

DELIBERAZIONE N. <b>561</b> DEL <b>03/07/2024</b>	
<b>OGGETTO:</b> PRESA D'ATTO STIPULA CONVENZIONE ATTUATIVA TRA MINISTERO DELLA SALUTE, IFO-IRE (ATTUATORE-BENEFICIARIO) E DOTT.SSA LORENZA LANDI (PI) E ACCETTAZIONE FINANZIAMENTO PARI A € 950.000,00, PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO PNRR-MCNT1-2023-12377772, DAL TITOLO: "IMMUNE METABOLISM DYSREGULATION AND EFFICACY OF ANTI-PD-1/PD-L1 AGENTS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER", AFFERENTE AL SECONDO AVVISO PUBBLICO PNRR, CUP MASTER H53C24000270001	
Esercizi/o e conto 2024-2026 -- 401030201  Centri/o di costo 3020550  <b>- Importo presente Atto: € 950.000,00</b>  <b>- Importo esercizio corrente: € 380.000,00</b>  Budget  <b>- Assegnato: € -</b>  <b>- Utilizzato: € -</b>  <b>- Residuo: € -</b>  <b>Autorizzazione n°: -</b>  Servizio Risorse Economiche: <b>Giovanna Evangelista</b>	STRUTTURA PROPONENTE  <b>UOSD Servizio Amministrativo Ricerca</b>  Il Dirigente Responsabile  <b>Andrea Scotti</b>          Responsabile del Procedimento  <b>Domeniko kolziu</b>  L'Estensore  <b>Chiara Giuliani</b>  Proposta n° DL-555-2024
<b>PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO</b>  Positivo  Data 02/07/2024  IL DIRETTORE SANITARIO f.f. <b>Costanza Cavuto</b>	<b>PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO</b>  Positivo  Data 01/07/2024  IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO <b>Laura Figorilli</b>
Parere del Direttore Scientifico IRE <b>Gennaro Ciliberto</b> data 28/06/2024 Positivo Parere del Direttore Scientifico ISG ad interim <b>Gennaro Ciliberto</b> data 28/06/2024 Positivo	
La presente deliberazione si compone di n° 9 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale: All. 1	



***Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca***

- Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;  
il decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288 e il decreto legislativo 23 dicembre 2022 n. 200 di riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;
- Vista la legge regionale 23 gennaio 2006, n. 2;
- Visto l'Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19.02.2019 e approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2.07.2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02.12.2020, n. 46 del 21/01/2021 e n. 380 del 25.03.2021, approvate dalla Direzione Salute ed Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30.03.2021;
- Vista la deliberazione della Giunta Regionale n. 256 del 17 aprile 2024, avente ad oggetto *“Commissariamento dell'IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (Art. 8, comma 7 bis, della legge regionale 16 giugno 1994, n. 18 e s.m.i.)”*;
- Visto il Decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00087 del 07 maggio 2024, avente ad oggetto: *“Nomina del Commissario straordinario dell'IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (Art. 8, comma 7 bis, della legge regionale 16 giugno 1994, n. 18 e s.m.i.)”*;
- Vista la deliberazione n. 383 del 08 maggio 2024 di presa d'atto dell'insediamento del Commissario Straordinario dell'IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri Dott. Livio De Angelis;
- Viste le deliberazioni n. 212 del 16 marzo 2022 e n. 367 del 23 aprile 2024 con le quali sono stati nominati rispettivamente la Dott.ssa Laura Figorilli quale Direttore Amministrati-

vo e la Dott.ssa Costanza Cavuto quale Direttore Sanitario f.f. degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri;

Visto il D.M. del Ministero della Salute del 20 giugno 2024 di conferma del riconoscimento del carattere scientifico dell'IRCCS di diritto pubblico a Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) relativamente alla disciplina di "oncologia" per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) e alla disciplina di "dermatologia" per l'Istituto San Gallicano (ISG);

Visti gli artt. 8 e 9 del decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288, come da ultimo modificati dal D.lgs. 23 dicembre 2022, n. 200, prevedono la possibilità per gli IRCCS di stipulare accordi e convenzioni, costituire e/o partecipare a consorzi e attuare misure di collegamento e sinergia con altre strutture di ricerca e assistenza sanitaria, pubbliche e private, nonché con le Università, per la realizzazione di comuni progetti di ricerca, in conformità all'art. 15 L. n. 241/1990;

gli artt. 7 e 10 del suddetto decreto, contemplano le diverse tipologie di ricavi degli IRCCS;

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

che, in data 11 luglio 2023, gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri-IFO, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (di seguito IFO-IRE), in qualità di Soggetto attuatore-beneficiario/UO1, hanno presentato la proposta progettuale dal titolo: "***Immune metabolism***"



***Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer***” (di seguito “Progetto”), PI Dott.ssa Lorenza Landi, codice PNRR-MCNT1-2023-12377772;

che, con Decreto del 29 marzo 2024 n. 5 del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del MdS, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico succitato e sono stati individuati i Destinatari istituzionali e Principal Investigator vincitori;

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

Atteso che, in data 14 maggio 2024, è stata sottoscritta la Convenzione attuativa tra il MdS, IFO-IRE (Soggetto attuatore-beneficiario) e la Dott.ssa L. Landi (PI), al fine di disciplinare tra le Parti le modalità di realizzazione del Progetto PNRR-MCNT1-2023-12377772 dal titolo: *“Immune metabolism Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer”* e con cui ciascuna Parte ha accettato di rispettare i criteri di eleggibilità dei costi e degli aspetti di gestione finanziaria del Progetto;

Rilevato che l’importo ammesso a finanziamento è pari a **950.000,00 € (novecentocinquanta-mila/00 euro)**;

che alla realizzazione del Progetto concorreranno n. 2 Unità Operative con la seguente distribuzione finanziaria:

<b>U01</b>	Istituti Fisioterapici Ospitalieri-IFO, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena	CUP MASTER H53C240002700 01	560.000,00 €
------------	--	-----------------------------------	--------------

<b>U02</b>	Policlinico P. Giaccone di Palermo	CUP I73C2400037000 7	390.000,00 €
------------	------------------------------------	----------------------------	--------------

Considerato che, ai sensi dell'art. 4 della citata Convenzione, la stessa ha durata pari a 24 mesi, eventualmente prorogabili per ulteriori 6 mesi;

che le attività di ricerca dovranno svolgersi nell'arco temporale di vigenza della Convenzione (24 mesi) e dovranno 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 PI da trasmettere almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo;

che 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 nella Convenzione all'art. 10 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 30% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario
- 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;

che, al fine di disciplinare la collaborazione tra IFO-IRE e l'Unità Operative per la corretta conduzione scientifica ed amministrativa del Progetto, verrà successivamente

stipulato apposito Protocollo d'Intesa il cui perfezionamento è requisito per l'accredito delle quote di finanziamento di competenza dell'Unità, previamente incassate da IFO-IRE;

Acquisito con nota prot. n. 7266 del 24 maggio 2024, parere favorevole del Direttore Scientifico IRE;

Ritenuto opportuno prendere atto della sottoscrizione, avvenuta in data 14 maggio 2024, della Convenzione attuativa tra il MdS, IFO-IRE (Soggetto attuatore-beneficiario) e la Dott.ssa L. Landi (PI) al fine di disciplinare tra le Parti le modalità di realizzazione del Progetto PNRR-MCNT1-2023-12377772 dal titolo: *“Immune metabolism Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer”*, afferente al secondo avviso pubblico PNRR, CUP MASTER H53C24000270001, che, allegata al presente atto, ne costituisce parte integrante e sostanziale (All. 1);

opportuno accettare il finanziamento complessivo pari a 950.000,00 € (novecentocinquantamila/00 euro) erogato dal Ministero della Salute;

Dato atto che con la deliberazione del Commissario Straordinario n. 468 del 19 maggio 2016 è stato disposto di accantonare dai finanziamenti acquisiti per la ricerca finalizzata provenienti da Enti erogatori pubblici e privati, una quota pari al 10% da suddividere come di seguito specificato:

- 5,75% Direzione Scientifica IRE;
- 4,25 % Ente;

Attestato che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005.

**Propone**

Per i motivi di cui in narrativa che si intendono integralmente confermati di:

- prendere atto della sottoscrizione, avvenuta in data 14 maggio 2024, della Convenzione attuativa tra il MdS, IFO-IRE (Soggetto attuatore-beneficiario) e la Dott.ssa L. Landi (PI) al fine di disciplinare tra le Parti le modalità di realizzazione del Progetto PNRR-MCNT1-2023-12377772 dal titolo: *“Immune metabolism Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-L1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer”*, afferente al secondo avviso pubblico PNRR, CUP MASTER H53C24000270001, che, allegata al presente atto, ne costituisce parte integrante e sostanziale (All. 1);
- accettare il finanziamento complessivo pari a 950.000,00 € (novecentocinquantamila/00 euro) erogato dal Ministero della Salute;
- prendere atto della deliberazione del Commissario Straordinario n. 468 del 19 maggio 2016, con la quale è stato disposto di accantonare dal finanziamento di € 560.000,00 previsto per l’UO1 IFO-IRE, una quota pari al 10% da distribuire come di seguito specificato:
  - 5,75% Direzione Scientifico IRE: 20.930,00 €
  - 4,25 % Ente: 15.470,00 €
- dare mandato alla UOC Risorse Economiche di iscrivere al piano dei conti n. 401030201 e al CdC n. 3020550 la somma di euro 950.000,00 € (novecentocinquantamila/00 euro).

La UOSD Servizio Amministrativo per la Ricerca curerà tutti gli adempimenti per l’esecuzione della presente deliberazione.

**Il Dirigente della UOSD Servizio Amministrativo Ricerca**

**Andrea Scotti**

## Il Commissario Straordinario

- Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i.;
- Vista la legge regionale 23 gennaio 2006 n. 2;
- Visto il decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288 e il decreto legislativo 23 dicembre 2022 n. 200 “Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”;
- Visto l’Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19 febbraio 2019 ed approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2 luglio 2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02 dicembre 2020, n. 46 del 21 gennaio 2021 e n. 380 del 25 marzo 2021, approvate dalla Direzione Salute e Integrazione Socio-sanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30 marzo 2021;
- Visto l’art. 3 comma 6 del D.lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l’art. 8 comma 7 della L.R. del Lazio n. 18/94.
- In virtù dei poteri di cui alla delibera IFO n. 383 del 8 maggio 2024 inerente l’insediamento del Commissario Straordinario Dott. Livio De Angelis;
- Preso atto che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso a seguito dell’istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell’art. 1 della legge 20/94 e s.m.i., nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all’art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005.
- Visto il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario Aziendale;
- ritenuto di dover procedere;

## Delibera

di approvare la proposta così formulata concernente “*PRESA D’ATTO STIPULA CONVENZIONE ATTUATIVA TRA MINISTERO DELLA SALUTE, IFO-IRE (ATTUATORE-BENEFICIARIO) E DOTT.SSA LORENZA LANDI (PI) E ACCETTAZIONE FINANZIAMENTO PARI A € 950.000,00, PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO PNRR-MCNT1-2023-12377772, DAL TITOLO: “IMMUNE METABOLISM DYSREGULATION AND EFFICACY OF ANTI-PD-1/PD-L1 AGENTS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER”, AFFERENTE AL SECONDO AVVISO PUBBLICO PNRR, CUP MASTER H53C24000270001*” e di renderla disposta.

## Il Commissario Straordinario

**Dott. Livio De Angelis**

Documento firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs 82/2005 s.m.i. e norme collegate

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

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena** e il Principal Investigator della ricerca **LORENZA LANDI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT1-2023-12377772, dal titolo **“Immune metabolism Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

**Premesso che**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



VISTO il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all'assegnazione delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori", predisposte dal Servizio Centrale per

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



*Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

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

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena** del progetto, rappresentato dal Dott. **Livio De Angelis** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **02153140583** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **LORENZA LANDI** (codice fiscale **LNDLNZ78R45C608K**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT1-2023-12377772** dal titolo "*Immune metabolism Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer*"

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

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

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

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

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore-beneficiario **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena** codice fiscale **02153140583**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **LORENZA LANDI**, codice fiscale **LNDLNZ78R45C608K**;

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

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT1-2023-12377772** dal titolo "*Immune metabolism Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer*", 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 dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
  - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
  - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
  - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
  - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
  - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
  - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **€950.000,00 (novecentocinquantomila/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca

biomedica.

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

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

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



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

e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;

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

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

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

almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico "ReGiS" e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell'art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.

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

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

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



previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

### **Art. 12 Proroga**

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

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

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

anche online, sia sul web che sui social media.

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

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

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

attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituti fisioterapici ospitalieri per l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena,**  
**Livio De Angelis**, codice fiscale **DNGLVI67T23I712K** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:  
Il Principal Investigator - **LORENZA LANDI**, codice fiscale **LNDLNZ78R45C608K**

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 1 - General information

<b>Project code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Project topic:</b> D1) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: fattori di rischio e prevenzione
<b>PI / Coordinator:</b> LANDI LORENZA	<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena
<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali	
<b>Proposal title:</b> Immune metabolism Dysregulation and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell Lung cancer	
<b>Duration in months:</b> 24	
<b>MDC primary:</b> Oncologia	
<b>MDC secondary:</b> Oncologia	
<b>Project Classification IRG:</b> Oncology 2 - Translational Clinical	
<b>Project Classification SS:</b> Cancer Immunopathology and Immunotherapy - CII	
<b>Project Keyword 1:</b> Mechanisms of tumor resistance and escape from immune recognition or killing including modulation of tumor antigen processing and presentation, alteration of susceptibility of tumors to innate and adaptive immunologic responses, tumor-induced immune suppression and tolerance	
<b>Project Request:</b>	<b>Animals:</b> <input type="checkbox"/> <b>Humans:</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Clinical trial:</b> <input type="checkbox"/>
<b>Project total financing request to the MOH:</b> € 950.000	
<b>Free keywords:</b> Non-small cell lung cancer; tumor microenvironment; immunotherapy	

### Declarations

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

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

### Personal data protection

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

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

The alteration of metabolism has been recognized as one of the main hallmarks of cancer. Arising evidence has shown that not only tumor cells, but also cells of the tumor microenvironment (TME) that have undergone metabolic rewiring are closely related to malignancy progression and tumor drug resistance. In this scenario, the investigation of the immune metabolism dysregulation in the complexity of the TME is fundamental for prediction of response to immune checkpoint inhibitors (ICIs), but it is not yet enough carried out. In Non-Small Cell Lung cancer (NSCLC), immunotherapy is dramatically changing the natural history of the disease, in both advanced and earlier stages. Indeed, combination of chemo and immunotherapy as neo adjuvant treatment in resectable patients enhances the probability of gain a complete pathological response, whereas in advanced setting only a small fraction of patients can obtain a definitive cure. Approximately 60% of metastatic patients experience a progression of disease within the first 12 months of treatment, thus there is an urgent need to identify novel and more accurate biomarkers to guide patient selection. Herein, we propose to perform a comprehensive integrated metabolic analysis of the TME components (tumor cells, immune cells and cancer associated fibroblasts) in NSCLC patients receiving ICI in first-line or neoadjuvant setting and to correlate metabolic signatures with radiological or pathological responses, respectively. Since metabolism is affected by the cross-talk among the different TME components, we plan to take advantage of the digital spatial profiling to evaluate how the metabolic rewiring is dictated by cell proximity. Considering that recruitment of effective anti-tumor immunity from the periphery proves to be crucial, we will phenotypically and metabolically analyze immune cells and plasma proteins from patients, to identify novel biomarkers more likely suitable for longitudinal immune-monitoring. As preclinical models, we will employ ex vivo organotypic tissue slices and patient-derived organoids to uncover the molecular underpinnings of the newly identified metabolic alterations. Targeting metabolic-related pathways could be crucial in restoring a favourable metabolic landscape and eventually enhancing immune-response and we plan to validate in these models, the effect of novel metabolic modulators to be combined with ICI. The ultimate goal is to identify and validate metabolic signatures able to better predict sensitivity to immunotherapies and to discover new potential therapeutic target in NSCLC patients.

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

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

### Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	02153140583	Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine	PI		X
2 - Policlinico P. Giaccone di Palermo	05841790826	Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), Molecular Oncology and Experimental Dermatology Laboratory	Principal Collaborator	X	X

### Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - NISTICO' PAOLA	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Co-PI
2 - DI MODUGNO DAMIANI FRANCESCA ROMANA	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Principal collaborator
3 - BLANDINO GIOVANNI	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Principal Collaborator
4 - Todaro Matilde	Policlinico P. Giaccone di Palermo	Principal Collaborator
5 - Minuti Gabriele	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Principal Collaborator
6 Under 40 - PORCIELLO NICLA	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Research Collaborator under 40
7 Under 40 - BALDARI SILVIA	Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	Research Collaborator under 40

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - NISTICO' PAOLA	X			30/07/1958	F
2 - DI MODUGNO DAMIANI FRANCESCA ROMANA				09/08/1965	F
3 - BLANDINO GIOVANNI				24/07/1965	M
4 - Todaro Matilde				19/06/1965	F
5 - Minuti Gabriele				13/09/1982	M
6 Under 40 - PORCIELLO NICLA				18/01/1987	F
7 Under 40 - BALDARI SILVIA				07/11/1983	F

### 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 - Porcelli Gaetana	Policlinico P. Giaccone di Palermo	08/03/1993	F	Collaborator Under 40 to hire	Master	PhD Student
1 - D'ACCARDO CATERINA	Policlinico P. Giaccone di Palermo	08/09/1992	F	Collaborator Under 40 to hire	Master	PhD Student



 <i>Ministero della Salute</i> <small>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</small> <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 2.1 Administrative data of participating

### Operative Unit Number 1:

**Address:** Via Elio Chianesi 53, Roma, 00144, Italy

**PEC:** lorenzalandi@pec.it

### Operative Unit Number 2:

**Address:** Via del Vespro 129, Palermo, 90127 Italy

**PEC:** matilde.todaro@pec.it

### Operative Unit Number 3:

**Address:** ND

**PEC:** ND

### Operative Unit Number 4:

**Address:** ND

**PEC:** ND

### Operative Unit Number 5 (self financing):

**Address:** ND

**PEC:** ND

 <i>Ministero della Salute</i> <small>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</small> <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

<b>Last Name:</b> LANDI	<b>Last name at birth:</b>
<b>First Name:</b> LORENZA	<b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> Principal investigator	<b>Country of residence:</b> ITALY
<b>Nationality:</b> ITALIANA	<b>Country of Birth:</b> ITALY
<b>Date of birth:</b> 05/10/1978	<b>Place of Birth:</b> CHIANCIANO TERME
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 25.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 23060995000	<b>ORCID ID:</b> 0000-0003-2604-6595 <b>RESEARCH ID:</b> K-4009-2018
<i>Contact address</i>	

<b>Current organisation name:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine	
<b>Street:</b> VIA ELIO CHIANESI 53	
<b>Postcode / Cedex:</b> 00144	<b>Town:</b> ROMA
<b>Phone:</b> 00393397728272	<b>Phone 2:</b>

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Pisa, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2004	2008
University Pisa, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	1997	2004

**Personal Statement:**

Lorenza Landi got a degree, summa cum laude, in Medicine and Surgery, and a postgraduate degree summa cum laude in Medical Oncology. Her clinical and research activity focused on lung cancer and involved identifying molecular mechanisms responsible for sensitivity/ resistance to targeted agents and immunotherapy. She will coordinate this project assuring patient selection and enrollment, quality of data collected, and evaluation of all biomarkers related to clinical outcomes.

Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Clinical Trials Unit	Roma, Italy	Director	2022	2023
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Phase 1 Unit 2020	Roma, Italy	Director	2020	2023
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Medical Oncology Unit 2	Roma, Italy	Oncologist	2020	2022
AUSL Romagna 2017 2020	Department of Medical Oncology	Ravenna, Italy	Oncologist	2017	2020
Az. USL Toscana Nord-Ovest	Department of Medical Oncology	Livorno, Italy	Oncologist	2011	2017

#### Other awards and honors

27 October 2016 - AIOM Honor - Best Abstract Crizotinib in ROS1 rearranged or MET deregulated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary results of the METROS trial

27 October 2017 - AIOM Honor - Best Oral Communication Crizotinib in ROS1 rearranged or MET deregulated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): final results of the METROS trial

#### Other CV informations

National coordinator of sponsored and/or investigator-initiated trials

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A few pills twice a day keep ALK-positive non-small-cell lung cancer at bay	Editorial	2311-2314	9	2017	10.21037/jtd.2017.07.76	28932533	0	F
Combi-TED: a new trial testing Tedopi <sup>®</sup> with docetaxel or nivolumab in metastatic non-small-cell lung cancer progressing after first line	Review	4457-4464	18	2022	10.2217/fon-2022-0913	36946237	0	F
MET overexpression and gene amplification in NSCLC: A clinical perspective	Review	15-25	4	2013	10.2147/LCTT.S35168	28210131	12	F
HER2 and lung cancer	Review	1219-1228	13	2013	10.1586/14737140.2013.846830	24134423	53	F
Targeting MET in NSCLC: Looking for a needle in a haystack	Article	389-391	3	2014	10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.05	25806329	8	F
Pharmacotherapy targeting the EGFR oncogene in NSCLC	Review	2293-2305	15	2014	10.1517/14656566.2014.957179	25219817	17	F
Management of NSCLC: Focus on crizotinib	Review	2587-2597	15	2014	10.1517/14656566.2014.970174	25301075	13	F
Ceritinib for the treatment of non-small cell lung cancer	Review	465-473	50	2014	10.1358/dot.2014.50.7.2133568	25101329	6	F

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</p> <p><b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772		<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Activity of the EGFR-HER2 dual inhibitor afatinib in EGFR-mutant lung cancer patients with acquired resistance to reversible egfr tyrosine kinase inhibitors	Article	411-417.e4	15	2014	10.1016/j.clcc.2014.07.002	25242668	21	F
MET deregulation in breast cancer	Review	181	3	2015	10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.22	26366398	22	L
Experience with erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer	Review	146-163	9	2015	10.1177/1753465815588053	26063687	21	F
Ceritinib for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer	Review	203-214	9	2016	10.1586/17512433.2016.1122518	26582431	6	F
Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC	Review	579-587	5	2016	10.21037/tlcr.2016.12.05	28149753	5	F
HER2 deregulation in lung cancer: Right time to adopt an Orphan?	Article	2470-2472	24	2018	10.1158/1078-0432.CCR-18-0198	29496760	6	L
Cetuximab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: FISHing for a miraculous catch	Article	S1940-S1944	10	2018	10.21037/jtd.2018.04.126	30023086	1	F
Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): A phase II, prospective, multicenter, two-arms trial	Article	7312-7319	25	2019	10.1158/1078-0432.CCR-19-0994	31416808	94	F
Bone metastases and immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer	Article	316	7	2019	10.1186/s40425-019-0793-8	31752994	74	F
How selecting best upfront therapy for metastatic disease? -Focus on ROS1-rearranged disease	Review	2686-2695	9	2020	10.21037/tlcr-20-1109	33489827	4	F
Crizotinib in ROS1 and MET deregulated NSCLC-response	Article	1775	26	2020	10.1158/1078-0432.CCR-20-0026	32238412	2	F
Blockage of interleukin-1beta with canakinumab in patients with Covid-19	Article	21775	10	2020	10.1038/s41598-020-78492-y	33311551	48	F

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

\*\* Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV							
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Sorafenib plus daily low-dose temozolomide for relapsed glioblastoma: A phase ii study	Article	3487-3494	33	2013	NOT_FOUND	23898124	58
MicroRNA signature in metastatic colorectal cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies	Article	37-45	13	2014	10.1016/j.clcc.2013.11.006	24503111	43
Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer	Article	1373-1378	25	2014	10.1093/annonc/mdu146	24728035	64

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
MicroRNA classifiers are powerful diagnostic/prognostic tools in ALK-, EGFR-, and KRAS-driven lung cancers	Article	14924-14929	112	2015	10.1073/pnas.1520329112	26627242	60
The neuropilin 2 isoform NRP2b uniquely supports TGFb-mediated progression in lung cancer	Article	eaag0528	10	2017	10.1126/scisignal.aag0528	28096505	32
Activity of EGFR TKIs in Caucasian Patients With NSCLC Harboring Potentially Sensitive Uncommon EGFR Mutations	Article	e186-e194	20	2019	10.1016/j.clcc.2018.11.005	30563752	33
Real-life results from the overall population and key subgroups within the Italian cohort of nivolumab expanded access program in non-squamous non-small cell lung cancer	Article	72-80	123	2019	10.1016/j.ejca.2019.09.011	31671314	42
ROS1-rearranged Non-small-cell Lung Cancer is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis From a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-arms Trial (METROS)	Article	15-20	21	2020	10.1016/j.clcc.2019.06.012	31607443	42
First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status	Article	155-167	130	2020	10.1016/j.ejca.2020.02.023	32220780	68
Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab versus cytotoxic chemotherapy	Article	e002421	9	2021	10.1136/jitc-2021-002421	33827906	54

\*\* Autocertificated

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

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** NISTICO'

**First Name:** PAOLA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Co-PI

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 30/07/1958

**Place of Birth:** Catanzaro

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

**Scopus Author Id:**6701377633

**ORCID ID:**0000-0003-4409-2261

**RESEARCH ID:**B-2862-2018

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine

**Street:** Via Elio Chianesi 53

**Postcode / Cedex:** 00144

**Town:** Roma

**Phone:**+393398446280

**Phone 2:** +390652665301

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1976	1983
Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma, Italy	Specialization / Specializzazione	Pathology	1984	1989

### Personal Statement:

The Co-PI is a recognized expert in tumor immunology. Her studies, focused on the role of the host immune response in tumor progression, have led to the identification of different isoforms of hMena as biomarkers of invasion in solid cancer. Her pioneering work has produced patents in cooperation with the MIT and Albert Einstein College of Medicine. She developed and standardized an immune monitoring platform. She is the coordinator of the ACC immunotherapy working group and a member of the AIRC CTS. She will coordinate the study on the role of metabolism of TME components on the response to ICI of lung cancer patients.

### Positions and honors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Tumor Immunology and Immunotherapy Unit	Roma, Italy	Head of Unit	2016	2023
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Department of Research, Advanced Diagnostic and Technological Innovation Translational Research Functional Departmental Area	Roma, Italy	Senior Researcher Group Leader	2015	2016
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Laboratory of Immunology, Dep. Experimental Oncology, Regina Elena National Cancer Institute	Roma, Italy	Senior Researcher Group Leader	1987	2014

#### Other awards and honors

1989 Scholarship from "Consiglio Nazionale delle Ricerche"  
1997 Scholarship from "Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro"  
1998 Award from the "Associazione Italiana Radioterapia Oncologica"  
2006-2007 Claude Davis Professorship in Radiation Oncology  
2007 ESTRO Siemens Best Poster Award for the poster displayed during the 9th Biennial ESTRO meeting on Physics and radiation technology for clinical radiotherapy  
2019 IMMUNORAD 4.0, New York, Sept 12, Best Poster Award

#### Other CV informations

ND

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Beta1 and beta4 integrins: From breast development to clinical practice	Review	459	16	2014	10.1186/s13058-014-0459-x	25606594	48	F
Prognostic impact of alternative splicing-derived hMENA isoforms in resected, node-negative, non-small-cell lung cancer	Article	11054-11063	5	2014	10.18632/oncotarget.2609	25373410	15	L
The pattern of hMENA isoforms is regulated by TGF-beta1 in pancreatic cancer and may predict patient outcome	Article	e1221556	5	2016	10.1080/2162402X.2016.1221556	28123868	10	L
Polyfunctional Melan-A-specific tumor-reactive CD8+/ T cells elicited by dacarbazine treatment before peptide-vaccination depends on AKT activation sustained by ICOS	Article	e1114203	5	2016	10.1080/2162402X.2015.1114203	27467927	10	L
hMENA (11a) a hMENA isoform sending survival signals	Article	e1083648	3	2016	10.1080/23723556.2015.1083648	27308605	1	L
hMENA <sup>11a</sup> contributes to HER3-mediated resistance to PI3K inhibitors in HER2-overexpressing breast cancer cells	Article	887-896	35	2016	10.1038/ncr.2015.143	25961924	5	L



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Mesenchymal traits at the convergence of tumorintrinsic and -extrinsic mechanisms of resistance to immune checkpoint blockers	Article	471-486	1	2017	10.1042/ETLS20170068	33525801	0	L
Deciphering the loop of epithelial-mesenchymal transition, inflammatory cytokines and cancer immunoediting	Review	67-77	36	2017	10.1016/j.cytogfr.2017.05.008	28595838	47	L
hMENA isoforms impact NSCLC patient outcome through fibronectin/beta1 integrin axis	Article	5605-5617	37	2018	10.1038/s41388-018-0364-3	29907768	5	L
Antigen-specificity and DTIC before peptide-vaccination differently shape immune-checkpoint expression pattern, anti-tumor functionality and TCR repertoire in melanoma patients	Article	e1465163	7	2018	10.1080/2162402X.2018.1465163	30524882	3	L
3D models in the new era of immune oncology: Focus on T cells, CAF and ECM	Review	117	38	2019	10.1186/s13046-019-1086-2	30898166	58	L
The actin modulator hMENA regulates GAS6-AXL axis and pro-tumor cancer/stromal cell cooperation	Article	e50078	21	2020	10.15252/embr.202050078	32909687	9	L
Biological mechanisms linked to inflammation in cancer: Discovery of tumor microenvironment-related biomarkers and their clinical application in solid tumors	Review	8-11	35	2020	10.1177/1724600820906155	32079468	9	F
A cytofluorimetric assay to evaluate T cell polyfunctionality	Article	61-76	631	2020	10.1016/bs.mie.2019.07.041	31948567	0	L
Fibronectin as a multiregulatory molecule crucial in tumor matrisome: from structural and functional features to clinical practice in oncology	Review	102	40	2021	10.1186/s13046-021-01908-8	33731188	28	L
Actin cytoskeleton dynamics and type I interferon-mediated immune response: A dangerous liaison in cancer?	Review	913	10	2021	10.3390/biology10090913	34571790	0	L
Actin cytoskeleton and regulation of TGF-beta signaling: Exploring their links	Review	336	11	2021	10.3390/biom11020336	33672325	9	L
T-cell repertoire diversity: friend or foe for protective antitumor response?	Review	356	41	2022	10.1186/s13046-022-02566-0	36550555	0	L

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

\*\* Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero Salute POS T4	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2023-2027	CAL.HUB.RIA	Coordinator	1.746.000,00	<a href="https://www.pnrr.salute.gov.it/">https://www.pnrr.salute.gov.it/</a>
ACC-RETI	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2021-2022	Programma nazionale di oncologia personalizzata per gli IRCCS della Rete ACC	Coordinator	102.110,00	<a href="https://www.alleanzacontroilcancro.it/">https://www.alleanzacontroilcancro.it/</a>
LAZIOINNOVA	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2020-2022	Generazione di nuovi CAR T e BiTE per convertire il Microambiente tuMorAle	Coordinator	271.783,60	<a href="https://www.lazioinnova.it/bandi/">https://www.lazioinnova.it/bandi/</a>



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
LAZIOINNOVA	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2020-2022	Humanized Mouse for Antibody Discovery	Coordinator	80.257,60	<a href="https://www.lazioinno.va.it/bandi/">https://www.lazioinno.va.it/bandi/</a>
LAZIOINNOVA	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2020-2022	Chimeric Antigen Receptor for SARcoma	Coordinator	115.531,32	<a href="https://www.lazioinno.va.it/bandi/">https://www.lazioinno.va.it/bandi/</a>
ACC-RETI	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2019-2021	Programma Nazionale di oncologia personalizzata per gli IRCCS della rete. WG Immunoterapia	Coordinator	107.500,00	<a href="https://www.alleanzacontroilcancro.it/">https://www.alleanzacontroilcancro.it/</a>
ACC CAR-T	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2019-2022	Progetto di ricerca su cellule CAR-T per patologie ematologiche maligne e per tumori solidi	Coordinator	170.000,00	<a href="https://www.alleanzacontroilcancro.it/">https://www.alleanzacontroilcancro.it/</a>
AIRC	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2017-2024	hMENA splicing in the dialogue between tumor, ECM, CAFs and immune cells: Role in NSCLC progression and drug-resistance	Coordinator	813.000,00	<a href="https://www.direzione scientifica.airc.it/">https://www.direzione scientifica.airc.it/</a>
PON Ricerca e Innovazione	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2018-2021	Strumenti micro-meccanici e robotici per la diagnosi e la terapia del cancro della prostata (PROSCAN)	Coordinator	141.717,32	<a href="http://www.ponricerca.gov.it/bandi/">http://www.ponricerca.gov.it/bandi/</a>
AIRC 5X1000	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2012-2021	Clinically applicable biomarkers to early diagnosis, patient risk stratification and therapy response in pancreas cancer	Coordinator	832.474,11	<a href="https://www.direzione scientifica.airc.it/">https://www.direzione scientifica.airc.it/</a>

<div> <i>Ministero della Salute</i> <small>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</small> <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></div>	<div><div><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</div></div>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

2.3 Research Collaborators n. 2

<b>Last Name:</b> DI MODUGNO DAMIANI	<b>Last name at birth:</b> Di Modugno			
<b>First Name:</b> FRANCESCA ROMANA	<b>Gender:</b> F			
<b>Title:</b> Principal collaborator	<b>Country of residence:</b> ITALY			
<b>Nationality:</b> Italiana	<b>Country of Birth:</b> ITALY			
<b>Date of birth:</b> 09/08/1965	<b>Place of Birth:</b> Roma			
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 14.0				
<b>Scopus Author Id:</b> 6602143637	<b>ORCID ID:</b> 0000-0003-1427-1883 <b>RESEARCH ID:</b> B-2865-2018			
<b>Contact address</b>				
<b>Current organisation name:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena				
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine				
<b>Street:</b> via Elio Chianesi 53				
<b>Postcode / Cedex:</b> 00144	<b>Town:</b> Roma			
<b>Phone:</b> 00393395877564	<b>Phone 2:</b> +390652665301			
<b>Education / training</b>				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Rome, Italy 2002-2006	PhD	Immunological Sciences	2002	2006
Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical Pathology	1994	1998
Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology	1985	1991

**Personal Statement:**

Francesca Di Modugno got a Master's degree in Biological Sciences, summa cum laude, a postgrade degree in Clinical Pathology and a Phd in Immunological Sciences. She cooperated in the characterization of hMENA variants demonstrating their roles in pathways relevant in tumor progression and in the dialogue among tumor cells, CAFs, ECM and immune cells and is co-inventor of 3 patents. She will contribute in the study of the metabolic effect of ICI treatment by the analysis of the spatial transcriptomic profile of lung cancer tissues and the use of organotypic tissue slice cultures.

Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Tumor Immunology and Immunotherapy Unit	Roma, Italy	Investigator in staff	2002	2023
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Laboratory of Physiopathology	Roma, Italy	Scientific Collaborator	1999	2001
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Laboratory of Biochemistry	Roma, Italy	Research fellowship	1994	1998

#### Other awards and honors

1994 Research Fellowship IFO in Experimental Oncology  
 1996 Research Fellowship Italian Association for Cancer Research

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2019-2021	Finanziamento progetti di ricerca in Oncologia. Bando interno RC per l'anno 2018	Coordinator	132.000,00	www.ifo.it

 <b>Ministero della Salute</b> <small>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</small> <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> <b>NextGenerationEU</b>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

2.4 Research Collaborators n. 3

<b>Last Name:</b> BLANDINO <b>First Name:</b> GIOVANNI	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> M			
<b>Title:</b> Principal Collaborator <b>Nationality:</b> Italiana <b>Date of birth:</b> 24/07/1965 <b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 56.0 <b>Scopus Author Id:</b> 35517545000 <b>ORCID ID:</b> 0000-0002-6970-2241 <b>RESEARCH ID:</b> DVP-3675-2022	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> Scicli			
<b>Contact address</b>				
<b>Current organisation name:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena <b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine <b>Street:</b> VIA Elio Chianesi 44 <b>Postcode / Cedex:</b> 00144 <b>Phone:</b> +393396825451				
<b>Town:</b> Roma <b>Phone 2:</b> 06 52662878				
<b>Education / training</b>				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Oncology	1990	1994
University of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1985	1990

**Personal Statement:**

Altered metabolism is one of the cancer hallmarks. The research collaborator group has previously reported that aberrant microRNAs expression sustained cancer metabolism in breast cancer (PMID: 22643892; 28698800). In the present research proposal we will investigate cancer metabolic alterations with the aid of Seahorse analyzer to measure respiration, glycolysis and ATP production rates in cultured cells and ex vivo samples.

Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS -REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Translational Oncology Research Unit	Roma, Italy	Director	2022	2023
IRCCS -REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Molecular Tumor Board IRE	Roma, Italy	Member	2017	2023
IRCCS -REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Oncogenomic and Epigenetic Unit	Roma, Italy	Head of Unit	2016	2022
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER RESEARCH	Clinical Trials Office	Roma, Italy	Head of Office	2016	2018
IRCCS -REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Translational Oncogenomic Laboratory	Roma, Italy	Head of Lab	2008	2016

#### Other awards and honors

1991:The Italian Association for Cancer Research (AIRC) Fellowship for postdoctoral research  
1993:The Regina Elena Cancer Institute Fellowship for postdoctoral research  
1995:The Italian Association for Cancer Research (AIRC) International Fellowship for postdoctoral research  
1996:The Feinberg Postdoctoral Fellowship, Weizmann Institute of Science  
1999:Young Scientist Fellowship from Telethon

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC 5x1000	IRCCS -REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	1019-2026	Metastatic disease: the key unmet need in oncology - Second Edition	Collaborator	619.799,00	<a href="https://www.airc.it/">https://www.airc.it/</a>
Next Generation EU PNRR	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2022-2024	Analyses of HPV and host body fluid biomarkers as non-invasive strategy for detection of head and neck cancer relapse Coordinator	Coordinator	1.000.000,00	<a href="http://www.nextgeneration-eu.it">www.nextgeneration-eu.it</a>
Next Generation EU PNRR	IRCCS -REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2022-2025	HEAL ITALIA- Health Extended Alliance for Innovative Therapies, Advanced Lab-research and Integrated Approaches of Precision Medicine	Collaborator	400.000,00	<a href="http://www.nextgeneration-eu.it">www.nextgeneration-eu.it</a>
Next Generation EU PNRR	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2023-2027	Digital Driven Diagnostic, prognostics, and therapeutics for sustainable Health care	Collaborator	700.000,00	<a href="http://www.nextgeneration-eu.it">www.nextgeneration-eu.it</a>
Next Generation EU PNRR	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2023-2027	INNOVA- Italian network of excellence for advanced diagnosis	Collaborator	200.000,00	<a href="http://www.nextgeneration-eu.it">www.nextgeneration-eu.it</a>

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
TRANSCAN 2023-2026	IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	2023-2026	Innovative peptide- and RNA-based strategies to modulate p53 for pancreatic cancer therapy 250000 euro	Collaborator	250.000,00	<a href="https://transcan.eu/">https://transcan.eu/</a>



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** Todaro

**First Name:** Matilde

**Title:** Principal Collaborator

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 19/06/1965

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 50.0

**Scopus Author Id:** 7005922853

**ORCID ID:** 0000-0001-8686-8043

**RESEARCH ID:** AAC-1003-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Policlinico P. Giaccone di Palermo

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), Molecular Oncology and Experimental Dermatology Laboratory

**Street:** Via del Vespro 131

**Postcode / Cedex:** 90127

**Phone:** +393289074686

**Town:** Palermo

**Phone 2:** 3289074686

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Palermo, Italy	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and Metabolic Disease	1992	1997
University of Palermo, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1984	1991

### Personal Statement:

She has contributed to cancer research by developing new anticancer therapies. Recently her interest has been focused on the most promising and innovative biomedical research, namely cancer stem cells and their role in the onset and progression of breast cancer. Recently Todaro's scientific activity is aimed at studying the biology of lung, breast and colon cancer in order to identify new molecular targets that facilitate early diagnosis and to improve the treatment options against tumors, that nowadays result resistant to conventional therapies. Also, she is expert of 3D culture (organoids) and animal model using organoids for preclinical models to identify precise therapeutic strategies.

### Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> <small>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</small> <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> <b>NextGenerationEU</b>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo	Applied Medical Technology and Methodology, PROMISE Dpt	Palermo	Full Professor, SSD MED/50	2019	2023
University of Palermo	General Pathology, PROMISE Dpt	Palermo	Associate Professor, SSD MED/04	2015	2019
University of Palermo	Human Anatomy, DICHIRONS Dpt	Palermo	Research Fellow SSD Bio/16	1999	2015

#### Other awards and honors

1991 Honors and Special Mention for the Curriculum Vitae and Doctoral Thesis

1992 Award for medical specialists Art. 6 D. L. 257/91 in Endocrinology and Metabolic Diseases

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC project IG 2018 Id.21492	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Polidinic Paolo Giaccone	2019-2024	Identification of molecular events underlying the resistance of breast cancer stem cells to anti-cancer therapies	Coordinator	637.000,00	www.airc.it
Ministero della Salute Ricerca Finalizzata RF 12367044	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Polidinic Paolo Giaccone	2018-2022	Isolation and characterization of Metastatic Cancer Stem Cells as preclinical model for advanced colorectal cancer treatment	Coordinator	110.000,00	www.cineca.it
Progetto Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2015-Linea Progettuale 6, Reti Oncologiche, Azione 6.2, dal titolo Oncologia Molecolare: CUP I76J17000470001	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Polidinic Paolo Giaccone	2017-2022	Oncologia Molecolare: Biomarcatori Specifici per la Risposta alle Terapie di Precisione	Coordinator	3.000.000,00	www.policlinico.pa.it
AIRC project IG 14415	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Polidinic Paolo Giaccone	2014-2017	Molecular events underlying the metastatic potential of breast cancer stem cells	Coordinator	300.000,00	www.airc.it
Progetto Giovani Ricercatori Ministero della Salute 2 Ricerca Finalizzata GR-2010-2321017, CUP G71J12000840001	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Polidinic Paolo Giaccone	2010-2016	Adipose-Derived Stem cells (ADSC) in Suspension: Phenotyping Differentiation and Engineering for Cranial Vault Reconstruction	Coordinator	80.000,00	www.cineca.it
AIRC project IG 10254	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Polidinic Paolo Giaccone	2010-2013	Development of innovative therapies: new molecular targets sustaining metastatic potential of Breast CSCs	Coordinator	150.000,00	www.airc.it

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MIUR, PRIN prot.2006067097_004	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone	2006-2008	Meccanismi molecolari coinvolti nella chemioresistenza delle cellule staminali tumorali tiroidee	Coordinator	47.200,00	www.prin.cineca.it
AIRC Project IG 4397	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone	2006-2008	Minimal residual disease: molecular mechanisms involved in the chemoresistance of colon cancer stem cells	Coordinator	120.000,00	www.airc.it
MIUR, PRIN Project	University of Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone	2002-2004	Progenitori dei Miocardiociti: Meccanismi di differenziamento, modelli sperimentali e prospettive di applicazioni cliniche	Coordinator	45.000,00	www.prin.cineca.it

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 2.6 Research Collaborators n. 5

<b>Last Name:</b> Minuti <b>First Name:</b> Gabriele	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> M
<b>Title:</b> Principal Collaborator <b>Nationality:</b> Italiana <b>Date of birth:</b> 13/09/1982	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> Pisa
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 15.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 36024118200	<b>ORCID ID:</b> 0000-0003-2363-0446 <b>RESEARCH ID:</b> AAC-3912-2022
<b>Contact address</b>	

<b>Current organisation name:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine	
<b>Street:</b> via Elio Chianesi 53	
<b>Postcode / Cedex:</b> 00144	<b>Town:</b> Roma
<b>Phone:</b> +393485821765	<b>Phone 2:</b> 0586223819

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pisa	Specialization / Specializzazione	Master of II level Clinical trials and therapeutic developments in oncology and ematology	2014	2014
University of Pisa	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2009	2014
University of Pisa	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2001	2008

**Personal Statement:**

To identify the population of lung cancers (LC) patients treated with ICI in which evaluate biomarkers of resistance to ICI therapy/progression related to the dysregulation of the metabolism (Specific Aim 1). The sample size of LC population according to the statistical analysis will be of about 80 patients. Of those patients will be collected clinical data specifically regarding NSCLC diagnosis, biology, histology, stage, smoking status, age of the patient patient's comorbidity, treatments received and response to treatments, line of treatments, line of use of ICI, single or combination ICIs treatment, PD-L1 status etc.

### Positions and honors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS, National Cancer Institute, Regina Elena	Phase 1 and Precision Medicine Unit	Roma, Italy	MD	2022	2023
IRCCS, National Cancer Institute, Regina Elena	UO Medical Oncology 2	Roma, Italy	MD	2021	2022
Santa Maria delle Croci Hospital	UO Medical Oncology	Azienda USL della Romagna, Ravenna, Italy	MD	2020	2021
San Matteo Polyclinic	UOC Medical Oncology	Pavia	MD	2018	2019
Santa Maria delle Croci Hospital	UO Medical Oncology	Azienda USL della Romagna, Ravenna, Italy	MD	2016	2018

#### Other awards and honors

2014-2015 - AIRC Annual Scholarship, MIR128 and LET-7 expression and efficacy of anti-EGFR therapies in metastatic NSCLC with EGFR or KRAS mutations

2015-2016 - Annual Scholarship by Fondazione Ricerca Traslazionale (FoRT)

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



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

<b>Last Name:</b> PORCIELLO	<b>Last name at birth:</b> Porciello
<b>First Name:</b> NICLA	<b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> Research Collaborator under 40	<b>Country of residence:</b> ITALY
<b>Nationality:</b> Italiana	<b>Country of Birth:</b> ITALY
<b>Date of birth:</b> 18/01/1987	<b>Place of Birth:</b> Pomigliano d'Arco
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 7.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 56423671200	<b>ORCID ID:</b> 0000-0002-5603-4408 <b>RESEARCH ID:</b> AHH-2927-2022
<b>Contact address</b>	

<b>Current organisation name:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine
<b>Street:</b> Via Elio Chianesi 53
<b>Postcode / Cedex:</b> 00144
<b>Phone:</b> +393482977727
<b>Town:</b> Roma
<b>Phone 2:</b>

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Sapienza University of Rome	PhD	Immunology	2013	2016
Sapienza University of Rome	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology applied to Biomedical Research	2011	2013
Sapienza University of Rome	Bachelor Degree / Laurea Triennale	BIOLOGY	2006	2010

**Personal Statement:**

Nicla Porciello got a Master's degree in Biology Applied to Biomedical Research at Sapienza University (Rome) where she got a PhD contributing to characterize the role of CD28 in T cell activation. She joined the T Cell Signalling Lab (Prof O. Acuto, University of Oxford) where she demonstrated the allosteric modifications of the TCR-CD3 complex upon T cell activation. Since 2021, she joined the Tumor Immunology and Immunotherapy Unit (Dr P. Nisticò) where she is investigating the effects of the altered ECM within the TME in T cell activation and evaluating the molecular effects of ICI treatment on tumor 3D systems. She will contribute in the study of the metabolic effects of ICI treatment on peripheral and infiltrating T cells and in the use of organotypic tissue slice cultures

## Positions and honors


 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Tumor Immunology and Immunotherapy Unit	Roma, Italy	Post-Doctoral Fellow	2021	2023
University of Oxford	Sir William Dunn School of Pathology	Oxford (UK)	Post-Doctoral Scientist	2017	2021
Sapienza University of Rome	BIOLOGY AND BIOTECHNOLOGIES C. DARWIN	Roma, Italy	Post-Doctoral Fellow	2017	2017

#### Other awards and honors

EFIS Travel Grant Awards for European Congress of Immunology (Vienna 2015)

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

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

<b>Last Name:</b> BALDARI <b>First Name:</b> SILVIA	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> Research Collaborator under 40 <b>Nationality:</b> ITALIANA <b>Date of birth:</b> 07/11/1983	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> Roma
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 14.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 55581873000	<b>ORCID ID:</b> 0000-0001-7982-9468 <b>RESEARCH ID:</b> AAA-5959-2021
<b>Contact address</b>	

<b>Current organisation name:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine	
<b>Street:</b> via Elio Chianesi 53	
<b>Postcode / Cedex:</b> 00144	<b>Town:</b> Roma
<b>Phone:</b> +393807078260	<b>Phone 2:</b>

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Roma La Sapienza	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Genetica e Biologia Molecolare	2002	2006
Università degli Studi di Roma La Sapienza	Master's Degree / Laurea Magistrale	Genetica e Biologia Molecolare	2006	2008
Università degli Studi di Roma La Sapienza	PhD	Genetica e Biologia Molecolare Years	2008	2012

**Personal Statement:**

Silvia Baldari got her Master's degree and PhD in Genetics and Molecular Biology at Sapienza University (Rome), working on fragile sites and cancer. She continued her post-doc training at IFO Regina Elena, where she collaborated in several projects, such as MKK3 targeting as anticancer strategy; copper-chelation therapy in colorectal cancer; exosome-mediated miRNA release in hepatocellular carcinoma. In 2019 she joined the Tumor Immunology and Immunotherapy Unit (Dr P. Nisticò), in which she worked on TME-targeting with oncolytic virotherapy as a strategy to enhance CAR-T therapy in solid tumors. In the presented project, she will contribute in performing both the in vitro experiments and the preclinical model setting, to investigate the metabolic changes induced by ICI treatment.

### Positions and honors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Tumor Immunology and Immunotherapy Unit	Roma, Italy	Ricercatore Sanitario TD	2020	2023
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Università degli Studi di Roma La Sapienza in convenzione con IFO	Roma, Italy	Assegno di Ricerca	2019	2020
IRCCS - REGINA ELENA NATIONAL CANCER INSTITUTE	SAFU Stabilimento Allevamento Fornitore Utilizzatore	Roma, Italy	Co.co.co	2015	2018

#### Other awards and honors

ND

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

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

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

<b>Last Name:</b> Porcelli	<b>Last name at birth:</b>
<b>First Name:</b> Gaetana	<b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> Collaborator Under 40 to hire	<b>Country of residence:</b> ITALY
<b>Nationality:</b> Italiana	<b>Country of Birth:</b> ITALY
<b>Date of birth:</b> 08/03/1993	<b>Place of Birth:</b> Palermo
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 5.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 57217034751	<b>ORCID ID:</b> 0000-0002-7991-407X <b>RESEARCH ID:</b> IAQ-6506-2023
<b>Contact address</b>	
<b>Current organisation name:</b> Policlinico P. Giaccone di Palermo	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), Molecular Oncology and Experimental Dermatology Laboratory	
<b>Street:</b> via del vespro, 131	
<b>Postcode / Cedex:</b> 90127	<b>Town:</b> Palermo
<b>Phone:</b> +393387611109	<b>Phone 2:</b>

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Palermo, Italy	PhD	Molecular and Clinical Medicine	2020	2023
University of Palermo, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnologies and Molecular Medicine LM-9	2017	2019
University of Palermo, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology L-13	2012	2017

### Personal Statement:

She was selected and granted from the University of Palermo to join the Ph.D. in Molecular and Clinical Medicine, in 2020, under the supervision of Prof. Matilde Todaro, working on the role of adipose tissue in breast cancer progression. In these years of research, Gaetana Porcelli carried out and completed courses in molecular biology technologies, including genome sequencing. Moreover, she focused on isolation, characterization and culture system of cancer and mesenchymal stem cells isolated by biopsy, development of experimental models of xenotransplantation of cancer cells in immunodeficient mice.

### Positions and honors




 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo	Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), Molecular Oncology and Experimental Dermatology Laboratory	Palermo, Italy	PhD student	2020	2023

**Other awards and honors**  
ND

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Prog Ric I.1	University of Palermo	2022	Analisi dell'interazione dinamica tra cellule tumorali e tessuto adiposo nella progressione del tumore alla mammella	Collaborator	2.000,00	<a href="https://www.unipa.it/Bando-ProgRic-2022-Premialit-progetti-di-ricerca-anno-2022-00001/">https://www.unipa.it/Bando-ProgRic-2022-Premialit-progetti-di-ricerca-anno-2022-00001/</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

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

<b>Last Name:</b> D'ACCARDO <b>First Name:</b> CATERINA	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> Collaborator Under 40 to hire <b>Nationality:</b> ITALY <b>Date of birth:</b> 08/09/1992	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> PALERMO
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 2.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 57217029783	<b>ORCID ID:</b> 0000-0003-1171-8678 <b>RESEARCH ID:</b> IAQ-6545-2023
<b>Contact address</b>	
<b>Current organisation name:</b> Policlinico P. Giaccone di Palermo	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), Molecular Oncology and Experimental Dermatology Laboratory	
<b>Street:</b> VIA DEL VESPRO, 131	
<b>Postcode / Cedex:</b> 90127	<b>Town:</b> PALERMO
<b>Phone:</b> +393888314532	<b>Phone 2:</b>

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Palermo, Italy	PhD	Molecular and Clinical Medicine	2020	2023
University of Pavia, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical and Pharmaceutical Biotechnology (LM-9) 2	2016	2018
University of Palermo, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnology (L-2)	2012	2016

### Personal Statement:

In 2020, she was selected and granted from the University of Palermo to join PhD molecular and clinical medicine. During PhD, she focused on the isolation, culture and characterization of cancer stem cells from tissue specimens of cancer patients. In these years her interest has been focused on the identification of predictive biomarkers of the response to anti-tumor therapies and on the development of new therapeutic strategies using in vitro and in vivo models.

### Positions and honors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo	Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE)	Palermo	PhD Student	2020	2023

#### Other awards and honors

ND

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
ProgRic I.1	University of Palermo	2023	Analisi dell'interazione dinamica tra cellule tumorali e tessuto adiposo nella progressione del tumore alla mammella	Collaborator	2.000,00	<a href="https://www.unipa.it/Bando- ProgRic-2022-Premialit-progetti-di-ricerca-anno-2022-00001/">https://www.unipa.it/Bando- ProgRic-2022-Premialit-progetti-di-ricerca-anno-2022-00001/</a>
Eurostart project	University of Palermo	2022	Il ruolo dei biomarcatori immunitari nei pazienti con urotelioma vescicale BCG-resistant	Collaborator	10.000,00	<a href="https://www.unipa.it/Bando-EUROSTART-graduatoria-proposte-finanziate/">https://www.unipa.it/Bando-EUROSTART-graduatoria-proposte-finanziate/</a>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Minuti Gabriele	Targeted therapy for NSCLC with driver mutations	Review	1401-1412	13	2013	10.1517/14712598.2013.827657	23930754	45	F
Todaro Matilde	CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis	Article	342-356	14	2014	10.1016/j.stem.2014.01.009	24607406	490	F
BLANDINO GIOVANNI	Rescue of Hippo coactivator YAP1 triggers DNA damage-induced apoptosis in hematological cancers	Article	599-606	20	2014	10.1038/nm.3562	24813251	193	O
DI MODUGNO DAMIANI FRANCESCA ROMANA	?1 and ?4 integrins: From breast development to clinical practice	Review	459	16	2014	10.1186/s13058-014-0459-x	25606594	48	O
BALDARI SILVIA	Targeting MKK3 as a novel anticancer strategy: Molecular mechanisms and therapeutical implications	Article	e1621	6	2015	10.1038/cddis.2014.591	25633290	26	F
Minuti Gabriele	PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients	Article	95-102	112	2015	10.1038/bjc.2014.555	25349974	470	O
Todaro Matilde	TAZ is required for metastatic activity and chemoresistance of breast cancer stem cells	Article	681-690	34	2015	10.1038/onc.2014.5	24531710	219	O
BALDARI SILVIA	Mutant p53 gains new function in promoting inflammatory signals by repression of the secreted interleukin-1 receptor antagonist	Article	2493-2504	34	2015	10.1038/onc.2014.191	24998848	46	O
PORCIELLO NICLA	Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase ? controls recruitment of lipid rafts into the immunological synapse	Article	1955-1963	196	2016	10.4049/jimmunol.1501788	26773155	17	O
PORCIELLO NICLA	CD28 costimulatory signals in T lymphocyte activation: Emerging functions beyond a qualitative and quantitative support to TCR signalling	Review	11-19	28	2016	10.1016/j.cytogfr.2016.02.004	26970725	19	F
PORCIELLO NICLA	Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinases in the regulation of T cell activation	Review	186	7	2016	10.3389/fimmu.2016.00186	27242793	26	F

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772		<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
NISTICO' PAOLA	Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis	Article	1-13	10	2017	10.1186/s13045-016-0385-8	28086938	85	O
Todaro Matilde	IL4 primes the dynamics of breast cancer progression via DUSP4 inhibition	Article	3268-3279	77	2017	10.1158/0008-5472.CAN-16-3126	28400477	33	L
BLANDINO GIOVANNI	Metformin-induced ablation of microRNA 21-5p releases Sestrin-1 and CAB39L antitumoral activities	Article	17022	3	2017	10.1038/celldisc.2017.22	28698800	43	L
NISTICO' PAOLA	Deciphering the loop of epithelial-mesenchymal transition, inflammatory cytokines and cancer immunoediting	Review	67-77	36	2017	10.1016/j.cytogfr.2017.05.008	28595838	47	L
PORCIELLO NICLA	A non-conserved amino acid variant regulates differential signalling between human and mouse CD28	Article	1080	9	2018	10.1038/s41467-018-03385-8	29540686	10	F
DI MODUGNO DAMIANI FRANCESCA ROMANA	hMENA isoforms impact NSCLC patient outcome through fibronectin/?1 integrin axis	Article	5605-5617	37	2018	10.1038/s41388-018-0364-3	29907768	5	F
DI MODUGNO DAMIANI FRANCESCA ROMANA	HMENA is a key regulator in endothelin-1/?-arrestin1-induced invadopodial function and metastatic process	Article	3132-3137	115	2018	10.1073/pnas.1715998115	29439204	6	F
Todaro Matilde	MYC-driven epigenetic reprogramming favors the onset of tumorigenesis by inducing a stem cell-like state	Article	1024	9	2018	10.1038/s41467-018-03264-2	29523784	79	O
BLANDINO GIOVANNI	YAP and TAZ in lung cancer: Oncogenic role and clinical targeting	Review	137	10	2018	10.3390/cancers10050137	29734788	64	L
DI MODUGNO DAMIANI FRANCESCA ROMANA	3D models in the new era of immune oncology: Focus on T cells, CAF and ECM	Review	117	38	2019	10.1186/s13046-019-1086-2	30898166	58	F
NISTICO' PAOLA	Polyphenols: Immunomodulatory and therapeutic implication in colorectal cancer	Review	729	10	2019	10.3389/fimmu.2019.00729	31031748	81	O
BLANDINO GIOVANNI	The circRNA/microRNA code: emerging implications for cancer diagnosis and treatment	Review	669-680	13	2019	10.1002/1878-0261.12468	30719845	248	L
BALDARI SILVIA	Effects of copper chelation on BRAF<sup>v600e</sup> positive colon carcinoma cells	Article	1-17	11	2019	10.3390/cancers11050659	31083627	21	F



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772		<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Minuti Gabriele	Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): A phase II, prospective, multicenter, two-arms trial	Article	7312-7319	25	2019	10.1158/1078-0432.CCR-19-0994	31416808	94	O
Minuti Gabriele	Bone metastases and immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer	Article	316	7	2019	10.1186/s40425-019-0793-8	31752994	74	O
BALDARI SILVIA	Extracellular Vesicles-Encapsulated MicroRNA-125b Produced in Genetically Modified Mesenchymal Stromal Cells Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation	Article	1560	8	2019	10.3390/cells8121560	31816923	32	F
BALDARI SILVIA	Current biomedical use of copper chelation therapy	Review	1069	21	2020	10.3390/ijms21031069	32041110	66	F
NISTICO' PAOLA	Relevance of immune cell and tumor microenvironment imaging in the new era of immunotherapy	Review	89	39	2020	10.1186/s13046-020-01586-y	32423420	87	O
Minuti Gabriele	COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study	Article	914-922	21	2020	10.1016/S1470-2045(20)30314-4	32539942	356	O
NISTICO' PAOLA	Cross-reactivity between tumor MHC class I $\alpha$ restricted antigens and an enterococcal bacteriophage	Article	936-942	369	2020	10.1126/science.aax0701	32820119	108	O
DI MODUGNO DAMIANI FRANCESCA ROMANA	Fibronectin as a multiregulatory molecule crucial in tumor matrisome: from structural and functional features to clinical practice in oncology	Review	102	40	2021	10.1186/s13046-021-01908-8	33731188	28	C
BLANDINO GIOVANNI	CircRNAs: role in human diseases and potential use as biomarkers	Review	468	12	2021	10.1038/s41419-021-03743-3	33976116	12	L
PORCIELLO NICLA	Allosteric activation of T cell antigen receptor signaling by quaternary structure relaxation	Article	109375	36	2021	10.1016/j.celrep.2021.109375	34260912	8	O
Todaro Matilde	PI3K-driven HER2 expression is a potential therapeutic target in colorectal cancer stem cells	Article	119-128	71	2022	10.1136/gutjnl-2020-323553	33436496	27	O

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

\*\* Autocertificated

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 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
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	No
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

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

☒



## 4 - Call-specific questions

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

## 5 – Description Project

### Summary description

The alteration of metabolism has been recognized as one of the main hallmarks of cancer. The cross-talk between the metabolic rewiring of cancer cells, cancer associated fibroblasts (CAFs) and immune cells plays a key role in cancer

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

development, progression and drug resistance. The proposal aims: 1) to characterize the molecular mechanisms underlying the metabolic reprogramming of cancer cells, immune cells and CAFs responsible for tumor progression and resistance to immunotherapy, 2) to identify local (tumoral) and systemic (host) biomarkers able to better predict response to immune-checkpoint inhibitors (ICI) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients, and 3) to propose novel druggable pathways to overcome ICI resistance. The integration of metabolic, genomic and immune profiles will depict an accurate fingerprint of the disease useful to design more effective therapeutic strategies.

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

Lung cancer represents the third most diagnosed cancer and the leading cause of cancer-related death worldwide (1). Treatment choice depends on several factors, including molecular profile of the disease (i.e. EGFR or BRAF mutations, ALK or ROS1 or RET rearrangements) and TME-related features including overexpression of PD-L1 (2-3). However, PD-L1 status is not sufficient to adequately predict benefit of immunotherapy, with immunosignatures, presence of tertiary lymphoid structures (TLS) and multi-omic features, emerging as potential better predictors of response (4). Increased glucose metabolism and its uptake are pan-cancer characteristics clinically used to diagnose and monitor cancer progression. In addition to driving metabolic plasticity of cancer cells, altered nutrients and signals in the TME can lead to metabolic immune suppression of effector cells (5). Metabolic programs within the tumor are dependent not only on the TME cellular composition but also on the respective spatial location, demanding in depth dissection in a spatial context (6). In this regard, the goal of this project is to uncover novel molecular mechanisms underlying the metabolic alterations of the TME and immune cells of NSCLC patients to guide patient stratification and therapeutic options and to define novel combined ICI strategies.

Preliminary data supporting the background of the project are shown in Figures 1 -3.

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



UO1 (IRCCS Regina Elena National Cancer Institute (IRE), Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine/Tumor Immunology and immunotherapy/Translational Oncology Research Unit: The Clinical Trials Center: Phase 1 and Precision Medicine at IRE has an extensive experience in the treatment of cancer patients. The centre is involved in several national and international clinical trials focused on lung cancer and actually involved in trials with new ICI in the context of resectable and locally advanced diseases. The Laboratory of Tumor immunology and Immunotherapy includes researchers and computational biologists and has the expertise to guarantee the achievement of the aims proposed. The Lab has an international recognized expertise for the immune monitoring and immune cell profiling. They work in close collaboration with Pathologists and the biobank which provides access to patient samples and records. A huge biobank of NSCLC patient sera/plasma, PBMC, TILs and autologous CAFs including samples from ICI treated NSCLC is available. The Lab is conducting digital spatial transcriptomics in parallel with different omics and is fully equipped for all the aims proposed including GeoMx Digital Spatial Profiling and instruments for organotypic tissue slice preparation. The Translational Oncology Research Unit is internationally recognized for the expertise in microRNA and recently in the role of aberrant microRNA expression that sustains cancer metabolism. The Lab has all the necessary equipment for metabolic assessment with Agilent Seahorse XF Analyzers and patient-derived organoids.

UO1 will be in charge of: Selection, inclusion and collection of samples of NSCLC patients; Isolation and immunoprofiling of peripheral and tumor infiltrating immune cells; Metabolic-related proteomic analysis of plasma longitudinally collected from ICI treated patients; Measure of respiration, glycolysis and ATP production rates in cultured cells and ex vivo samples; Analysis of baseline and when available of ICI treated, metabolic pathways of cancer cells PBMC, TIL, CAF and TAM; Digital spatial profile of tissue samples from responders or non-responders ICI treated NSCLC patients; Patients-derived organoids and organotypic tissue slice preparation, treatment and analysis.

UO2 (Policlinico P. Giaccone, Palermo):

The Unit pertains to the Dept of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), which is a highly motivating scientific environment that hosts specialized core facilities equipped with the latest generation technologies. The PROMISE Dept is strongly connected to the University Hospital P. Giaccone, thus allowing a



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

close interaction between basic, translational, and clinical research experts. The Laboratory is fully equipped with all the expertise and instruments to achieve the goals of the project ([www.cmol.it](http://www.cmol.it)). The expertise of the Unit on basic and translational research in cancer cell biology and recently in cancer metabolism, will ensure a successful accomplishment of the proposed project.

The UO2 will be in charge of performing in vitro co-culture experiments between NSCLC organoids and lymphocytes isolated from peripheral blood of healthy donors to screen candidate metabolic modulators showing synergistic efficacy with ICI. Moreover, UO2 will use new approaches, including co-cultures (NSCLC organoids and TME components, including CAFs, macrophages and immune cells) in a microfluidic device.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design

### Specific aim 1

To identify metabolic pathways related to the TME in NSCLC patients and their role in ICI response

To this aim we will exploit two different cohorts of patients. Cohort A will evaluate metastatic consecutive patients candidate to ICI alone or in combination to chemotherapy according to PD-L1 expression. Cohort B will include resectable patients candidate to neoadjuvant chemo-immunotherapy.

Cohort A: Taking advantage of the biobanking we can rely on 400 sera/plasma, peripheral blood mononuclear cells (PBMC), and 150 paired Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs), immune cells infiltrating the adjacent non-tumoral tissue (DILs) and CAFs of patients admitted in IRE Institute for curative surgery. 20% of these patients recur and access to the Oncology Unit to be treated with immunotherapy according to the guidelines. This allows the availability of the archival tumor tissue and frozen PBMCs, CAFs and TILs collected at the time of the surgery.

Cohort B: We foresee to collect samples from patients who will receive a neoadjuvant treatment (15pt/yr) by collecting blood before starting the treatment, the day before surgery and at 3 months after ICI.



Tissue collection will be available at curative surgery and feasibly at the time of diagnostic biopsy.

Mechanically disaggregated tissues are used to isolate CAFs, tumor-associated macrophages, (TAMs) and tumor infiltrating lymphocytes, (TILs) that will be employed to evaluate the metabolic landscape. We will assess glycolysis and mitochondrial respiration thanks to the Agilent Seahorse XF Analyzer by measuring oxygen consumption rate (OCR) and extracellular acidification rate (ECAR), key indicators of mitochondrial respiration and glycolysis. These measurements will provide a systems-level view of cellular metabolic function in TAMs, TILs and CAFs. We will further explore the molecular mechanisms related to the identified metabolic alteration by transcriptomic and proteomic profiling. The comparison of the metabolic pathways of the TILs and CAFs from good responders and poor responders retrospective ICI treated patients will provide metabolism-related signatures of response. Furthermore, in the prospective neo-adjuvant cohort we will compare the metabolic profile of TAMs, CAFs and TILs isolated from tissues showing or not pathologic response.

It is increasingly recognized that changes in metabolic pathways depend on the cross-talk and spatial relationships of TME components that may represent an indicator of the tumor immune microenvironment (TIME) subtype. Thus, spatial transcriptomic profile will be done by GeoMx Human Whole Transcriptome Atlas on selected tissues of patients with Complete response/partial response and patients with progressive disease to ICI. Region of interest will be designed inside the tumor core or in the non-tumoral adjacent region collecting the transcriptomic profile of tumor cells, stromal cells and immune cells. Preliminary data indicate that in ICI treated patients a set of metabolism-related genes in TAMs and tumor cells are differentially expressed in good and poor responder patients (Figure 1). We expect to identify transcripts related to metabolic pathways differentially expressed between patients with different ICI response.

### Specific aim 2

To correlate metabolic alterations in tumor tissues and peripheral immune cells or plasma proteins of NSCLC patients with response to ICI

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

The definition of common functional immune clusters between peripheral and tumoral immune environment is fundamental for patient longitudinal immune-monitoring when biopsies are not feasible. Sequential peripheral sampling is therefore key to monitor and predict response to ICI. To this aim, sera/plasma and PBMCs will be isolated at baseline before any treatment (T0), and at 3 months after the first ICI administration (T1). Peripheral immune cells will be immunoprofiled by multiparametric flow cytometry with combinations of fluorochrome-conjugated antibodies or their concentration-matched isotype controls to examine their frequency, phenotype and functionality. Sorted subpopulations of T and B lymphocytes and monocytes will be studied for cell metabolism evaluating glycolysis and mitochondrial respiration thanks to the Seahorse technology. The underlying molecular mechanisms will be explored by single cell transcriptomics when suitable and integrated to the metabolic-related transcriptomic profile of paired tumor infiltrating immune cells, when available (Specific Aim 1) to identify the molecular mediators of the metabolic dysregulation responsible for the ICI resistance. We expect to identify metabolic alterations of circulating immune populations to compare with those identified in the tumor immune microenvironment and related to the response to ICI.

Furthermore, to define metabolic markers associated with the clinical response to ICI we will perform circulating protein detection by Olink technology using cardiometabolic and target 96 metabolism panels on plasma/sera from NSCLC ICI treated patients. Preliminary data are depicted in Figure 2. The results of this aim could be helpful in defining novel biomarkers to be longitudinally immune monitored in ICI treated patients.

### Specific aim 3

To explore the therapeutic modulation of the identified metabolic-related signatures in ex vivo models

To experimentally validate the identified metabolic-related biomarkers of response to ICI therapy, we plan to use patients-derived organoids and organotypic tissue slice cultures from surgically treated NSCLC patients. The latter represents an ideal ex vivo model that recapitulates the tumor tissue and an optimal surrogate of the patient disease as it retains the anatomical architecture of the organ, with the cells in their original tissue-matrix configuration, and other organ-specific features, such as metabolic activity, tissue homeostasis and, to a certain extent, immunological functions. By using NSCLC tissue, we have set up a methodology that allowed us to maintain the tissue slices alive for over 10 days and to obtain very preliminary data indicating an increase in immune cell infiltration upon ICI treatment (see Figure 3). Tissue slices will be stained with the biomarkers identified by the spatial transcriptomic profile of tumor tissue (Specific Aim 1) in parallel with markers of the different TME components (TAM, CAF and T cells) phenotypically and functionally characterised by multiplex immunofluorescence. Finally, once identified the molecular mediators underlying the metabolic dysregulation responsible for the ICI resistance, we will treat tissue slices with different metabolic regulators in combination with ICI to explore the possibility to restore ICI sensitivity.

In another set of experiments, TME will be reproduced also by using patient-derived organoids available from Blandino Lab. Finally, the metabolic signatures identified will be validated by computational evaluation of public databases of ICI treated NSCLC patients.

All patient information will be collected in a specific digital platform that will be able to interconnect all the variables of the study (i.e. novel metabolic biomarkers, PD-L1 expression, clinical features) in order to derive a model that will improve the stratification of lung cancer patients and help clinicians worldwide to personalize patient treatment.

### Experimental design aim 1

To identify metabolic pathways related to the TME in NSCLC patients and their role in ICI response, we will firstly biobank samples (PBMC, plasma and tumor tissues) from two cohorts of patients candidates to receive ICI treatment.

For Cohort A, we have available archival tumor tissues at our Institutional Biobank, at Pathology Unit and we foresee to collect PBMCs and plasma from those patients who, once recurred, will start ICI treatment according to clinical guidelines.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

CAFs, TILs, PBMCs and plasma at the time of surgery are already available in UO1, while PBMC and plasma will be collected: at baseline, before ICI administration; after 8 weeks (at first radiologic follow up); at 6 and 12 months for patients who do not progress, or at the recurrence, for patients who relapse and stop the treatment. Assessment of response will be evaluated according to RECIST 1.1 criteria and patients will be classified as good- (GR) or poor- responders (7).

For Cohort B, we will prospectively biobank: PBMC and plasma at the beginning of neoadjuvant treatment, the day before surgery, and during the follow-up with a schedule each 3 months for 2 years. Assessment of response will be evaluated by pathologic response in the surgical tissue according to conventional (7) and novel criteria (8) that we are setting. Thus, in collaboration with pathologists and bioinformaticians, we will employ quantitative digital pathology coupled with machine learning for deep analysis of digitalized slides. When available, paired pre-treatment diagnostic biopsies will be analysed by conventional or multiplex IHC and the pre-treatment TIME landscape will be correlated with the immune-related parameters for pathologic response.

To identify the dysregulated metabolic pathways in the two cohorts, we will characterize the metabolism of TIME-related stromal cells (CAFs, TILs and TAMs) isolated from resected patients. An initial screening will be performed on patient-derived cells by Cellular Energy Metabolism Assays (Promega) with Live-Cell Kinetic Assays to compare glucose uptake, extracellular lactate concentration, glutamine consumption and triacylglyceride accumulation. This approach will allow to set the experimental conditions for the in-depth investigation of the metabolic landscape by Agilent Seahorse XF Analyzer. Mito Stress Test and Glycolysis Rate assay will be carried out to measure OCR and ECAR, analyzed by Seahorse Analytics software.



To investigate the contribution of the spatial relationships of TIME components in modulating cell metabolism, we will employ GeoMx technology already set in UO1 (Figure 1) to perform spatial transcriptomic profiling on representative tissues of GR and PR by GeoMx Human Cancer Transcriptome Atlas customized with specific hMENA splice variant probes. hMENA, an actin regulatory protein undergoing tissue specific splicing (9) has been implicated in the regulation of actin-nuclear lamina interaction, chromatin organization and expression of several genes including immune genes (10). Notably, UO1 has recently identified the pattern of hMENA isoforms as an orchestrator of different TLS-related TIME and as able to discriminate poor or good NSCLC metastatic patients treated with ICI (second round of minor revision in JITC).

As morphological kit we will use pan-CK to stain tumor cells, a-sma or FAP for CAFs, CD45 for immune cells and CD68 for macrophages. Region of interests (ROI) will be selected at sites of tumor cells, CAFs, immune cells to identify transcripts related to metabolic pathways differentially expressed between GR and PR.

Considering the heterogeneity and the crucial role of CAFs as determinant of TIME, in parallel to spatial transcriptomics, we will exploit the novel multiomics approach by 10X (Single Cell Multiome ATAC+Gene Expression) to profile, at single-cell level, epigenetically and genetically stable CAF subtypes to identify metabolic-related signatures of response to ICI.

## Experimental design aim 2

Results obtained from Aim 1 relative to the identification of metabolic biomarkers within the TIME, will be extended and correlated with that of the periphery in order to identify systemic non-invasive biomarkers useful to predict ICI response. Thus, CD3+ T cells, CD19+ B cells and monocytes will be purified from PBMCs of GR and PR by using pan-T, B and anti-CD14 microbeads isolation kits, respectively. Multiparametric flow cytometry will be used for their phenotypic and functional characterization by employing ad hoc panels. Specifically, we will analyze: molecules associated with CD4+ and CD8+ T cell functionality (IFN $\gamma$ , GRZB, TNF $\gamma$ ), inhibitory (PD-1, LAG-3, TIGIT, TIM3, VISTA expressed alone or in combination) and costimulatory receptors (CD28, CD11a, CD226, ICOS, CD137); molecules associated with tissue-resident memory T cells (Trm) (CD103, CD69, CD39); Treg frequency (CD4, CD25, CD127, CD39, FOXP3) and functionality (IL10, TGF $\beta$ , IFN $\gamma$ , GRZB, TNF $\gamma$ ); B cell differentiation (CD19, CD21, CD27, CD38, CD24, BAFFR) and functionality (IgM, IgA, IgD, IgG, IL10); Macrophage polarization (CD14, CD16, HLA-DR, CD11b, CD80, CD86, CD206, CD163, PDL1, PDL2, IL10, TGF $\beta$ ). Metabolic pathways will be investigated using Mito Stress test and glycolysis rate assays to identify different pathways in anti-tumor or pro-tumor immune cells as defined by phenotype and functionality. The immune and metabolic profiling will be performed at different time points as detailed in experimental design 1.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Once identified the main systemic metabolic alterations, we will explore the underlying molecular mechanisms. Thus, representative cases of GR and PR patients will be evaluated by single cell transcriptomics by BD Rhapsody<sup>2</sup>, already set in UO1. When available, peripheral metabolic-related transcriptomic profile will be integrated to that of paired tumor infiltrating immune cells (Specific Aim 1).

Once assessed the transcriptomic fingerprints of GR and PR patients, we will extend our ongoing proteomics analysis (Figure 2) of circulating proteins from the plasma of NSCLC patients undergoing ICI treatment by Olink technology. We will use the cardiometabolic panel extended with hMENA and type I Interferon which may exert a dual role on anti-tumor immunity and on response to ICI (second round of minor revision in JTC and Benci) along with target 96 metabolism panel. The comparison of the proteome of GB and PR will be performed at baseline and at the recurrence, and will likely allow the identification of metabolic-related non-invasive biomarkers to be exploited by longitudinal immune-monitoring during the clinical follow-up of ICI-treated patients.

### Experimental design aim 3

To validate the identified metabolic-related biomarkers of response to ICI therapy, we will treat patients<sup>2</sup> derived organoids, Tumor-on-a-Chip (ToC) and organotypic tissue slice cultures from NSCLC patients with selected drugs able to reprogram cell metabolism in combination or not with ICI.

The identification of new compounds targeting metabolic pathways will be based on the results of spatial transcriptomics in tissues of GR and PR patients from cohort A and B. Moreover, the data obtained by Exp. Design Aim 1 will be exploited to understand how heterogeneous TIME components (CAFs, TAMs, TILs) influence organoids response to ICI. This set of experiments will be carried out by UO2, with the indispensable expertise of Dr Alice Turdo and Eng Francesco Lopresti belonging to this Unit.

To assess the antitumor activity of candidate metabolic modulators, alone or in synergism with ICI, we will do a high throughput screening of a metabolism compound library to identify, at different time points, the concentration of different drugs that inhibit cell proliferation by 50% (IC<sub>50</sub>). We will screen a library of >300 small molecules with different biological activity in the identified organoid metabolic pathways. NSCLC cell viability will be assessed by luminescent cell viability assay.

Once established the activity of the best metabolic modulators, the efficacy of the selected compounds in combination with ICI will be done by three different experimental settings:

i) a new co-culture methodology based on 3D bioprinting is under development by UO2. Hence, we will use a dynamic microfluidic device technology, Tumor-on-a-Chip (ToC) to replicate the effect of drugs in a continuous flow, as a promising alternative to replace and reduce the use of animals in basic and translational research. ToC will be used as a dynamic co-culture system, in which organoids, previously transduced with TurboRFP lentivirus as cell tracking system, will be seeded. After 24 hours, through the microfluidic network that mimics the blood vessels flux, we will add in a continuous manner TILs from the paired tissue specimen (Aim 1). When paired samples are unavailable, we will use HLA-matched PBMC of healthy donors or patients, already biobanked at UO1. The dynamic cell co-culture will be subsequently exposed to the selected treatments. The decrease in NSCLC organoid fluorescence signal will be used as a parameter for the evaluation of cell viability and therefore the efficacy of the treatment.

To characterize the pro- and anti-inflammatory cytokines released by TILs or PBMCs during the co-culture assay with NSCLC cells, the released media will be recovered, filtered, and analyzed by Bioplex in collaboration with UO1 and in house by ELISA assay.

ii) Patient-derived organoids (PDOs) to validate their accuracy and fidelity in recapitulating the key tumor features. We will utilize whole-exome sequencing (WES) and RNA sequencing that will enable us to comprehensively analyze their molecular features in vitro and compare them with those of the neoplastic tissue of origin as assessed by NGS in the Unit of Pathology. We will evaluate the effectiveness of metabolic modulators on PDOs growth and morphological changes following metabolic modulation by selected compounds identified by UO2 as reported below. We will employ different methodologies, including: microscopic analysis; viability assays; cytofluorimetry and molecular analysis of specific markers.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

iii) Organotypic tissue slices platform which resemble the TIME and recently established in UO1 (Figure 3). Tissue slices will be cultured with selected drugs alone or in combination with ICI. Conventional and multiplex immunohistochemistry will be performed and analysed by confocal microscopy to evaluate the effects of the selected compounds on cancer cell viability and on both immune cell phenotype and functionality. Furthermore, conditioned medium will be collected for cytokine release assays by Bioplex.

### Picture to support preliminary data

Preliminary data.pdf

### Hypothesis and significance

We hypothesize that an in depth characterization of the metabolic alterations occurring in cancer cells, immune and stromal components of the TME, also explored in the context of their spatial proximity, could lead to the definition of molecular indicators of tumor progression and likely response to immunotherapy. The comparison of this metabolic-related molecular profile between good and poor responders to ICI will contribute to provide biomarkers of response and novel druggable pathways to be combined with ICI to overcome resistance.

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

The project will adhere to the FAIR guidelines (Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable) for effective data management, ensuring that data are stored in a manner that simplifies its reuse. Before the project starts, data format and metadata standards will be established, and a well-organized hierarchical folder structure will be implemented. Each file will be uniquely identifiable and versioned using a naming convention that includes the project name, dataset name, method used, ID, place, and date.



Throughout the project, data will be automatically saved on a daily basis to an institutional virtual server, with additional backup stored on a separate offsite institutional server. The backup will be manually checked every two weeks by the Principal Investigator (PI), Co-PI, and the group leader of UO2. The institute IT team will also provide support in this regard. To ensure the security of sensitive data, the latter will be added to a separate and anonymized dataset. Access to sensitive data will be granted solely to project members who have clearance through non-disclosure agreements. Furthermore, secure passwords and folder/file encryption within cloud storage will be implemented to enforce authorized access. Data transfer will be encrypted using the HTTPS protocol to guarantee secure transmission.

Long-term preservation of the data will be facilitated by a disciplinary repository selected for this purpose. The institution will store the data locally for a period of ten years, employing redundant, robust, and secure storage mechanisms. When publishing the project results and data in scientific journals, they will be made publicly available. The repository will assign DOIs (Digital Object Identifiers) to ensure clear identification and citability of the dataset. While all data will be made available, different access levels will be implemented. Anonymized data will be openly accessible, while sensitive data will not be publicly available in compliance with data protection laws such as the GDPR (General Data Protection Regulation) n. 679/2016 and D.Lgs.101/2018.

### Statistic plan

Cohort A: This task is designed to identify specific tumor tissue and peripheral biomarkers able to predict the response to immune checkpoint inhibitors (ICIs) in metastatic NSCLC patients. A total of approximately 60 patients will be considered for the study. Assuming a response rate of 60% e considering a maximum of four potential predictors for the construction of our model, a total number of 36 events will allow to obtain an Event-per-Variable ratio (EPV) equal to 10, fitting with the



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

requirements of multivariable studies (11, 12). Results obtained will be validated in 60 patients (ratio 1:1). Cohort B: in the period of time considered, we expect to enroll a total of 30 patients treated with ICI in neoadjuvant setting. As this is a pilot study, there is not required formal estimation of the sample size. The data will be summarized through descriptive statistic (frequencies, mean and Standard deviation, median and range). Results obtained will be validated in 30 patients (ratio 1:1). Once results will be obtained, we will perform a power calculation.

## Statistical analysis

Pilot AIM: the data will be summarized through descriptive statistics (frequencies, mean, standard deviation, medians, range).

Validation AIM: descriptive statistics will be performed to analyze the characteristics and outcomes of patients. Associations between categorical variables will be analyzed according to the Pearson chi square test or Fisher exact test, when appropriate. Overall Survival (OS) will be estimated by the Kaplan-Meier product limit method. The log-rank test will be used to assess differences between subgroups. Significance will be defined at the p less than 0.05 level. The receiver operating characteristic curve analysis will allow in order to find possible optimal cut-offs capable of splitting patients into groups with different outcome probabilities and to assess the predictive accuracy of the prognostic factor. The SPSS (version 21.0; SPSS, Inc., Chicago, IL) and MedCalc (version 200.100) a licensed statistical programs will be used for all analyses.

In vitro experiments, performed in triplicates, will be analyzed by Prism-Graphpad.

## Timing of analysis data

AIM 1. Patients will be enrolled between 1-18 months. Therapy will depend by patient response and follow-up will be done according to clinical guidelines. We expect to analyze the data obtained by metabolic measurements of CAFs, TILs and TAMs of GR and PR patients by 21 months. The analysis of CAF multiomics will be performed at months 13-18 months. Spatial transcriptomics will be analyzed at months 6-20.



AIM 2. To identify systemic signatures of response to ICI, the analysis of the plasma proteome and the immune-profiling of PBMC from GR and PR patients will be performed at months 21-24.

AIM 3. Preclinical phase: in the first 12 months we will characterize the faithfulness of the three different ex vivo models in recapitulating the complexity of the TIME. These models will be then treated with metabolic modulators alone or in combination with ICI and the analysis of the obtained results will be carried out (18-24M).

## 5.6 Expected outcomes

AIM 1. We expect that our biobank of tissues, CAFs and TILs will allow a comprehensive investigation of the molecular mechanisms of the TME-related metabolic landscape in NSCLC, leading to the identification of novel signatures of response to ICI. Application of spatial transcriptomics approaches will allow to uncover specific cell niches which could be responsible of mechanisms of sensitivity or resistance to ICI. With the results obtained from this aim, we will likely identify novel and targetable metabolic pathways able to exert their anti-tumor effect also in combination with ICI.

AIM 2. The novel identification of systemic mediators and immune cell populations differentially expressed between responding and non-responding patients will help to identify metabolic biomarkers of clinical response to ICI. The identification of metabolic-related non-invasive biomarkers will be exploited for longitudinal immune-monitoring during the clinical follow-up of ICI-treated patients.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

AIM 3. The developed of patient-derived preclinical models of NSCLC offer an important framework to validate target treatments, biomarkers of response and preclinical testing of novel therapeutics. In this project, we expect that the studies carried out by UO2 will identify the most promising metabolic compounds to be used in combination with ICI treatment to inhibit NSCLC organoid growth. The validation of the most efficient drugs in three different systems could be used in translational research and open new venue for therapeutic approaches. Finally, we expect that once validated in public databases, the novel metabolic signatures will guide clinicians to more precisely stratify NSCLC patients and avoid ineffective treatments.

## 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions



All the described aims of this project are feasible thanks to the availability of high-throughput facilities and scientific and clinical competence of the personnel involved, nonetheless some technical issues may occur. A limitation of this study is that in neo-adjuvant setting (cohort B), paired pre- and post-treatment tumor specimens could be available in a restricted number of cases. In such case, we will evaluate to repeat a tumor biopsy first, and if not feasible, we will compare the TIME post-treatment with pre-treatment TIME of patients with similar molecular and clinical-pathologic characteristics. Finally, to overcome the potential difficulties associated to the use of the ToC device, we will use alginate-based hydrogels, a biocompatible and non-immunogenic biomaterial that will be a suitable alternative for ToC technology.

## 5.8 Significance and Innovation

Metabolism alteration is a major determinant of cancer, however a deep knowledge of the metabolic interconnectivity within the components of TIME in NSCLC is still lacking. Recent advances have linked metabolic dysregulation to clinical response to ICI, encouraging the use of metabolism rewiring to increase sensitivity to ICI. The identification of metabolic-related signatures in the tumor tissue, their correlation with spatiality of tumor and immune cells paves the way for the identification of new mechanisms and pathways involved in immune-permissive or immune-suppressive TIME. Notably, the in parallel identification of these hallmarks in peripheral blood may identify i) novel metabolic targets to enhance the efficacy of ICI treatment; ii) novel biomarkers for non-invasive longitudinal immune monitoring. We posit that the results of our project may have a significant impact in identifying novel networks to be exploited for improving the efficacy of immunotherapy.

## 5.9 Bibliography

1. Lahiri A, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer*. 2023;22(1):40.
2. Hendriks LE, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):358-76.
3. Hendriks LE, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339-57.
4. Anagnostou V, et al. Translating the evolving molecular landscape of tumors to biomarkers of response for cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2022;14(670):eabo3958.
5. Arner EN, Rathmell JC. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2023;41(3):421-33.
6. Zhang Q, et al. The spatial transcriptomic landscape of non-small cell lung cancer brain metastasis. *Nat Commun*. 2022;13(1):5983.
7. Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J*

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Cancer. 2009;45(2):228-47.

8. Cottrell TR, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). Ann Oncol. 2018;29(8):1853-60.

9. Di Modugno F, et al. Splicing program of human MENA produces a previously undescribed isoform associated with invasive, mesenchymal-like breast tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(47):19280-5.

10. Li Mow Chee F, et al. Mena regulates nesprin-2 to control actin-nuclear lamina associations, trans-nuclear membrane signalling and gene expression. Nat Commun. 2023;14(1):1602.

11. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. Am J Epidemiol. 2007;165(6):710-8.

12. Peduzzi P, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol. 1996;49(12):1373-9.

## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

For timeline see Gantt chart.

**Deliverables:** We expect to define a new dynamic microfluidic device technology, Tumor-on-a-Chip, patient's derived organoids and organotypic tissue slice culture from resected NSCLC patients as three alternative ex vivo models recapitulating the tumor tissue. These models will aid in the prediction of treatment efficacy and will represent an optimal surrogate of longitudinal samples from ICI treated patients. We expect to identify compounds that could be used in therapeutic combination with ICI to improve immunotherapy efficacy. Internal reports and papers are scheduled during the project. Presentation of the results at international meetings.

For payable milestones see next sections

### Milestones 12 month

**AIM 1:** Patients selection and samples collection (PBMC, plasma and tumor tissues) of NSCLC patients receiving ICI treatment (1-18M). Mechanical tissue dissociation, isolation and characterization of PBMCs, TILs, TAMs and CAFs (1-18M). Analysis of metabolic pathways in archival sample from the cohort A (1-12M). Metabolic analysis of collected samples and Seahorse analysis for respiration, glycolysis and ATP measurement of cohort B (1-12M). Digital spatial transcriptomics of tumor cells, stromal cells and immune cells by GeoMx Human Whole Transcriptome Atlas in responders or non-responders ICI-treated NSCLC patients (6-12M).

**AIM2:** Immunoprofiling of immune cells by multiparametric flow cytometry (1-12M). Glycolysis and mitochondrial respiration analysis by Seahorse technology in sorted B- and T- lymphocytes subpopulations (1-12M). Single cell transcriptomics by Rapsody technology, in selected cases of cohort A, of NSCLC patients (3-12M). Single cell multiomics by 10X technology, in selected CAFs of cohort A (3-12M).

**AIM 3:** Ex vivo model generation (1-12M). Tissue slices media collection and cytokine analysis by Bioplex (1-12M).

### Milestones 24 month

**AIM1:** Metabolic analysis of collected samples and Seahorse analysis for respiration, glycolysis and ATP measurement of cohort B (12-20M). Digital spatial transcriptomics of tumor cells, stromal cells and immune cells by GeoMx Human Cancer Transcriptome Atlas in responders or non-responders ICI-treated NSCLC patients (12-18M).

**AIM 2:** Immunoprofiling of immune cells by multiparametric flow cytometry (12-20M). Glycolysis and mitochondrial



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

respiration analysis by Seahorse technology in sorted B- and T- lymphocytes subpopulations (12-20M). Olink technology for circulating protein detection performed on plasma/sera from ICI-treated patients (12-20M). Single cell transcriptomics by Rapsody technology, in selected cases of cohort B (12-22M).

AIM 3: Development of dynamic microfluidic device technology as a co-culture system of NSCLC organoids and TILs or PBMC (7-18M). Analysis and validation of metabolic biomarkers on ex vivo models (12-24M). Ex vivo treatment with metabolic regulators in combination with ICI (12-20M) and IHC analysis of tissue slices (18-24M).

## Gantt chart

gantt (1).pdf

## 5.11 Equipment and resources available

### Facilities Available

The UO1 is in IRE(<https://www.ifo.it/>), a Comprehensive Cancer Care institute part of the Organization of European Cancer Institutes (OECI) since 2015. A certified Biobank is available and facilities include: Illumina DNA sequencers (Nova-seq 6000, Next-seq 500 and Mi-seq), a complete NCounter Nanostring station with a GeoMX instrument, a DEPAArray station, and Agilent Tape station and Bioanalyzer for estimating nucleic acid samples integrity. 10X Genomics Chromium, for single cell analysis. Bio-Plex 200 System, Digital Pathology System are available. Cell culture facilities include deconvolution and confocal microscopes. A BD platform equipped with Multicolor Flow Cytometry, BD Rhapsody system in a combined BD FACSMelody 4-way sorting flow cytometry and Multi-Omics workflow, allows faster and efficient analysis of more cell populations. Cooperation between the Surgical and Medical Oncology and Pathology, the availability of a tissue bank and database of NSCLC patients will allow a continuous exchange of information between basic and clinical knowledge and render this project feasible, also thanks to an excellent Biostatistic and Bioinformatic Unit.

Facilities at the UO2 include a histology equipment for FFPE and OCT processing samples (Leica EG1150 H/C modular tissue embedding system and a Leica RM2255 microtome); a flow-cytometry room (supplied with an Accuri C6 Cytometer, a FACSaria I, a FACSMELODY cell sorter and a DEPAArray); an imaging facility (equipped with one fluorescence microscope Olympus BX60 and one confocal microscope Nikon Eclipse TE2000-E); a molecular biology area (including a MiSeq sequencer (Illumina), a Ion GeneStudio S5 and a SeqStudio (Thermo Fisher), two digital PCR (QX 200 Biorad and QuantStudio 3D Thermo Fisher), two ProFlex PCR systems (Thermo Fisher), two Real-Time PCR systems (Quant Studio 7 Flex, Thermo Fisher and Rotor-Gene, Qiagen), robotics for DNA/RNA manipulation (QIA Symphony, Qiagen and Ion Chef System, Thermo Fisher)); a bacterial manipulation room; a fully equipped cell culture room with 5 working stations; a laboratory area equipped with 13 bench stations, centrifuges and one ultracentrifuge, a Bio-Plex 200 system, a chemical hood, two ultrasonicators (JSP and Covaris SN001917) and two western blot imaging systems (Imager 600 and ImageQuant LAS 500, GE Healthcare).

### Subcontract

We will employ Olink Service to evaluate the proteomic profile of plasma samples from responders or non-responders ICI-treated NSCLC patients.

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

The present project requires the coordinated action of multiple biomedical disciplines, all of them involved in the clinical management of the patient with NSCLC (oncologists, thoracic surgeons, pneumologists, pathologists, immunologists, biologists and bioinformaticians) and of multiple professional strata (doctors, nurses, clinic assistants, caretakers, pre and postdoctoral researchers, laboratory technicians), which fosters and encourages communication and mutual collaboration.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

A close cooperation between the experimental and the clinical departments allows a continuous advance in the set-up of preclinical and clinical experimentation to broaden the effectiveness of immunotherapy in lung cancer. Furthermore, the role of the experts in the evaluation of the metabolism and in the metabolic dysregulation will be fundamental for this project. For such reason, the project will support a partnership between our clinical research Institute (IRCCS-IRE) and an excellent Unit in the South of Italy (Policlinico Giaccone, Palermo). The synergy with the Policlinico Giaccone will also appoint two young researchers. All this is foreseeable to facilitate future synergic integration of these disciplines, which may be the seed of new initiatives and projects and will boost professional motivation that will ultimately result in better patient care in the context of the national health care system (SSN). Lorenza Landi, the PI, is a recognized expert in the field of thoracic oncology. Her activity is mainly focused on innovative treatments including immunotherapy. The collaboration with Gabriele Minuti, an oncologist dedicated to lung cancer, will ensure patients enrolment, follow-up and data collection. Paola Nisticò, the Co-PI, is a recognized expert in tumor biology, immunology and immunotherapy. Her group will evaluate the TME related CAFs and immune cells and their metabolism in close collaboration with Giovanni Blandino, an outstanding international expert of microRNAs also sustained by cancer metabolism. Francesca di Modugno will contribute with her expertise in cell biology and recently in spatial transcriptomics. Nicola Porciello and Silvia Baldari will contribute in the set up and experimentation of organotypic tissue slices and in vitro metabolism evaluation.

Matilde Todaro is the group leader of the Molecular Oncology and Experimental Dermatology Laboratory. She has dedicated her entire scientific career to study epithelial cancer cells and the molecular mechanisms underlying their survival, resistance to therapy, and metastatic potential. Her research group will test the efficacy of the identified inhibitors in combination with ICI, taking also advantage from a 3D bioprinting system to mimic the extracellular matrix and to recreate the interaction between tumor cells and the different cellular components of the TME, which contributes to the progression and resistance to standard anti-cancer therapies. Alice Turdo will contribute to the propagation and culture of NSCLC organoids and to conduct in vitro assays.

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

### What is already known about this topic?

ICI have been approved for several tumors, including NSCLC. However, there are still relevant discrepancies among PD-L1+ patients in terms of efficacy (4, 7), implying that according to the TME the response to ICI can be different. The cross-talk between the metabolic rewiring of cancer cells, cancer associated fibroblasts (CAFs) and immune cells plays a key role in cancer development, progression and likely drug resistance. The identification of prognostic/predictive biomarkers for ICI plays a key role to maximise the therapeutic effect. Nowadays no solid biomarkers exist to evaluate the response of NSCLC to ICI. Three main groups of PD-L1+ patients have been identified: (1) those who respond initially and continue to respond (responders); (2) those who have never responded (primary resistance); (3) those who initially respond but eventually develop progression (secondary resistance).

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

To date, several TIME subtypes have been described, however their correlation with effectiveness of ICI treatment has not been clinically validated. PD-L1 expression and immune infiltration have been considered indicative of patient stratification. High PD-L1 expression along with high immune infiltration could indicate a favourable response to chemo-immunotherapy in first line treatment, yet no robust biomarkers related to cell metabolism have been explored that could be exploited for precision medicine.

### What this research adds?

In this proposal we aim to characterize the molecular mechanisms underlying the metabolic reprogramming of cancer cells, immune cells and CAFs responsible for tumor progression and resistance to immunotherapy, to identify local (tumoral) and systemic (host) biomarkers able to better predict response to immune-checkpoint inhibitors in NSCLC patients, and to propose novel druggable pathways to overcome ICI resistance. The integration of metabolic, genomic and immune profiles

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

will depict an accurate fingerprint of the disease useful to design more effective therapeutic strategies.

#### **Details on what this reasearch adds**

We posit that the use of cutting-hedge technologies and the multidisciplinary approach ensured by the collaboration among clinicians, computational and experimental biologists along with engineers, will provide crucial insight into the development of novel therapeutics targeting the TIME-related metabolism also in combination with ICI and the identification of new biomarkers urgently needed for NSCLC precision medicine and to be validated in large cohorts of patients.

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

The identification of specific biomarkers for ICI is an urgent unmet need to optimize the management of NSCLC. The results of our study will contribute to unravelling the mechanisms involved in the innate and acquired resistance to ICI in NSCLC. This will facilitate the identification of key molecular pathways involved in drug resistance and the design of novel more precise therapeutic strategies. The development of biomarkers that allow the identification of patients that are not going to benefit from ICI is of great importance for the national health care system (SNS), since it allows to avoid the toxicity and costs (financial toxicity) of ineffective treatments, optimizing the benefit-risk and cost-benefit balance of cancer therapies. In addition, the psychological relevance and the quality of life of NSCLC patients has emerged as a priority. The identification of biomarkers to predict ICI response as well as the newly defined metabolic-related druggable pathways will be subjected

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

We expect that the results of this project will impact on the clinical management and quality of life of NSCLC patients. If identified, novel criteria of ICI response will allow to better stratify patients and select the more appropriate treatment accordingly. In addition, this will reduce the costs of ineffective treatments and the need of unnecessary radiological evaluation, with a relevant environmental impact.

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## 6 - Budget

Total proposed budget ( Euro )				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	280.000,00	0,00	280.000,00	29,47
3a.1 Equipment (Leasing -	60.000,00	20.000,00	40.000,00	4,21
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	492.900,00	0,00	492.900,00	51,88
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	30.000,00	0,00	30.000,00	3,16
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	11.000,00	0,00	11.000,00	1,16
8 Publication Costs	16.100,00	0,00	16.100,00	1,69
9 Dissemination	17.000,00	0,00	17.000,00	1,79
10 Overheads *	63.000,00	0,00	63.000,00	6,63
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Total</b>	<b>970.000,00</b>	<b>20.000,00</b>	<b>950.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

Report the Co-Funding Contributor:

Co-funding will be provided by host institutions

Budget Justification	
1 Staff Salary	None
2 Researchers' Contracts	Contracts for 4 Units of personell for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	- 80° C and Rapsody BD
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	Disposable material; sera and media for cell culture; antibodies for cytofluorimetry, IHC, reagents for cytokine detection; organotypic tissue slice cultures; GeoMx DSP; multiomics by 10X; single cell transcriptomics by BD Rhapsody and assays for Seahorse

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

3c Model Costs	None
4 Subcontracts	Olink service for plasma proteomics
5 Patient Costs	None
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	Travel costs for participation at national and international meeting
8 Publication Costs	Publication costs for open access journal publication
9 Dissemination	Costs for registration fees for participation to thematic conferences for project dissemination
10 Overheads	Requested by the Host Institutions
11 Coordination Costs	None

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Proposed total budget UO1 Institution: Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	21,43
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	60.000,00	20.000,00	40.000,00	7,14
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	303.500,00	0,00	303.500,00	54,20
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	30.000,00	0,00	30.000,00	5,36
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	11.000,00	0,00	11.000,00	1,96
8 Publication Costs	8.100,00	0,00	8.100,00	1,45
9 Dissemination	11.000,00	0,00	11.000,00	1,96
10 Overheads	36.400,00	0,00	36.400,00	6,50
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Total</b>	<b>580.000,00</b>	<b>20.000,00</b>	<b>560.000,00</b>	<b>100,00</b>



 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Budget Justification	
1 Staff Salary	None
2 Researchers' Contracts	2 Units of personell for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	- 80° C and BD Rapsody
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	Disposable material; sera and media for cell culture; antibodies for cytofluorimetry, IHC, reagents for cytokine detection; organotypic tissue slice cultures; GeoMx DSP; multiomics by 10X; single cell transcriptomics by BD Rhapsody and assays for Seahorse
3c Model Costs	None
4 Subcontracts	Olink Service for plasma proteomics
5 Patient Costs	None
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	Travel costs for participation at national and international meeting
8 Publication Costs	Publication expensens and revision of manuscripts
9 Dissemination	Costs for registration fees for participation to thematic conferences for project dissemination
10 Overheads	Requested by the Institution where research is developed
11 Coordination Costs	None

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-1237772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Proposed total budget UO2 Institution: Policlinico P. Giaccone di Palermo (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	41,03
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	189.400,00	0,00	189.400,00	48,56
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	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	2,05
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	1,54
10 Overheads	26.600,00	0,00	26.600,00	6,82
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>390.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>390.000,00</b>	<b>100,00</b>

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

Budget Justification	
1 Staff Salary	None
2 Researchers' Contracts	Contracts for 2 Units of personnel for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	None
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	Based on the expenses sustained in the past years, an estimated amount of 179,400 euros is calculated for bench work for 2 years. This includes the costs for the following reagents: cell isolation and culture (media and supplements, serums, enzymes, plas
3c Model Costs	None
4 Subcontracts	We estimate an amount of 20.000 Euros for metabolomic analyses services perfomed on cell supernatant of co-cultures.
5 Patient Costs	None
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	None
8 Publication Costs	Publication costs for open access journal publication
9 Dissemination	An estimated amount of 6.000 Euros is requested for travel and registration fees for meetings relevant to the project.
10 Overheads	Requested by the Host Institution
11 Coordination Costs	None

 <b>Ministero della Salute</b> <small>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</small> <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> <b>NextGenerationEU</b>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

## Principal Investigator Data

Cognome: LANDI  
 Nome: LORENZA  
 Genere: F  
 Codice fiscale: LNDLNZ78R45C608K  
 Documento: Carta d'identità, Numero: AX6071134  
 Data di nascita: 05/10/1978  
 Luogo di nascita: CHIANCIANO TERME  
 Provincia di nascita: SI  
 Indirizzo lavorativo: VIA ELIO CHIANESI 53  
 Città: ROMA  
 CAP: 00144  
 Provincia: RM  
 Email: landi.lorenza@gmail.com  
 Altra email: lorenza.land@ifo.it  
 Telefono: 00393397728272  
 Qualifica: dirigente medico  
 Struttura: Dipartimento di OncoEmatologia  
 Istituzione: Azienda USL della Romagna  
 Datore/ente di lavoro? Yes  
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes  
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:  
 Nome istituzione SSN: IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA  
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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

 <i>Ministero della Salute</i> <small>Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità</small> <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12377772	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituti fisioterapici ospitalieri - Istituto Regina Elena	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> LANDI LORENZA

**Project validation result**

Message: Success

AIMS		Months																							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
AIM 1																									
Patients selection and samples collection (PBMC, plasma and tumor tissues) of NSCLC patients receiving ICI treatment																									
Mechanical tissue dissociation, isolation and characterization of PBMCs, TILs, TAMs and CAFs																									
Analysis of metabolic pathways in archival sample from the cohort A																									
Metabolic analysis of collected samples and Seahorse analysis for respiration, glycolysis and ATP measurement of cohort B																									
Digital spatial transcriptomics of tumor cells, stromal cells and immune cells by GeoMx Human Cancer Transcriptome Atlas in responders or non-responders ICI-treated NSCLC patients																									
AIM 2																									
Immunoprofiling of immune cells by multiparametric flow cytometry																									
Glycolysis and mitochondrial respiration analysis by Seahorse technology in sorted B- and T-lymphocytes subpopulations																									
Olink technology for circulating protein detection performed on plasma from ICI-treated patients																									
Single cell transcriptomics by Rapsody technology, in selected cases of cohort A,																									
Single cell transcriptomics by Rapsody technology, in selected cases of cohort B																									
Single cell multiomics by 10X technology, in selected CAFs of cohort A																									
AIM 3																									
Ex vivo model generation																									
Development of dynamic microfluidic device technology as a co-culture system of NSCLC organoids and TILs or PBMC																									
Tissue slices media collection and cytokine analysis by Bioplex																									
Analysis and validation of metabolic biomarkers on ex vivo models																									
Ex vivo treatment with metabolic regulators in combination with ICI and IHC analysis of tissue slices																									