



PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR)

MISSIONE 6 - COMPONENTE 2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN

Convenzione operativa per la realizzazione del Progetto PNRR-TR1-2023-12377052, dal titolo **"IMPATHY-AML: Integrating Molecular and digital PATHologY to track new response biomarkers in high-risk Acute Myeloid Leukemia during treatment"**

TRA

la **Regione Umbria** (di seguito denominata Regione), con sede legale in Palazzo Donini Corso Vannucci n. 96, 06121 - Perugia (CF/P.IVA: 01212820540), rappresentata dal Direttore regionale Salute e Welfare Massimo D'Angelo, [REDACTED], domiciliato, ai fini della presente convenzione, presso Palazzo Broletto via Mario Angeloni n. 61, 06124 - Perugia, giusta delega della Presidente della Giunta Regionale del 10/05/2024

E

l'**Università degli Studi di Palermo - Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro"** (di seguito denominata Unità Operativa), con sede in Piazza delle Cliniche n. 2, 90127 Palermo, (CF/P.IVA: 80023730825) rappresentata dal Direttore di Dipartimento, Prof. Antonio Carroccio nato a [REDACTED] [REDACTED], domiciliato, ai fini della presente convenzione, presso il Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" in Piazza delle Cliniche, quale Unità Operativa secondaria (U.O. n. 4)

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

PREMESSO CHE

- il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 ha istituito il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell'Unione Europea;
- 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. "Rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", è finalizzata a rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento:
- 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;
- il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti.
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 2021 ha individuato le amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, del coordinamento delle relative attività di gestione, nonché del loro monitoraggio, rendicontazione e controllo;
- la legge 30 dicembre 2020, n. 178, art. 1, demanda, al comma 1042, a decreti del Ministro



dell'economia e delle finanze (MEF) le procedure amministrativo-contabili per la gestione e rendicontazione delle risorse dedicate all'attuazione del Programma Next Generation EU e prevede, al comma 1043, la messa a disposizione da parte del MEF di un apposito sistema informatico per supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU;

- il Decreto del MEF del 23 novembre 2021 modifica la tabella A allegata al decreto del MEF del 6 agosto 2021, recante assegnazione delle risorse finanziarie previste per l'attuazione degli interventi del PNRR e ripartizione di traguardi e obiettivi per scadenze semestrali di rendicontazione, attribuendo all'intervento di investimento M6C2 2.1. "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN" un importo complessivo di euro 524,140 Mln;
- il decreto del Ministro della salute, di concerto con il MEF, del 15 settembre 2021, ha istituito l'Unità di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR;
- il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) è stato 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 M6 "Salute" - Componente C2 "Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale" - Investimento 2.1. "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN";
- 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, 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";
- 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), 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;
- 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), 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;
- in data 24/04/2023 è stato pubblicato dal Ministero della Salute il secondo "Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of Concept (PoC); 2. Tumori Rari (TR); 3. Malattie Rare (MR); 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. Innovazione in campo diagnostico, b. Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (CnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio – assistenziali: a. Fattori di rischio di prevenzione, b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia" (di seguito Avviso) nell'ambito della Missione M6 – Componente C2 - Investimento 2.1;
- l'Avviso in questione prevede che ciascuna proposta progettuale:
 - debba articolarsi in almeno 2 Unità Operative (UO) e non più di 4, appartenenti ad Enti diversi (ovverosia con diverso codice fiscale), con almeno il 50% riferito a Enti appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale e almeno una UO capofila in caso di due o almeno due Unità operative in caso di tre che insiste/insistono in un'area geografica del Mezzogiorno;
 - venga presentata congiuntamente dal responsabile scientifico (Principal Investigator) e dal



Soggetto Proponente, identificato nell'Avviso stesso con i Destinatari Istituzionali definiti dagli artt. 12 e 12 bis del D. Lgs. 30/12/1992 n. 502 e ss.mm.ii., ossia: Regioni e Province autonome, Istituto Superiore di Sanità, INAIL, Agenas, Istituti Zooprofilattici Sperimentali, IRCCS Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico;

- la delibera della Giunta Regionale n. 422 del 08/05/2024 prendeva atto del seguente progetto risultato vincitore del Bando di cui al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_377_0_file.pdf) secondo quanto risultava dal 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 all'ufficio centrale di bilancio presso il medesimo dicastero in data 4 aprile 2024 al n. 225, con il quale, in osservanza alle disposizioni del Comitato tecnico sanitario, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico PNRR, ove la Regione Umbria ne rappresenta il Destinatario istituzionale: **Progetto PNRR-TR1-2023-12377052, dal titolo "IMPATHY-AML: Integrating Molecular and digital PATHologY to track new response biomarkers in high-risk Acute Myeloid Leukemia during treatment"** (Pl: Maria Paola Martelli): finanziamento complessivo pari ad 1.000.000,00 di euro";
- per regolamentare lo svolgimento del progetto, in data **10/05/2024** è stata stipulata apposita convenzione tra Ministero della Salute, Regione Umbria e, per presa visione e accettazione, Principal Investigator, che costituisce Appendice B alla presente convenzione;

SI STIPULA E SI CONVIENE QUANTO SEGUE

Art. 1 - Premesse

1. Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 - Oggetto

1. La presente convenzione regola i rapporti tra Regione Umbria (*di seguito Regione*) e l'Università degli Studi di Palermo quale Unità Operativa secondaria (U.O. n. 4) (*di seguito Unità Operativa*), ai fini della buona conduzione del **Progetto PNRR-TR1-2023-12377052, dal titolo "IMPATHY-AML: Integrating Molecular and digital PATHologY to track new response biomarkers in high-risk Acute Myeloid Leukemia during treatment"** (*di seguito progetto*), nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente convenzione, coerente e conseguente a quella stipulata tra Ministero della Salute e Regione Umbria (Appendice B) allegata alla presente quale parte integrante, definisce, tra l'altro, gli obblighi dei firmatari, le procedure di rendicontazione e quelle di rimborso delle spese riconosciute.
3. Le Parti convengono che i contenuti del progetto potranno essere eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione, senza necessità di una nuova espressa sottoscrizione della presente convenzione, a seguito dell'approvazione ministeriale delle richieste di variazione, come specificato nei successivi artt. 9 e 10.

Art. 3 -Termini di attuazione del progetto

1. Il progetto ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 10.
2. L'attività di ricerca 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 dalla Regione al Ministero almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, pena la decadenza dal finanziamento, correlata di documentazione di cui al successivo comma.



3. L'Unità Operativa capofila, entro 35 giorni precedenti la data effettiva di avvio, è tenuta a trasmettere alla Regione la seguente documentazione (Appendice A) allegata alla presente convenzione quale parte integrante, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:

- la dichiarazione da parte del Legale Rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiari che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità Operativa n. 1 o del Principal Investigator e dei ricercatori che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento (Dichiarazione A - solo Unità Capofila);
- la dichiarazione da parte del Legale Rappresentante e del Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa n.con cui si dichiari 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 tale unità operativa elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento (Dichiarazione B – una per ciascuna Unità Operativa secondaria);
- la dichiarazione da parte del Legale Rappresentante e del Principal Investigator/Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa n.... di accettazione dei termini della convenzione stipulata in data 10/05/2024 tra Ministero della Salute, Regione Umbria e Principal Investigator (Dichiarazione C – una per ciascuna Unità Operativa);
- la dichiarazione con la quale il Legale Rappresentante dell'Unità Operativa capofila attesta che il Principal Investigator dell'Unità Operativa 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 (Dichiarazione D - solo Unità Capofila);
- 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;
- la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
- 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 formato excel.

4. Il mancato adempimento delle disposizioni di cui ai precedenti commi 2) e 3) equivale a rinuncia al progetto e comporta la decadenza del finanziamento.

Art. 4 - Obblighi delle Parti

1. Con la sottoscrizione della presente convenzione, il Legale Rappresentante dell'Unità Operativa n. 4 si obbliga a:

- 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;
- 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;
- 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;



- 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;
- 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;
- fornire tutto il supporto amministrativo necessario al Principal Investigator/Ricercatore responsabile dell’Unità Operativa al fine di dare piena attuazione al progetto 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, tramite il Destinatario Istituzionale, le eventuali modifiche al progetto;
- assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
- assicurare, d’intesa con il Principal Investigator/Ricercatore responsabile dell’Unità Operativa, il rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dall’Avviso 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;
- garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo n. 36/2023 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;
- individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando al Ministero sugli stessi, tramite il Destinatario Istituzionale;
- mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all’andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- occuparsi della gestione economica del finanziamento di spettanza;
- tenere i rapporti con le altre unità operative sia per quanto attiene agli aspetti scientifici che a quelli amministrativo/contabili;
- 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”);
- 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;
- caricare sul portale Workflow della Ricerca e nel sistema “ReGiS” la documentazione tecnico-scientifica, di propria competenza, sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
- 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;

- 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 proprio CUP 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 a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della Ricerca;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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);
- 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;
- predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronoprogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) 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;
- 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";
- inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguitamento 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;

- 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;
- assicurare l'eventuale anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero e/o dalla Regione;
- 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;
- 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 e della Regione, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 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;
- 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;
- garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero e la Regione 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;
- 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 dell'Avviso, 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 limite del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno.

2. Alla Regione, quale Destinatario Istituzionale, compete la gestione dei rapporti con il Ministero, il trasferimento del finanziamento ministeriale alle Unità Operative, il monitoraggio delle attività nel rispetto del piano esecutivo ed economico e del cronoprogramma, da attuarsi insieme agli organi ministeriali competenti, l'invio al Ministero della documentazione sullo stato di avanzamento del progetto ai 12 mesi e di quella finale prevista nonché ogni altra richiesta e/o comunicazione inerente al progetto di ricerca tramite il portale del Workflow della ricerca, salvo diversa comunicazione a



seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della ricerca.

Art. 5 – Risorse e modalità di erogazione

1. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a € 170.000,00 (Euro centosettantamila/00) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziate in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, 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.
2. La somma suddetta sarà erogata, subordinatamente all'introito del finanziamento statale nelle casse regionali nonché compatibilmente con le esigenze contabili della Regione e nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione il Destinatario istituzionale si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, secondo quanto di seguito riportato:
 - massimo 40% successivamente alla comunicazione dell'inizio dell'attività di ricerca e del codice unico del progetto, a titolo di anticipazione;
 - una quota a rimborso per un ulteriore massimo complessivo (compresa la prima quota erogata) pari al 70%, dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, previa richiesta di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema informatico "ReGiS" di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, come specificato nel successivo art. 6;
 - il saldo, pari al 30% a conclusione della ricerca, dopo l'invio della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, previa richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio "ReGiS", come specificato nel successivo art. 6.
3. Al termine delle verifiche la Ex DGRIC del Ministero della Salute, comunicherà all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero, le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.
4. La Regione non è responsabile per i ritardi nell'erogazione dei fondi connessi al mancato rispetto da parte dell'Unità Operativa dei termini di invio della documentazione prevista ai 12 e 24 mesi, di cui ai successivi articoli, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi da parte del Ministero.

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

1. Il monitoraggio tecnico-scientifico del progetto sarà svolto dalla Ex DGRIC del Ministero della Salute, di seguito Ministero, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero stesso
2. L'Unità Operativa è delegata dalla Regione a operare sul sistema informatico "ReGiS" e porre in essere tutti gli adempimenti connessi allo stesso, previsti nella presente convenzione, salvo diverse indicazioni successive. Dovrà quindi:
 - registrare in "ReGiS" su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto 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.
 - trasmettere in "ReGiS", allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi),



i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto 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.

- inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), la rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento e al termine del progetto anche il certificato di verifica finanziaria di cui al successivo art. 8.
3. Le richieste di pagamento dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensive 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 e dovranno essere corredate dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.
4. La Regione curerà la trasmissione al Ministero della medesima documentazione prevista ai 12 e 24 mesi attraverso il portale Workflow della Ricerca, salvo diversa comunicazione a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della ricerca.
5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento dell'Unità Operativa, 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 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.
8. Per l'ammissibilità delle spese si rimanda all'Avviso, art. 10 "Spese ammissibili: individuazione delle tipologie di spese ammesse, esplicitazione delle condizioni di ammissibilità delle spese, indicazione di eventuali limiti (soglie massime) previsti per alcune categorie di spesa" e ad eventuali ulteriori indicazioni successive.

Art. 7- Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre venti (20) giorni da tale termine, l'Unità Operativa capofila trasmette alla Regione la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca sottoscritta digitalmente dal Legale Rappresentante 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.
2. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Ex DGRIC del Ministero, sarà caricata dall'Unità Operativa capofila all'interno del sistema informativo "ReGiS".
3. La Regione ha facoltà, previa comunicazione preventiva, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate a tutte le Unità Operative partecipanti, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora Unità Operativa capofila non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
4. Contestualmente la Ex DGRIC del Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 la Regione non potrà procedere con il rimborso a saldo. La Regione non è responsabile per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti, in caso non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione di rispettiva competenza.

5. Il Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali di cui al successivo art. 10, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre venti (20) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca – ai fini dell'erogazione del saldo, l'Unità Operativa capofila, con nota firmata digitalmente dal Rappresentante Legale, trasmette alla Regione 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 economica delle spese sostenute con i fondi ministeriali di tutte le Unità Operative partecipanti;
- 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 dell'Avviso in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'area del meridione.

2. La rendicontazione economica delle spese dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi dell'Avviso (certificato di verifica finanziaria) redatta in lingua inglese e italiana, 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, la completezza della documentazione, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso 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 sistema informatico "ReGiS" dall' Unità Operativa capofila e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e la documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso l'ente attuatore, che deve provvedere alla relativa custodia.

4. La Regione si riserva la facoltà di applicare le seguenti decurtazioni del finanziamento nei seguenti casi:

- riduzione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa alla Regione in un periodo compreso tra il ventesimo e il ventiduesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
- riduzione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa alla Regione in un periodo compreso tra il ventitreesimo e il



venticinquesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

5. La Regione, previa comunicazione preventiva, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero 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 sia trasmessa alla Regione dopo il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

6. La Regione potrà chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa all' Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) sia di propria iniziativa che nell'ipotesi in cui il Ministero reputi la relazione finale non idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati, o reputi la rendicontazione incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.

7. Il mancato o non esaustivo riscontro da parte dell'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) delle richieste di cui al precedente comma, entro i 5 giorni successivi, possono determinare il parere negativo ministeriale in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo e l'eventuale decisione di restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati.

8. Il Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 4 mesi prima della scadenza del progetto, l'Unità Operativa capofila del progetto, con nota firmata dal proprio Rappresentante Legale e dal Principal Investigator, 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 ministeriale.

2. La richiesta di modifica, che deve esser motivata da necessità scientifiche e documentare che quanto richiesto risulta indispensabile per il raggiungimento degli obiettivi del progetto approvato, sarà efficace solo dopo l'approvazione ministeriale.

3. 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 (scientifica o economica).

4. Solo dopo l'approvazione del Ministero, l'Unità Operativa potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo la Regione ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione all'Unità Operativa, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

5. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è vincolante solo relativamente al 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.

6. In caso di variazione di budget interna ad una singola unità operativa, l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) dovrà inviare alla Regione la proposta, adeguatamente motivata, sottoscritta digitalmente dal Principal Investigator e dal legale rappresentante.

Solo dopo le necessarie verifiche da parte della Regione sul rispetto delle percentuali e dei vincoli previsti dall'Avviso, potranno essere attuate le modifiche proposte, che, in ogni caso, non devono



comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero.

7. Modifiche attuate senza la preventiva autorizzazione possono comportare la sospensione del finanziamento o la risoluzione della convenzione con il conseguente recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 10 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 dell'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) e dal Principal Investigator, che la Regione trasmetterà al Ministero 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 dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 7 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte dell'ente attuatore e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità di raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 11 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, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

2. Nel caso in cui l'ente attuatore 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 alla Regione.

3. L'ente attuatore 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 - per le 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 recita "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. La Regione e il Ministero potranno 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. 12 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo

1. Il finanziamento concesso potrà essere sospeso o revocato in tutto o in parte con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:

- modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
- mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;



- mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 4 della presente convenzione;
- mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
- mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
- mancata o ritardata presentazione - oltre il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
- 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 dell'Avviso; 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;

▪ Potranno essere applicate le seguenti riduzioni:

- nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca dalla quale risultati che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
- 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 (v. anche art.8 c.4 della presente convenzione);
- nella misura del 20% della rata del saldo qualora invii la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano inviate al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto (v. anche art.8 c.4 della presente convenzione);
- nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) 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;
- nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'Unità Operativa capofila 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. 13 Risoluzione di controversie

1. in caso di controversie con il Ministero sulla conduzione scientifica del progetto e sulle eventuali ricadute economiche, la Regione e l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) possono chiedere che siano sottoposte al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero; la Regione, l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) ed il Principal Investigator accetteranno il parere che sarà espresso dal CTS."
2. Qualora a seguito della valutazione del CTS, sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine all'Avviso, il Foro competente è il Foro di Roma.
3. Per qualsiasi controversia fra la Regione e Unità Operativa secondaria (U.O. n. 4) che insorga dal presente atto è competente il Foro di Perugia.



Art. 14 Risoluzione per inadempimento

1. La Regione potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione qualora l'Unità Operativa non rispetti gli obblighi imposti a suo carico e, comunque, pregiudichi l'assolvimento da parte della Regione e/o del Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria.

Art. 15 Diritto di recesso

1. La Regione potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della convenzione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine. In tal caso la Regione recederà dalla presente convenzione provvedendo al recupero di eventuali somme non riconosciute rimborsabili dal Ministero della Salute e/o conseguentemente all'applicazione di decurtazioni/penali previste negli articoli precedenti.

Art. 16 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. L'Unità Operativa secondaria (U.O. n. 4) prende atto che tutte le comunicazioni con il Ministero avvengono attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca a disposizione della Regione nonché laddove necessario attraverso il sistema "ReGiS".
2. L'Unità Operativa secondaria (U.O. n. 4), attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca e inviare tutte le comunicazioni alla Regione via PEC, all'indirizzo: direzionesanita.regione@postacert.umbria.it

Art. 17 Tracciabilità dei flussi finanziari

1. Il progetto in questione ha il seguente Codice Unico di Progetto (CUP B73C24000400001).
2. Le parti si impegnano all'osservanza della normativa vigente sul CUP, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art. 3 della Legge 13 agosto 2010, 136 e ss.mm. e ii., laddove applicabili.

Art. 18 Trattamento dati personali personali ai sensi del D.Lgs 196/2003, del Regolamento UE 2016/679-GDPR e del D.Lgs 10 agosto 2018, n. 101

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. 19 Disposizioni Finali

3. La presente Convenzione - ha decorrenza dalla data di apposizione dell'ultima firma e ha validità fino ai tre anni successivi alla rendicontazione finale del progetto.
4. Per quanto non previsto dalla presente convenzione si rinvia all'Avviso, alla convenzione stipulata con il Ministero (Appendice B), allegato parte integrante del presente atto e alle norme comunitarie



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



e nazionali di riferimento.

5. La presente convenzione non è soggetta a registrazione se non in caso d'uso ai sensi della normativa vigente. Le eventuali spese di registrazione saranno a carico della parte richiedente.

6. L'imposta di bollo è assolta in modalità esclusiva a cura dell'ente attuatore.

7. La presente convenzione si compone di 19 articoli, e dalla convenzione stipulata con il Ministero (allegato A) parte integrante, viene sottoscritta con firma digitale ai sensi dell'art. 15 della L. n. 241/1990 e ss.mm.ii.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente

Per la Regione Umbria

Massimo D'Angelo

Direttore regionale Salute e Welfare

Per l'Università degli Studi di Palermo - Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro"

Antonio Carroccio

Direttore del Dipartimento

APPENDICE A

Dichiarazione A^{\$}

Carta intestata dell'Unità Operativa n.1 (U.O. 1)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. a) della Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-____-2023-_____ dal titolo_____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. ____ il _____, C.F._____, Rappresentante legale dell'Azienda_____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n.1, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. ____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. ____ il ___, C.F._____, Principal Investigator della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- che il progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore di questa Azienda, del Principal Investigator o dei ricercatori e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;

Il Rappresentante Legale dell'Azienda
Dott./Dott.ssa _____ *

Il Principal Investigator
Dott./Dott.ssa _____ *

(^{\$}) Da compilare solo da parte delle U.O. capofila

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Dichiarazione B^{\$}

Carta intestata dell'Unità Operativa secondaria n..... (U.O.)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. b) della Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-____-2023-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. ____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n._____, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. ____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. ____ il ___, C.F. _____, Ricercatore responsabile della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- che il progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore di questa Azienda, del Ricercatore responsabile o dei ricercatori e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____ *

Il Ricercatore responsabile

Dott./Dott.ssa _____ *

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

(^{\$}) Da compilare solo da parte delle U.O. secondarie

Dichiarazione C\$

Carta intestata dell'Unità Operativa n..... (U.O.)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. c) della Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-____-2023-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. ____ il _____, C.F._____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n....., con sede legale in _____ via/piazza _____, n. ____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. ____ il ___, C.F. _____, Principal Investigator/ Ricercatore responsabile della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- di accettare i termini della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator della ricerca.

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____ *

Il Principal Investigator/ Ricercatore responsabile

Dott./Dott.ssa _____ *

(^{\$}) Da compilare da parte di tutte le U.O.

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Dichiarazione D\$

Carta intestata dell'Unità Operativa n.1 (U.O. 1)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. d) della Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-__-2023-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F._____, Rappresentante legale dell'Azienda_____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa 1, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. ____, cap. _____,

DICHIARA SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

che il Principal Investigator della ricerca Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto in oggetto, *esclusivamente* presso questa struttura del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Rappresentante legale dell'Azienda
Dott./Dott.ssa _____*

(§) Da compilare solo da parte delle U.O. capofila

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.



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 **REGIONE UMBRIA** e il Principal Investigator della ricerca **MARIA PAOLA MARTELLI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Tumori Rari** con codice WFR **PNRR-TR1-2023-12377052**, dal titolo **“IMPATHY-AML: Integrating Molecular and digital PATHologY to track new response biomarkers in high-risk Acute Myeloid Leukemia during treatment”** 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'Aflitto, 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 **REGIONE UMBRIA** del progetto, rappresentato dal Dott. **Massimo D'Angelo** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **8000013544** (di seguito “Soggetto attuatore-beneficiario”)

e

il/la dott. **MARIA PAOLA MARTELLI** (codice fiscale) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice PNRR-TR1-2023-12377052 dal titolo **“IMPATHY-AML: Integrating Molecular and digital PATHologY to track new response biomarkers in high-risk Acute Myeloid Leukemia during treatment”**

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 **REGIONE UMBRIA** codice fiscale **8000013544**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche “PI”) il/la dott. **MARIA PAOLA MARTELLI**, codice fiscale

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice PNRR-TR1-2023-12377052 dal titolo **“IMPATHY-AML: Integrating Molecular and digital PATHologY to track new response biomarkers in high-risk Acute Myeloid Leukemia during treatment”**, 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 rappresentante 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 dichiari 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 dichiari 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, stanziate 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 esonerà 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'aree 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 cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.



8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaurivo 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 esonerà 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 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 expressa 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 expressa 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 risultati 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 riacadute 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



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



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 **REGIONE UMBRIA**,
Massimo D'Angelo, codice fiscale (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **MARIA PAOLA MARTELLI**, codice fiscale

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

1 - General information

Project code: PNRR-TR1-2023-12377052 PI / Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA	Project topic: C2) Tumori rari: sviluppo di soluzioni trasversali che possano avere impatto su molteplici patologie in termini di ricerca e assistenza Applicant Institution: Umbria Istitution that perform as UO for UO1: Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology
--	---

Call section: Tumori Rari

Proposal title: IMPATHY-AML: Integrating Molecular and digital PATHologY to track new response biomarkers in high-risk Acute Myeloid Leukemia during treatment

Duration in months: 24

MDC primary: Ematologia e Immunologia

MDC secondary: Diagnostica

Project Classification IRG: Vascular and Hematology

Project Classification SS: Hematopoiesis - HP

Project Keyword 1: Myelopoiesis: Differentiation of myeloid cells: Granulocyte biology, function, and physiology; Monocyte/macrophage biology, function, and physiology; Molecular biology of myeloid receptors and proteins; Oxidant stress; Apoptosis; Leukemia (AML or CML); Myelodysplasia; Myeloproliferative disorders.

Project Request: Animals: Humans: Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Acute myeloid leukemia, cell differentiation, immune checkpoints, tumor microenvironment, molecular and digital pathology

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'.



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

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

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

Acute myeloid leukemia (AML) is a clinically and molecularly heterogeneous hematological malignancy, with an incidence of 3-4/100000 and that, despite the progresses done in our understanding of the disease and therapy, remains an unmet medical need. Nowadays, AML conventional treatment includes chemotherapy with or without targeted therapy, followed or not by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and allows cure rates of about 40% in younger patients, whilst elderly patients have still a dismal outcome. High risk (or adverse risk) AML (HR-AML) include a number of clinical and biological AML subsets, genetically defined, which are usually characterized by poor response to conventional treatments and poor long-term survival despite HSCT. Therefore, there is an urgent need to better understand the factors that may play key roles in this setting in order to innovate therapeutic strategies and improve patients outcome.

Deep single-cell based multiomics approaches have highlighted the increasing complexity of AML, in addition to their heterogeneity and multiclarity, the possibility of clonal evolution under therapy and changes in cellular pathways, and a complex crosstalk with the tumor microenvironment (TME), with dynamics, involving particularly the immune system, that remain mostly elusive. These interactions may affect leukemia progression as well as response to therapy with great impact on the outcome of patients.

Here, we will combine the decennial expertise in clinics and translational research in hematological malignancies of a network of onco-hematologists, immunologists and pathologists with the most advanced and cutting-edge technologies to interrogate HR-AML in its various facets and its microenvironment, taking the challenge of understanding the interplay between leukemia genetics, immune TME and treatment, and to identify new biomarkers and therapeutic strategies.

Specifically, we aim; 1) to dissect disease and immune system dynamics in HR-AML patients under treatment; 2) to apply spatial multiomics and digital pathology to unveil new parameters of disease and immune system dynamics; 3) to understand



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

mechanisms of disease resistance, identify predictive biomarkers and validate them in 'fit-for-purpose' experimental models.

From the implementation of this project we expect to: i) clarify how specific genetic alterations shape hematopoiesis, multiomics features of the leukemia cells and immune TME; ii) establish how this interplay is reshaped by treatment, including allogeneic HSCT; iii) identify new biomarkers as expression of this interplay and predictive of response/resistance to therapy; iv) identify and share new diagnostic paths and parameters for leukemia monitoring based on multidisciplinary expertises; v) generate research models to share with the academic community; vi) promote the application of our interdisciplinary approach in networks of research and clinical specialists to increase knowledge and innovate patient care.

We believe that the deep understanding of the interplay between leukemia and its bone marrow microenvironment, the underlying mechanisms with identification of key players and new biomarkers will shed lights into leukemogenesis processes and therapy response, leading to a number of discoveries that will generate further knowledge and ultimately envision novel diagnostic and therapeutic strategies and a better leukemia management and patient care.

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

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology	02101050546	Azienda Ospedaliera di Perugia/Hematology/ Laboratory of Hemopathology	Coordination unit		X
2 - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	80018230153	Molecular Immunology Unit/ Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Collaborating Unit		X
3 - Sicilia	04721290874	Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G.Rodolico - San Marco"/Hematology	Collaborating Unit	X	X
4 - Sicilia	80023730825	Tumor Immunology Unit/General Pathology Institute/Department of Health Sciences/ University of Palermo	Collaborating Unit	X	



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - LA STARZA ROBERTA	Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology	Co-PI and main collaborator in UO1
2 - Ruggeri Loredana	Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology	Other main collaborator in UO1
3 - Sangaletti Sabina	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Unit Coordinator of UO2
4 - Chiodoni claudia	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Other main collaborator in UO2
5 - Lecchi Mara	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Other main collaborator in UO2
6 Under 40 - VETRO CALOGERO	Sicilia	Unit Coordinator of UO3
7 Under 40 - Cancila Valeria	Sicilia	Unit Coordinator of UO4

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - LA STARZA ROBERTA	X				F
2 - Ruggeri Loredana					F
3 - Sangaletti Sabina					F
4 - Chiodoni claudia					F
5 - Lecchi Mara					F
6 Under 40 - VETRO CALOGERO					M
7 Under 40 - Cancila Valeria					F

Person in charge for the animal experiment: MARTELLI MARIA PAOLA

Responsible who requests CE authorization: MARTELLI MARIA PAOLA

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 - RANIERI ROBERTA	Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology		F	Researcher Biotechnologist	Biochemistry science degree	AIRC Fellow (University of Perugia)
1 - SCUDERI GRAZIA	Sicilia		F	Researcher Biologist	Biological science degree	Onlus AIL Catania
2 - DULCAMARE ILARIA	Sicilia		F	Researcher Biologist	Biological science degree	AIRC Fellow (University of Catania)

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: S. Andrea delle Fratte, Perugia, 06156, ITALY

PEC: aosp.perugia@postacert.umbria.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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Operative Unit Number 2:

Address: via Giacomo Venezian, 1 20133 Milano, ITALY

PEC: urp@pec.istitutotumori.mi.it

Operative Unit Number 3:

Address: via S. Sofia 78, Catania, 95123, ITALY

PEC: dirmed.gr@pec.policlinico.unict.it

Operative Unit Number 4:

Address: Piazza Marina, 61 90133 - PALERMO, ITALY

PEC: pec@cert.unipa.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: NA

PEC: NA



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: MARTELLI

First Name: MARIA PAOLA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal investigator

Country of residence:

Nationality:

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id: 25640078300

ORCID ID: 0000-0001-9139-1729

RESEARCH ID: ABH-3300-2021

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliera di Perugia/Hematology/ Laboratory of Hemopathology

Street: P.le Menghini 8/9

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:+

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Perugia, Italy/ NHLBI, National Institutes of Health (NIH), Bethesda (MD), USA	PhD	Research into lymphocytes and leukemic cells intracellular signal transduction and the pathways involved in cell growth, survival and apoptosis (Supervisor: Dr. Barbara E. Bierer)	1998	2001
University of Rome 'La Sapienza'	Specialization / Specializzazione	Clinical Hematology (Mentor: Prof. Franco Mandelli) Immunological Diagnostic Techniques for malignant haematological diseases (Supervisor: Dr. Cesare Guglielmi)	1993	1997
University of Perugia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	1987	1993

Personal Statement:

By a integrated innovative approach we will analyze bone marrow biopsies collected for diagnostic purposes from patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML) during follow-up (diagnosis, post-treatment, post-transplant, relapse) and dissect disease and immune microenvironment (TME) in order to identify new biomarkers predictive of response. Prof. Martelli launched the idea of the study and as PI will follow patients, coordinate the research team and all the research activities related to the project. Prof. Martelli is an internationally recognized leader in translational research and clinics of AML. She is the responsible of the Hemopathology, of the Protein Biochemistry and Translational Medicine laboratories and of the Leukemia Unit at Perugia Hospital..



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia/Perugia Hospital (AOP)	Hematology	Perugia, Italy	Associate Professor/Assistant Clinical Director	2016	2023
University of Perugia/Perugia Hospital (AOP)	Hematology	Perugia, Italy	Assistant Professor/Assistant Clinical Director	2008	2016
University of Bari/'Aldo Moro' Bari Hospital	Hematology	Bari, Italy	Assistant Professor/Assistant Clinical Director	2005	2007
'Umberto I' General Hospital	Hematology	Rome, Italy	Assistant Clinical Director	2001	2004
National Institutes of Health (NIH)	National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)	Bethesda (MD), USA	Research Fellow	2000	2001
National Institutes of Health (NIH)	National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)	Bethesda (MD), USA	Visiting Research Fellow	1998	1999

Other awards and honors

2000-2001 NIH Fellowship Award, NHLBI, NIH, Bethesda, USA

1998-1999 Supplemental Visiting Fellow NIH Fellowship Award, NHLBI, NIH, Bethesda, USA

1998-1999 "Fondazione Istituto Pasteur-Cenci Bolognetti" 2-years Fellowship Award "La Sapienza" University, Rome, Italy

1998-2001 PhD Fellowship Award, University of Perugia, Perugia, Italy

1989 ERASMUS Project Fellowship Award, University of Perugia, for a 3-months stage at Molecular Biology Laboratory, King's College, London, UK

Other CV informations

- Scientific Committee:

since 2023: Vice-President of Italian Society of Experimental Hematology

since 2022: European Hematology Association, AML Scientific Working Group

since 2021: Regional Ethics Committee Review Board; Scientific Evaluation Committee, AIRC, Italy

2016-18: Scientific Evaluation Committee, PRT-K, INCa, France

- Clinical research: Site-PI in 25 multicenter clinical trials in acute leukemias

Coordinator of Phase 1 Clinical Research Unit and Laboratories, Hematology, Perugia

since 2014: Assignment of High Specialization (Perugia Hospital): 'Hematology Department Clinical Activity and Study and Application of Diagnostic and Therapeutic Protocols in Acute Leukemia'

since 2008: Faculty Committee Member of PhD School in Clinical and Molecular Medicine, and School in Hematology

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
NPM1-mutated AML with starry sky pattern	Article	1	00	2023	10.1111/bjh.18808	37153969	0	L
Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia	Article	481-492	98	2023	10.1002/ajh.26812	36606297	1	L



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SiCoDEA: A Simple, Fast and Complete App for Analyzing the Effect of Individual Drugs and Their Combinations	Article	904	12	2022	10.3390/biom12070904	35883460	2	L
CD123 is consistently expressed on NPM1-mutated AML cells	Article	1-14	13	2021	10.3390/cancers13030496	33525388	9	C
Dactinomycin induces complete remission associated with nucleolar stress response in relapsed/refractory NPM1-mutated AML	Article	2552-2562	35	2021	10.1038/s41375-021-01192-7	33654209	14	C
A curious novel combination of nucleophosmin (Npm1) gene mutations leading to aberrant cytoplasmic dislocation of npm1 in acute myeloid leukemia (aml)	Article	1426	12	2021	10.3390/genes12091426	34573408	1	L
Diagnostic and therapeutic pitfalls in NPM1-mutated AML: notes from the field	Article	3113-3126	35	2021	10.1038/s41375-021-01222-4	33879827	14	L
Novel NPM1 exon 5 mutations and gene fusions leading to aberrant cytoplasmic nucleophosmin in AML	Article	2696-2701	138	2021	10.1182/blood.2021012732	34343258	11	F
How I diagnose and treat NPM1-mutated AML	Article	589-599	137	2021	10.1182/blood.2020008211	33171486	23	L
ARPIR: automatic RNA-Seq pipelines with interactive report	Article	574	21	2020	10.1186/s12859-020-03846-2	33349239	5	L
Enasidenib and ivosidenib in AML	Review	411-426	111	2020	10.23736/S0026-4806.20.07024-X	32955829	15	F
NPM1-mutated acute myeloid leukemia: From bench to bedside	Article	1707-1721	136	2020	10.1182/blood.2019004226	32609823	83	L
Impact of genomics in the clinical management of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia	Article	90-97	28	2015	10.1016/j.beha.2015.10.005	26590764	7	L
Perspectives for therapeutic targeting of gene mutations in acute myeloid leukaemia with normal cytogenetics	Article	305-322	170	2015	10.1111/bjh.13409	25891481	32	L
Dactinomycin in NPM1-Mutated acute myeloid leukemia	Article	1180-1182	373	2015	10.1056/NEJMc1509584	26376154	44	L
Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid target NPM1 mutant oncprotein levels and induce apoptosis in NPM1-mutated AML cells	Article	3455-3465	125	2015	10.1182/blood-2014-11-611459	25795919	96	F

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

** Autocertified

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia	Article	1733-1747	373	2015	10.1056/NEJMoa1506583	26352686	238
Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid target NPM1 mutant oncprotein levels and induce apoptosis in NPM1-mutated AML cells	Article	3455-3465	125	2015	10.1182/blood-2014-11-611459	25795919	96
BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity	Article	1207-1216	125	2015	10.1182/blood-2014-10-603100	25480661	71



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Dactinomycin in NPM1-Mutated acute myeloid leukemia	Article	1180-1182	373	2015	10.1056/NEJMc1509584	26376154	44
BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: From bench to bedside	Review	1918-1927	128	2016	10.1182/blood-2016-07-418434	27554081	70
Mutant NPM1 Maintains the Leukemic State through HOX Expression	Article	499-512.e9	34	2018	10.1016/j.ccr.2018.08.005	30205049	134
Leukemogenic nucleophosmin mutation disrupts the transcription factor hub that regulates granulomonocytic fates	Article	4260-4279	128	2018	10.1172/JCI97117	30015632	68
GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia	Article	935-945	134	2019	10.1182/blood.2018886960	31395600	98
Germline NPM1 mutations lead to altered rRNA 2'-O-methylation and cause dyskeratosis congenita	Article	1518-1529	51	2019	10.1038/s41588-019-0502-z	31570891	59
NPM1-mutated acute myeloid leukemia: From bench to bedside	Article	1707-1721	136	2020	10.1182/blood.2019004226	32609823	83

** Autocertified

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
ERC_Proof of concept	University of Perugia	2023	Re-envisioning risk biomarkers in acute myeloid leukemia (AML) at single-cell level	Coordinator	150.000,00	https://erc.europa.eu/sites/default/files/2023-05/erc-2023-poc-1-results-list.pdf
AIRC	University of Perugia	2018	A novel chemo-free approach to NPM1-mutated AML by omacetaxine mepessuccinate plus venetoclax: from benchto bedside	Coordinator	1.732.000,00	www.airc.it
AIRC	University of Perugia	2016	NPM1-mutated and BCORmutated AML genetic subtypes: dissecting leukemogenesis pathways to find novel therapeutic targets	Collaborator	899.000,00	www.airc.it
ERC Consolidator grant	University of Perugia	2016	Dissecting to hit the therapeutic targets in nucleophosmin (NPM1)-mutated acute myeloid leukemia	Coordinator	1.883.750,00	https://erc.europa.eu/projectsfigures/projectdatabase
Fondazione Cassa di Risparmio	University of Perugia	2015	Molecular and cellular mechanisms underlying haematological neoplasms, as a platform for the development of new targeted therapies	Coordinator	20.000,00	www.fondazionecrpg.com/contributi/



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	University of Perugia	2013	Defining novel leukemogenic mechanisms and therapeutic targets in normal karyotype AML: focus on NPM1 and BCOR mutations	Collaborator	720.000,00	www.airc.it
AIRC	University of Perugia	2010	Improving diagnostic, prognostic and biological characterization of AML with mutated nucleophosmin (NPM1)	Collaborator	570.000,00	www.airc.it
Fondazione Cassa di Risparmio	University of Perugia	2010	Study of the functional role of the miR-10a microRNA in acute myeloid leukemia of the nucleophosmin gene (NPM1)	Coordinator	19.000,00	www.fondazionecrpg.com/contributi/
Ministero della Salute-Regione Umbria	University of Perugia	2008	BIOLOGICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF THE LEUKEMIC STEM CELL IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH NUCLEOPHOSMIN (NPM1) GENE MUTATION: IMPLICATIONS FOR 'TARGETED' THERAPY	Coordinator	211.200,00	www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria
Ministero della Salute-Regione Umbria	University of Perugia	2008	Acute myeloid leukemia with nucleophosmin gene mutation: molecular profiles, prognostic implications and therapeutic options.	Collaborator	295.000,00	www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.3 CO-PI Profile

Last Name: LA STARZA

First Name: ROBERTA

Last name at birth: La Starza

Gender: F

Title: Co-PI and main collaborator in UO1

Country of residence:

Nationality:

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 30.0

Scopus Author Id: 6603901374

ORCID ID: 0000-0001-5854-9846

RESEARCH ID: ABD-0836-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliera di Perugia/Hematology/ Laboratory of Hemopathology

Street: Piazzale Menghini 9

Postcode / Cedex: 06129

Town: Perugia

Phone: +

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Genetics, University of Rome, La Sapienza, Rome, Italy	PhD	Study of Nucleoporin involvement in hereditary conditions and in hematological neoplasms (Supervisors: Proff. Cristina Mecucci and Paola Grammatico)	2008	2011
Hematology, University of Rome, Tor Vergata, Rome, Italy	PhD	Characterization of acute myeloid leukemia and myelodisplastic syndromes (MDS) with 12p cytogenetic markers (Supervisors: Prof. Massimo Fabrizio Martelli and Prof. Cristina Mecucci)	1994	1998
Hematology, University of Rome, La Sapienza, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical activity and research on MDS, Supervisor: Prof. Giuliana Alimena	1990	1994
Hematology, University of Perugia, Perugia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Work on lymphoproliferative diseases arising in immunocompromise patients Massimo Fabrizio Martelli/Cristina Mecucci	1982	1989

Personal Statement:

In the integrated approach to study AML and immune tumor microenvironment, cytogenetics and molecular characterization at diagnosis and during the course of the disease represent a key element to evaluate response to treatment, eventual



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

disease clonal evolution and provide genetic data to correlate with either immune or imaging studies. In this project Dr. La Starza coordinates the the Cytogenetics/Molecular biology lab, a fully equipped laboratory for standard and NGS analyses that provides precision diagnosis and disease monitoring during treatment of patients. Targeted deep NGS sequencing is performed on all cases of AML by using the Sophia-Genetics 30-gene Myeloid panel on MiSeq (Illumina) sequencing platform.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia/Azienda Ospedaliera di Perugia	Hematology and Immunology Section	Perugia	Assistant Professor/Clinical Director	2008	2023
University of Perugia	Council of the Department of Medicine and Surgery	Perugia	Member	2020	2023
Italian Society of Experimental Hematology	Board	Italy	Councilor (Board)	2019	2022
Center for Human Genetics of Leuven	Legius Eric research group	Leuven, Belgium	Counselling	2008	2008
University of Perugia	Post-natal Cytogenetics Laboratory	Perugia, Italy	Responsible	2002	2003
Center for Human Genetics of Leuven	Van der Berghe Herman research group	Leuven, Belgium	Visiting Professor	1996	1996
Center for Human Genetics of Leuven	Van der Berghe Herman research group	Leuven, Belgium	Visiting Professor	1995	1995
Center for Human Genetics of Leuven	Van der Berghe Herman research group	Leuven, Belgium	Visiting Professor	1993	1993

Other awards and honors

Paper Awards for:

"Characterization of a masked t(12;16) in a case of AML" , First Meeting on acute leukemias with structurally altered core binding factor subunits [t(8;21), inv(16) and t(12;21)], Rotterdam 1997.

"FISH diagnosis of C1Z translocations in acute lymphoblastic leukemia" , VIII National Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, Pavia, 2004.

Member of: Italian Society of Experimental hematology, Italian Society of Human genetics, European hematology Association

Other CV informations

PUBLICATIONS:

Author and co-author of 127 peer-reviewed publications on international scientific journals

SCIENTIFIC ORGANIZATION of national meetings:

- ITALIAN SOCIETY OF EXPERIMENTAL HEMATOLOGY (SIES) SCIENTIFIC COMMITTEE MEMBER:

Meeting on "Big data and pharmacogenomics: how it is changing the clinic," Milan 2019

- 7th WORKSHOP IN TRANSLATIONAL HEMATOLOGY, Bari 2019

- 16th NATIONAL CONGRESS and 48th SIE Congress, Milan 2021

- 17th NATIONAL CONGRESS, Rome 2022



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

- 8th WORKSHOP IN TRANSLATIONAL HEMATOLOGY, Florence 2023

INVITED SPEAKER at national and international meetings: NATIONAL ACCADEMY OF MEDICINE, SIES, SIE, IACC, AIOM, SIAPEC, European LeukemiaNet, EORTC, ISH-EAD, EHA, UKCCG ANNUAL MEETING

REVIEWER of international scientific journals

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A Novel t(5;7)(q31;q21)/CDK6::IL3 in Immature T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With IL3 Expression and Eosinophilia.	Article	e795	6	2022	10.1097/HS9.0000000000000795	36285071	0	L
Chromothripsis is a frequent event and underlies typical genetic changes in early T-cell precursor lymphoblastic leukemia in adults	Article	2577-2585	36	2022	10.1038/s41375-022-01671-5	35974102	0	C
Early T-Cell Precursor ALL and Beyond: Immature and Ambiguous Lineage T-ALL Subsets.	Review	1873	14	2022	10.3390/cancers14081873	35454781	5	L
High grade B-cell lymphoma with MYC, BCL2 and/or BCL6 rearrangements: unraveling the genetic landscape of a rare aggressive subtype of non-Hodgkin lymphoma	Article	1356-1362	63	2022	10.1080/10428194.2021.2024821	35045798	2	L
T-cell acute lymphoblastic leukemia: Biomarkers and their clinical usefulness	Article	1118	12	2021	10.3390/genes12081118	34440292	17	L
MYB rearrangements and over-expression in T-cell acute lymphoblastic leukemia	Article	482-488	60	2021	10.1002/gcc.22943	33611795	3	L
Venetoclax and bortezomib in relapsed/refractory early t-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Article	1-6	3	2019	10.1200/PO.19.00172	32923866	14	F
New somatic TERT promoter variants enhance the Telomerase activity in Glioblastoma	Article	145	8	2020	10.1186/s40478-020-01022-4	32843091	8	L
Design of a Comprehensive Fluorescence in Situ Hybridization Assay for Genetic Classification of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Article	629-639	22	2020	10.1016/j.jmoldx.2020.02.004	32142900	5	F
High PIM1 expression is a biomarker of T-cell acute lymphoblastic leukemia with JAK/STAT activation or t(6;7)(p21;q34)/TRB@-PIM1 rearrangement	Article	1807-1810	32	2018	10.1038/s41375-018-0031-2	29479063	11	F
Cytogenetic/mutation profile of chronic lymphocytic leukemia/malignant melanoma collision tumors of the skin	Article	6	11	2018	10.1186/s13039-017-0353-1	29371889	3	F
Deletions of the long arm of chromosome 5 define subgroups of T-cell acute lymphoblastic leukemia	Article	951-958	101	2016	10.3324/haematol.2016.143875	27151989	9	F
Molecular Cytogenetics Detect an Unbalanced t(2;13)(q36;q14) and PAX3-FOXO1 Fusion in Rhabdomyosarcoma With Mixed Embryonal/Alveolar Features	Article	2238-2241	62	2015	10.1002/pbc.25664	26179572	4	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Genetic profile of T-cell acute lymphoblastic leukemias with MYC translocations	Article	3577-3582	124	2014	10.1182/blood-2014-06-578856	25270907	38	F

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute	Azienda Ospedaliera di Perugia	2023	PNC-Health Life Science-Terapie Avanzate	Collaborator	500.000,00	https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/pnrrsalute/dettaglioContenutiPNRSalute.jsp?lingua=italiano&id=5854&area=PNRR-Salute&menu=investimenti
Ministero della Salute	Università di Perugia	2021	Chemogenomica funzionale per il futuro delle terapie personalizzate nelle neoplasie maligne	Collaborator	3.693.646,00	https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1.jsp?menu=nazionale&id=5345
GILEAD	AULL	2021	The Liquid biopsy for non-invasive monitoring of high grade B-cell lymphoma with MYC, BCL2 and/or BCL6 rearrangements	Coordinator	30.000,00	https://www.bandigilead.it/fellowship-program
MIUR	Università di Perugia	2019	Open questions in acute lymphoblastic leukemia	Collaborator	837.000,00	https://www.miur.gov.it/-/bando-prin-2017
GILEAD	AULL	2019	NGS mutational analysis of Diffuse large B cell Lymphoma (DLBCL) with concurrent rearrangement of MYC, BCL2, and/or BCL6	Coordinator	40.000,00	https://www.bandigilead.it/fellowship-program
AIRC	Università di Perugia	2018	Actionable targets in clonal progression and systemic spreading of myeloid neoplasms	Collaborator	2.100.000,00	www.airc.it
GILEAD	AULL	2018	Designing of a Genomic classifier for Double- triple-hit Lymphoma diagnosis.	Coordinator	25.000,00	https://www.bandigilead.it/fellowship-program
FONDAZIONE CASSA DI RISPARMIO DI PERUGIA	Azienda Ospedaliera di Perugia	2018	Innovativo approccio analitico per la diagnosi genetica delle neoplasie pediatriche ad elevato grado di malignità: applicazione della piattaforma OncoScan® assay e di Multiplex FISH	Coordinator	69.500,00	https://www.fondazionecrpg.com/category/bandi/



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Università di Perugia	2015	Molecular dissection of unknown chromosome rearrangements in human leukemia	Collaborator	290.000,00	www.airc.it
FONDAZIONE CASSA DI RISPARMIO DI PERUGIA	Azienda Ospedaliera di Perugia	2015	Caratterizzazione genetica e sviluppo di test per la diagnosi molecolare dei tumori dell'età pediatrica	Coordinator	70.000,00	https://www.fondazionecrpg.com/category/bandi/



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Ruggeri

First Name: Loredana

Last name at birth:

Gender: F

Title: Other main collaborator in UO1

Country of residence:

Nationality:

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 36.0

Scopus Author Id: 6701715355

ORCID ID: 0000-0002-3804-2551

RESEARCH ID: FUQ-1370-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliera di Perugia/Hematology/ Laboratory of Hemopathology

Street: Piazzale Menghini 8

Postcode / Cedex: 06123

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Perugia, Italy	PhD	PhD in Biotechnologies of Bone Marrow Transplantation	1999	2003
Hematology, University of Perugia	Specialization / Specializzazione	Hematology Residency - Bone Marrow transplantation	1994	1998
University of Perugia, perugia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical School	1989	1994

Personal Statement:

Dr Ruggeri is the head of clinical and transplant immunology laboratory in Perugia Hematology and Transplant division. She discovered that Natural Killer (NK) cell alloreactivity exerts striking control of leukemia relapse. This seminal breakthrough set the standard for donor selection in haploidentical transplantation and generated general interest in NK cell alloreactivity as a form of tumour immunotherapy. She also participated to design a new haploidentical transplantation protocol based on regulatory and conventional T cell adoptive immunotherapy with the aim to improve posttransplant immune rebuilding and to reduce the incidence of leukemia relapse. In the present project she will provide her great expertise in studying leukemia - immune microenvironment interplay.

Positions and honors



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliera di Perugia	Hematology and hematopoietic transplant division	Perugia, Italy	Clinical research	2017	2023
University of Perugia	Hematology and hematopoietic transplant division	Perugia, Italy	Assistant professor	2011	2017
University of Perugia	Hematology and hematopoietic transplant division	Perugia, Italy	Scholar	2010	2015
University of Perugia	Hematology and hematopoietic transplant division	Perugia, Italy	Research Fellow	2004	2009
University of Perugia	Hematology and hematopoietic transplant division	Perugia, Italy	PhD	1999	2003

Other awards and honors

2006-09 Clinical Research Fellowship (Leukemia Lymphoma Society, LLS)

2010-15 Clinical Research Scholarship (LLS)

2002 Van Bekkum Award for 1st best abstract 'Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants', EBMT, Montreaux, Switzerland

2000 Award Best Oral Presentation, 18th International NK Cell Workshop, 6th Annual Meeting of the Society for Natural Immunity, Marseille, France

1998 'Ermanno Pasquetto e Francesco Scaferla' FIRC Fellowship

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	Hematology and hematopoietic transplant division, Azienda Ospedaliera di Perugia	2020	Adoptive immunotherapies with regulatory and conventional T cells and/or Natural Killer cells: safe and effective strategies to minimize the risk of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Coordinator	450.000,00	https://www.salute.gov.it



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Sangaletti

First Name: Sabina

Last name at birth:

Gender: F

Title: Unit Coordinator of UO2

Country of residence:

Nationality:

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id: 6506304282

ORCID ID: 0000-0001-7047-287X

RESEARCH ID: C-4495-2017

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Molecular Immunology Unit/
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Street: via Amadeo 42

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:+

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Open University Milton Keynes /Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano	PhD	Immunology	2004	2008
University of Milan	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Science - Biochemistry	1996	2000

Personal Statement:

Dr. Sangaletti has more than 20 years experience in the field of immunology. She is group leader in the Molecular Immunology Divison, headed by Dr. Mario P. Colombo, where she coordinates projects focused on immunological aspect of the tumor microenvironment in hematologic and solid tumors. The PI has a long lasting collaboration with hematologist and pathologist that produced several publications on hematological tumors, endorsing the gained experience of Dr Sangaletti in the field hematologic diseases and leukemia. Dr. Sangaletti's research is also focused on studying mechanisms regulating the bone marrow immune microenvironment in homeostatic and pathological conditions (i.e HSCT, GVHD and AML).

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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Experimental Oncology and Molecular Medicine Department, Molecular Immunology Unit	Milano, Italy	Staff Scientist	2012	2023
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Experimental Oncology and Molecular Medicine Department, Molecular Immunology Unit	Milano, Italy	PostDoc Researcher	2008	2012
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Experimental Oncology Department	Milano, Italy	PhD student	2002	2008

Other awards and honors

2022: European ERA PERMED grant

2018: AIRC Investigator Grant

2015: Young Investigator Grant, Italian Ministry of Health

2012: My First Grant AIRC

2011: Scholar-in-Training Award by AstraZeneca International, AACR Special Conference on Tumor Microenvironment complexity. Topic: 'Stromal SPARC critically regulates secondary lymphoid tissues homeostasis and has a role in B lymphoma development'

2010: Young Researcher award at the Istituto Nazionale Tumori Milano

2003: 3 years FIRC fellowship

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
ERA PerMed - Join International Call 2021	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2022	Subpopulation heterogeneity and Microenvironmental Engagement as predictors for Treatment Resistance in Lymphoma	Coordinator	420.000,00	https://erapermed.issi.es/joint-calls/joint-transnational-call-2021/
Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano	Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano	2022	Apollo 11, consortium in advanced lung cancer patients treated with innovative therapies: integration of real world data and translational research	Coordinator	44.000,00	www.istitutotumori.mi.it
Associazione Bianca Garavaglia	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2020	Characterization of the immune context in age-related soft tissue sarcomas: new potential clinical implications	Collaborator	0,00	https://www.abianca.org
AIRC Investigator Grant	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2019	Role of ZEB1 in stroma and clone related mechanisms of immunosuppression and aggressiveness in acute myeloid leukemia	Coordinator	635.000,00	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

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 - Young Researchers Grant	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2016	Neutrophil traps in leukemia: from triggers of disease progression to vehicle for new vaccines	Coordinator	445.720,00	https://www.salute.gov.it
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Institutional Strategic Research	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2016	Molecular and phenotypic landscape of high-grade breast cancer (HGBC) tumour microenvironment: characterization and reconversion of the immunosuppressive tumour-surrounding stroma and cell compartments	Collaborator	136.973,00	www.istitutotumori.mi.it
AIRC - MFAG Young Researchers Grant	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2012	Regulation of myeloid cell homeostasis by extracellular matrix proteins: implication for autoimmunity and myeloid malignancies	Coordinator	300.000,00	www.airc.it



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Chiodoni

First Name: claudia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Other main collaborator in UO2

Country of residence:

Nationality:

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 32.0

Scopus Author Id: 6602962418

ORCID ID: 0000-0002-7644-9969

RESEARCH ID: C-2172-2017

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Molecular Immunology Unit/
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Street: Via Amadeo 42

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:+

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Turin, Turin, Italy	PhD	PhD in Immunology and Cellular Biology	2002	2006
University of Milan, Milan, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Sciences	1989	1993

Personal Statement:

Dr Chiodoni has more than 20 years of experience in the field of tumor immunology and is author/co-author of 73 peer-reviewed publications on the topic of the project. From 2010 she is a permanent staff member in the Molecular Immunology unit at the Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT). She devoted her career to cancer research and tumor immunology, being particularly interested in the interaction and cross-talk of neoplastic cells with the immune system. While her research focus until recently has been mainly centered on identifying biological and molecular mechanisms involved in cancer development and progression, taking advantage of preclinical mouse models, in the last few years she grew interest in a more translational research.

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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	Molecular Immunology Unit	Milan, Italy	Permanent staff scientist	2010	2023
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	Molecular Immunology Unit	Milan, Italy	Staff scientist	2008	2009
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	Molecular Immunology Unit	Milan, Italy	Contract researcher	2007	2008
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	Immunotherapy and Gene Therapy Unit	Milan, Italy	Fellow	2000	2005
The Scripps Research Institute	Immunology Department, in Prof. Reisfeld's Laboratory	La Jolla, CA, USA	Visiting scientist	2003	2003

Other awards and honors

From 2019: Steering committee of the Open University PhD Program at Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori (Associated Research Center of Open University, Milton Keynes, UK)

2007 EACR 'Highly Commended' Award 2007, Barcellona, Spain

2001 Award 'Young Researchers 2000' from the INT

2000 Award in Experimental Immunology (from Harlan, Italy).

1999-2005 AIRC fellowships at INT, Milan.

1994-1995 AIRC fellowship at the University of Milan

1995-1998 AIRC fellowships at INT, Milan.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Associazione Bianca Garavaglia, Italy	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2021	Studio dell'efficacia terapeutica di una molecola immuno-modulatoria nel trattamento dell'osteosarcoma localizzato e metastatico: dalla pre-clinica oggi alla clinica domani?	Coordinator	101.000,00	www.abianca.org
AIRC	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2019	Harnessing osteosarcoma stem cell/mesenchymal features to enhance treatment susceptibility	Coordinator	617.000,00	www.airc.it
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Institutional Strategic Research	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2019	Window-of-opportunity umbrella trial as a translational platform for short-course pre-operative targeted treatments in non-metastatic resectable colorectal cancer: the UNICORN study	Coordinator	103.500,00	www.istitutotumori.mi.it



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Lecchi

First Name: Mara

Title: Other main collaborator in UO2

Nationality:

Date of birth:

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

Scopus Author Id: 57188964361

ORCID ID: 0000-0002-0405-9339

RESEARCH ID: B-9385-2017

Last name at birth:

Gender: F

Country of residence:

Country of Birth:

Place of Birth:

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Molecular Immunology Unit/
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Street: Via Venezian, 1

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:+

Phone 2:



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Alta Formazione Insubria Docente: Marco Chierici - Fondazione Bruno Kessler, Trento	Master's Degree / Laurea Magistrale	Machine learning: concetti e applicazioni in biologia computazionale	2021	2021
IZSLER à Brescia	Bachelor Degree / Laurea Triennale	L'ottimizzazione dell'organizzazione del disegno sperimentale: dai principi base della programmazione alla loro applicazione pratica	2019	2019
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca à Monza, Prof. Bernasconi e Prof.ssa Antolini	Master's Degree / Laurea Magistrale	Il calcolo della dimensione del campione nella ricerca biomedica	2019	2019
SAS Institute, Milano	Master's Degree / Laurea Magistrale	Multivariate statistics for understanding complex data	2018	2018
Università degli Studi di Milano- Bicocca Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi	Master's Degree / Laurea Magistrale	Statistica Medica, Programmazione in SAS e R, Metodologia della ricerca clinica, Modelli in epidemiologia, Statistica genetica, Farmacoepidemiologia, Analisi di Sopravvivenza, Modelli longitudinali, Elementi di biologia	2013	2016
Università degli Studi di Milano- Bicocca Facoltà di Statistica	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Statistica descrittiva, Analisi Matematica e Calcolo delle Probabilità, Inferenza statistica, Analisi multivariata, Statistica medica, Demografia, Informatica, Basi di dati, Gestione dei dati, Data Mining, Piano degli esperimenti	2010	2013

Personal Statement:

Dr. Mara Lecchi is Biostatistician at the Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, since 2015. Her activity is focused on the identification of circulating biomarkers and their validation, especially on data generated with new high-dimensional technologies. She supports the researchers in their different activities, from the study design and implementation to the statistical analysis and interpretation of the data of human as well as in-vivo experiments.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Bioinformatics and Biostatistics Unit	Milan, Italy	Researcher	2020	2023
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Bioinformatics and Biostatistics Unit	Milan, Italy	Fellow	2016	2020
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Bioinformatics and Biostatistics Unit	Milan, Italy	Collaborator	2015	2016



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Other awards and honors

Awarded on the occasion of the VI "Marzia Galli Kienle" prize (Solidarity in Oncology San Marco and San Pietro Onlus), for young researchers under 35 who have distinguished themselves for scientific research in the field of oncology.

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



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: VETRO

First Name: CALOGERO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Unit Coordinator of UO3

Country of residence:

Nationality:

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 12.0

Scopus Author Id: 55620770700

ORCID ID: 0000-0003-1922-5157

RESEARCH ID: NA

Contact address

Current organisation name: Sicilia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico "G.Rodolico - San
Marco"/Hematology

Street: Via S. SOFIA 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: CATANIA

Phone:+

Phone 2:



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	School of Hematology, directed by prof. F. Di Raimondo Thesis: 'Normal Karyotype CLL: in-depth molecular characterization'	2011	2016
MLL, Munich Leukemia Laboratory, Munich, Germany	Specialization / Specializzazione	- Conventional diagnostics in hematological malignancies - High-throughput technology application on onco-hematological diseases (MiSeq analysis) - Project conduction and scientific research (under the supervision of prof. T. Haferlach, prof. C. Haferlach, prof. W.Kern)	2015	2016
Hematology, University of Perugia, Italy	Specialization / Specializzazione	School of Hematology - Basic lab techniques (morphology, flow-cytometry) - Bone marrow transplantation training - Participation and assistance in internal translational and clinical research projects	2014	2015
University of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine Thesis: 'Proteomic analysis in Multiple Myeloma microenvironment'	2004	2010

Personal Statement:

As experienced hematologist, Dr Vetro spends his day taking care of patients, particularly with acute myeloid leukemia. Clinical practice has motivated him to put an effort also in the research field. Owing an in-depth knowledge on clinical and lab research coming from his work experience in ultra-specialized centers, Dr Vetro at UO3 will ensure a fair conduction of the study. In this regard, he will perform sampling of materials, essential to be collected for the analysis. He will also co-supervise sample processing and I will take care of guaranteeing the best quality of materials and provide the best data to be analyzed together with the other investigators.

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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
A.O.U. Policlinico 'G. Rodolico'- S. Marco	Hematology and Bone Marrow transplantation Unit	Catania, Italy	Medical Staff - Hematologist	2019	2023
Munich Leukemia Laboratory	Morphology department	Munich, Germany	Staff Hematologist	2016	2019
University of Catania	Hematology and Bone Marrow transplantation Unit	Catania, Italy	Fellow	2011	2016
University of Perugia	Hematology and Bone Marrow transplantation Unit	Perugia, Italy	Internship	2014	2015
George Mason University	CAPMM (Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine)	Virginia (USA)	Graduate internship	2010	2010
University of Catania	School of Medicine	Catania, Italy	Student	2004	2010
University of Catania	Scuola Superiore di Catania per la formazione d'eccellenza	Catania, Italy	Student	2004	2010

Other awards and honors

- 2011 TRAVEL GRANT WINNER: 16th Congress of the European Haematology Association. June 9-12, 2011, London, United Kingdom.
- 2012 PROPOSAL WINNER: DIEHL COACHES FIL CANTERA COURSE, 2012, Modena, Italy.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health - Ricerca Finalizzata	Regione Marche - A.O.U. Policlinico 'G. Rodolico'- S. Marco - Hematology Unit	2021	Eltanexor in relapsed/refractory NPM1-mutated Acute Myeloid Leukemia	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=283



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Cancila

First Name: Valeria

Title: Unit Coordinator of UO4

Nationality:

Date of birth:

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

Scopus Author Id: 57193235044

ORCID ID: 0000-0002-9502-1191

RESEARCH ID: AAJ-3041-2021

Contact address

Current organisation name: Sicilia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Tumor Immunology Unit/General Pathology Institute/Department of Health Sciences/
University of Palermo

Street: Corso Tukory 211

Postcode / Cedex: 90134

Town: Palermo

Phone:+

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Oncology and Experimental Surgery (XXXI cycle) at the Department of Oncological and Stomatological Surgical Disciplines of the University of Palermo	PhD	Changes of immunological micro and macroenvironment in the early diagnosis and prognosis of prostate and breast adenocarcinomas	2016	2019
University of Parma	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology and Biomedical Applications	2012	2014

Personal Statement:

This project will focus on integrating molecular and digital pathology in acute myeloid leukemia (AML) during treatment in order to identify new predictive biomarkers. Dr Cancila is author/co-author of 42 publications on the topic. A scientific collaboration with the Molecular Immunology Unit of the IRCCS Istituto Tumori di Milano (Director Dr. Mario Paolo Colombo) has been ongoing since 2015 aimed at studying the immunological and stromal microenvironment during neoplastic transformation and identification of new potential predictive biomarkers of disease progression. With her extensive expertise in conducting *in situ* investigations, Dr. Cancila will contribute to TME characterization by spatial transcriptomic analyses on human AML samples.

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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE	Palermo	Assistant Professor (RTD-A)	2022	2023
University of Palermo	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE	Palermo	Post-Doc AIRC 'One-year Fellowship-Emanuela Brancati'	2021	2022
University of Palermo	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE	Palermo	Post-Doc Fellowship	2020	2021
University of Palermo	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE	Palermo	Post-Doc Fellowship	2019	2020

Other awards and honors

AIRC award grant "One-year Fellowship-Emanuela Brancati" with the project entitled "Exploring tissue microenvironment-induced intra-tumor heterogeneity in DLBCL" carried out at the Laboratory of Immunology of Tumors of the PROMISE Department of the University of Palermo

Since March 2021 she has been a member of the Editorial Board of international scientific journals Frontiers in Immunology and Frontiers in Oncology.

Since November 2019, member of the Italian Lymphoma Foundation FIL ONLUS

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC - Investigator Grant 2018	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy	2019	Linking genetic evolution, stromal and immune contexts to unravel tumor heterogeneity in aggressive B-cell lymphomas	Collaborator	895.000,00	www.airc.it
AIRC - Accelerator Award 2019 program	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy	2019	Local immunoradiotherapy & LIRT	Collaborator	197.238,00	www.airc.it
MIUR - PRIN 2017 - Young Line	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy	2019	Stromal-immune cell crosstalk in the generation of tertiary lymphoid structure in solid cancers: immunometabolic aspects and implications for chemo- and immuno-therapy	Collaborator	143.820,00	https://www.miur.gov.it/-/bando-prin-2017
AIRC & Metastatic Mechanodisease & 5x1000 program	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy	2019	Metastatic disease: the key unmet need in oncology - Second Edition	Collaborator	361.861,00	www.airc.it
AIRC project 5x1000 program	Tumor Immunology Unit, Department PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy	2016	Tumor-Microenvironment related changes as new tools for early detection and assessment of high-risk disease	Collaborator	566.055,00	www.airc.it



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

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

Last Name: RANIERI

First Name: ROBERTA

Title: Researcher Biotechnologist

Nationality:

Date of birth:

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

Scopus Author Id: 57191870383

ORCID ID: 0000-0002-0966-4001

RESEARCH ID: IAR-5444-2023

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliera di Perugia/Hematology/ Laboratory of Hemopathology

Street: CREO-PIAZZALE MENGHINI 8/9

Postcode / Cedex: 06132

Town: PERUGIA

Phone:+

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Perugia, Italy	PhD	PostDoc 3-years FIRC - AIRC fellowship. Title: Focus high-throughput drug and phenotypic imaging screening to identify and hit key vulnerabilities in NPM1-mutated AML	2021	2023
University of Perugia, Perugia, Italy	PhD	Clinical and molecular medicine/ Hematology section	2017	2021
University of Naples, Naples, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnologies	2011	2014

Personal Statement:

Functional characterization of the bone marrow cells from patients with high-risk acute myeloid leukemia included in the present project will provide key data for integrative analyses with molecular and digital pathology as main goal of the proposal. Dr. Ranieri has experience with biochemistry, cell and molecular biology techniques; mammalian cell culture, transfection; cell viability and proliferation assays; functional and immuno-enzymatic assays; immunofluorescence cell staining, image acquisition with optical, fluorescence and confocal microscopes; flow cytometry applications and analyses; drug screening and drug combinations studies. Moreover, she is certified and expert for mice experimentation with access to the Animal House of Perugia University.

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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Department of Medicine and Surgery, University of Perugia	Protein Biochemistry and Translational Medicine Laboratory, PI: Maria Paola Martelli	Perugia, Italy	Ph.D. (3-years FIRC - AIRC fellowship)	2021	2023
EMBL	Advanced Light Microscopy Facility	Heidelberg, Germany	Visiting PhD student	2020	2021
Leibniz-FMP	Screening Unit	Berlin, Germany	Visiting PhD student	2018	2019
Department of Medicine and Surgery, University of Perugia	Protein Biochemistry and Translational Medicine Laboratory, PI: Maria Paola Martelli	Perugia, Italy	Ph.D. student	2017	2021

Other awards and honors

- 2014 Erasmus placement fellowship, IGMM, Montpellier, France
- 2015 Postgraduate research scholarship, University of Salerno, Salerno, Italy
- 2016 Postgraduate research scholarship, University of Salerno, Salerno, Italy
- 2017 3-year PhD Fellowship Award, University of Perugia, Perugia, Italy
- 2018 SIES Fellowship, Perugia, Italy
- 2021 3-year FIRC-AIRC Research fellowship, AIRC Foundation, Italy
- 2021 Christian Boulin Fellowship, EMBL, Heidelberg, Germany

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Society of Hematologic Oncology 2022 Annual Meeting	Hematology, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia, Italy	2022	Society of Hematologic Oncology 2022 Annual Meeting -Young Investigator Program (YIP) Travel grant: R. Ranieri, et al. Abstract: A 'designed' high throughput drug screening strategy identifies Aurora kinase A inhibitors as promising preclinical candidates for the treatment of NPM1-mutated AML (Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, Supplement 2022)	Coordinator	1.000,00	https://www.sohomeetings.org



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
SIES (Italian Society of Experimental Hematology)	Hematology, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia, Italy	2022	XVII National Congress SIES (Italian Society of Experimental Hematology) R. Ranieri et al. Abstract: Abstract: A 'designed' high throughput drug screening strategy identifies Aurora kinase A inhibitors as promising preclinical candidates for the treatment of NPM1-mutated AML	Coordinator	500,00	www.sies2022.com
FIRC - AIRC fellowship	Hematology, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia, Italy	2020	Focus high-throughput drug and phenotypic imaging screening to identify and hit key vulnerabilities in NPM1-mutated AML	Coordinator	75.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/roberta-ranieri
SIES (Italian Society of Experimental Hematology)	Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia, Italy	2019	VII Workshop SIES (Italian Society of Experimental Hematology) in Translational Hematology-Travel grant	Coordinator	500,00	https://www.siesonline.it/
CORBEL -travel grant	Department of Medicine and Surgery, University of Perugia	2019	2nd CORBEL Service Operator and User Meeting	Coordinator	500,00	https://www.corbel-project.eu
AIRC	Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria - Scuola Medica Salernitana - DIPMED, University of Salerno, Italy	2016	Molecular mechanisms linking neuroinflammation to melanoma brain metastases (TRIDEO Award	Collaborator	50.000,00	www.airc.it/ricercatori/bandi-per-ricercatori/trideo-award https://docenti.unisa.it/000393/ricerca/progetti?progetto=27175



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

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

Last Name: SCUDERI

First Name: GRAZIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Researcher Biologist **Nationality:**

Country of residence:

Date of birth:

Country of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0

Scopus Author Id: 24777298200

ORCID ID: NA

RESEARCH ID: NA

Contact address

Current organisation name: Sicilia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliero Universitaria Polyclinico "G.Rodolico - San Marco"/Hematology

Street: via santa sofia 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: catania

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Training in the clinical management of chronic and disabling obesity and metabolic diseases.	2017	2019
University of Bologna	Master's Degree / Laurea Magistrale	Study on Biology Final dissertation on strategies of management of Non-alcoholic fatty liver disease patients.	2015	2019
University of Catania	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Trainee in the Virology lab performing studies on the antiviral activity of the Etna cherstnut honey	2013	2014
University of Catania	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Study on Sanitary Biomedical Laboratory Techniques with focus on pathology, microbiology, clinical biochemistry, cell banking, laboratory equipment and technology management to perform the tests needed to diagnose and follow up diseases. Final dissertation in virology. Final score:110/110	2010	214

Personal Statement:

Dr. Scuderi is a young biologist to be recruited at the flow-cytometry laboratory of the hematology unit of Catania, already



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

involved in translational research on immune impairment in hematological diseases. Further skills on molecular biology, including DNA/RNA, flow cytometry and protein analysis, have been acquired in the Soverini's laboratory in Bologna. She was involved in the quality management of JACIE accreditation at the Bone Marrow Transplant center of Catania. The laboratoristic and quality management skills make Dr. Scuderi the ideal person to conduct such a multidisciplinary clinical study dealing with: processing of biological samples, isolation of hematopoietic and non-hematopoietic cells and subsequent molecular characterizations.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bologna	Institute of hematology lab of molecular biology	Bologna, Italy	Trainee in cell cultures, Western blotting, DNA, RNA, protein extraction for translational hematology aimed at the characterization of the mechanisms of resistance to therapy in acute and chronic leukemias and the identification of new therapeutic targets under the supervision of Prof. Simona Soverini.	2021	2022
AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie, Linfomi e Mieloma)	Divisione di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo	A.O.U. Policlinico S. Marco, Catania, Italy	Fellowship for the Integration of the therapeutic pathways of patients undergoing autologous stem cell transplantation. Implementation of the quality plan for the Jacie certification. Study coordinator and data manager function for 5 clinical trials with responsibilities on the processing and sending of centralized and non-centralized samples. Creation of forms to minimize the number of protocol deviations.	2020	2021
Università degli studi di Bologna	Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie-Fabit	Bologna, Italy	Trainee in biology	2015	2019
Università degli studi di Catania	Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate	Università degli studi di Catania, Catania, Italy	Lab technician internship	2011	2014

Other awards and honors

Responsibilities in the accreditation phase of JACIE, an important accreditation for hematological units performing bone marrow transplantation.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
NA	NA	0	NA	Collaborator	0,00	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

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

Last Name: DULCAMARE

First Name: ILARIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Researcher Biologist

Country of residence:

Nationality:

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 4.0

Scopus Author Id: 57221781011

ORCID ID: 0000-0002-1360-4618

RESEARCH ID: NA

Contact address

Current organisation name: Sicilia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico "G.Rodolico - San
Marco"/Hematology

Street: Via Santa Sofia 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: Catania

Phone:+

Phone 2:



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania	Master's Degree / Laurea Magistrale	One year training in cellular and molecular biology at the laboratory of Molecular Biology in the Section of Hematology for the preparation of the dissertation 'The role of CXCR4 in the mitochondrial transfer mechanisms in multiple myeloma cells' under the supervision of Prof. Daniele Tibullo and Cesarina Giallongo.	2019	2020
University of Catania	Master's Degree / Laurea Magistrale	Study on sanitary biology, cellular and molecular biology. Final dissertation title: 'The role of CXCR4 in the mitochondrial transfer mechanisms in multiple myeloma cells'. Final score: summa cum laude	2018	2020
Unibversity of Catania, Section of Microbiology	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Study on genotypic and phenotypic characterization of pathogens for the project "Strategies alternative to antibacterial therapy for the management and treatment of multi drug resistant infection", object of the final bachelor degree dissertation, under the supervision of Prof.ssa Floriana Campanile; Dott.ssa Dafne Bongiorno	2018	2018
University of Catania	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Study on biological sciences. Final dissertation title: "Strategies alternative to antibacterial therapy for the management and treatment of multi drug resistant infection" Final score: summa cun laude	2015	2018

Personal Statement:

Ilaria Dulcamare is a biologist research fellow at Catania University. She moved her interest in hematology where she focused on the role of tumor microenvironment in the hematological malignancies pathogenesis. She recently demonstrated how the mitochondrial transfer between MSCs and myeloma plasma cells increases tumor chemoresistance by improving their mitochondrial fitness. She is currently investigating the tumor-stroma metabolic coupling in multiple myeloma, MDS and AML, a project she developed her own through the experience she gained along her career. Her experience in manipulating patient's sample for the isolation and characterization of different cancer types and her experience in FACS analysis on primary cells will be functional for the Catania unit tasks.

Positions and honors



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Catania	Division of Hematology	Catania, Italy	Biologist Research Assistant Fellowship for the project "Study of the pro-cancerous role of tumor microenvironment in a zebrafish multiple myeloma model". Role: Molecular biology and cell biology techniques, immunofluorescence; immunohistochemistry studies.	2021	2023
University of Catania	Division of Hematology	Catania, Italy	Fellow involved in the project "Systematic analysis, applying the System Thinking approach, of the adaptive strategies of Acute Lymphoblastic Leukemia to external forcing factors". Role: Isolation of leukemic cells from patient's samples, in vitro evaluation of viability and response to drugs, flow cytometry studies on patient's samples.	2021	2021
AIL (associazione italiana contro leucemie, linfomi e mielomi) ONLUS	University of Catania, Division of Hematology	Catania, Italy	Fellow for the project "Lenalidomide total dose effect on the outcome of resistant or relapsed multiple myeloma patients"	2020	2020

Other awards and honors

SOHO Italy 2nd School of Multiple Myeloma; Comunicazione orale (3° classificata ai Best Abstract Award)

SIES 2022 Oral communication (selected among the best 10 abstract for the "Under 40 in hematology fellowship")

University of Catania merit fellowship for the academic year 2016/2017

University of Catania merit fellowship for the academic year 2017/2018

University of Catania merit fellowship for the academic year 2019/2020

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
SIES	University of Catania	2022	CXCL12/CXCR4 axis supports mitochondrial trafficking in tumor myeloma microenvironment	Coordinator	500,00	https://www.siesonline.it/

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
VETRO CALOGERO	Endoscopic features of gastrointestinal lymphomas: From diagnosis to follow-up	Article	12993-13005	20	2014	10.3748/wjg.v20.i36.12993	25278693	33	F
VETRO CALOGERO	Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment	Article	198539	2014	2014	10.1155/2014/198539	25013764	101	O
Chiodoni claudia	Osteopontin shapes immunosuppression in the metastatic niche	Article	4706-4719	74	2014	10.1158/0008-5472.CAN-13-3334	25035397	82	L
Sangaletti Sabina	Defective stromal remodeling and neutrophil extracellular traps in lymphoid tissues favor the transition from autoimmunity to lymphomas	Article	110-129	4	2014	10.1158/2159-8290.CD-13-0276	24189145	66	F
Ruggeri Loredana	"Designed" grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation	Article	967-973	123	2014	10.1182/blood-2013-10-531764	24363403	57	O
Ruggeri Loredana	HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse	Article	638-644	124	2014	10.1182/blood-2014-03-564401	24923299	278	O
LA STARZA ROBERTA	Genetic profile of T-cell acute lymphoblastic leukemias with MYC translocations	Article	3577-3582	124	2014	10.1182/blood-2014-06-578856	25270907	38	F
Chiodoni claudia	Suppression of Invasion and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer Lines by Pharmacological or Genetic Inhibition of Slug Activity	Article	1047-1058	16	2014	10.1016/j.neo.2014.10.006	25499218	67	O
VETRO CALOGERO	Circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical outcome in Hodgkin Lymphoma patients treated up-front with a risk-adapted strategy	Article	689-700	168	2015	10.1111/bjh.13198	25376846	64	O
VETRO CALOGERO	Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid target NPM1 mutant oncoprotein levels and induce apoptosis in NPM1-mutated AML cells	Article	3455-3465	125	2015	10.1182/blood-2014-11-611459	25795919	102	O
Sangaletti Sabina	RORC1 Regulates Tumor-Promoting "Emergency" Granulo-Monocytopoiesis	Article	253-269	28	2015	10.1016/j.ccell.2015.07.006	26267538	104	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Ruggeri Loredana	Haploididentical hematopoietic transplantation from KIR ligand-mismatched donors with activating KIRs reduces nonrelapse mortality	Article	3173-3182	125	2015	10.1182/blood-2014-09-599993	25769621	84	O
LA STARZA ROBERTA	Targeted sequencing identifies associations between IL7R-JAK mutations and epigenetic modulators in T-cell acute lymphoblastic leukemia	Article	1301-1310	100	2015	10.3324/haematol.2015.130179	26206799	107	O
Chiodoni claudia	Mesenchymal Transition of High-Grade Breast Carcinomas Depends on Extracellular Matrix Control of Myeloid Suppressor Cell Activity	Article	233-248	17	2016	10.1016/j.celrep.2016.08.075	27681434	55	O
Chiodoni claudia	TNF-related apoptosis-inducing ligand (trAIL)-armed exosomes deliver proapoptotic signals to tumor site	Article	3499-3512	22	2016	10.1158/1078-0432.CCR-15-2170	26944067	132	O
Ruggeri Loredana	Larger size of donor alloreactive NK cell repertoire correlates with better response to NK cell immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients	Article	1914-1921	22	2016	10.1158/1078-0432.CCR-15-1604	26787753	87	O
Ruggeri Loredana	Effects of anti-NKG2A antibody administration on leukemia and normal hematopoietic cells	Article	626-633	101	2016	10.3324/haematol.2015.135301	26721894	103	F
LA STARZA ROBERTA	RNA sequencing unravels the genetics of refractory/relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. Prognostic and therapeutic implications	Article	941-950	101	2016	10.3324/haematol.2015.139410	27151993	29	O
Cancila Valeria	NUPR1, a new target in liver cancer: Implication in controlling cell growth, migration, invasion and sorafenib resistance	Article	e2269	7	2016	10.1038/cddis.2016.175	27336713	78	O
RANIERI ROBERTA	Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications	Article	133-150	175	2017	10.1016/j.pharmthera.2017.02.041	28232276	340	O
LA STARZA ROBERTA	The EMT transcription factor Zeb2 controls adult murine hematopoietic differentiation by regulating cytokine signalling	Article	460-472	129	2017	10.1182/blood-2016-05-714659	27683414	39	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cancila Valeria	Drp1 Controls Effective T Cell Immune-Surveillance by Regulating T Cell Migration, Proliferation, and cMyc-Dependent Metabolic Reprogramming	Article	3059-3073.e10	25	2018	10.1016/j.celrep.2018.11.018	30540939	54	O
RANIERI ROBERTA	N6-isopentenyladenosine dual targeting of AMPK and Rab7 prenylation inhibits melanoma growth through the impairment of autophagic flux	Article	353-367	25	2018	10.1038/cdd.2017.165	29027991	41	O
VETRO CALOGERO	Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy	Article	1009-1018	97	2018	10.1007/s00277-018-3276-y	29442162	37	O
Cancila Valeria	Inhibition of DNA damage response at telomeres improves the detrimental phenotypes of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome	Article	4990	10	2019	10.1038/s41467-019-13018-3	31740672	61	O
Lecchi Mara	High-dose-rate brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: A dosimetric analysis	Article	145-151	11	2019	10.5114/jcb.2019.84696	31139223	8	O
Lecchi Mara	Combination of baseline LDH, performance status and age as integrated algorithm to identify solid tumor patients with higher probability of response to anti PD-1 and PD-L1 monoclonal antibodies	Article	223	11	2019	10.3390/cancers11020223	30769874	11	O
Sangaletti Sabina	The P2X7 receptor modulates immune cells infiltration, ectonucleotidases expression and extracellular ATP levels in the tumor microenvironment	Article	3636-3650	38	2019	10.1038/s41388-019-0684-y	30655604	82	O
Sangaletti Sabina	WNT signaling modulates PD-L1 expression in the stem cell compartment of triple-negative breast cancer	Article	4047-4060	38	2019	10.1038/s41388-019-0700-2	30705400	111	O
Sangaletti Sabina	Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade	Article	989-999	25	2019	10.1158/1078-0432.CCR-18-1390	30206165	234	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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cancila Valeria	Transcriptional profiles and stromal changes reveal bone marrow adaptation to early breast cancer in association with deregulated circulating microRNAs ^a C	Article	484-498	80	2020	10.1158/0008-5472.CAN-19-1425	31776132	11	F
Cancila Valeria	SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta	Article	102951	59	2020	10.1016/j.ebiom.2020.102951	32818801	140	O
Lecchi Mara	Plasma miRNA-based signatures in CRC screening programs	Article	1164-1173	146	2020	10.1002/ijc.32573	31304978	22	O
DULCAMARE ILARIA	Off-Label Use of Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia: Single Center Experience and Data From Pharmacovigilance Database	Article	748766	12	2021	10.3389/fphar.2021.748766	34899303	4	O
DULCAMARE ILARIA	Focus on osteosclerotic progression in primary myelofibrosis	Article	1-13	11	2021	10.3390/biom11010122	33477816	6	O
RANIERI ROBERTA	Dactinomycin induces complete remission associated with nucleolar stress response in relapsed/refractory NPM1-mutated AML	Article	2552-2562	35	2021	10.1038/s41375-021-01192-7	33654209	18	O
Lecchi Mara	A combination of extracellular matrix- and interferon-associated signatures identifies high-grade breast cancers with poor prognosis	Article	1345-1357	15	2021	10.1002/1878-0261.12912	33523584	3	F
Lecchi Mara	Prediction of grade reclassification of prostate cancer patients on active surveillance through the combination of a three-mirna signature and selected clinical variables	Article	2433	13	2021	10.3390/cancers13102433	34069838	5	O
LA STARZA ROBERTA	Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913	Article	1559-1568	106	2021	10.3324/haematol.2020.247973	32467145	25	O
Chioldoni claudia	Fasting-Mimicking Diet Is Safe and Reshapes Metabolism and Antitumor Immunity in Patients with Cancer	Article	90-107	12	2022	10.1158/2159-8290.CD-21-0030	34789537	47	O



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DULCAMARE ILARIA	WT1 AND MULTIPLE MYELOMA: A POTENTIAL IMMUNOTHERAPEUTIC APPROACH FOR HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES	Article	175-180	17	2022	10.3269/1970-5492.2022.17.38	NOT_FOUND	0	F
DULCAMARE ILARIA	CXCL12/CXCR4 axis supports mitochondrial trafficking in tumor myeloma microenvironment	Article	6	11	2022	10.1038/s41389-022-00380-z	35064098	11	O
DULCAMARE ILARIA	Venetoclax in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: Are supporting evidences enough?	Article	22	14	2022	10.3390/cancers14010022	35008186	4	O
RANIERI ROBERTA	Current status and future perspectives in targeted therapy of NPM1-mutated AML	Review	2351-2367	36	2022	10.1038/s41375-022-01666-2	36008542	8	F
RANIERI ROBERTA	SiCoDEA: A Simple, Fast and Complete App for Analyzing the Effect of Individual Drugs and Their Combinations	Article	904	12	2022	10.3390/biom12070904	35883460	2	O

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

** Autocertified

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
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



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

5. ANIMALS

Does your research involve animals?

Yes

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.

I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

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.

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?

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?

The Ministry of Health occasionally contacts 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?

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

Acute myeloid leukemias (AML) are rare and aggressive tumors of the hematopoietic tissue. Genetics define different risk categories. High-risk AML are characterized by high relapse rate and dismal outcome, and are an urgent unmet medical need. Besides genetics, recent evidences highlight the role of tumor microenvironment (TME) as determinant of disease dynamics and prognosis. Here, by a multidisciplinary approach we aim 1) to dissect at single-cell level disease and immune system dynamics in patients under treatment; 2) to apply spatial multiomics and digital pathology to unveil new parameters of these dynamics; 3) to understand mechanisms of disease resistance, identify predictive biomarkers and validate them in 'fit-for-purpose' experimental models. The outcomes of our project will have the potential of innovating diagnostic paths and therapeutic strategies in AML and improve patient outcomes, and will be breakthroughs in the current standard of care of acute myeloid leukemia.

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

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous hematologic malignancy, with an incidence of 3-4/100,000, which, despite advances in our understanding of the disease and treatment, remains an unmet medical need. In particular, it is urgent to unravel the key factors in the context of AML at higher risk of progression and recurrence, in order to innovate diagnostic paths and therapeutic strategies and improve patient outcomes.

High-risk AML are genetically defined in the 2022 international classifications of myeloid neoplasms. However, it is unclear how genetics influence disease dynamics. It is known that the tumor phenotype may be influenced by the

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

inflammatory/immune microenvironment (TME). Unlike solid tumors, where in many of them inflammatory/immune signatures have been linked to prognosis and guide therapeutic choices, in AML the immunological contexture has not been deeply characterized and its role in conditioning response to therapy remain elusive.

Understanding TME remodeling is challenging and relies on studies on fully characterized patients' samples and relevant preclinical models, and employment of integrated multiomics and pathology analyses. By using these approaches, we have preliminary observation indicating how leukemia and microenvironment can be dramatically reshaped during the course of the disease and in response to treatment (Figures 1, 2), and how specific factors can be indeed identified as biomarkers predictive of disease relapse (Figure 3).

Description and distribution of activities of each operating unit

Here, we aim at investigating unsolved emerging issues in high-risk AML (HR-AML) and will combine the decennial expertise in clinics and translational research in hematological malignancies of a network of onco-hematologists, immunologists and pathologists with the most advanced and cutting-edge technologies to interrogate the disease in its various facets and its microenvironment, taking the challenge of understanding the interplay between leukemia genetics, immune TME and treatment, and to identify new biomarkers and therapeutic strategies.

The project foresees a prospective non-interventional clinical study involving patients with diagnosis of HR-AML referring to Perugia and Catania hematology centers (UO1 and UO3). Bone marrow samples (both cell aspirates and biopsies) will be collected at diagnosis, post-treatment and eventually at relapse. On the same samples, diagnostic analyses will be performed according to standard-of-care (SoC) and data registered. Cell samples and tissues will be either freshly used or cryopreserved and/or fixed for further specific analyses at each research unit. All the patient data will be collected prospectively. Ethics Committee approval will be obtained before the beginning of the project. Approval by local Ethics Committee and Privacy Guarantees for analyses of AML patients, samples from our BM trephine archive for validation studies will be obtained as well. Access to sensitive and clinical data will be allowed only to authorized members of the team. Responsible for authorization study procedures is M.P. Martelli (PI, at UO1)

In our prospective study, HR-AML patients will be treated at UO1 (Perugia) and UO3 (Catania) according to SoC, including allogeneic HSCT, when indicated. We have planned to reach 30-40 patients enrolled in the first year. Treatment program for each patient will be completed within 6 months (including eventual HSCT). Unfortunately, about 50% of these patients will be refractory to treatment and up to 40% of responding patients will undergo disease relapse within 6-12 months. Samples will be collected from patients enrolled in the study at each time point (diagnosis, response evaluation post treatment and relapse).

The research activities aim to: 1) understand disease and immune system dynamics in HR-AML patients under treatment; 2) apply spatial multiomics and digital pathology to unveil new parameters of disease and immune system dynamics; 3) understand mechanisms of disease resistance, identifying predictive biomarkers and their validation in 'fit-for-purpose' models.

Single-cell multiomics analyses on bone marrow cell aspirates will be performed at either UO1 (single-cell proteogenomic, Aim 1) or UO2 (Single-cell RNA sequencing, Aim 1). Multiomics transcriptional profiling of immune cell components will be performed on either BM cell aspirates (using the BD Rhapsody Single-Cell Analysis System at UO1, Aim 1) or BM biopsies by spatial multiomics (Aim 2, at UO1, UO2 and UO4). Key immunohistochemical investigations will be performed at each Unit. However, digital pathology analyses will converge to UO1, and will see the collaboration of the entire project team with Dr. Filippo Fraggetta, Head of the Pathology Unit at the Gravina Hospital in Caltagirone (Sicily, Italy), which is one of the few fully digital labs worldwide, and an expert in the field. 'Fit-for-purpose' models instrumental for the project will be developed

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

and studied by dedicated team members at UO1 and UO2.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

- UNDERSTANDING DISEASE AND IMMUNE SYSTEM DYNAMICS IN HR-AML PATIENTS UNDER TREATMENT

The genetic complexity of AML becomes higher at single-cell level, highlighting multiclarity, and is further increased when also phenotype of the single cells is considered (Miles et al. Nature 2020; 587:477-482). Indeed immunophenotype and proteomic profile can be different according to the different clones within the same leukemic bulk. Single-cell multiomics analysis allows to track clonal evolution, to study clonal selection and unveil mechanisms of resistance to therapy. BM microenvironment has a key role in regulating hematopoiesis and single-cell technologies have highlighted the cellular complexity in the BM architecture and niche (Tikhonova et al. Nature 2019; 569:222-228). Composition of the immune microenvironment can be markedly different in different disease genetics contexts. Here, we will focus on HR-AML which represent urgent unmet medical needs, and aim to capture and integrate multiple facets of its biology, i.e. cellular composition, differentiation state, heterogeneity, genetics and the immune milieu, and study their dynamics during the disease course.

The project foresees a prospective non-interventional clinical study involving AML patients referring to our clinical departments (about 50-60/year, per clinical center) and treated according to standard-of-care (SoC) (intensive chemotherapy, or azacitidine/venetoclax, followed or not by allogeneic HSCT) (Döhner et al. Blood 2022; 140:1345-1377). BM aspirate and trephine samples will be collected at diagnosis, post-treatment and eventually at relapse. On the same samples, comprehensive diagnostic analyses including targeted deep next generation sequencing (NGS) by Sophia-Genetics 30-gene Myeloid panel, will be performed. Samples will be either freshly used or cryopreserved and stocked for the planned downstream analyses. All the patient data will be collected for subsequent integrative analyses.

Patients samples will be processed and studied as described in the following tasks:

- Task 1.1. Single-cell (SC) proteogenomics to unveil disease clonal evolution and genetically dissect hemopoiesis and immune cells. Here, we will use single-cell DNA sequencing with simultaneous single-cell antibody-oligonucleotide sequencing (SC-proteogenomics) to show the evolutionary process of the disease and cellular TME. We will use the Tapestry Platform (MissionBio, USA) with the AML panel, including 20 of the most recurrent genetic mutations in AML, and the TotalSeq-D Heme Oncology Cocktail from BioLegend, which covers 45 unique cell surface hematological antigens.
- Task 1.2. Single-cell RNA sequencing will be performed to unveil disease heterogeneity besides genetics, new expression markers and changes under treatment.
- Task 1.3. Multiomic comprehensive transcriptional profile of immune cell landscape at single-cell level will be obtained using the BD Rhapsody Single-Cell Analysis System with the immune response targeted sequencing panel and the BD Human immune discovery AbSeq Oligo-Conjugated Antibodies panel. Correlated cytokine and chemokine profile will be studied by specifically designed panels and following specific protocols developed in our labs by multiparametric flow-cytometry.
- Task 1.4. TME Cytokines profiling will be defined on supernatant from BM of patients analyzed by the Immune Monitoring 65-Plex Human ProcartaPlex Panel, and acquired through Luminex Platform (Thermo Fisher Scientific). Identified signaling pathways will be validated and further studied by western blot and qPCR approaches, according to standard procedures, ex vivo in patients' cells.
- Task 1.5. Collection of BM biopsies from patients included in the study for analysis planned in Aim 2.

Results of these tasks will deeply illustrate the dynamics of the disease and inflammatory/immune TME and will be related to clinical outcome and other parameters from the other Aims.

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Specific aim 2

- SPATIAL MULTIMICS AND DIGITAL PATHOLOGY TO UNVEIL NEW PARAMETERS OF DISEASE AND IMMUNE SYSTEM DYNAMICS

Since samples from BM aspirate can be only partially representative of the whole bone marrow cell population we plan to study bone marrow biopsies collected at different time points and course of the disease from patients enrolled in the study (see Aim 1), by application of spatial multiomics technology and digital pathology.

To this aim the research activity is mainly focused on the interaction between tumor cells and stromal and immunological microenvironmental determinants in HR-AML and on the identification of new potential diagnostic, predictive or prognostic biomarkers thanks to the use of multiple immunostainings, in situ investigations, molecular biology applied to tissues that allow a morphological, immunophenotypic and molecular characterization and a study of the topographic distribution and interaction of immune and mesenchymal elements, through the use of special image analysis software.

Spatial multiomics analyses will be performed thanks to the availability of either the Akoya PhenoCycler-Fusion System (UO1) or the GeoMx DSP system (UO2). These systems enable whole-slide spatial multiomics at single-cell resolution. Visualization and interpretation of data will be performed using dedicated softwares. The ability to perform multiomic analyses on the same tissue sample is essential for dissecting molecular and cellular changes that characterize and influence the development and progression of disease. Optimal integration of transcriptomics data and associated spatial information is essential towards fully exploiting the data and allows to quickly and quantitatively assess the biological implications of heterogeneity in patient tissue samples at diagnosis and during treatment. By combining chromogenic and fluorescence immunostaining protocol on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections, we can analyze multiple markers in B5/FFPE bone marrow biopsy tissues simultaneously, while also preserving tissue architecture. The Zeiss Axioscope A1 microscope's brightfield and darkfield filters (UO4) can be employed in tandem to capture microphotographs of each channel, which can then be merged using a Zeiss Axiocam 503 digital color camera and Zen 2.0 software from Zeiss.

All immunphenotypic data will be validated by IHC in the same patients; samples and key markers used to further studies in samples from our BM trephine archive. Indeed, IHC is a powerful system to validate and easily apply characterization at single cell level by use of monoclonal antibodies, as shown in our preliminary findings (Figures 1-3). Traditional pathology approaches have played an integral role in the delivery of diagnosis, semi-quantitative or qualitative assessment of protein expression, and classification of disease.

Technological advances and the increased focus on precision medicine have recently paved the way for the development of digital pathology (DP)-based approaches for quantitative pathologic assessments, namely whole slide imaging and artificial intelligence (AI)-based solutions, allowing us to explore and extract information beyond human visual perception. The ever-increasing utilization of AI-based approaches substantially expands also our understanding of the TME with digital approaches to patient stratification and selection for diagnostic workflows. Digital pathology will be applied to identify digitalizable parameters that can be correlated with clinical data and IHC results, enabling a comprehensive and integrated analysis of patient outcomes.

Multomics digital spatial profiling will integrate DP diagnostic workflow for new biomarkers discovery.

Specific aim 3

- UNDERSTANDING MECHANISMS OF DISEASE RESISTANCE, IDENTIFYING PREDICTIVE BIOMARKERS AND THEIR VALIDATION IN 'FIT-FOR-PURPOSE' 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Disease clonal evolution is a recognized mechanism associated with post-chemotherapy and transplantation resistance in AML. However, it is hypothesized that resistance may depend also by clonal selection of leukemic cells already present in the disease at onset, localized in clones with peculiar characteristics and expressing molecules capable of regulating key immune pathways, including immune checkpoints and MHC-molecules.

Our preliminary findings indicate that deep comprehensive analyses including imaging with conventional pathology have the potential to unveil still undescribed phenomena occurring during treatment of the disease that might induce T-cell exhaustion and evasion of immunesurveillance ultimately resulting in disease relapse. Indeed, we have preliminary observation showing that in response to treatment, particularly targeted therapies, leukemic blasts can undergo clonal trilineage myeloid terminal maturation which is associated with remarkable changes in morphological aspects of the bone marrow (Figure 1 a, b) and in the transcriptomic profile showing upregulation of genes typically associated to differentiated myeloid cells (Figure 1 c) and related to immunity-inflammation (Figure 2), among others the immune checkpoint inhibitor PD-L1 (CD274). These changes might lead to immune evasion and disease progression.

These phenomena occur also in the allogeneic context of patients undergoing allogeneic HSCT. Indeed, one of the most relevant drivers of post-transplantation relapse is immune evasion that blocks (donor) T-cell mediated recognition of leukemia blast preventing the onset of graft vs leukemia (GvL). The epigenetic down-modulation of the expression of HLA class II genes or the development of a tumor-induced immune suppressive environment may have a role in this phenomena. Indeed, in our preliminary findings (Figure 3) we show how the epithelial-to-mesenchymal transition factor ZEB1 entwines both pro-tumoral and immune regulatory capacity in AML. AML patients with ZEB1 expression above the median show poor overall survival and increased relapse rates after chemotherapy. Interestingly, we show that ZEB1+ and ZEB1- blasts can co-exist in the BM of AML patients, and their resolution at single-cell level showed that the most relevant difference between ZEB1+ and ZEB1- blasts was in the expression of HLA-II genes that were lost in ZEB1+ blasts. These might contribute to create an immune suppressive environment. We now hypothesize that such ZEB1-driven immune regulatory activity could be relevant also in patients undergoing allo-HSCT, where ZEB1 expression may protect from the development of GvL. Here, we aim to expand our preliminary observation on ZEB1 as a candidate biomarker of resistance and validate our findings in ad hoc cellular and murine models.

'Fit-for-purpose' models will be developed to answer questions raised by the project implementation. Models, and in particular animal models, will be critical to deeper understand the mechanisms of action of the identified biomarkers and in immunocompetent mice how variation in their expression in the hematopoietic system may influence immune microenvironment. At both UO1 and UO2 there is a longlasting experience in designing and producing relevant models in mice, using different genome editing approaches (CRISPR-based knock out, lentiviral transduction, RNA interference, etc.). Our Animal House (University of Perugia) is equipped with a MultiRad 225 Irradiator (Faxitron, UK) and an IVIS LUMINA system for in vivo disease monitoring (Perking Elmer, DE). The PI team is a licensed user of this facility.

A similar approach will be used for other factors identified as candidate clinical biomarkers during the implementation of our project, as results of Aims 1 and 2.

Experimental design aim 1

At UO1 and UO3, AML patients will be managed according to standard-of-care (SoC) and ELN recommendations. Patients with diagnosis of HR-AML according to ELN definition, will be selected for the study. Identification of the study cases at diagnosis will be achieved by the integration of SoC diagnostic procedures for AML (including morphology, hemopathology, cytogenetics, molecular and multiparametric flow-cytometry, MFC, analysis) and deep targeted sequencing (next-generation sequencing, NGS) using a panel of 30 genes, including genes commonly mutated in AML and defining HR-AML in ELN. Moreover, although according ELN AML with FLT3-ITD mutations are regarded as at intermediate risk, more than

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

60% of patients relapse displaying a poor prognosis. Therefore also such category of patients will be included in our study.

Details on the experimental design for each task of Aim 1 are reported below:

- Task 1.1. Single-cell (SC) proteogenomics will be performed on cryopreserved BM cells (at diagnosis, post-treatment and relapse) using the Tapestri Platform (Missionbio), available at UO1, allowing simultaneous analysis of DNA and surface protein expression. This multiomic approach enables to connect genotype and phenotype of each cell, understanding the effect of genotype on immunophenotype and therefore delineating the disease process and the architecture of tumors. Single cell analysis of longitudinal samples allows to show the evolutionary process of therapeutic resistance. We expect to successfully study about 20 patients. Libraries will be prepared according to manufacturer's procedures and subjected to paired-end 150-bp sequencing on a Novaseq 6000 (Illumina). The data will be analyzed with Tapestri Insights software version 2.1 using default settings and Tapestri Mosaic version 2.2 (Mission Bio).
- Task 1.2. The aim of this task is to perform a Single-cell RNA sequencing on prospectively collected AML blasts. To this end vital BM/PB AML blasts (>70-80%) will be properly frozen in liquid nitrogen at patients recruiting UO1 and UO3 and then centralized at UO2. After thawing 1x105 cells will be used to generate the libraries for NGS through the Chromium 10x. We plan to obtain successful sequence analysis of longitudinal samples from 10 refractory AML and 10 paired samples of diagnosis and relapse patients. At baseline, the comparison between refractory/responsive AML will allow defining the molecular and immunological features associated with the outcome, otherwise the intra-patients longitudinal analysis will uncover the evolution of both AML clone and associated microenvironment during relapse.
- Task 1.3. The BD Rhapsody Single-Cell Analysis System available at UO1 Departments enables simultaneous measurement of surface proteins, using BD AbSeq Oligo-Conjugated Antibodies, and mRNA, using either a whole transcriptome or a targeted sequencing panel, expression, facilitating the identification of distinct subsets of immune cells. Bioinformatics pipeline and visualization tools are provided with the BD Rhapsody system. We will integrate this approach with multiparametric analysis, and analyze a large number of immune cells, enumerate and characterize them, identify specific surface and intracellular markers of immune subtypes, and assess changes in immune cells after treatment. All suitable samples from all patients enrolled will be analyzed by this approach. The discovery of new biomarkers that comes with single cell multi-omic analysis will give the opportunity of designing new flow cytometry multicolor panels.
- Task 1.4. TME cytokines profiling will be performed at UO1 as indicated above on supernatant stored overtime from BM of patients included in the prospective trial and for which data from the other tasks are successfully produced.

The successful analyses will allow the progressive selection of BM biopsies for the other planned investigations and integrative analyses (Task 1.5).

Experimental design aim 2

Here, the overall goal is to study by a multiomic approach the bone marrow tissue to have a more comprehensive view and deep knowledge of the disease and its microenvironment, including spatial interactions. This method proved to be suitable for BM biopsies in AML patients as shown in particular by the group of Sergio Rutella (Vadakekolathu et al. Sci Transl Med. 2020). In their work through DSP they identified an immuno-based signature predicting chemotherapy resistance and immunotherapy response in these patients.

The Aim 2 of the project is articulated in 4 main experimental tasks:

Task 2.1 Digital pathology imaging and analysis. All BM biopsies and IHC stainings from fully studied patients will be digitally acquired thanks to the collaboration with Dr Fraggetta (Catania) and his network (Berbís MA et al. EBioMedicine.

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

2023). Whole-slide image will be obtained from pathology scanners and a database of patient information will be generated. Digital images and dedicated softwares will be used for quantitative pathologic assessments and identification of digitalizable parameters that can be correlated with clinical data, IHC results and, when available within this project, the different planned multiomics studies.

Task 2.2. Spatial multiomics analysis. At UO2, BM biopsies at diagnosis and relapse from recruited AML patients will be analyzed using GeoMx DSP technology to dissect spatial relationship of AML blasts and immune cells. Specifically, we will profile 10 refractory AML and 10 paired samples of diagnosis and relapse patients (5 post-chemotherapy, 5 post-HSCT). Samples will be stained with fluorescent anti-CD3 (T-cells), anti-CD123 (myeloid blasts) and a nuclear marker and subsequently digitally scanned through DSP to identify the ROI for profiling. An immune-oncology panel identifying the different immune cell subsets and their activation state will be applied. In particular, we will investigate whether CD3-high and CD3-low BM areas will have different pattern of activation and immune cell infiltration. The analysis of CD123+ blasts in contact or not with CD3+ cells will allow testing in this setting expression of MHC molecules. To assess whether our potential biomarker ZEB1 has any role in MHC-class II down-modulation and consequent treatment response a custom-made probe for ZEB1 will be used. Other players will be included in custom panel (Gambacorta V, et al. Cancer Discov. 2022). Similarly, at UO1, spatial multiomics analysis will be performed using the Akoya PhenoCycler-Fusion System on BM biopsies of patients at diagnosis, at response after treatment and relapse in order to have information on the dynamics of identified parameters.

Task 2.3. Immunohistochemical and/or immunofluorescence (IHC/IF) analyses, including single and multiplex assays, will be performed at UO4 on the entire cohort of AML bone marrow biopsies at three different time points (40 cases each group) to assess the abundance and distribution of distinct immune cell subsets (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, Foxp3, CD56, others). We will also investigate immune checkpoint markers (PD-1, PD-L1, CTLA-4). Also stromal microenvironment markers such as Nestin, VEGF, and extracellular matrix components (e.g., fibronectin, collagen, hyaluronic acid) will be explored for their role on disease dynamics and outcome. This approach will allow the simultaneous detection of multiple markers, enabling the identification of various cell types and their spatial organization within the TME. Computational tools, such as HALO, will be adopted for quantitative analysis, allowing the assessment of immune cell infiltration, stromal content, and their interaction with leukemic clones. This approach will also provide annotations of histo-morphologic features that distinguish tumor infiltrates, including variables related to tumor-stroma and tumor-immunity interfaces.

Task 2.4. Extend specific observations from previous tasks to BM biopsies from archive at UO1

Experimental design aim 3

Aim 3 is mainly focused on already identified potential indicators of disease resistance coming from our preliminary findings (see Figures 1-3) and on investigating the role of other parameters stemming from the implementation of our project. It includes:

Task 3.1 Focus on PD-L1 and other immune checkpoints. Given our preliminary findings, in a retrospective study we will study by IHC BM biopsies from our archive at UO1 from patients responsive versus refractory to therapy and eventually at relapse (n=50 for each group), and correlate its expression pattern with clinical parameters and genetics, including evaluation of pre-leukemic gene mutations (e.g. DNMT3A). Murine models of AML with identified specific gene mutations associated with expression of PD-L1 will be acquired and used to study T-cell immunity under different conditions.

Task 3.2 Focus on ZEB1. ZEB1 represents here the proof-of-concept that our approach can lead to newly discovered biomarkers that can be rapidly translated into the clinical practice. Activities include:

- i) Evaluation of ZEB1 in patients from the clinical study. Here, we aim to evaluate ZEB1 expression in patients enrolled in the clinical study and candidate for HSCT. To this end longitudinal BM biopsies from the 30-40 AML patients will be stained

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

with mAb to ZEB1 and quantitative analysis of nuclear expression of ZEB1 will be performed using HALO software. Immunofluorescence double staining of ZEB1 and HLA-II will be performed to explore the association between ZEB1 overexpression and downregulation of HLA class II, potentially contributing to the establishment of an immunosuppressive environment.

- ii) Definition of ZEB1+ blasts intrinsic features. To better capture the blast characteristics associated with ZEB1+ and ZEB1- expression we plan to exploit single-cell RNA sequencing (scRNAseq) data obtained from Aim 1. By comparing blasts from patients who underwent HSCT versus those who experienced chemotherapy relapse, we aim to identify unique and shared biological and immunological features that are linked to ZEB1 expression.
- iii) Investigation of the functional role of ZEB1 in HSCT relapse. To verify whether a higher expression of ZEB1 is associated to relapse, first of all we will perform an IHC analysis for ZEB1 expression on already established diagnosis and relapse paired BM patients sample from our archive and will also evaluate murine patient-derived xenograft (PDX) models generated from patients at high risk of relapse and that actually underwent relapse of their disease (n= 15 PDX), for further investigations. Specifically, to functionally explore the activity of ZEB1 in negatively affecting HLA-II recognition by T-cells, we will down-modulate ZEB1 expression in ZEB1high AML blasts from PDXs through either CRISPR-Cas9 or shRNA and test the effect in in vitro assays. In vitro alloreactive CD4 T-cells will be stimulated by co-culture with ZEB1-KD leukemic blasts and then tested for IFNg release, proliferation and cytotoxic activity against the original stimulators and the correspondent ZEB1 high counterpart.
- iv) Dissecting ZEB1-associated mechanisms of HLA-II downregulation. To test the direct capacity of ZEB1 to regulate the expression of HLA-II genes we will perform a Chip-Seq analysis. To this end DNA from ZEB1high AML blasts of the above PDX models (and the correspondent control KD counterpart) will be incubated with ZEB1 antibody. Chromatin immunoprecipitated with ZEB1 or the control H3 histone and IgG will be sequenced.

Tasks 3.3 and 3.4 Exploring/validating newly identified candidate parameters/markers and designing animal models to functionally validate other candidate biomarkers emerging with our project.

Picture to support preliminary data

Preliminary Data_Final.pdf

Hypothesis and significance

Acute myeloid leukemias (AML) are rare and aggressive tumors of the hematopoietic tissue. Genetics define different risk categories. High risk (HR) AML are characterized by refractoriness to therapy, high relapse rate and dismal outcome with cure rate not above 10-20%. Therefore, HR-AML represent an urgent unmet medical need. How AML genetics inform the composition of the immune microenvironment is a matter of great interest and clinical impact, given the development of novel immunotherapeutics in the past years. Recent studies have underlined the important contribution of the leukemic microenvironment in facilitating tumor escape leading to disease relapse, also upon allogeneic HSCT. The immune system is important for elimination of residual leukemic cells during therapy. However, it is not clear whether and how immune-microenvironment in bone marrow is shaped by the AML mutational landscape and immune-surveillance impaired.

Clonal evolution is a mechanism associated with post-chemotherapy and transplantation resistance. However, it is hypothesized that a portion of resistance may already be present in the disease at onset, localized in clones with peculiar stemness characteristics and expressing molecules capable of regulating key immune pathways, including immune checkpoint and MHC-molecules. These factors can be modulated also by drugs, particularly targeted therapy. Therefore, it becomes of utmost importance to identify and characterize, at the molecular level, associations between cancer genetic features, microenvironment properties and drug response, fostering the discovery of novel predictive biomarkers as well as the development of computational predictive tools to estimate drug response and aid selection of patient-personalized therapies.

We hypothesize that in AML disease and tumor microenvironment (TME) dynamics during treatment are key to explaining

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

success and failure of therapy and can be detected through a comprehensive molecular and immunological study. Our aim is to study and pinpoint those changes, with three major objectives: 1) to understand the process of activation and immune regulation in response to different adopted therapies in patients with AML and comparing results in patients who successfully respond versus those either failing to achieve response or relapsing; 2) to identify candidate biomarkers of success/failure (to be validated in experimental models and be further explored in subsequent cohort studies); 3) to pave the way to the development of focused and strategic means of modulating the immune system during treatment, so to improve success rate.

From the implementation of this project we expect to: i) clarify how specific genetic alterations shape hematopoiesis, multiomics features of the leukemia cells and immune TME; ii) establish how this interplay is reshaped by treatment, including allogeneic HSCT; iii) identify new biomarkers as expression of this interplay and predictive of response/resistance to therapy; iv) identify and share new diagnostic paths and parameters for leukemia monitoring based on multidisciplinary expertises; v) generate research models to share with the academic community; vi) promote the application of our interdisciplinary approach in networks of research and clinical specialists to increase knowledge and innovate patient care.

The outcomes of our project will have the potential of innovating diagnostic paths and therapeutic strategies in AML and improve patient outcomes, and will be breakthroughs in the current standard of care of acute myeloid leukemia.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

STUDY POPULATION AND INCLUSION CRITERIA

Adult AML patients (>18 yrs) will be screened and patients with high-risk features will be included. Risk stratification will be done according to the 2022 ELN recommendations (Döhner et al. Blood 2022; 140:1345-1377).

Patient (age, sex) and tumor characteristics (morphology, histopathology, flow-cytometry, genetics and cytogenetics) will be recorded prospectively from medical files and pathology reports. In all patients, a baseline bone marrow (BM) aspiration and biopsy will be carried out. Exclusion criteria will be non HR-AML and frail patients not suitable for neither intensive or non-intensive therapy. All patients will provide written informed consent for BM evaluation and participation to the study.

SYSTEMIC TREATMENT

Systemic treatment will be based on current guidelines from the Italian society of haematology (SIE) and of the European society of medical oncology (ESMO) (Heuser M, et al. Ann Oncol. 2020;31(6):697-712), as standard of care (SoC).

According to fitness status (Ferrara F et al. Leukemia 27:997-999, 2013), patients will be treated with intensive chemotherapy (i.e. '7+3', '7+3' plus midostaurine, '7+3' plus gemtuzumab ozogamicin, CPX-351, FLA-IDA) or non-intensive chemotherapy (hypomethylating agents with or without venetoclax)(Döhner et al. Blood 2022; 140:1345-1377)

FOLLOW-UP

Follow-up will be carried out according to national guidelines and the data will be recorded into the clinical dataset developed by the coordinating center to gather and harmonize the clinical and biological data.

DATA COLLECTION

As far as regards the clinical non-interventional study, this is a prospective study, and as such all the data on patients will be collected prospectively, avoiding biases of missing information. Data regarding SoC will be entered at enrollment and then as appropriate at evaluation post-treatment, at treatment failure or relapse. The clinical team will receive detailed data extraction and data entry guidelines, and trainings to maximize data quality. Only allowed trained study staff will have access to the clinical database.

The responsible investigator will ensure that this study is conducted in agreement with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Samples for research project purposes will be anonymized. A sequential identification number will be attributed to each patient registered in the trial.

Data from study-specific assessments include:

- 1) BM multiparametric-flow cytometry (MFC) analysis using a standard panel for hematopoiesis characterization (including erythroid, myeloid and lymphoid)
- 2) BM lymphocytes subpopulations by MFC
- 3) NGS data using the SOPHiA GENETICS Extended Myeloid panel or Illumina platform
- 4) BM hemopathology IHC analyses
- 5) Single-cell (SC) proteogenomics using Tapestri Platform with the AML panel and the TotalSeq-D Heme Oncology Cocktail
- 6) Single-cell RNA sequencing on BM AML blasts
- 7) transcriptional profile of immune cell landscape at single-cell level using the BD Rhapsody Single-Cell Analysis System and the BD Human immune discovery AbSeq Oligo-Conjugated Antibodies panel
- 8) serum cytokine from BM using Immune Monitoring 65-Plex Human ProcartaPlex Panel, and Luminex Platform
- 9) Digital pathology imaging of BM biopsies with IHC evaluations
- 10) Spatial multiomics, using the Akoya PhenoCycler-Fusion System (UO1) or the GeoMx DSP system (UO2)
- 11) Chromogenic and fluorescence immunostaining and microscopy with Zeiss Axioscope A1 microscope's brightfield and darkfield filters (UO4)
- 12) expression of ZEB1 as biomarker in bone marrow biopsies

All data will be reviewed by the PI, Prof.ssa Maria Paola Martelli.

The protocol is being drafted and approval by the Local, Regional Ethics Committees will be obtained before the beginning of the project. Approval from the Ministry of Health (MoH) will be obtained for animal experiments plan before the beginning of the project.

Statistic plan

Sample Size Justification and statistical approach. General descriptive statistics for numeric variables will include the n (number of observed values), the mean, the standard deviation, the median, the minimum, and the maximum values and interquartile range. For categorical variables, the number and percent of patients with each specific level will be reported.

20-25 patients will be enrolled in each enrolling clinical center (UO1 and UO3), for a total of 40-50 patients.

All estimates will be performed using R (R Core Team (2013) URL <http://www.R-project.org/>).

Statistical analysis

Continuous variables will be reported as mean and standard deviation, or median and range where appropriate. Categorical variables will be summarized as number and proportion of the total study population, and by subgroups where appropriate. Frequencies will be presented as n (%), with percentage calculated based on the total study population and by subgroups where appropriate. Proportions will include all patients in a specified group in the denominator and the number of these patients with an outcome of interest in the numerator. The corresponding 95% CI will be calculated using the Pearson-Clopper binomial proportion method. Non-parametric Mann-Whitney Test will be performed to compare continues variable with no normaldistribution. Categorical variables will be evaluated by chi-square analysis or Fisher's exact test where appropriate.

Timing of analysis data

This is a multicenter non-interventional study with biologic aims that will last 48 months. Patients will be enrolled during the first 18 months of the study, and each patient will have within the study at least 6-months of follow-up from the date of

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

signing the informed consent form, or until early discontinuation or death.

Multiple samples of bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) will be collected to prospectively monitor leukemia and immune landscape dynamics over time at diagnosis (time 0) and at different timepoints during treatment and follow-up. Samples will be collected during procedures performed for evaluation of the disease and response to therapy according to standard of care. Data specifically obtained from the study will be correlated with clinical features, treatment modalities and used for an integrative analysis.

In specific settings, data will include results from validation analyses performed on samples from our archive. An interim analysis will be conducted at 12 months. The final analysis and report will be available at the end of the project.

5.6 Expected outcomes

From the results of our project we expect the following outcomes:

- i) parameters, either genetic or of other nature, that would illustrate the behaviour of the disease during specific treatments, including allogeneic HSCT;
- ii) parameters, either genetic or of other nature, that would illustrate the behaviour of the immune microenvironment in presence of the disease and during treatments, including allogeneic HSCT;
- iii) biomarkers predictive of response/resistance to therapy;
- iv) new diagnostic paths and parameters for leukemia monitoring based on multidisciplinary expertises;
- v) new research models to share with the academic community;
- vi) a new interdisciplinary approach in networks of research and clinical specialists to increase knowledge and innovate patient care in acute myeloid leukemia.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

This is a complex project that requires i) know-how, personnel coordination and access to and ability to manage patients'samples, that the PI and the project team guarantee; ii) cutting-edge technologies and advanced equipment, available in our laboratories and at our Departments; iii) reliable services in particular for deep sequencing; iv) specific expertises, guaranteed also by the single UO. The project is demanding, ambitious and costly due to the application of novel and complex technological approaches for single-cell multiomics, digital pathology and spatial transcriptomics, and use of animal models. The gain, however, would be high since for the first time an integrated multiapproach is used to deeply understand at the same time disease and microenvironment dynamics in HR-AML leading to a number of discoveries that will ultimately envision novel therapeutic strategies and a better management and patient care.

The target sample size for this study is 40-50 HR-AML patients within 18-month period (at diagnosis, post-treatment and relapse). The number of AML patients afferring each year to the involved centers (UO1 and UO3) will ensure an adequate enrollment in the study. Given the high number of samples to manage, the required costant interaction among the clinical and researcher hematologists and expert biologists and immunologists and the complexity of the clinical protocol as far as regards sample handling, processing and analysis, the principal collaborators at each unit will avail of the precious collaboration of either other physicians and biologists/technicians. All the activities wil be coordinated and carefully planned in dedicated meeting.

The clinical centers will ensure necessary samples through the prospective collection of samples according to the research plan. Biologic samples quality will be ensured by shared protocols for sample procurement, processing, and analysis and by the expertise of specialized personnel involved in the project. Furthermore, the employment of freshly collected samples at UO1 nd UO3 will ensure quality of multiparametric flow cytometry analyses that represent a fundamental information of

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

sample cellular composition and phenotypic characteristics. Also processing (DNA/RNA extraction, cell cryopreservation) and storage of the same samples immediately upon collection at each recruiting center should guarantee their quality.

The highly costly analyses do not allow processing of higher number of patients. However, either recurrent or striking data could be validated on a large number of patients on BM biopsies from our archive.

Regarding possible technical issues for single cell analyses, since a small number of cells is needed for single-cell sequencing, multiple cryopreserved bone marrow samples from each patient will be available as back up. Spatial transcriptomics analyses will be guaranteed by the quality of samples and expertise of the involved secondary collaborators. Digital pathology analyses will see in particular the collaboration of the entire project team with Dr. Filippo Fraggetta, Head of the Pathology Unit at the Gravina Hospital in Caltagirone (Sicily, Italy), which is one of the few fully digital labs worldwide, and an expert in the field.

The PI, Prof. Martelli, being a team member of the ethics committee has a sound expertise in managing ethical issues. The entire lab team is well trained and has long-lasting experience in activities including patients' samples collection and processing. Eventual new members will be properly trained. A procedure of pseudoanonymization of samples will be adopted. All Ethics issues are addressed in the Ethic forms of the application.

The PI will lead dissemination, training and education as necessary actions to make that the new concepts and developed diagnostic tools can be adopted by the scientific community and healthcare system, and changes in healthcare practice are facilitated.

5.8 Significance and Innovation

Here, in a big coordinated effort we will combine the decennial expertise in clinics and translational research in hematological malignancies of a network of onco-hematologists, immunologists and pathologists with the most advanced and cutting-edge technologies to interrogate acute myeloid leukemia (AML) classified as high-risk (HR), according to international criteria, and characterized by an extremely poor prognosis, and to address unanswered questions. Specifically, we will take the challenge of understanding the interplay between leukemia genetics, immune microenvironment and treatment, and to identify new biomarkers and therapeutic strategies in a field of unmet needs. The strategic approaches and methodologies are innovative and supported by exciting preliminary findings anticipating a rapid translation of the data and novel paths coming from our project into the clinical practice. The new approach will change the diagnostic and treatment paradigms in AML.

5.9 Bibliography

Berbis MA, et al. Computational pathology in 2030: a Delphi study forecasting the role of AI in pathology within the next decade. EBioMedicine. 2023 Feb;88:104427.

Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140(12):1345-1377. PMID: 35797463.

Ferrara F, et al: Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: A project of SIE, SIE S and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia 27:997-999, 2013

Gambacorta V, et al. Integrated Multiomic Profiling Identifies the Epigenetic Regulator PRC2 as a Therapeutic Target to Counteract Leukemia Immune Escape and Relapse. Cancer Discov. 2022;12(6):1449-1461.

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Heuser M, et al. ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(6):697-712

Mendez, Posey and Pandolfi. The Interplay Between the Genetic and Immune Landscapes of AML: Mechanisms and Implications for Risk Stratification and Therapy. Front Oncol 2019;9:1162

Miles LA, et al. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. Nature. 2020;587(7834):477-482.
Tikhonova AN, et al. The bone marrow microenvironment at single-cell resolution. Nature. 2019;569(7755):222-228.

Vadakekolathu et al. Immune landscapes predict chemotherapy resistance and immunotherapy response in acute myeloid leukemia. Sci Transl Med. 2020 Jun 3;12(546):eaaz0463.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The project includes a multicenter prospective non-interventional study with a target sample size of 150 AML patients. Then, only patients that are classified as HR-AML (expected at least n=50) will be fully deeply studied as described in the specific aims.

Main milestones are:

M 1-3: Coordination of clinical and translational centres

M 1-3: Staff hiring and training

M 2: First patient in

M 2-12: Inclusion of the 70% of the planned patients' population

M 6: First internal meeting. Discussion of preliminary findings. Evaluating and adjusting the plan.

M 6-12: Interim results analysis

M 12: Interim results report and dissemination

M 18: Last patient in

M 2-22: Data validation and collection from sample archive

M 2-22: Samples collection for aims analyses

M 2-22: Data collection and cleaning

M 22-23: Statistical analysis

M 23-24: Final report and dissemination of results

M 20-24: Sharing with the academic community new clinical parameters/research models

Milestones 12 month

Staff hiring ended; Training procedures to healthcare professionals involved in the study terminated; samples centralization and data collection system active; 70% of enrolled patients; data cleaning ongoing; immunologic, genomic, transcriptomic analyses ongoing; Interim results available; Active internal meetings ongoing; Communication/Dissemination in the scientific community of the preliminary results of the study.

Milestones 24 month

End of the study with 100% of enrolled patients; 100% samples collection; patients clinical data collection ended; samples biologic data analyses completed; data cleaning finalized; final clinical and translational statistical analysis; Final report; Communication/Dissemination of the results in the scientific community and discussion of shared hematologists/immunologists/pathologists future clinical paths.

Gantt chart

Gantt_IMPHATHY-AML.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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

At UO1 and UO3, diagnosis and profile characterization of AML will be performed according to standard of care and international recommendations. Diagnostic laboratories are fully-equipped for proper blood and bone marrow samples processing, multiparametric flow-cytometry, DNA/RNA extraction, Western Blot analysis, cell cryopreservation, molecular diagnosis, including next-generation sequencing (NGS), according to standard procedures.

For other analyses planned in the project, facilities include:

- At UO1, at CREO, over 1000 sqm of fully-equipped laboratories include a flow cytometry facility equipped with Fortessa, FACSCalibur, FACSCanto and FACSaria with Cellquest Pro, FlowJo and Diva softwares, an in-house Center for Genomics, including NGS platforms, one Tapestri Platform for Single-cell Multi-omics (MissionBio). Department facilities include a BD Rhapsody Single-Cell Analysis System, and a Akoya PhenoCycler-Fusion System for tissue spatial multiomics. The PI team has full access to the Animal House of Perugia University, equipped with a MultiRad 225 Irradiator (Faxitron, UK) and an IVIS LUMINA system (Perking Helmer, DE).
- At UO2, the laboratories consist of a fully-equipped molecular biology and immunohistochemistry laboratory with bench space for 10 individuals. Additionally, there are three separate rooms dedicated to tissue cultures: one for mouse cell cultures, another for manipulation of human cells and tissues, and a third dedicated to MOGM manipulation. Department facilities include ultracentrifuges, flow cytometry instruments (one BD Fortessa, two Celesta, and a FACS Melody), and confocal microscopy. Furthermore, there are departmental services available for DNA sequencing, gene arrays, RNA sequencing, digital spatial transcriptomics, and proteomics (source: <https://www.istitutotumori.mi.it/web/guest/research-core-facilities>).
- At UO4, the laboratories are equipped with state-of-the-art instruments and platforms for tissue-based experimental analyses, including tissue processing, automated histochemistry, multiplexed immunolabeling and in-situ hybridization, digital bright-field and fluorescence microscopy, automated slide scanning with assisted segmentation, third generation nanopore sequencing and multiplexed digital PCR. All laboratories are equipped with high-quality microscopes enabling detailed examination and analysis of cellular and tissue samples and a Digital Scanner for digital scanning of histological slides.

Subcontract

Not applicable

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

This is a complex and ambitious project that requires the coordination of a group of secondary collaborators at each Unit beside principal collaborators indicated in the proposal. Prof. Maria Paola Martelli (PI) in collaboration with Dr. Roberta La Starza (co-PI) will coordinate, in concert with all the principal collaborators, the clinical trial and, the activity specifically in the Perugia unit and in all the other units, involving both principal and secondary collaborators in regular meetings.

Given the high number of samples to manage, the required costant interaction among the clinical and researcher hematologists and expert biologists and immunologists and the complexity of the clinical protocol as far as regards sample handling, processing and analysis, the principal collaborators at each unit will avail of the precious collaboration of either other physicians and biologists/technicians.

For the activities planned for UO1, we will avail of the expertise and support of specialized collaborators with longlasting

 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-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

experience in the technological approaches described in the proposal. Specifically, Dr Antonio Pierini is the responsible of allogeneic HSCT in-ward unit and an expert researcher in the field of immunology of transplant. The molecular studies will be mainly performed in collaboration with Caterina Matteucci and Valentina Bardelli, Msc PhD (NGS). Dr. Alessandra Pucciarini and Dr. Francesca Milano will provide their expertise in single cell proteogenomics using the Tapestry platform.

Dr. Sabina Sangaletti, coordinator at UO2, and her principal collaborators will avail of the external contribution of Dr. Matteo Da Via, (Milano Hospital) for single-cell RNA sequencing studies, and within the same Unit of Dr. Daniele Lorenzini per DSP analysis. As mentioned, digital pathology analyses will see in particular the collaboration of the entire project team with Dr. Filippo Fraggetta, Head of the Pathology Unit at the Gravina Hospital in Caltagirone (Sicily, Italy), which is one of the few fully digital labs worldwide, and an expert in the field.

At UO3, Dr Calogero Vetro will collaborate with Dr Salvatore Leotta (responsible of allogeneic HSCT in-ward unit at UO3), Dr. Nunziatina Parrinello (expert in multiparametric flow cytometry), Dr. Cesarina Giallongo (for patients samples management), Stefania Stella (NGS) and as data manager, Dr. Valentina Cuvato.

At UO4, the research activities of Dr. Valeria Cancila will leverage the contribution of Prof. Claudio Tripodo as referent key expert of studies on microenvironment.

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

What is already known about this topic?

The heterogeneity and dynamism of cancer present formidable challenges to treating the disease. Through an iterative process of mutations and cell expansion, tumors generate genetic and phenotypic heterogeneity, contributing to the complexity of the disease. Moreover, disease can shape and be shaped by the humoral and cellular microenvironment in an interplay that can be responsible of disease resistance to therapy and evolution. In different solid tumors, inflammatory/immune TME signatures have been linked to prognosis and guide therapeutic choice. In these settings, the availability of valid biomarkers (diagnostic, prognostic or predictive) can make the difference and properly guide patient treatment and management. For rare tumors such AML, this interplay and its clinical impact is not well understood (Mendez, Posey and Pandolfi. The Interplay Between the Genetic and Immune Landscapes of AML: Mechanisms and Implications for Risk Stratification and Therapy. *Front Oncol* 2019;9:1162).

Details on what is already known about this topic

AML has been recognized to be an immune-elusive disease. Several mechanisms of this immune-evasion have been reported, the most captivating is the acquired partial uniparental disomy (UPD) of chromosome 6p, reported in AML patients relapsing after haploidentical HSCT, and downregulation of MHC class I and/or II. Other immunosuppressive mechanisms have also been described for AML. Arginase II and IDO can be produced by AML blasts, producing metabolites hampering effector cells and favoring Treg and myeloid derived suppressor cells (MDSC). AML blasts can also express CD38, CD39, and CD73 that are involved in the breakdown of ATP and NAD⁺ to adenosine, which reduces effector cell function enhancing the activity of immunosuppressive cells. AML blasts can also express inhibitory receptors, such as PD-L1 and PD-L2, GITR, TIGIT, TIM-3, and CTLA-4. Furthermore, AML blasts produce huge amounts of reactive oxygen species (ROS), causing apoptosis of effector cells.

What this research adds?

The IMPATHY-AML proposal will combine the decennial expertise in clinics and translational research in hematological malignancies of a network of onco-hematologists, immunologists and pathologists with the most advanced and cutting-edge technologies to address mostly unexplored fields and highly challenging issues in patients treated for high risk AML. By implementation of our project we expect to: i) establish a role for inflammation/immune-escape processes in refractory/relapsed HR-AML under treatment according to standard of care, including allogeneic HSCT, ii) establish a

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

'pathology signature' associated with inflammation/immune profiling and disease response; iii) identify eventual molecular determinants of prognosis and immunotherapeutic benefit. The outcomes of our project will have the potential of innovating diagnostic paths and therapeutic strategies in AML and improve patient outcomes, and will be breakthroughs in the current standard of care of acute myeloid leukemia.

Details on what this research adds

Our research will add in the diagnostic paths of high risk AML new parameters, either genetic or of other nature, that would illustrate the behaviour of the disease during specific treatments, including allogeneic HSCT. These parameters will be also expression of the behaviour of the immune system in response to the disease and therapy and will orientate in therapeutic choices. Some of these parameters may become new biomarkers predictive of response/resistance to therapy. Our research will lead to new diagnostic paths and parameters for leukemia monitoring based on multidisciplinary expertises, new research models to share with the academic community, and a new interdisciplinary approach to AML patient care.

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

The deep understanding of the interplay between AML and its TME, the underlying mechanisms with identification of key players and new biomarkers will shed lights into leukemogenesis processes and therapy response, leading to a number of discoveries that will generate further knowledge and ultimately envision novel diagnostic and therapeutic strategies and a better leukemia management and patient care. At all times of the disease and in the therapeutic path, these innovative approaches could improve 'precision' in an increasingly personalized and patient-oriented medicine.

The application of our interdisciplinary approach in networks of research and clinical specialists has the potential of innovating patient care. The outcomes of this project will pave the way to the development of clinically applicable tools to identify patients with higher risk of leukemia progression, setting the ground for early intervention to prevent the emergence of disease and improve patient outcome.

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

Despite progresses in precision medicine and outcome of patients with AML, relapse of disease occurs after treatment including allogeneic HSCT. Disease clonal evolution and immune evasion can both contribute. In this context, having the possibility to better predict outcome would add great benefit to patients. Here we have the opportunity to start from a candidate biomarker (ZEB1) and then extend our multiomics studies increasing the chance of identifying biomarkers of different nature to apply to the diagnosis to identify patients likely to relapse post-HSCT and/or chemotherapy. These patients could benefit from a pre-emptive treatment with already available immunoregulatory agents (ie immune checkpoint inhibitors) or as demethylating agents that for example are able to down-modulate ZEB1 expression. Mouse models will offer the unique possibility of testing in immune-competent mice the role of ZEB1 and identified biomarkers in chemoresistance.



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

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	248.170,90	248.170,90	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	320.000,00	0,00	320.000,00	32,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	400.667,34	0,00	400.667,34	40,07
3c Model Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	0,80
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	135.832,66	0,00	135.832,66	13,58
7 Travels	17.500,00	0,00	17.500,00	1,75
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	0,80
10 Overheads *	70.000,00	0,00	70.000,00	7,00
11 Coordination Costs	30.000,00	0,00	30.000,00	3,00
Total	1.248.170,90	248.170,90	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

Co-funding (248.170,90 euro) is provided by the personal effort put on the project by the involved staff

Budget Justification	
1 Staff Salary	Corresponding to the estimated time dedicated by permanent staff at each UO
2 Researchers' Contracts	These include 3 two-years contracts (each 40.000 euro/year) for Researchers < 40 to hire, for a total of 240.000 euro, and 1-year contract (40.000 euro) for a researcher TBD UO1 and UO2 (total 2 1-year researchers), fully involved in the project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Cell culture supplies; Molecular biology reagents; Antibodies; Staining kits; reagents and kits for NGS library preparation (scDNA-based-multiomics 1500-2000 €/sample, scRNA-based multiomics 450€/sample), Luminex reagents



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

3c Model Costs	Murine models at UO1
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	scDNA-based-mutiomics sequencing service: 1500 €/sample; scRNA-based multiomics sequencing service: 550 €/sample; spatial transcriptomics 1200€/sample
7 Travels	Participation to national meetings of Hematology and Oncology for presentation/dissemination of results of the project/Scientific team meetings
8 Publication Costs	These include costs for 4-6 publications on the project results on scientific international peer-reviewed journals open access
9 Dissemination	Dissemination of scientific results
10 Overheads	Calculated as a 7% of the project cost, the % of the amount requested to the MoH is indicated for the specific Unit
11 Coordination Costs	Calculated as a 3% of the project cost for UO1



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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Proposed total budget UO1 Institution: Azienda Ospedaliera di Perugia, Hematology (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	79.151,04	79.151,04	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	34,29
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	109.667,34	0,00	109.667,34	31,33
3c Model Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	2,29
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	45.832,66	0,00	45.832,66	13,10
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	1,43
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,43
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,57
10 Overheads	24.500,00	0,00	24.500,00	7,00
11 Coordination Costs	30.000,00	0,00	30.000,00	8,57
Total	429.151,04	79.151,04	350.000,00	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Budget Justification

1 Staff Salary	Corresponding to the estimated time dedicated by permanent staff. MPM: 3.2 person-months; RLS 1.6 person-months; LR 3.2 person-months
2 Researchers' Contracts	These include 1 two-years contracts (40.000 euro/year) for a Researcher < 40 to hire identified at UO1: Dr Ranieri, 100% dedicated to the project; and 1-year contract (40.000 euro) for a researcher TBD at UO1 fully involved
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Cell culture supplies; Molecular biology reagents; Antibodies; Staining kits; reagents and kits for NGS library preparation (scDNA-based-mutiomics 1500-2000 €/sample, scRNA-based multiomics 450€/sample), Luminex reagents
3c Model Costs	Murine models
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	scDNA-based-mutiomics sequencing service: 1500 €/sample; scRNA-based multiomics sequencing service: 550 €/sample; spatial transcriptomics 1200€/sample
7 Travels	Participation to national meetings of Hematology and Oncology for presentation/dissemination of results of the project/Scientific team meetings
8 Publication Costs	These include costs for 2-3 publications on the project results on scientific international peer-reviewed journals open access
9 Dissemination	Dissemination of scientific results
10 Overheads	Calculated as a 7% of the project cost for UO1
11 Coordination Costs	Calculated as a 3% of the project cost



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Proposed total budget UO2 Institution: Fondazione IRCCS

Istituto Nazionale dei Tumori (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	101.251,00	101.251,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	40.000,00	0,00	40.000,00	16,00
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	150.500,00	0,00	150.500,00	60,20
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	30.000,00	0,00	30.000,00	12,00
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	2,00
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	2,00
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,80
10 Overheads	17.500,00	0,00	17.500,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	351.251,00	101.251,00	250.000,00	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Budget Justification

1 Staff Salary	Corresponding to the estimated time dedicated by permanent staff. SS: 4 person-months; CC 2.4 person-months; MB 3 person-months
2 Researchers' Contracts	These include 1-year contract (40.000 euro) for a researcher TBD at UO2, fully involved in the project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Cell culture supplies; Molecular biology reagents; Antibodies; Staining kits; reagents and kits for NGS library preparation (scDNA-based-mutiomics 1500-2000 €/sample, scRNA-based multiomics 450€/sample)
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	scDNA-based-mutiomics sequencing service: 1500 €/sample; scRNA-based multiomics sequencing service: 550 €/sample; spatial transcriptomics 1200€/sample
7 Travels	Participation to national meetings of Hematology and Oncology for presentation/dissemination of results of the project/Scientific team meetings
8 Publication Costs	These include costs for 2-3 publications on the project results on scientific international peer-reviewed journals open access
9 Dissemination	Dissemination of scientific results
10 Overheads	Calculated as a 7% of the project cost at UO2
11 Coordination Costs	none



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Proposed total budget UO3 Institution: Sicilia (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	33.712,50	33.712,50	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	69,57
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	46.900,00	0,00	46.900,00	20,39
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	5.000,00	0,00	5.000,00	2,17
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,87
10 Overheads	16.100,00	0,00	16.100,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	263.712,50	33.712,50	230.000,00	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Budget Justification

1 Staff Salary	Corresponding to the estimated time dedicated by permanent staff. CV: 4 person-months
2 Researchers' Contracts	These include 2 two-years contracts (each 40.000 euro/year) for Researcher < 40 to hire (identified at UO3: Dr Dulcamare e Dr. Scuderi), 100% dedicated to the project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Cell culture supplies; Molecular biology reagents; Antibodies; Staining kits; reagents and kits for NGS library preparation
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to national meetings of Hematology and Oncology for presentation/dissemination of results of the project/Scientific team meetings
8 Publication Costs	none, costs are supported by UO1 and UO2
9 Dissemination	Dissemination of scientific results
10 Overheads	Calculated as a 7% of the project cost at UO3
11 Coordination Costs	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Proposed total budget UO4 Institution: Sicilia (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	34.056,36	34.056,36	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	93.600,00	0,00	93.600,00	55,06
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	60.000,00	0,00	60.000,00	35,29
7 Travels	2.500,00	0,00	2.500,00	1,47
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,18
10 Overheads	11.900,00	0,00	11.900,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	204.056,36	34.056,36	170.000,00	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-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Budget Justification

1 Staff Salary	Corresponding to the estimated time dedicated by permanent staff. VC: 4 person-months
2 Researchers' Contracts	none
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Molecular biology reagents; Antibodies; Staining kits; reagents and kits for NGS library preparation (scDNA-based-mutiomics 1500-2000 €/sample, scRNA-based multiomics 450€/sample)
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	scDNA-based-mutiomics sequencing service: 1500 €/sample; scRNA-based multiomics sequencing service: 550 €/sample; spatial transcriptomics 1200€/sample
7 Travels	Participation to national meetings of Hematology and Oncology for presentation/dissemination of results of the project/Scientific team meetings
8 Publication Costs	none, costs are supported by UO1 and UO2
9 Dissemination	Dissemination of scientific results
10 Overheads	Calculated as a 7% of the project cost at UO4
11 Coordination Costs	none



Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Principal Investigator Data

Cognome: MARTELLI

Nome: MARIA PAOLA

Genere: F

Codice fiscale:

Documento: Carta d'identità, Numero:

Data di nascita:

Luogo di nascita:

Provincia di nascita:

Indirizzo lavorativo: P.le Menghini 8/9

Città: Perugia

CAP: 06132

Provincia: PG

Email:

Altra email:

Telefono: +

Qualifica: Professore Associato e Dirigente Medico Ematologo

Struttura: Ematologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Istituzione: Università degli Studi di Perugia

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Perugia

Nome istituzione SSN: Azienda Ospedaliera di Perugia

Tipo contratto: Professore Associato distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-TR1-2023-12377052

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: MARTELLI MARIA PAOLA

Project validation result

Message: Success

Gantt_IMPATHY-AML

Workpackages	Activities/Milestones/Targets	1st year	2nd year
A. Non-Interventionistic Prospective Clinical Study	A.1 Staff training A.2 Patients screening (n=150) and enrollment (n=50)/End of enrollment A.3 Patients enrollment (70%) A.4 Collection of samples (BM/PB cells, BM smears, BM biopsies, DNA, RNA, BM serum) A.5 Collection of patient's data A.6 Centralization of samples at specialized Units A.7 Final analysis	      	      
B. Aim 1. UNDERSTANDING DISEASE AND IMMUNE SYSTEM DYNAMICS IN HR-AML PATIENTS UNDER TREATMENT	B.1.1 MFC analysis on fresh samples at patients recruiting Units (diagnosis and follow-up) B.1.2 NGS Myeloid panel (diagnosis and follow-up) B.1.3 Hemopathology IHC analyses on BM biopsies (diagnosis and follow-up) B.1.4 Single-cell multiomics studies B.1.5 BM cytokine profile B.1.6 Elaboration of data and interim results B.1.7 Elaboration of data and final results	   	
C. Aim 2. SPATIAL MULTIOmICS AND DIGITAL PATHOLOGY TO UNVEIL NEW PARAMETERS OF DISEASE AND IMMUNE SYSTEM DYNAMICS	C.2.1 Collection of BM biopsies samples from fully studied patients according to Aim1 C.2.2 Acquisition of digital pathology imaging of BM biopsies C.2.3 Spatial multiomics analysis on BM biopsies C.2.4 Chromogenic and fluorescence immunostaining and microscopy on BM biopsies C.2.5 Elaboration of data and interim results C.2.6 Elaboration of data and final results	   	
D. Aim 3. UNDERSTANDING MECHANISMS OF DISEASE RESISTANCE, IDENTIFYING PREDICTIVE BIOMARKERS AND THEIR VALIDATION IN 'FIT-FOR-PURPOSE' MODELS	D.3.1 Focus on PD-L1 and other immune checkpoints D.3.2 Focus on ZEB1 D.3.3 Exploring/validating newly identified candidate parameters/markers D.3.4 Design and generate animal models to functionally validate specific biomarkers D.3.5 Elaboration of data and interim results D.3.6 Elaboration of data and final results	   	
E. Project management/Dissemination	E.1 Coordination of clinical and translational centres E.2 Staff hiring (n=3, programmed < 40 years) E.3 Other Staff hiring (n=1 at UO1, n=1 at UO2, to be defined) E.4 Regular internal meetings/Data integration E.5 Scientific meetings/Dissemination of results E.6 Sharing with the academic community new clinical parameters/research models	   	

BM= bone marrow; PB= peripheral blood; MFC= multiparametric flow cytometry; NGS= next generation sequencing; IHC=immunohistochemistry

Milestone