciascuna per la conclusione ed esecuzione del presente Protocollo sono raccolti e trattati, esclusivamente per le finalità e per i correlati adempimenti normativi, amministrativi e contabili, mediante idonee modalità e procedure (anche informatizzate), attraverso il personale interno appositamente autorizzato e tramite collaboratori esterni designati quali responsabili del trattamento o autorizzati a svolgere singole operazioni dello stesso ai sensi degli artt. 28 e 29 del GDPR.

Le Parti, in riferimento alle attività future da realizzarsi nell'ambito del presente Protocollo, si impegnano alla corretta tenuta ed aggiornamento dei Registri delle attività di trattamento ai sensi dell'art. 30 GDPR.

Le Parti convengono di sottoscrivere apposito, successivo Material and Data Transfer Agreement (MDTA), per la disciplina di dettaglio degli aspetti relativi al trasferimento di materiale biologico e di dati.

Art.12 Registrazione e Bollo

Il presente Atto viene sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.15, comma 2-bis, della Legge n. 241/90 e s.m.i. e secondo le modalità previste dal D.lgs. n. 82/2005 e s.m.i. "Codice dell'Amministrazione Digitale" per le comunicazioni tra pubbliche amministrazioni, relativamente all'invio di documenti in formato digitale. Le spese relative alla registrazione sono a carico della parte che, in caso d'uso, provvede alla stessa.

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale dall'IFO giusta autorizzazione rilasciata dall'Agenzia Entrate di Roma n. 1551604 del 2004.

Art.13 Comunicazioni

Tutte le comunicazioni relative al presente Accordo saranno inviate, salvo quanto altrimenti concordato tra le Parti, a mezzo raccomandata con ricevuta di ritorno presso le sedi istituzionali dei firmatari ovvero tramite posta elettronica certificata. Per le comunicazioni:

per IFO IRE: segdirsci@ifo.it

per Università G. D'Annunzio: mirco.durante@unich.it

per Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino: direzione.scientificaccm@legalmail.it

per ARNAS Garibaldi: lfallica@arnasgaribaldi.it

Art. 14 Legge applicabile e Foro Competente

Ciascuna UO firmataria del presente Protocollo, concorda di attribuire alla competenza esclusiva del Foro di Roma qualsiasi vertenza che possa nascere circa l'interpretazione e/o l'esecuzione dello stesso.

Art. 15 Disposizioni finali

Ciascuna UO recepisce integralmente il presente Protocollo, le disposizioni del Bando (Allegato 1), della Convenzione e del Progetto parte integrante della stessa (Allegato 2) e per quanto non previsto, si rinvia alle norme comunitarie e nazionali vigenti.

Letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art. 21 del D.lgs. 7 marzo 2005, n. 82.

Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS
Il Commissario Straordinario
Dott. Livio De Angelis

Firmato digitalmente da:
Firmato il 27/01/2025 14:12
Seriale Certificato: 27911025
Valido dal 08/05/2024 al 08/05/2027
InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3

Università G. D'Annunzio
Il Legale Rappresentante
Prof. Liborio Stuppia

Firmato digitalmente da:
Stuppia Liborio
Firmato il 29/11/2024 16:11
Seriale Certificato: 2525334
Valido dal 12/06/2023 al 12/06/2026
InfoCert Qualified Electronic Signature CA

Centro Cardiologico SPA – Fondazione Monzino

Il Legale Rappresentante
Ing. Mauro Melis

Firmato da:
MAURO MELIS
Codice fiscale: ML5MRA55B09A2711
Valido da: 05-05-2024 08:54:53 a: 06-05-2027 01:00:00
Certificato emesso da: InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 14-01-2025 09:27:15
Motivo: Approvo il documento

ARNAS Garibaldi

Il Legale Rappresentante
Dott. Giuseppe Giammanco

GIUSEPPE
GIAMMANCO
21.01.2025
11:14:26
GMT+02:00