Prot. n. 0115566 del 20/09/2024 - [UOR: SI001070 - Classif. II/7]

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 **Ospedale Pediatrico Bambino Gesu'** e il Principal Investigator della ricerca **Paola Vacca**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Proof of concept** con codice WFR **PNRR-POC-2023-12377131**, dal titolo **"Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)"** 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 **Ospedale Pediatrico Bambino Gesu'** del progetto, rappresentato dal Dott. **Tiziano Onesti** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **80403930581** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Paola Vacca** (codice fiscale **VCCPLA78D50L219I**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-POC-2023-12377131** dal titolo "***Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)***"

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 **Ospedale Pediatrico Bambino Gesu'** codice fiscale **80403930581;**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Paola Vacca**, codice fiscale **VCCPLA78D50L219I;**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-POC-2023-12377131** dal titolo "**Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for**

polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)", nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto-beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:

a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiari che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiari che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.

5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **€1.000.000,00** (**un milione/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziate in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla

digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.

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

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

1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione, il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario 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'aree del meridione.
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dal presente avviso pubblico e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore-beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
5. La Ex DGRIC del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente

articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

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

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

anche online, sia sul web che sui social media.

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

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

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:

a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
b. mancato rispetto dei vincoli previsti dal presente avviso pubblico;
c. mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 5 della presente Convenzione;
d. mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
e. mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
f. mancata o ritardata presentazione - oltre il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
g. modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate.

2. Il Ministero applica riduzioni finanziarie in misura variabile e/o consistenti nel mancato riconoscimento delle spese nei seguenti casi:

a. mancato rispetto dei criteri di ammissibilità di cui all'art. 10 del presente avviso pubblico; spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie di spese dall'art. 10 dell'Avviso; costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
b. riduzione finanziaria nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
c. riduzione finanziaria nella misura del 10% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
d. riduzione finanziaria nella misura del 20% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
e. riduzione finanziaria nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca privi della menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
f. riduzione finanziaria nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i..

Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)

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

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Ospedale Pediatrico Bambino Gesu',**
Tiziano Onesti, codice fiscale **NSTTZN60E13H404I** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **Paola Vacca**, codice fiscale **VCCPLA78D50L219I**

1 - General information

Project code: PNRR-POC-2023-12377131 **Project topic:** A) Proof of concept

PI / Coordinator: Vacca Paola **Applicant Institution:** Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Call section: Proof of concept

Proposal title: Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)

Duration in months: 24

MDC primary: Ematologia e Immunologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Immunology

Project Classification SS: Innate Immunity And Inflammation - III

Project Keyword 1: effector functions of innate immune cells (e.g., neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells, NK cells, basophils, eosinophils, mast cells, gdT cells, B1 cells)

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

Patent number: 102021000020702 and PCT/IT2022/050220 **Patent owner:** Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Patent already filed or application presented at least three months before the publication date of this call. Yes

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: myeloid-derived suppressor cells, Nectin-1, Immunotherapy, inflammatory diseases, neoplasia, diagnostic and therapeutic tools

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).	☒
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	☒
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).	☒
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.	☒

Personal data protection

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

Abstract

Cancer is a chronic disease rapidly becoming the most frequent cause of morbidity and mortality worldwide. Similarly, the autoimmune diseases have been reported to be on the rise in the world, making this poorly understood category of disease a public health crisis at levels comparable to heart disease and cancer. It has been widely demonstrated that early diagnosis and rapid treatment of autoimmune and oncological diseases lead to greater efficacy of therapy and reduction of permanent damage to patients.
The advent of immunotherapy represented one of the milestones in the treatment of these pathologies. However, immune therapies are enormously expensive (several billion euros/year), often accompanied by high toxicity, and a relevant percentage of patients do not benefit from these therapies. Exploring innovative strategies, we have released a Patent, No. 102021000020702 on August 2, 2021 by the Bambino Gesù Pediatric Hospital, IRCCS (OPBG), relating to a marker capable of specifically recognizing polymorphonuclear (PMN) myeloid-derived suppressor cells (MDSC). MDSC represent a population immature cells with immunosuppressive function. Among MDSC two main subsets can be identified: monocytic and polymorphonuclear.
The expansion of these myeloid subsets has been detected in several conditions characterized by a high level of inflammation, including cancers, autoimmune disorders, sepsis and infectious diseases.
However, to date, lack a specific marker for MDSC identification/targeting represents the major challenge in recognizing and overcoming ¿immunoparesis¿. The identification of Nectin-1 (CD111) as a new specific marker for PMN-MDSC opens the opportunity to improve the diagnosis and to develop new immunotherapeutic approaches. The analysis of the interaction between PMN-MDSC and other cells present in microenvironment will help to define targetable mechanisms and signaling pathways that regulate the recruitment, expansion, maturation, and function of these cells. The correlations with a clinical outcome, stages, therapies of patients could allow to ascribe at CD111+PMN-MDSC as a possible predictive besides prognostic biomarker allowing us to dissect the status of the inflammatory/tumor ecosystem. Moreover, these results can be easily transferred to diagnostic and clinical practice generating new protocols and prototypes. Finally, we will perform integration data analysis to deconvolute and validate the complexity of our results, thus enabling us to identify the best biomarker and diagnostic protocol. By conducting integrated data analysis and informing future clinical trials focused on PMN-MDSC, we hope to deliver the basis for more effective and personalized immune-based clinical approaches. This project will have clear benefits not only regarding the increase of the overall clinical outcome rate, but also for the reduction of healthcare costs since MDSC are highly represented in patients with these two categories of diseases in which they are known to exert a detrimental effect.
The project aims to show the feasibility of CD111 marker and verify the feasibility of the idea. Furthermore, we intend to quickly obtain a final product that is easily transferable in real life.

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

2 - Participants & contacts

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Ospedale pediatrico Bambino Gesù	80403930581	Immunology Area/Innate Lymphoid Cells Unit	Coordinate the project and UOs. Enrollment of inflammatory patients. Assessment of CD111 expression. Functional analysis, integration of data to validate clinical results		X
2 - Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS	00727270720	Medical Area/Medical Oncology	Provide tumor samples. Analyze the interaction between MDSC and other cells. Correlate the NGS data whit the molecular signature associated with CD111	X	X
3 - Università di Messina	80004070837	Human Pathology	Provide tumor samples. Investigate the interaction between MDSC and immune cells. Validate data on CD111 expression	X	
4 - ASST Spedali Civili	03775110988	Molecular and Translational medicine	Performed analysis on solid samples		X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Pinto Rosamaria	Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS	She will perform NGS analysis and correlation with MDSC frequency and function
2 - BONACCORSI IRENE	Università di Messina	She will coordinate UO3 and investigate circulating and tissue MDSC
3 - INSALACO ANTONELLA	Ospedale pediatrico Bambino Gesù	She will recruit patients with inflammatory diseases for the validation cohort
4 - BRACAGLIA CLAUDIA	Ospedale pediatrico Bambino Gesù	She will correlate the frequency of MDSC with clinical outcome of patients with autoimmune disorders
5 - TUMINO NICOLA	Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Co-PI, he will study the inhibitory mechanisms exerted by MDSC, their impact on NK cells. He will develop new tools for identification/targeting of MDSC
6 Under 40 - MUNARI ENRICO	ASST Spedali Civili	He coordinates UO4 and performs analysis of solid samples
7 Under 40 - ARGENTIERO ANTONELLA	Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS	She will coordinate UO2 and will provide human blood and tissue specimens from tumor patients.

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Pinto Rosamaria				22/03/1982	F
2 - BONACCORSI IRENE				13/05/1978	F
3 - INSALACO ANTONELLA				28/03/1972	F
4 - BRACAGLIA CLAUDIA				11/05/1978	F
5 - TUMINO NICOLA	X			30/05/1984	M
6 Under 40 - MUNARI ENRICO				08/04/1984	M
7 Under 40 - ARGENTIERO ANTONELLA				06/12/1985	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 - CRESCENTI MARIA	Università di Messina	08/02/2000	F	Investigate the presence of MDSC in normal and pathological samples	Biotechnology Bachelor degree	Trainee
1 - Lamanuzzi Aurelia	Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS	30/01/1987	F	She will perfor the analysis regarding the interactions between MDSC and othe cells present in microenvironment	PhD in Biomolecular, Pharmaceutical and Medical Sciences at the University of Bari	NA

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Piazza di Sant'Onofrio 4, 00165, Roma

PEC: direzione.scientifica@pec.opbg.net

Operative Unit Number 2:

Address: Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" I.R.C.C.S., Viale Orazio Flacco 65, 70124 Bari (BA)

PEC: direzione.scientifica@pec.oncologico.bari.it

Operative Unit Number 3:

Address: Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Via Consolare Valeria 1, 98125 Messina

PEC: protocollo@pec.unime.it

Operative Unit Number 4:

Address: Piazzale Spedali Civili 1, 25123, Brescia

PEC: protocollo.spedalicivilibrescia@legalmail.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -

PEC: -

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Vacca
First Name: Paola
Last name at birth:
Gender: F

Title: Principal investigator
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 10/04/1978
Place of Birth: Torino

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

Scopus Author Id:35445635100 **ORCID ID:**0000-0002-0757-0108 **RESEARCH ID:**ABC-9416-2021

Contact address

Current organisation name: Ospedale pediatrico Bambino Gesù
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Immunology Area/Innate Lymphoid Cells Unit
Street: Piazza Sant'Onofrio 5
Postcode / Cedex: 00165
Town: Roma
Phone:+393471236124
Phone 2: +390668594419

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genoa, Italy	PhD	Immunology, Vaccinology and Organ Transplantation	2004	2007
University of Turin, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Biotecnology	1999	2003

Personal Statement:

She has excellent expertise in cell biology and participated in seminal discoveries in NK receptor/ligand interactions and in the presence of innate lymphoid cells (ILC) in normal/tumor tissues. She showed their interactions with other immune cells in vitro and in vivo. She described the role of MDSC in the context of hematopoietic stem cell transplantation and tumor patients.
She is the inventor of the released patent which will be developed in the present project. She will coordinate the project and the UOs. She will be involved in a deep phenotypic and functional characterization of MDSC. She will investigate the interactions between NK cells and other immune cells in the MDSC present in inflammatory and tumor samples.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Pediatric Children Hospital Bambino Gesù	Immunology area	Rome, Italy	Head of Unit	2022	2023
Pediatric Children Hospital Bambino Gesù	Tumor immunology Lab	Rome, Italy	Researcher, Staff Scientist	2017	2022
University of Genoa	Department of Experimental Medicine	Genoa, Italy	Assistant Professor of General and Clinical Pathology	2013	2016
University of Genoa	Department of Experimental Medicine	Genoa, Italy	Postdoctoral Research Fellowship	2011	2012
San Martino Hospital - IRCCS for Oncology	San Martino Hospital Genoa,	Genoa Italy	Postdoc contract	2011	2011
Gaslini Pediatric Hospital IRCCS.	Gaslini Pediatric Hospital	Genoa, Italy	FIRC (Italian Federation for Cancer Research) Fellowship	2008	2010

Other awards and honors

2021 Ricerca corrente (RC) Bambino Gesù Childrens Hospital, Rome, MoH
2020-19-18 RC Bambino Gesù Childrens Hospital, Rome, MoH
2013: Travel award for International Congress of Immunology
2012-11 Award G.Gaslini Young Investigator, Genoa, Italy.
2011 Award for Translational Research Day- Pasteur Institute
2011 Travel Award for EFIS-EJI Course
2008-2010 Winner of fellowship awarded by AIRC
2006 Travel Award for EMBO-Course

Other CV informations

2022: Head of Unit: "Innate Lymphoid cells" in Children's Hospital Bambino Gesù
My research is well documented by >80 publications in high-rank international journals: Blood, PNAS, Nature Communications, Journal of Hematology and Oncology, Gut, Leukemia, and Trends in Immunology.
Local Scientific commitee for Highlights in Immunology Conferences
Associate Editor for Discovery Oncology and Frontiers in Immunology

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Different effects of NK cells and NK-derived soluble factors on cell lines derived from primary or metastatic pancreatic cancers	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1007/s00262-022-03340-z	36451048	0	L
NK Cells and PMN-MDSCs in the Graft From G-CSF Mobilized Haploidentical Donors Display Distinct Gene Expression Profiles From Those of the Non-Mobilized Counterpart	Article	NOT_FOUND	12	2021	10.3389/fimmu.2021.657329	33986748	4	L
Characterisation of innate lymphoid cell subsets infiltrating colorectal carcinoma	Letter with Data	2261-2263	69	2020	10.1136/gutjnl-2020-320908	32139551	10	L
An Anti-inflammatory microRNA Signature Distinguishes Group 3 Innate Lymphoid Cells From Natural Killer Cells in Human Decidua	Article	NOT_FOUND	11	2020	10.3389/fimmu.2020.00133	32117280	13	L

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PMN-MDSC are a new target to rescue graft-versus-leukemia activity of NK cells in haplo-HSC transplantation	Letter with Data	932-937	34	2020	10.1038/s41375-019-0585-7	31586150	13	L
Exploiting Human NK Cells in Tumor Therapy	Review	NOT_FOUND	10	2020	10.3389/fimmu.2019.03013	32010130	26	F
Heterogeneity of NK cells and other innate lymphoid cells in human and murine decidua	Review	NOT_FOUND	10	2019	10.3389/fimmu.2019.00170	30800126	40	F
PD-1 is expressed by and regulates human group 3 innate lymphoid cells in human decidua	Article	624-631	12	2019	10.1038/s41385-019-0141-9	30755717	33	F
Human innate lymphoid cells: Their functional and cellular interactions in decidua	Review	NOT_FOUND	9	2018	10.3389/fimmu.2018.01897	30154799	38	F
Human natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer: Friends or foes?	Review	14-19	201	2018	10.1016/j.imlet.2018.11.004	30439479	34	F
IL15 induces a potent antitumor activity in NK cells isolated from malignant pleural effusions and overcomes the inhibitory effect of pleural fluid	Article	NOT_FOUND	6	2017	10.1080/2162402X.2017.1293210	28507797	9	L
Group 3 innate lymphoid cells regulate neutrophil migration and function in human decidua	Article	1372-1383	9	2016	10.1038/mi.2016.10	26906405	48	L
NK cells and other innate lymphoid cells in hematopoietic stem cell transplantation	Review	NOT_FOUND	7	2016	10.3389/fimmu.2016.00188	27242795	30	F
Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua	Article	254-264	8	2015	10.1038/mi.2014.63	25052762	97	F
MSC and innate immune cell interactions: A lesson from human decidua	Article	170-174	168	2015	10.1016/j.imlet.2015.05.006	25986011	21	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.**
Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications	Review	430-441	16	2019	10.1038/s41423-019-0206-4	30778167	210
PD-L1 Expression Heterogeneity in Non¿Small Cell Lung Cancer: Defining Criteria for Harmonization between Biopsy Specimens and Whole Sections	Article	1113-1120	13	2018	10.1016/j.jtho.2018.04.017	29704674	96
PD-L1 Assays 22C3 and SP263 are Not Interchangeable in Non-Small Cell Lung Cancer When Considering Clinically Relevant Cutoffs	Article	1384-1389	42	2018	10.1097/PAS.0000000000001105	29901568	56
Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions	Review	100-114	92	2017	10.1002/cyto.b.21508	28054442	88
Group 3 innate lymphoid cells regulate neutrophil migration and function in human decidua	Article	1372-1383	9	2016	10.1038/mi.2016.10	26906405	48
Unique Eomes⁺ NK cell subsets are present in uterus and decidua during early pregnancy	Article	NOT_FOUND	6	2016	10.3389/fimmu.2015.00646	27004067	84

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua	Article	254-264	8	2015	10.1038/mi.2014.63	25052762	97
Human NK cells: From surface receptors to the therapy of leukemias and solid tumors	Review	NOT_FOUND	5	2014	10.3389/fimmu.2014.00087	24639677	53
Stromal cells from human decidua exert a strong inhibitory effect on NK cell function and dendritic cell differentiation	Article	NOT_FOUND	9	2014	10.1371/journal.pone.0089006	24586479	54
Human natural killer cells: Origin, receptors, function, and clinical applications	Review	253-264	164	2014	10.1159/000365632	25323661	99

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	IRCCS Policlinico san Martino, Genoa	2013	Immunoregulatory role of innate immunity cells in the tumor microenvironment	Coordinator	427.700,00	https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&p=dalministero&id=2243
AIRC	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	2023-2027	Arming NK cells with innovative chimeric activating immunocheckpoints to target suppressive tumor microenvironment	Coordinator	776.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/paola-vacca

2.3 CO-PI Profile

Last Name: TUMINO
First Name: NICOLA

Last name at birth:
Gender: M

Title: Co-PI, he will study the inhibitory mechanisms exerted by MDSC, their impact on NK cells. He will develop new tools for identification/targeting of MDSC

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Ragusa

Nationality: Italiana

Date of birth: 30/05/1984

Official H index (Scopus or Web of Science): 20.0

Scopus Author Id:55774364900 **ORCID ID:**0000-0003-3773-8829 **RESEARCH ID:**Y-4761-2019

Contact address

Current organisation name: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Immunology Area/Innate Lymphoid Cells Unit

Street: Piazza Sant'Onofrio 5

Postcode / Cedex: 00165 **Town:** Roma

Phone:+393396961154 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Tor Vergata, Rome, Italy	PhD	Infectious diseases, Immunology, Virology, hematology, pathology, biology, molecular biology and microbiology.	2012	2015
University of Roma Tre, Rome, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Immunology, biology, genetics, chemistry, biochemistry, physicalchemistry, molecular biology, microbiology, cellular and plant physiology.	2009	2011
University of Catania	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology, immunology, molecular biology, genetics, chemistry, biochemistry and microbiology.	2004	2008

Personal Statement:

Dr. Tumino is the Co-PI of this project. Thanks to his expertise he, together with the PI, filed a patent regarding the PoC of this project. Thanks to his scientific and technological knowledge on MDSC, he will study in depth the inhibitory mechanisms exerted by MDSC, their impact on NK cells, and their interaction with tumor cells. He will also coordinate Aim3, to develop new tools for the identification / diagnostic and therapeutic targeting of MDSC.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Pediatric Hospital "Bambino Gesù" IRCCS	Immunology Area/ Innate Lymphoid cells Unit	Rome, Italy	Permanent Researcher Staff	2022	2023
Pediatric Hospital "Bambino Gesù" IRCCS	Immunology Area, Tumor Immunology Laboratory	Rome, Italy	PostDoc Researcher	2017	2022
National Institute for Infectious Diseases "L. Spallanzani" IRCCS	Immunology and Pharmacology Laboratory	Rome, Italy	PostDoc Researcher	2015	2017
National Institute for Infectious Diseases "L. Spallanzani" IRCCS	Immunology and Pharmacology Laboratory	Rome, Italy	Phd Student	2011	2015

Other awards and honors

Best oral presentation Aegean Conference 2019, Rhodes, Greece
Fellowship for Italy 2017 AIRC (03/2018-02/2021)

Other CV informations

05-2021 V CONGRESSO ISCCA 2021 (Oral presentation)
04-2021 ESCCA 2021 VIRTUAL CONFERENCE (Poster)
12-2020 NEW PERSPECTIVES IN IMMUNOLOGY ISCCA School (Oral presentation)
12-2020 Giornate Romane di Immunologia (Oral presentation)
06-2019 Highlights in Immunology and Oncohaematology (Oral presentation)
06-2019 16th International Conference on Innate Immunity (Oral presentation)
Research Funding: 5xmille 2022 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù: Cellulle soppressorie di derivazione mieloide: nuovi importanti protagonisti nella regolazione della risposta immunitaria anti-tumorale
Guest Editor for Frontiers in Immunology and Cancers
Member of Board of the International PhD Course in Clinical Sciences (University of Florence)

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The tumor microenvironment drives NK cell metabolic dysfunction leading to impaired antitumor activity	Article	1698-1706	152	2023	10.1002/ijc.34389	36468179	0	F
Polymorphonuclear Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Abundant in Peripheral Blood of Cancer Patients and Suppress Natural Killer Cell Anti-Tumor Activity	Article	NOT_FOUND	12	2022	10.3389/fimmu.2021.803014	35116033	10	F
Myeloid derived suppressor cells in tumor microenvironment: Interaction with innate lymphoid cells	Review	NOT_FOUND	61-64	2022	10.1016/j.smim.2022.101668	36370673	0	F
Interaction Between MDSC and NK Cells in Solid and Hematological Malignancies: Impact on HSCT	Review	NOT_FOUND	12	2021	10.3389/fimmu.2021.638841	33679798	20	F

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells impair the anti-tumor efficacy of GD2.CAR T-cells in patients with neuroblastoma	Letter with Data	NOT_FOUND	14	2021	10.1186/s13045-021-01193-0	34772439	19	F
Helper Innate Lymphoid Cells in Human Tumors: A Double-Edged Sword?	Review	NOT_FOUND	10	2020	10.3389/fimmu.2019.03140	32063901	5	F
Presence of innate lymphoid cells in pleural effusions of primary and metastatic tumors: Functional analysis and expression of PD-1 receptor	Article	1660-1668	145	2019	10.1002/ijc.32262	30856277	36	F
Granulocytic myeloid-derived suppressor cells increased in early phases of primary HIV infection depending on TRAIL plasma level	Article	575-582	74	2017	10.1097/QAI.0000000000001283	28060224	13	F
In HIV/HCV co-infected patients T regulatory and myeloid-derived suppressor cells persist after successful treatment with directly acting antivirals	Letter with Data	422-424	67	2017	10.1016/j.jhep.2017.03.036	28411041	10	F
In HIV-positive patients, myeloid-derived suppressor cells induce T-cell anergy by suppressing CD3 expression through ELF-1 inhibition	Article	2397-2407	29	2015	10.1097/QAD.0000000000000871	26355672	31	F

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

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Children Hospital Bambino Gesù	2018-2021	Innate lymphoid cells and tumors: phenotype function, plasticity and cross-talk in the TME	Coordinator	75.000,00	https://www.direzionescientifica.airc.it/funding-for-research/
AIRC	Children Hospital Bambino Gesù	2018-2025	Immunity in Cancer Spreading and Metastasis (ISM)	Collaborator	2.560.000,00	https://www.direzionescientifica.airc.it/funding-for-research/

2.3 Research Collaborators n. 1

Last Name: Pinto
First Name: Rosamaria

Last name at birth:
Gender: F

Title: She will perform NGS analysis and correlation with MDSC frequency and function

Nationality: Italiana

Date of birth: 22/03/1982

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Bari

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

Scopus Author Id:23486496200 **ORCID ID:**0000-0001-6082-777x **RESEARCH ID:**FTE-5400-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Medical Area/Medical Oncology

Street: V.le Orazio Flacco, 65

Postcode / Cedex: 70120 **Town:** Bari

Phone:+393206986865 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bari	Specialization / Specializzazione	Clinic Biochemistry	2005	2010
University of Bari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Sciences (Pathophisiological field)	2000	2005

Personal Statement:

She has a considerable experience in genetic and epigenetic analysis aimed at a deep characterization of various types of solid cancer. Dr. Pinto is a full-time biologist at the Pharmacogenetics and Molecular Diagnostics Unit of IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II. She has an experience of more than 15 years in cancer molecular research in this Institute represented by 35 original articles and reviews on this topic.
In this project she will be part of UO2 activities and in particular, she will be responsible for the Next Generation Sequencing analysis aimed to detect a molecular signature that could correlate with the CD111+ expression in tumor and non tumor patients.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Pharmacogenetics and Molecular Diagnostics Unit	V.le Orazio Flaco, 65 BARI 7012	Dirigente Biologo, I level	2020	2023
IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Pharmacogenetics and Molecular Diagnostics Unit	V.le Orazio Flaco, 65 BARI 70126	Senior Molecular Biologist Researcher	2006	2020
IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Clinical Experimental Oncology Laboratory	Via Samuel Hahnemann, 10, 70125 Bari	Apprenticeship	2005	2006

Other awards and honors

NA

Grant

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

2.4 Research Collaborators n. 2

Last Name: BONACCORSI
First Name: IRENE

Last name at birth: Bonaccorsi
Gender: F

Title: She will coordinate UO3 and investigate circulating and tissue MDSC

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Roma

Nationality: ITALIANA

Date of birth: 13/05/1978

Official H index (Scopus or Web of Science): 17.0

Scopus Author Id:6602155047 **ORCID ID:**0000-0002-2893-0117 **RESEARCH ID:**J-7409-2016

Contact address

Current organisation name: Università di Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Human Pathology

Street: Via Consolare Valeria 1, AOU G. MARTINO

Postcode / Cedex: 98125 **Town:** Messina

Phone:+393479245692 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Messina, Italy	PhD	Pharmacognosy	2003	2007
University of Messina, Messina, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmaceutical Chemistry and Technology	1997	2003

Personal Statement:

She has extensive knowledge on the isolation and characterization of tissue-resident lymphocytes, with a particular focus on NK cells and other ILC subsets. She will coordinate UO3 and carry out experimental development of parts of Aim 1 and 2 also providing samples. She will investigate the frequency and phenotypic features of MDSC and other lymphocytes in blood and tissue specimens.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
A.O.U. Policlinico "Gaetano Martino"	Unit of Clinical Pathology	Messina, Italy	Staff Member-Researcher	2019	2023
University of Messina	Department of Human Pathology	Messina, Italy	Assistant Professor	2012	2023
Institute of Experimental Immunology	University of Zürich	Zürich, Switzerland	Visiting Scientist	2013	2013
Ospedale Policlinico SanMartino - IRCCS (ex IST)	Laboratory of Immunology	Genova, Italy	Visiting Scientist	2004	2005
University of Messina	Department of Human Pathology	Messina, Italy	Postdoctoral Fellow	2007	2012
BioCentrum DTU	Nutritional and Immunology Group	Lyngby, Danmark	Visiting Fellow 2	2006	2006
National Institute of Health	SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE	Rome, Italy	Research Associat	2004	2006

Other awards and honors

University of Yokohama (Yapan) RCAI InternationalSummer Program (RISP) 2012 Immunology
Visiting Scientist Institute of Experimental Immunology, Zürich, Switzerland-2013
Visiting Fellow BioCentrum DTU, Nutritional and Immunology Group (Lyngby, Danmark) 2006
Italian National Scientific Habilitation (ASN) as Associate Professor SSD MED04-year 2018
Travel award for 15th International Congress of Immunology (ICI), Milan
Bursaries for "One month internship program" July 2012, RIKEN, Yokohama, Japan

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Minister of Health	AOU Policlinico "G. Martino"	2022	From inflammatory bowel disease to colon cancer: involvement of innate lymphocytes in early pathogenic mechanisms	Coordinator	910.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/home.html
MIUR	University of Messina	2019	Finanziamento Annuale Individuale Attività Base di Ricerca FFABR	Coordinator	3.000,00	https://www.anvur.it/attivita/ffabr/
Italian Minister of Health	AOU Policlinico "G. Martino" Messina	2018	Soluble ligands of NK cell activating receptors as novel predictive serum biomarkers for carotid plaque instability"	Collaborator	448.490,00	https://www.salute.gov.it/portale/home.htm

2.5 Research Collaborators n. 3

Last Name: INSALACO
First Name: ANTONELLA

Last name at birth:
Gender: F

Title: She will recruit patients with inflammatory diseases for the validation cohort

Nationality: ITALIANA

Date of birth: 28/03/1972

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Caltanissetta

Official H index (Scopus or Web of Science): 33.0

Scopus Author Id:6507296713 **ORCID ID:**0000-0003-1443-1840 **RESEARCH ID:**AAA-5197-2020

Contact address

Current organisation name: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Immunology Area/Innate Lymphoid Cells Unit

Street: Piazza Sant'Onofrio

Postcode / Cedex: 00193 **Town:** Roma

Phone:+393334058120 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Specialization / Specializzazione	Pediatrics with regards primary immunodeficiency and pediatric rheumatology	1997	2001
University Cattolica del Sacro Cuore Policlinico Gemelli, Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1990	1996

Personal Statement:

Since 2014 he has been a highly specialized manager for autoinflammatory diseases of the Rheumatology Division of the Bambino Gesù Pediatric Hospital in Rome. She is a medical scientist involved in both clinical practice and translational research. She is also on staff at the Center of Expertise for Rare Pediatric Rheumatic Diseases. Due to the complexity of these diseases, a multidisciplinary approach is required both during the diagnostic phase and in the follow-up. She will provide samples from patients with autoimmune disorders and correlate the frequency, localization, and function of CD111-MDSC with the diagnosis, clinical outcome, follow-up, and therapy of patients with autoimmune disorders.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Children Hospital Bambino Gesù	Rheumatology UO	Rome	MD	2003	2023
Children Hospital Bambino Gesù	Pediatric UO II /Rheumatology	Rome	MD	2002	2003
Spedali Civili	Pediatric Clinic	Brescia	MD 1 level	2002	2002
University of Pavia	Rheumatoligy Unit	Pavia	stage	2001	2001

Other awards and honors

From 2001 Editor of Italian Pediatric Journal
From 2007 to 2016 advisor of the Pediatric Rheumatology group
From 2014 position head of high specialization for inflammatory diseases

Grant

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

2.6 Research Collaborators n. 4

Last Name: BRACAGLIA
First Name: CLAUDIA

Last name at birth:
Gender: F

Title: She will correlate the frequency of MDSC with clinical outcome of patients with autoimmune disorders

Nationality: Italiana

Date of birth: 11/05/1978

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: ROMA

Official H index (Scopus or Web of Science): 21.0

Scopus Author Id:26641790500 **ORCID ID:**0000-0002-9834-9619 **RESEARCH ID:**K-6886-2016

Contact address

Current organisation name: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Immunology Area/Innate Lymphoid Cells Unit

Street: Piazza Sant'Onofrio 4

Postcode / Cedex: 00165 **Town:** ROMA

Phone:00393396927388 **Phone 2:** 06/68592384

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Rome La Sapienza	Specialization / Specializzazione	School of Pediatric, Vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with TNF inhibitors	2003	2007
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine Classification of juvenile idiopathic arthritis	1996	2002

Personal Statement:

She is a pediatric rheumatologist and part of the full-time staff of the Division of Rheumatology. She is a physician-scientist involved in both clinical activity and translational research. Since her residency, she has worked as a pediatric rheumatologist involved in the diagnosis and treatment of children with rheumatic diseases. In the last years, she focused her research, particularly on systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome (MAS). She is involved in different projects on the pathogenesis and biomarkers of MAS/HLH. She also leads the European project on sJIA with lung disease in Europe.
She will correlate the frequency and the characteristics of MDSC with the clinical outcome of patients with autoimmune disorders.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Bambino Gesù Children¿s Hospital, Rome, Italy	Pediatric Rheumatologist,	Rome, Italy	Assistant Professor Equivalent, Division of Rheumatology,	2009	2023
IRCCS Bambino Gesù Children Hospital,	Division of Rheumatology,	Rome, Italy	MD fellow	2008	2009
Boston Children¿s Hospital, Harvard Medical	Rheumatology Department of Immunology Division	School, Boston (MA)	Pediatric Fellow	2006	2006

Other awards and honors

2022 Winner of the Kourir Award
2017 - Winner of the Alessio Mustich prize, Italian Congress of the Pediatric Rheumatology Italian Society
2013 One of the best 3 abstracts at the Young Investigators Meeting of the PReS
2008 Winner of the third prize Italian Congress of the Pediatric Rheumatology Italian Society
She is a member of Int.Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases and of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Systemic JIA Foundation	Children hospital Bambino Gesù	2022	Systemic juvenile idiopathic arthritis associated lung disease in Europe: a retrospective and prospective cohort study	Coordinator	100.000,00	www.https://www.systemicjia.org/

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: MUNARI
First Name: ENRICO

Last name at birth:
Gender: M

Title: He coordinates UO4 and performs analysis of solid samples
Nationality: Italiana
Date of birth: 08/04/1984

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Verona

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

Scopus Author Id:6507298878 **ORCID ID:**0000-0002-3867-6685 **RESEARCH ID:**J-7516-2016

Contact address

Current organisation name: ASST Spedali Civili
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Molecular and Translational medicine
Street: Piazzale Spedali Civili, 1
Postcode / Cedex: 25123
Town: Brescia
Phone:+393408590146
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Verona	PhD	Inflammation, Immunity and Cancer, XXX cycle,	2014	2018
University of Verona	Specialization / Specializzazione	pathological anatomy	2007	2010
University of Verona	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	2003	2009

Personal Statement:
He will direct UO4 activities. He investigated prognostic and predictive markers and tumor heterogeneity in urology and pulmonary pathology and also studied the innate immune subsets and their role in the tumor microenvironment. Since he deeply explored biomarkers predictive of cancer therapies and differential diagnosis and applied digital image analysis and AI algorithms in surgical pathology, particularly in the study of the tumor microenvironment, in the present project he will perform validation analysis of CD111 expression on solid specimens by immunohistochemistry (IHC). The UO4 is fully equipped with technologies for specimen processing and molecular analysis on both fresh and archival tissues (IHC, IF, FISH) with automated staining platforms and NGS instruments.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Brescia c/o ASST Spedali Civili di Brescia	Department of Molecular and Translational Medicine, Section of Anatomic Pathology	Brescia, Italy	Assistant Professor (RTDB)	2020	2023
IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital	Anatomic Pathology	Negrar di Valpolicella, Verona	Attending pathologist	2015	2020
University of Verona	Anatomic pathology,	Verona, Italy	Residency	2010	2015
Johns Hopkins University	Pathology	Baltimore, MD, USA	Research Fellowship	2012	2013

Other awards and honors

Young Pathologists Award, triennial congress SIAPEC-IAP, Rome, 26-30 October 2013
ISUP Stipend Award, USCAP annual meeting, San Diego, CA, 1-7 Marzo 2013
05/2015 - 05/2016 Member representing Italy at ESP Residents/Young Pathologists Committee

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Children hospital Bambino Gesù	2018	Development and function of Natural Killer cells and other innate lymphoid cells involved in anti-tumor activity.	Collaborator	2.146.200,00	www.airc.it

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: ARGENTIERO
First Name: ANTONELLA

Last name at birth:
Gender: F

Title: She will coordinate UO2 and will provide human blood and tissue specimens from tumor patients.

Nationality: Italiana

Date of birth: 06/12/1985

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: CEGLIE MESSAPICA

Official H index (Scopus or Web of Science): 17.0

Scopus Author Id:57188847927 **ORCID ID:**0000-0001-9187-3891 **RESEARCH ID:**HIV-1062-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Medical Area/Medical Oncology

Street: Viale Orazio Flacco, 65

Postcode / Cedex: 70124 **Town:** Bari

Phone:+393389891096 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bari	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2012	2017
University of Bari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	2004	2011

Personal Statement:

She is a medical oncologist with a full-time position as a Consultant at the Medical Oncology Unit of the Cancer Center Giovanni Paolo II of Bari, Italy. Her main research and assistance area are represented by gastrointestinal cancer and immune oncology. Since 2012, she is an investigator and sub-investigator of national and international clinical trial research.
Based on their expertise she will enroll and follow-up tumor patients over time to evaluate possible correlation with the data collected in this project.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Medical Oncology Unit	V.le Orazio Flaco,65 BARI 70126	Medical Oncologist	2019	2023
IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Medical Oncology Unit	V.le Orazio Flaco,65 BARI 70126	Clinician Scientist	2017	2019

Other awards and honors

Collaborator in preclinical research at Sbarro Health Research Organization, College of Science and Technology, Temple University of Philadelphia.
Associate member of Italian Association of Medical Oncology (AIOM).
Award for Rotary course New Frontiers in Molecular Medicine at Sbarro Health Research Organization - College of Science and Technology, Temple University, Philadelphia, USA.
Cancers 2022 Outstanding Reviewer Award.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute (fondi del 5x1000 anno 2021)	Istituto Tumori Giovanni Paolo II of Bari	2023	Ricerca di potenziali marcatori predittivo/prognostico tissutali e circolanti in pazienti con adenocarcinoma del pancreas e delle vie biliari intra ed extra epatiche nei setting adiuvante e metastatico	Collaborator	60.000,00	https://www.sanita.puglia.it/aol/listDelibera (delibera n°303)
Ministero della Salute	Istituto Tumori Giovanni Paolo II of Bari	2016	Ricerca di potenziali marcatori predittivo/prognostico tissutali e circolanti in pazienti con adenocarcinoma del pancreas e delle vie biliari intra ed extra epatiche nei setting adiuvante e metastatico	Collaborator	69.211,20	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/dettaglioContenutiRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&id=5519&area=Ricerca%20sanitaria&menu=corrente&tab=2

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

Last Name: CRESCENTI
First Name: MARIA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Investigate the presence of MDSC in normal and pathological samples

Nationality: Italiana

Date of birth: 08/02/2000

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Messina

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

Scopus Author Id:NA **ORCID ID:**NA **RESEARCH ID:**NA

Contact address

Current organisation name: Università di Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Human Pathology

Street: Via Consolare Valeria, 1

Postcode / Cedex: 98125 **Town:** Messina

Phone:00393478159595 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina (Messina, Italy)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Degree in Biotechnology	2019	2023

Personal Statement:

Investigate the presence of MDSC in normal and pathological samples.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina (Messina, Italy),	Department of Human Pathology	Messina, Italy	Treinee w/o salary	2023	2023

Other awards and honors

NA

Grant

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

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

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

Last Name: Lamanuzzi
First Name: Aurelia

Last name at birth:
Gender: F

Title: She will perfor the analysis regarding the interactions between MDSC and othe cells present in microenvironment

Nationality: italiana

Date of birth: 30/01/1987

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 9.0

Scopus Author Id:57046000200 **ORCID ID:**0000-0003-2893-8992 **RESEARCH ID:**FHR-0899-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Medical Area/Medical Oncology

Street: Via cala dell'Arciprete 1

Postcode / Cedex: 76011 **Town:** Bisceglie

Phone:+393406624096 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bari Medical School, Italy.	PhD	Biomolecular, Pharmaceutical and Medical Sciences	2014	2016
University of Bari	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnology and Molecular Medicine	2007	2012

Personal Statement:

Dr. Aurelia Lamanuzzi, PhD in South of Italy, obtained her PhD in Biomolecular, Pharmaceutical and Medical Sciences at the University of Bari in 2017. Then as AIRC fellow and as Scientific Researcher, she has acquired strong skills in cutting-edge technologies: cell biology, immunological assays (FISH, IF, HIC, ISH, ELISA), in vitro and ex vivo functional angiogenesis assays, nucleic acid purification and handling. She focused the studies on tumor microenvironment, progression and drug resistance.
She will investigate the phenotypic features of PMN-MDSC in blood and tissue specimens. She also will evaluate the interaction between MDSC and other cells present in TME

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari	Medical School Internal Medicine G. Baccelli Bari, Italy	Bari	Researcher	2016	2022

Other awards and honors

from 2018 to2019: AIRC Fellow University of Bari Medical School Internal Medicine G. Baccelli Bari, Italy

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Unit Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) OVER-MyR, n. 278706.	University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	2015	Overcoming clinical relapse in multiple myeloma by understanding and targeting the molecular causes of drug resistance	Collaborator	2.999.498,00	https://cordis.europa.eu/project/id/278706/it
AIRC	University of Bari Medical School Internal Medicine G. Baccelli Bari, Italy	2013	Bone marrow fibroblast in patients with multiple myeloma as protective cells and target for treatment	Collaborator	160.000,00	https://www.airc.it

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
TUMINO NICOLA	NK cells and ILCs in tumor immunotherapy	Review	NOT_FOUND	80	2021	10.1016/j.mam.2020.100870	32800530	69	O
Lamanuzzi Aurelia	MicroRNAs-based nano-strategies as new therapeutic approach in multiple myeloma to overcome disease progression and drug resistance	Review	NOT_FOUND	21	2020	10.3390/ijms21093084	32349317	19	O
Lamanuzzi Aurelia	Mechanisms of Resistance to Anti-CD38 Daratumumab in Multiple Myeloma	Review	NOT_FOUND	9	2020	10.3390/cells9010167	31936617	39	O
TUMINO NICOLA	The immune checkpoint PD-1 in natural killer cells: Expression, function and targeting in tumour immunotherapy	Review	1-21	12	2020	10.3390/cancers12113285	33172030	54	O
TUMINO NICOLA	Characterization of human NK cell-derived exosomes: Role of DNAM1 receptor in exosome-mediated cytotoxicity against tumor	Article	NOT_FOUND	12	2020	10.3390/cancers12030661	32178479	70	O
ARGENTIERO ANTONELLA	Current approaches for combination therapy of cancer: The role of immunogenic cell death	Review	NOT_FOUND	12	2020	10.3390/cancers12041047	32340275	81	O
ARGENTIERO ANTONELLA	Liquid biopsy and tumor heterogeneity in metastatic solid tumors: The potentiality of blood samples	Review	NOT_FOUND	39	2020	10.1186/s13046-020-01601-2	32460897	108	O
BRACAGLIA CLAUDIA	A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function	Article	2778-2799	216	2019	10.1084/jem.20190147	31601675	76	O
MUNARI ENRICO	Killer Ig-like receptors (KIRs): Their role in NK cell modulation and developments leading to their clinical exploitation	Review	NOT_FOUND	10	2019	10.3389/fimmu.2019.01179	31231370	169	O
MUNARI ENRICO	Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications	Review	430-441	16	2019	10.1038/s41423-019-0206-4	30778167	210	O

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Lamanuzzi Aurelia	Bone marrow fibroblasts overexpress miR-27b and miR-214 in step with multiple myeloma progression, dependent on tumour cell-derived exosomes	Article	241-253	247	2019	10.1002/path.5187	30357841	49	O
TUMINO NICOLA	Presence of innate lymphoid cells in pleural effusions of primary and metastatic tumors: Functional analysis and expression of PD-1 receptor	Article	1660-1668	145	2019	10.1002/ijc.32262	30856277	36	F
TUMINO NICOLA	Human CAR NK cells: A new non-viral method allowing high efficient transfection and strong tumor cell killing	Article	NOT_FOUND	10	2019	10.3389/fimmu.2019.00957	31114587	63	O
ARGENTIERO ANTONELLA	Gene expression comparison between the lymph node-positive and -negative reveals a peculiar immune microenvironment signature and a theranostic role for WNT targeting in pancreatic ductal adenocarcinoma: A pilot study	Article	NOT_FOUND	11	2019	10.3390/cancers11070942	31277479	48	F
INSALACO ANTONELLA	Variable clinical phenotypes and relation of interferon signature with disease activity in ADA2 deficiency	Article	523-526	46	2019	10.3899/jrheum.180045	30647181	31	F
MUNARI ENRICO	PD-L1 Expression Heterogeneity in Non¿Small Cell Lung Cancer: Defining Criteria for Harmonization between Biopsy Specimens and Whole Sections	Article	1113-1120	13	2018	10.1016/j.jtho.2018.04.017	29704674	96	F
Lamanuzzi Aurelia	The role of SIRT6 in tumors	Editorial	NOT_FOUND	103	2018	10.3324/haematol.2017.182675	29290628	27	O
Lamanuzzi Aurelia	Autophagy: A New Mechanism of Prosurvival and Drug Resistance in Multiple Myeloma	Review	1350-1357	11	2018	10.1016/j.tranon.2018.08.014	30196237	41	O
ARGENTIERO ANTONELLA	The role of inflammatory cytokines and tumor associated macrophages (TAMs) in microenvironment of pancreatic cancer	Review	46-61	39	2018	10.1016/j.cytogfr.2018.01.007	29373197	67	O
BRACAGLIA CLAUDIA	Macrophage Activation Syndrome: Different mechanisms leading to a one clinical syndrome	Review	NOT_FOUND	15	2017	10.1186/s12969-016-0130-4	28095869	94	F

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BRACAGLIA CLAUDIA	Elevated circulating levels of interferon-? and interferon-?-induced chemokines characterize patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis	Article	166-172	76	2017	10.1136/annrheumdis-2015-209020	27296321	117	F
INSALACO ANTONELLA	ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: A multicentre national study	Article	1648-1656	76	2017	10.1136/annrheumdis-2016-210802	28522451	126	O
BRACAGLIA CLAUDIA	Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: A randomised trial	Article	671-678	387	2016	10.1016/S0140-6736(15)01021-1	26645190	116	O
ARGENTIERO ANTONELLA	Obesity and breast cancer: Molecular interconnections and potential clinical applications	Review	404-417	21	2016	10.1634/theoncologist.2015-0351	26865587	65	O
BONACCORSI IRENE	The Yin and Yang of Innate Lymphoid Cells in Cancer	Review	29-35	179	2016	10.1016/j.imlet.2016.06.003	27296768	24	O
BONACCORSI IRENE	Role of the flavonoid-rich fraction in the antioxidant and cytotoxic activities of Bauhinia forficata Link. (Fabaceae) leaves extract	Article	1229-1239	30	2016	10.1080/14786419.2015.1050671	26118983	27	O
BRACAGLIA CLAUDIA	Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: Implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome	Article	3037-3046	67	2015	10.1002/art.39295	26251193	164	O
MUNARI ENRICO	¹⁸F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer	Article	1003-1010	56	2015	10.2967/jnumed.115.154336	26069305	130	O
Pinto Rosamaria	MicroRNA expression in BRAF-mutated and wild-type metastatic melanoma and its correlation with response duration to BRAF inhibitors	Article	1027-1035	19	2015	10.1517/14728222.2015.1065818	26156293	20	F
BONACCORSI IRENE	Cross-dressing: An alternative mechanism for antigen presentation	Review	349-354	168	2015	10.1016/j.imlet.2015.11.002	26551033	72	L
BONACCORSI IRENE	NCR + ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures	Article	NOT_FOUND	6	2015	10.1038/ncomms9280	26395069	154	O

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pinto Rosamaria	DNA methylation and miRNAs regulation in hereditary breast cancer: Epigenetic changes, players in transcriptional and post-transcriptional regulation in hereditary breast cancer	Review	45-57	14	2014	10.2174/1566524013666131203101405	24295492	17	F
INSALACO ANTONELLA	The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: A series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry	Article	2160-2167	73	2014	10.1136/annrheumdis-2013-204184	23965844	122	O
INSALACO ANTONELLA	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients	Article	3160-3169	66	2014	10.1002/art.38802	25077692	206	O
BONACCORSI IRENE	CD56^{bright}perforin^{low} noncytotoxic human NK cells are abundant in both healthy and neoplastic solid tissues and recirculate to secondary lymphoid organs via afferent lymph	Article	3805-3815	192	2014	10.4049/jimmunol.1301889	24646734	133	O
MUNARI ENRICO	TERT promoter mutations occur early in urothelial neoplasia and are biomarkers of early disease and disease recurrence in urine	Article	7162-7167	73	2013	10.1158/0008-5472.CAN-13-2498	24121487	163	O
Pinto Rosamaria	Different methylation and MicroRNA expression pattern in male and female familial breast cancer	Article	1264-1269	228	2013	10.1002/jcp.24281	23160909	27	F
Pinto Rosamaria	BRCAness: A deeper insight into basal-like breast tumors	Review	NOT_FOUND	24	2013	10.1093/annonc/mdt306	24131964	51	O
Pinto Rosamaria	Male breast cancer: Genetics, epigenetics, and ethical aspects	Review	NOT_FOUND	24	2013	10.1093/annonc/mdt316	24131976	54	O
INSALACO ANTONELLA	Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review	Review	678-685	72	2013	10.1136/annrheumdis-2011-201268	22753383	176	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	No
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?	No
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	No
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	No
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

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

4 - Call-specific questions

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

Despite promising results from new immunotherapeutic approaches, a relevant proportion of patients with inflammatory or tumor diseases do not profit from these therapies. Novel strategies have been investigated to overcome the detrimental

effect exerted by the immunosuppressive component of the microenvironment, targeting, for example, myeloid-derived suppressor cells (MDSC). The lack of a specific marker for MDSC identification/targeting represents, until now, the major limitation. Identifying CD111 as a new specific marker for polymorphonuclear (PMN)-MDSC opens the opportunity to improve the diagnosis and therapy. In addition, a better comprehension of the interactions between PMN-MDSC and the immune cells in the microenvironment will enhance the efficacy of therapy. The project aims to show this marker's workability and verify the viability of the idea. Moreover, we intend to rapidly achieve a final product that is easily transferred in real life.

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

It is known that MDSC comprise a heterogeneous population of mature and immature myeloid cells with immunoregulatory activity thanks to their ability to inhibit the effector function of immune cells (1-3). In healthy individuals, the myeloid line (IMC) precursors are about 2.5% of peripheral blood mononuclear cells, are generated in the bone marrow, and differentiate into granulocytes, macrophages, or dendritic cells (4). In pathological conditions such as cancer, infections, sepsis, traumas, transplantation, and some autoimmune diseases induce a partial block of IMC differentiation and a subsequent accumulation of MDSC. Substantial evidence suggests that MDSC expansion is correlated to various pathological conditions characterized by an inflammatory state, including infections, tumors, and autoimmune diseases (5-6). To date, to identify MDSC it is necessary to combine various markers that allow the MDSC to be divided into two groups: monocytic and polymorphonuclear (PMN) (4). Since the MDSC subsets play a pivotal role in inflammatory and tumor pathologies their identification and targeting could represent an essential advantage in clinical and diagnostic approaches. However, due to the heterogeneity of MDSC, an exact marker has not yet been clearly defined. We patented CD111 as a specific marker for PMN-MDSC identification. CD111 marker, also known as nectin-1, belongs to the superfamily of immunoglobulins, a member of the nectins and is involved in cellular adhesion (7).

Description and distribution of activities of each operating unit

The project is based on the integrated work of 3 UOs (NEC-WORK), each with different tasks and targets, but with a straightforward concerted workflow that mediates data sharing with specialized independent work distribution. The decision to establish a collaborative project between these 3 UOs is based on validating the use of CD111 as a new diagnostic and therapeutic biological product (patent released by UO1, preliminary results). The involvement of these UOs, with their specific expertise, broad background, and internationally recognized experience, is crucial.
The collaboration between all UOs is fundamental to enforcing the patented data to confirm and rapidly translate this idea to diagnostic and clinical use. To this end, patients affected by different inflammatory or neoplastic diseases will be enrolled and closely monitored during the project. To prevent bias and improve the reliability of results all the UOs will execute all the experiments independently and every 3 months all the data will be discussed together.
UO1 provide knowledge on MDSC biology in normal and pathological conditions and their impact on immune effector cells. PI and Co-PI are inventors of the released patent regarding CD111 as a new diagnostic and therapeutic specific marker for PMN-MDSC. UO1 will develop data regarding new cell-based immunotherapeutic approaches to target MDSC (AIM2-3) improving the efficacy of the common therapy for inflammatory diseases and tumors. The clinical collaborators of UO1 will allow us to expand the patent idea on a new cohort of patients affected by inflammatory diseases (AIM1). Moreover, the correlation between these data and the clinical outcome of patients (all UOs) will allow us to generate new innovative integrated therapeutic protocols.
UO2 will provide samples from patients affected by tumors and evaluate the frequency, phenotype, functions, and activation status of immune cells in the tumor microenvironment (TME). UO2 will evaluate the interaction between PMN-MDSC and tissue-resident cells, including other immune cells, in tumor patients (metastatic and non-metastatic, different tumor stages, therapy). To better understand the biology of the TME, UO2 will use 2D-3D culture systems that mimic the complexity of the TME and ultra-high content imaging (MICS technology on the MACSima Platform) to analyze cellular interactions. UO2 will correlate data obtained by Next Generation Sequencing (NGS) study, in terms of mutational status and gene expression

(KRAS status, p53 mutations), to individuate a molecular signature associated to CD111 expression and to the patient's clinical outcome. This will allow a better knowledge of the mechanisms driving the progression of tumors and the response to therapy. The integration of the provided information and methodology suggests that UO2 will play a critical role in the project by providing samples and analyzing the immune cells in the TME using cutting-edge technologies.
UO3 provide patients' samples (acute and chronic inflammatory diseases and tumor specimens) to distribute to other Units based on their expertise. UO3 will analyze the phenotypical expression of CD111 (AIM1). Moreover, the reciprocal interaction between ILC and PMN-MDSC will be also assessed (AIM2-3). Furthermore, by using specific approaches described in AIM3 capable to target CD111+PMN-MDSC. UO3 will evaluate the impact of these cells on the pathogenesis and progression of inflammatory and neoplastic disease.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Identification and analysis of CD111 expression on PMN-MDSC in patients affected by inflammatory pathologies and tumors.
The identification of MDSC requires a specific and complex procedure defined in the guidelines allowed by the scientific committee, thus until now there was no availability of a unique marker that specifically identify this subset. Based on our approved patent (no.102021000020702, registered on 2 August 2021 by PI and Co-PI, OPBG) that identifies CD111 as PMN-MDSC marker, we intend to validate and corroborate our present results (see preliminary data) in other pathologies and/or tumor histotypes in which PMN-MDSC plays a key role. To this end, patients affected by different pathologies (i.e.: neoplasia and inflammatory diseases) will be enrolled by all UOs. The expression of CD111 will be analyzed in biological samples obtained from different biological origins including liquid samples such as peripheral blood (PB), ascites or pleural fluids from malignant or inflammatory diseases, synovial fluids, or a solid tissue such as fresh, paraffin-embedded or cryopreserved tissue biopsies.
Since for ultimate identification of PMN-MDSC is fundamental to the evaluation of their immunosuppressive function, in this aim we will test their suppressive function on NK cell cytotoxic activity. Thus, PMN-MDSC will be isolated and co-cultured with allogenic NK cells for different time intervals and the NK cell cytolytic activity will be assessed. In addition, to understand whether CD111+PMN-MDSC present in various pathologies could display different characteristics, a deeper transcriptomic and proteomic profile, and the metabolic status will be analyzed.

Specific aim 2

Analysis of the interactions between CD111+PMN-MDSC and other immune cells present in the microenvironment.
To explore the role of CD111+PMN-MDSC in vivo, first, we will analyze the cellular and soluble components of inflammatory and tumor microenvironments. Second, we will evaluate the possible interactions occurring between CD111+PMN-MDSC and other highly represented cells (i.e. fibroblast, macrophages, dendritic cells, and innate lymphoid cells) or soluble factors capable of modulating the phenotypical and functional characteristics of CD111+PMN-MDSC. These results will be important to better define the mechanisms and signaling pathways that regulate the recruitment, expansion, maturation, and function of PMN-MDSC.
Moreover, we will correlate the frequency of CD111+PMN-MDSC and their interactions with other cells or soluble factors identified with the clinical outcome and the therapy (chemo/radiotherapy or immunotherapy) of the inflammatory and neoplastic enrolled patients. These correlations could allow us to ascribe CD111+PMN-MDSC as a possible prognostic marker that can be easily transferred to clinical practice.

Specific aim 3

Selection of High-performance CD111 products for identification/targeting PMN-MDSC
Considering the major goal of this project, we intend to identify a specific product capable of specifically recognizing and

quantifying PMN-MDSC across several pathologies and in samples of different biological origins.
We will test different CD111 commercial mAbs and verify their performance to recognize CD111+PMN-MDSC in specimens with different origins (peripheral blood, biological fluids, tissues) and preparation (liquid cell suspensions and paraffine-embedded/frozen sections). The selected mAbs will be checked by all UOs and a specific standardized diagnostic protocol will be generated based on the origin of samples/specimens. These results will be used to generate new protocols and prototypes for new biomarkers and to perform a comparative analysis with already present gold-standard diagnostic protocols.
Since the presence of PMN-MDSC is correlated with poor prognosis and with the failure of several therapies, we intend to define the possible use of these selected mAbs for the development of new therapeutic approaches targeting PMN-MDSC. To this end, functional in vitro experiments will be performed analyzing the inhibitory potential of PMN-MDSC in the presence or the absence of the selected CD111 mAbs. In addition, we intend to explore CD111 mAbs for their capability to induce activation of immune system including antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC).
Based on our preliminary results, a new cellular immunotherapeutic approach will be also investigated developing genetically modified immune cells (e.g. NK cells) that specifically recognize and eliminate CD111+PMN-MDSC. These observations will be analyzed using a deep learning machine approach that will allow to develop a new patentable immunotherapeutic protocol.
Moreover, we will stratify enrolled patients (tumoral and non) using NGS analysis. We will design, by specific tool, NGS custom panels to explore tumor mutational status and expression levels of genes involved in several pathways such as Immunity, DNA Repair, etc. We will aim to understand whether CD111 expression correlates with a molecular signature obtained by the integrated results to individuate the best responders to an immunological therapy. In order to achieve a better and longer-lasting response to therapy, we will use integration data to deconvolute and validate the complexity of our results, thus enabling us to identify the best biomarker and protocol. This deeper analysis will be the basis for creating future clinical studies.

Experimental design aim 1

The key role of PMN-MDSC on the onset, progression, and clinical outcome in cancer diseases has been widely recognized. On the contrary, the role of MDSC in inflammatory diseases is undetermined and even controversial(1,6,8). Due to their shared morphology, granularity, and surface markers with neutrophils and immature myeloid cells, it is currently impossible to distinguish these subpopulations without performing gradient separation followed by polychromatic flow cytometry (FC) (9). These limitations do not allow them to include their evaluation in routine diagnostics as well as in therapeutic approaches based on their targeting. In our approved patent, we have identified CD111 as a surface marker specific for PMN-MDSC. We intend to strongly validate the expression of CD111, using different technological approaches (FC and IHC), for their identification in peripheral blood (PB) and/or in tissue samples on a large cohort of patients with inflammatory and tumoral pathologies.
Task 1.1. In order to validate CD111 as a specific marker exclusively expressed by PMN-MDSC subset and to dissect whether CD111 is a reliable tool for their identification in all specimens derived from different tissues and pathologies, patients with tumor and inflammatory diseases will be enrolled in the study, and, tissue specimens will be collected and processed(9-11). Therefore, comparative analysis between PMN-MDSC identified using CD111 mAb or standard protocol(9) (gradient separation followed by polychromatic FC: Lineage (CD3/CD19/CD56/CD123)neg/HLA-Rlow/neg/CD11b+/CD33+/CD124+/CD66b+/CD15+) will be performed (Us1,3). Neutrophils and immature myeloid cells will be used as an internal negative control(4). In addition, the presence of PMN-MDSC will be analyzed by IHC, confocal microscopy, and MACSima, on tissue microarrays (paraffin-embedded and/or snap-frozen) spotted with different tissue specimens, using different anti-CD111 mAb-specific clones (Us 2,4). These results will allow to develop new protocols based on the use of CD111 for the identification of PMN-MDSC directly in tissue sections or whole blood without using a complex standard protocol. This approach will extend data present in the patent since the identification of PMN-MDSC by the use of CD111, these information will rapidly translate the use of CD111 into diagnostic and clinical procedures (Aim 3).

Task 1.2. Of note, for the complete and correct identification of PMN-MDSC, it is necessary to analyze their inhibitory potential(12). Thus, we will isolate PMN-MDSC using either 1) the standard protocol that consists in gradient stratification followed by magnetic beads isolation (CD66b/CD15 beads on PBMC fraction) or by cell sorting separation (using a multiparametric panel) (9, 13-15) or 2) the direct use of CD111 mAb followed by magnetic beads separation or cell sorting (without gradient separation). After isolation, as read-out, their inhibitory potential will be tested on NK cell anti-tumor activity(13,14). In particular, isolated PMN-MDSC (both by the standard protocol or by the direct CD111 antigen expression) will be co-cultured with allogeneic NK cells, at ratio 1:1, for different time intervals. After co-culture, the functional capabilities of NK cells will be assessed by evaluating their ability to recognize and kill different tumor target cells (e.g.: A549, PANC-1, SKNAS, NALM18). NK cells cultured alone will be used as a positive control (Us 1,3). The initial studies will be performed on samples of adult and pediatric tumors (e.g. lung, gastrointestinal, and neuroblastoma) and inflammatory samples (e.g. biopsies from inflammatory bowel disease-IBD patients and atherosclerotic plaque samples). Subsequently, we will analyze specimens derived from patients with inflammatory pathologies (e.g. LES, RA, Sjogren, idiopathic arthritis). For each enrolled patient, samples and clinical information, including disease, therapy, and response to treatment will be collected by each Unit.

Experimental design aim 2

It is known that PMN-MDSC play a detrimental role in tumors owing to their immunosuppressive activity(16-18) while they are thought to play a beneficial role in pathological conditions such as sepsis, trauma, and certain inflammatory pathologies, since in these diseases, they can counteract an excessive inflammatory response(5,19-21). It is necessary to identify the regulatory role of MDSC in the pathogenesis of autoimmune disorders in which they may display a dual role in alleviating or promoting inflammation(6,19).
Task 2.1 CD111+PMN-MDSC will be isolated (task 1.2) and co-cultured (ratio 1:1) with immune effector cells (NK, T cells). After co-culture, the phenotype and the functional activities of NK or T cells will be analyzed by assessing the expression of activating and inhibitory receptors (i.e. NCRs/DNAM/NKG2D, immune checkpoint inhibitory receptors, etc), their proliferation index (CFSE and Ki67), degranulation ability (CD107a expression, Perforin/Granzyme A-B), cytokine/chemokine production (i.e. IFN-g, TNF-a, etc), and ability to kill specific target cells. To understand the involvement of soluble factors, experiments will be performed using cell-to-cell contact or trans-well conditions. To understand the pathways and mechanisms by which CD111+PMN-MDSC exert their function and verify whether these may be different in given pathologic conditions or even be site-specific, experiments will be performed using specific inhibitors (i.e. IDO, PGE2, NO, arginase, TGFb, etc). The supernatants of the cultures and plasma of patients will be analyzed by FC, Milliplex technology (MAGPIX®), ELLA, and ELISA (Us1,2,3).
Task 2.2 Since also other cell types (i.e. fibroblast, macrophages, dendritic cells) are highly represented in the PB and microenvironment of inflammatory or tumor patients, we will evaluate their interactions with CD111+PMN-MDSC. We will adopt the experimental design of task 2.1, evaluating the macrophage polarization (M1/M2 profile), the epithelial to mesenchymal transition (genes: SNAI2, ZEB1, CDH1, ERBB3, SERPINE1, TCF3, SLUG, etc.), the activation/maturation status, proliferation, and cytokine/chemokine release by FC and molecular approaches (Us1,2). These results will clarify the mechanisms involved in the recruitment, expansion, maturation, and function of CD111+PMN-MDSC and define the signaling pathways involved in the modulation of immune responses, enabling the development of new immunotherapeutic strategies.
Task 2.3 All these data will be complemented by transcriptomic and proteomic analysis (RNA-seq, NGS, protein expression screening) of CD111+PMN-MDSC. RNAseq analysis will be assessed on purified circulating and tissue-resident PMN-MDSC following laser capture microdissection to identify differentially expressed genes (DEGs). Pseudotemporal and pseudo-spatial trajectory analysis will be applied starting from scRNAseq data to order topologically the successive expression profiles and to draw a differentiation trajectory. Use a targeted RNAseq panel that covers genes relevant to immune regulation, such as cytokines, chemokines, and immune checkpoints.
NGS analysis will be performed to identify mutations/genetic alterations using a targeted NGS panel. Integration data will determine the correlations between genetic alterations, gene expression, and the function of PMN-MDSC in the

microenvironment. Bioinformatics tools and statistical methods will be adopted to identify pathways and networks that are dysregulated and to better define the biology and the developmental processes associated to CD111+PMN-MDSC. The functional significance of identified pathways and networks will be in vitro validated. The frequency, the soluble factors implied, the functional activity, and the molecular profile of CD111+PMN-MDSC will be correlated with the clinical outcome and therapy of patients (Us1,2,3,4) allowing to identify CD111+PMN-MDSC as a prognostic marker with great potential value in the clinical setting.

Experimental design aim 3

Task 3.1 We aim to identify reliable diagnostic products capable of specifically recognizing PMN-MDSC in different pathological conditions and in samples of different origins and preparations to generate and implement diagnostic protocols by CD111+PMN-MDSC detection and to define the classification of different pathologies based on CD111 expression. We will evaluate a variety of commercial CD111 mAb clones drawing up a protocol for the identification of CD111+PMN-MDSC in PB or tissue cell suspensions by FC. The detection of these cells in tissue sections by IHC is a pivotal technique in diagnosis. This approach harnesses the specificity of mAbs to recognize PMN-MDSC, yielding a reliable means to detect and enumerate these cells in a spatially resolved manner providing insight into the microenvironmental context of their presence. The optimal performance of each mAbs will be contrasted on serial sections utilizing the AXIOSCAN platform and analyzed with the ImageScope algorithm to ascertain sensitivity. We will evaluate the specificity of the reactions through double IHC (combination with CD66b, CD14, CD15, and HLA-DR)(Us1-4). We will pave the way for the development of new therapeutic approaches based on targeting PMN-MDSC, thus the selected CD111 mAbs will be assessed for their capability to modulate the inhibitory potential of PMN-MDSC.
Task 3.2 Considering the dual role of PMN-MDSC in inflammatory diseases(22) and based on aim 2 results, we will analyze the ability of CD111 mAbs to induce PMN-MDSC accumulation, expansion, migration, proliferation (Us1,3). We will also analyze whether CD111 mAbs will enhance the immunosuppressive function of CD111+PMN-MDSC. To this end, co-cultures between immune effector cells and CD111+PMN-MDSC will be performed in the presence of different CD111 clones (exp setting aim2). These results allow us to identify mAb clones capable of modulating PMN-MDSC recruitment/expansion and potentiating their immunosuppressive activity.
Task 3.3 MDSC targeting constitutes a crucial challenge for cancer patients eligible for active immunotherapy(21-24). The goal is to convert immunologically COLD ainto HOT tumors by modulating the tumor microenvironment (TME). It is known that tumor intrinsic (i.e. microsatellite status-MSS, tumor mutational burden, and functional gene mutation) and extrinsic (i.e. immune cells) resistance mechanisms to immunotherapy play an important role in tumor immunogenicity and immune evasion. We will examine the correlation between CD111+PMN-MDSC, MSS, and mutational makeup. To substantiate our findings in an expanded cohort of MSS-segregated cancer patients, we will employ validated DEGs and dysregulated pathways to create a diagnostic or prognostic signature able to predict patient response to immunotherapy and influence treatment choices. Combining this approach with NGS and RNAseq panel data could offer evidence for the hypothesis that CD111+PMN-MDSC correlates with an immunosuppressive TME and unfavorable prognosis in MSS-segregated tumors and specific molecular signatures. By integrating data, we aim to deconvolute and validate our findings' complexity, allowing us to pinpoint the optimal biomarker and protocol (U2). Collectively, we will merge FC data, NGS and gene expression analysis, and a cyclic immunofluorescence platform (MICS technology).
Task 3.4 In pathologies in which CD111+PMN-MDSC play a detrimental role, we will select CD111 mAbs able to induce antibody-dependent cellular cytotoxicity (Us1,3). Considering that the advent of cell-based immunotherapy is becoming one of the milestones in the treatment of cancer and some inflammatory diseases, we have developed (preliminary results F) a new cellular platform based on genetically modified NK cells that specifically recognize and eliminate CD111+PMN-MDSC (CD111-gmNK). These new data will allow us to develop a new patentable immunotherapeutic protocol for large-scale production, banking, and ready-to-use CD111-gmNK(U1)

Picture to support preliminary data

Preliminary Results.pdf

Hypothesis and significance

In view of the key role of PMN-MDSC in various pathologies, it would therefore be important to be able to easily identify them using a marker capable of recognizing them directly improving the diagnosis and therapy of the patient. Unfortunately, to date, no unique marker for the identification of MDSC has yet been identified.
In particular, the direct identification and selection/elimination of these cells would allow a functional recovery of the effector function of immune cells (i.e. autologous or infused immune cells).
As demonstrated in previous studies (see preliminary results), PMN-MDSC are morphologically similar to neutrophils. Therefore, for the identification of these cells, it is necessary to carry out not standardized procedures that include layering over a density gradient medium followed by a complex phenotype analysis which determines the expression or absence of different markers and, finally, an in vitro analysis of their immunosuppressive potential.
In light of the above, the identification of Nectin-1 (CD111) as a new marker for the selective identification of PMN-MDSC, which overcome the disadvantages of the known markers, allows it to be easily applied in the diagnostic and therapeutic field.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

The data collected by the NEC-WORK Consortium (Units 1,2,3,4) will be stored in compliance with the privacy regulations regarding sensitive data. In particular, the data will not be linked to the patient thanks to the anonymization carried out at the time of enrollment, as defined in the approved Ethics Committee. Furthermore, the data will be stored both on solid support (password protected, that we will modify every month) in the workstations and on storage devices dedicated to the project. The data collected will only concern the features necessary for the project (personal data, clinical staging, treatment, comorbidities, frequency of immune cells present in the peripheral blood and in the tumor site). Eligible patients for the study will be followed-up for monitoring disease presence, progression or response to therapy.

Statistic plan

The experience of the NEC-WORK consortium on cell lines and primary samples enables us to predict the minimum group size required to conclusively address our experimental questions. Moreover, the sample size will be calculated with the G*Power software (www.gpower.hhu.de), setting $p < 0.05$ as the significance level and 0.80 as the power of the study. Studies will be replicated in at least 3 independent experiments and the results will be evaluated as mean ± SD of at least 3 independent experiments.

Statistical analysis

Data analysis will include mean, median, and standard deviation (SD). Correlation analyses will be performed with the non-parametric Spearman Rank Order test with a cut-off p-value <0.05. When multiple comparison analyses are required, the statistical significance will be evaluated by repeated measures ANOVA followed by a Log-rank (Mantel-Cox) test. The GraphPad software will be used for the statistical analyses; its symbols will be adopted to define the statistical significance (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001). Timing of analysis data (indicate the duration of study: duration of enrollment, therapy, follow-up, etc.)
Multicolor flow cytometry data will be analyzed by FlowJo software (v10). Given the inherent complexity of data, an unsupervised analysis approach, such as combining PCA visualization (tSNE, UMAP) and automatic clustering techniques (Phenograph, FlowSOM algorithms) will be employed.
To account for percentage of positive cells and staining intensity evaluated by IHC, an "H score" will be assigned to each FFPE tissue slide as the sum of the products of the intensity (0 for negative, 1 for weakly positive, 2 for moderately positive, and 3 for strongly positive) and the extent of immunoexpression (0 to 100%), obtaining a value from 0 to 300. Final H score for each case will be used during statistical analyses for all tested clones.
Differential expression analyses of MDSC will be performed and de-regulated genes will be selected for subsequent analyses if their expression values will be found to exceed the threshold of 0.05 FDR (Benjamini-Hochberg correction).

Data will be analyzed for statistical significance using Mann-Whitney test for 2 groups and Kruskal-Wallis test for more than 2 groups.
To generate predictive biomarkers, the biological data will be mathematically modeled using the OPLS-PA, SIMCA software (Sartorious), and the obtained cellular and molecular constellations associated with tumor biology.

Timing of analysis data

The project will be carried out in a time interval of 24 months.
In order to obtain a suitable number of biological samples, tissue specimens, and blood components will be collected throughout the whole study until the last quarter, which will be almost entirely dedicated to analyses. In general, all the analyses associated with human studies will start as early as possible in order to allow for possible refinement of relevant biomarkers. The enrollment of tumor and inflammatory patients is already ongoing (thanks to the already approved and still active Ethics Committees)(Units 1,2,3).

5.6 Expected outcomes

A rapid and direct identification of PMN-MDSC (with the consequent distinction from other myeloid cells) may improve the diagnosis and therapeutic procedures of the studied pathologies. Until now it has not been possible but the identification of CD111 as a specific marker of PMN-MDSC can lead to extraordinary improvements in the diagnostic and clinical field. We expect to directly identify and isolate PMN-MDSC on the basis of CD111 marker expression. The analysis of CD111+PMN-MDSC may allow the identification of "biosignatures" possibly associated with the prospective risk of disease (e.g. tumor relapses), response to therapy, and clinical outcome. This collaborative project, thanks to the complementary expertise of NEC-WORK Consortium (Units 1,2,3,4) will allow to validate the dynamic changes of PMN-MDSC by integrating data of IHC, molecular biology, and flow cytometry. We also expect to characterize the molecular mechanisms involved in the interaction between these cells and immune cells. Given their relevance we will investigate the signaling pathways regulating PMN-MDSC proliferation, maturation, differentiation and, as a consequence, the disease outcome. It is of note that targeting MDSC and/or their function may represent a more general and highly promising tool to implement the therapeutic efficacy and the clinical outcome of patients. A particular relevance of this proposal is the establishment of an active interface between basic research, preclinical studies, and clinical translation. We expect that the present study will generate important know-how leading to significant improvements in Immunotherapy-based approaches to tumors and inflammatory diseases. In addition, our studies may lead to the development and validation of new patents with relevant clinical applicability.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

We have paid maximal attention to make a proposal that is realistic and that can be successfully carried out and completed, being based on solid premises. Before the beginning of the project, the NEC-WORK Consortium will rely on its experience in carrying out this process and all the partners will agree on precise rules concerning intellectual property (IP) ownership, access rights, project execution and results, protection of IPR and confidential information. All partners are well-experienced and considered experts, at international level, in the respective areas of their research field. Techniques and procedures that will be applied, have been established previously at the partner's Institutes. The overall rationale of the project is well-grounded, as demonstrated by the preliminary results reported. All Units (1,2,3,4) have well-established collaborations with surgeons and clinicians, documented by many publications. Therefore, we are confident that the case records of surgery will provide a sufficient number of samples to carry out the study. In addition, we will generate and bank biomaterials (RNA, cells, serum) that will serve as backup for possible failures in initial analyses and for retrospective analyses or further evaluations at later time points when new insights arise or when new techniques become available.
For a more robust validation of our new procedures, and identified products, and to support the clinical translation, the NEC-WORK Consortium has established a fruitful collaboration with Dr. Ignazio Caruana, at the Laboratory for Cell and Gene Therapy at the University Children's Hospital Würzburg that has extensive expertise in tumor immunology, cancer

immunotherapy, pre-clinical and clinical validation of advanced cellular products. Each aim will be developed independently from the other aims. The results obtained from each aim may lead to major improvements in diagnostic, immunotherapy, and, eventually, in the clinical outcomes of patients with rapid implementation of the therapeutic effect and the clinical outcome of patients. In addition, all the results will guarantee a cross-sectional analysis regarding the differential mechanisms and the molecular pathways by which MDSC impair effector cell function. Data will help the development of novel approaches allowing a substantial improvement of the anti-tumor activity of effector cells. Nevertheless, some potential risks have been identified which, however, should not compromise our study.
Risk 1: number of samples is insufficient to perform adequate experiments and statistical analysis. Mitigation measures: actually all our units have a long-lasting collaboration with clinicians, surgeons, and pathologists. In addition, this risk can be overcome by using cryo-biopsy probes instead of standard probes.
Risk 2: no correlation between frequency of CD111+PMN-MDSC and clinical outcome in selected pathologies. Mitigation: the lack of correlation may be useful for a rapid shift to an alternative therapeutic protocol not including targeting or potentiating PMN-MDSC.

5.8 Significance and Innovation

This project is based on the identification of CD111 as a specific marker of PMN-MDSC which play an important role in cancer and inflammatory diseases. CD111 can be easily included in routine diagnostic processes and lead to the development of new immunotherapeutic approaches. Given the pathophysiological relevance of CD111+PMN-MDSC, their identification could be applied to a wide range of diseases for a more comprehensive diagnosis and rapid treatment of patients. This treatment may allow a greater therapeutic efficacy and a substantial reduction of severe side effects. Results could confer prognostic and predictive value to CD111+PMN-MDSC, significantly improving disease management, prevention, and treatment. The project aims to rapidly translate this marker's workability and achieve final products that may be easily and promptly transferred to diagnostic and clinic. Uncovering the role of CD111+PMN-MDSC we aim to enhance the activity of several immunotherapeutic approaches.

5.9 Bibliography

1. Gabrilovich, D. I. et al. Nat Rev Immunol 2009, 9 (3), 162-74.
2. Veglia, F. et al. Nat Immunol 2018, 19 (2), 108-119.
3. Tumino, N. et al. Semin Immunol 2022, 61-64, 101668.
4. Veglia, F. et al. Nat Rev Immunol 2021, 21 (8), 485-498.
5. Pawelec, G.et al. Front Immunol 2019, 10, 1099.
6. Ostrand-Rosenberg, S. et al. J Immunol 2009, 182 (8), 4499-506.
7. Di Giovine, P. et al. PLoS Pathog 2011, 7 (9), e1002277.
8. Meyer, C. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2011, 108 (41), 17111-6.
9. Bronte, V. et al. Nat Commun 2016, 7, 12150.
10. Carrega, P. et al. Nat Commun 2015, 6, 8280.
11. Bonaccorsi, I. et al. Front Immunol 2019, 10, 1503.
12. Bruger, A. M. et al. Cancer Immunol Immunother 2019, 68 (4), 631-644.
13. Tumino, N.et al. Leukemia 2020, 34 (3), 932-937.
14. Tumino, N. et al. Front Immunol 2021, 12, 803014.
15. Tumino, N. et al. J Hematol Oncol 2021, 14 (1), 191.
16. Raskov, H. et al. Oncogenesis 2022, 11 (1), 22.
17. Bruni, D. et al. Nat Rev Cancer 2020, 20 (11), 662-680.
18. Ai, L. et al. BMC Cancer 2018, 18 (1), 1220.
19. Xu, D. et al. Front Immunol 2022, 13, 1021612.

20. Li, X. et al. J Leukoc Biol 2021, 110 (6), 1143-1161.
21. Barry, S. T. et al. Nat Rev Cancer 2023, 23 (4), 216-237.
22. Boros, P. et al. Hum Immunol 2016, 77 (8), 631-636.
23. Zhao, Y. et al. Front Immunol 2023, 14, 1157537.
24. Peczek, P. et al. J Cancer Res Clin Oncol 2023, 149 (6), 2657-2672.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

A list of deliverables follows:
-Collection of samples
-Comparative phenotypic and functional analysis between PMN-MDSC isolated using a standard protocol and CD111 direct detection
-Validation of the inhibitory potential of CD111+PMN-MDSC
-Molecular and proteomic analysis of CD111+PMN-MDSC
-Interactions between CD111+PMN-MDSC and immune effector cells
-Interactions between CD111+PMN-MDSC and macrophages, fibroblast, and dendritic cells
-Analysis of CD111+PMN-MDSC-derived soluble factors
-Analysis of the pathways by which CD111+PMN-MDSC exert their suppressive activity
-Computational analysis of FC and transcriptome data
-Analysis of prognostic and predictive value of CD111+PMN-MDSC
-Set-up of diagnostic protocols to identify CD111+PMN-MDSC
-Identification of CD111 mAbs suitable for diagnostic assays (FC and IHC)
-Identification of CD111 mAbs suitable for target therapy
-Development of CD111-gmNK for target therapy
-Comprehensive (phenotypic and functional) analysis of CD111+PMN-MDSC

Milestones 12 month

-Collection of peripheral blood and tissue samples from HD (40) and patients with inflammatory (25) or tumor (50) diseases
-Analysis of CD111 expression in patient samples of different tissues origin
-Preliminary correlation between frequency of CD111+ cells and disease status
-Preliminary correlation between frequency of CD111+ cells and therapeutic outcome
-Set up of NGS panels and preliminary data analysis
-Set-up of therapeutic protocols for CD111+PMN-MDSC

Milestones 24 month

-Collection of peripheral blood and tissue samples from HD (30) and patients with inflammatory (50) or tumor (50) diseases
-Selection of high-performance CD111 mAbs
-Definition of guidelines for CD111+ cells detection in liquid and solid samples
-Identification of inhibitory pathways used by CD111+PMN-MDSC to modulate the immune system
-Functional analysis of CD111 mAbs for the development of therapeutic protocols
-Development of CD111-gmNK platform
-Correlation between phenotypic and functional features of CD111+PMN-MDSC and clinical outcome and the therapy of the inflammatory and neoplastic enrolled patients
-Analysis of prognostic and predictive value of CD111+PMN-MDSC

-Integration data analysis

Gantt chart

GAntt.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The equipment and resources available in the 4 Units of NEC-WORK Consortium for carrying out the project are:

Unit 1, in addition to routine laboratory equipment, includes 2 flow cytometers (13 and 21 colors, Beckman Coulter), 1 cell sorter (13 colors, 4 sorting channels, Cytoflex SRT, Beckman Coulter), 1 CELLCYTE-X live cell imaging, ultracentrifuge, fluorescence, and 3 phase contrast microscopies. The lab has molecular biology equipment and individual workstations PC equipped with analysis softwares (FlowJo, Kaluza, Cytexpert, Partek Genomics Suite). OPBG's research laboratories are located in a 5,000 sqm research facility, fully equipped with high-tech systems, mass-cytometry (Hyperion), confocal, proteomics, gene expression profiling, scRNAseq, DNAseq, core facilities. The Grant and Technology Transfer Office will provide general support to the project activities.

Unit 2 is fully equipped with areas for cell biology and culture rooms, biochemistry and molecular biology, in vitro and ex vivo functional assays, including spectrophotometers, EVOS FL Cell Imaging Systems, Leica TCS SP2 Dual Immunofluorescence Confocal Laser Scanning Microscopy, a workstation designated to flow cytometry by FACSCanto II (Becton Dickinson-BD) and ION GeneStudio S5 Prime Sequencing (Thermo Fisher Scientific).

Unit 3 has virtually all facilities necessary for the study. These include cell culture and storage equipment, 3 flow cytometers (FACS Canto II, FACS Aria III cell sorter, and FACS Symphony A5 flow cytometer (5 lasers,BD); multispectral imaging flow cytometry (Image Stream, Amnis), molecular biology equipment including digital real-time PCR; instrumentation for next-generation sequencing (Illumina).

Unit 4 is a high-volume referral diagnostic facility serving one of the largest hospitals in Italy and processing up to 50000 histological examinations/year, thus covering the whole spectrum of human neoplastic and non-neoplastic diseases. All tissue samples are stored as FFPE specimens as well as fresh frozen samples in selected cases. The laboratories are fully equipped for immunophenotypic and molecular profiling, including automatic immunostainers (Bond-Max Leica and Ventana), immunofluorescence analysis equipment (Immunofluorescence microscope Nikon Eclipse 90i with High Performance CCD Camera and Genikon software), MiSeq sequencing system (Illumina) and digital imaging scanner with image analysis software (Axioscan, Zeiss).

Subcontract

NA

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

This is a highly challenging project that requires knowledge, skills, and resources. The decision to establish a collaborative project between these three units is based on the idea of combining different skills and focalizing all the results in improvements of knowledge on myeloid-derived suppressor cells adopting an interdisciplinary point of view. Because these cells are very complex and can affect the whole immune system, the involvement of these units, with their specific expertise, turns out to be essential. In particular, the collaboration of UOs will guarantee the analysis of different tumor pathology (pediatric and adult) and inflammatory diseases to extend and corroborate the patented idea in which CD111 represents a new specific marker for PMN-MDSC identification.

The team provides not only prominent expertise and know-how in all the areas involved but also all the necessary infrastructures, and technological services required for the successful completion of the project and collaboration experience. The different research levels, from the more basic to the more applied, will cover the whole value chain and provide the right balance. The UO participation has been selected based on each partner's expertise and capacity with clear synergies which will be exploited for the benefit of the project. The PI, CoPI, and the Unit's leaders are all experts in the field of innate immunity, tumor immunology, and inflammation. The participants have previously established good personal relationships and mutually gained knowledge of the respective scientific skills and have recently collaborated on the topic. The project management will be based on the partnership between the 3 Units which reflects complementary expertise and facilities. This complementary research team will contribute with different backgrounds and expertise to reach the expected objectives.
The project will be carried out through an interdisciplinary research platform combining integrated approaches as described in the description of activities of each operating Unit.
The involved Units will interact constantly through teleconferences and meetings, to analyze achieved progress and overcome problems, analyze data, and discuss next steps. This synergistic interaction will represent the ideal framework of translational research where each operative Unit will be responsible in the same way to complete all the goals.

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

What is already know about this topic?

The presence and immunosuppressive activity of PMN-MDSC have been documented in patients with different pathologies and, particularly in tumors, the correlation with a poor prognosis has been provided. The identification of these cells requires complex and integrated analysis. Until now, many research groups are investigating the possibility of easily identifying and distinguishing these cells from neutrophils to evaluate the frequency and develop new immunotherapeutic strategies.

Details on what is already know about this topic

MDSC are heterogeneous cells that through the release of soluble factors and/or cell-to-cell interactions, strongly suppress immune effector cells. In pathological conditions, characterized by inflammation, a partial block in the differentiation potential of myeloid precursor causes an accumulation of these subsets both in PB and in tissues. Expansion of PMN-MDSC has been detected in cancer, where they play a detrimental role, but also in chronic inflammation, infections, autoimmune diseases, trauma, and graft-versus-host disease in which they may counteract the excessive inflammatory responses. Immunosuppressive mechanisms of MDSC depend both on their differentiation stage and on the pathological context. In conclusion, while research on PMN-MDSC has become an important focus in tumor and immuno-mediated inflammatory diseases, the lack of a specific marker for MDSC identification and targeting represents a major limitation that our project could likely overcome.

What this reasearch adds?

Thanks to the identification of CD111 as a specific marker for PMN-MDSC subset, this project may respond to a very relevant need of the scientific community. This new marker could represent an upgrade for inflammatory and neoplastic diseases. This project could lead to innovative procedure development, both in clinical and therapeutic approaches

Details on what this reasearch adds

CD111 may represent a novel marker and its quantification may be important in inflammatory and neoplastic diseases. This project may offer important clues and novel tools for improving the therapeutic strategies in tumors and inflammatory diseases where MDSC affect both clinical outcomes and therapy. Our study will highlight the need to include PMN-MDSC in prognostic and predictive purposes, providing a more accurate Immunoscore. We can exploit the CD111 marker to define

diagnostic guidelines for the direct identification of PMN-MDSC and to better understand their biological characteristics to target them using novel immunotherapeutic approaches. Of note, understanding the molecular mechanisms that regulate the accumulation and function of these cells may offer the possibility to further improve the therapy. Induction or elimination of MDSC can provide substantial clinical benefits in cancer but also in other chronic and non-infectious diseases.

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

This project can provide tools for the identification and targeting of PMN-MDSC and thus reduce the financial burden of inflammatory and cancer disease therapies. In particular, the identification of the specific biomarker (CD111) may be useful for the development of new diagnostic tools that will enable deeper and more detailed classification of inflammatory and cancer diseases. In addition, the results of this project may improve therapeutic strategies in diseases in which PMN-MDSC are highly represented. This project will have clear benefits not only in increasing overall survival rates but also in reducing healthcare costs.

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

CD111+PMN-MDSC assessment could represent a substantial diagnostic improvement, possibly leading to a more effective, targeted, precision therapy with an impact on both the patient's quality of life and treatment-related costs. Data obtained will impact the scientific community and general healthcare and welfare thanks to the development of novel tools in the diagnosis and therapy. Public Health should greatly benefit from the development of this new marker. First, it can potentially decrease avoidable mortality thanks to a rapid diagnosis. Second, it may lead to novel efficacious therapeutic approaches. IPR management and new patent applications represent key elements included in the project activities as part of the exploitation strategy. Indeed, they may generate economic growth. NEC-WORK consortium will maximize the project's impact by implementing a plan for disseminating, communicating, and exploiting results during and after the project.

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	124.000,00	124.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	308.000,00	0,00	308.000,00	30,80
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	490.050,00	0,00	490.050,00	49,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	81.000,00	0,00	81.000,00	8,10
7 Travels	17.800,00	0,00	17.800,00	1,78
8 Publication Costs	14.500,00	0,00	14.500,00	1,45
9 Dissemination	14.000,00	0,00	14.000,00	1,40
10 Overheads *	69.650,00	0,00	69.650,00	6,96
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	0,50
Total	1.124.000,00	124.000,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

Ospedale pediatrico Bambino Gesù
Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS
Università di Messina
ASST Spedali Civili

Budget Justification

1 Staff Salary	Salary of the permanent personnel involved in the project calculated on the indicated month/year
2 Researchers' Contracts	2 felloships for UO1; 1 fellowships for UO2; 1 Fellowship for UO3, 1 Fellowship for UO4.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA

3b Supplies	Reagents (monoclonal antibodies, magnetic beads separation kits, Elisa and Luminex kits, NGS reagents, reagents for histology and immunohistochemistry, reagents for molecular biology, etc.), disposable glassware and plasticware.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	Services for bioinformatic analysis and informatic softwares acquisition
7 Travels	Travel expenses for participation to national and international congresses
8 Publication Costs	Costs for publication of primary research results in open access high impact international journals.
9 Dissemination	Registration fees at National and International Congress
10 Overheads	Overheads from the different istitutions of the single UO up to 7%
11 Coordination Costs	Costs for meeting and reciprocal exchanges between the 4 UOs.

Proposed total budget UO1 Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù (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	80.000,00	80.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	100.000,00	0,00	100.000,00	28,11
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	183.150,00	0,00	183.150,00	51,49
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	25.000,00	0,00	25.000,00	7,03
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	1,69
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,41
9 Dissemination	7.000,00	0,00	7.000,00	1,97
10 Overheads	24.548,93	0,00	24.548,93	6,90
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,41
Total	435.698,93	80.000,00	355.698,93	100,00

Project Code: PNRR-POC-2023-12377131	**Call section:** Proof of concept
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	**Applicant/PI Coordinator:** Vacca Paola

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salary of the permanent staff dedicated to the present project. Dr. Vacca 2 month/year and Dr. Tumino 4 month/year
2 Researchers' Contracts	The amount will cover the salary for 2 collaborators fully dedicated to the present project. 2 Fellowship for two years Euro 25000/year
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	The amount will cover the consumables and supplies necessary to buy monoclonal antibodies, reagents for tissue procesing, Elisa and Luminex kits, citokines, Magnetic beads for cell separation, plasticware, supplies for cultures
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	Annual license for comprehensive analysis Software. Services for sc-RNA-seq
7 Travels	These resources will cover the costs of the journeys for attendance to meeting and congresses for the scientific dissemination of the data and to establish new collaborations
8 Publication Costs	These costs are for submission and publication of manuscripts related to the project on higly impact journal (open access)
9 Dissemination	Registration fees at National and International Congress
10 Overheads	Overheads up to 7%
11 Coordination Costs	Costs for meeting and reciprocal exchanges between the 4 UOs

Proposed total budget UO2 Institution: Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS (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	24.000,00	24.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	25,48
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	144.000,00	0,00	144.000,00	45,86
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	56.000,00	0,00	56.000,00	17,84
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	1,59
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,27
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	0,96
10 Overheads	21.978,49	0,00	21.978,49	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	337.978,49	24.000,00	313.978,49	100,00

Project Code: PNRR-POC-2023-12377131	**Call section:** Proof of concept
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	**Applicant/PI Coordinator:** Vacca Paola

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salary of the permanent staff dedicated to the present project: Dr. Argentiero 2 months/year and Dr. Pinto 3 months/year.
2 Researchers' Contracts	The amount will cover the salary for 1 collaborator (to hire) fully dedicated to the present project for two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	The amount will cover the consumables necessary to buy DNA and RNA extraction kits and NGS analysis pannels.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	Service for RNAseq (sample size extimated 60 patients)
7 Travels	The amount will cover the costs of the travels to attend to the meetings and congresses for the scientific dissemination.
8 Publication Costs	These costs are for submission and publication of manuscripts related to the project on higly impact journal (open access)
9 Dissemination	The amount will cover the costs of scientific pubblications of the obtained data on open acces journals.
10 Overheads	Overheads up to 7%
11 Coordination Costs	NA

Proposed total budget UO3 Institution: Università di Messina (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	10.000,00	10.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	64.000,00	0,00	64.000,00	32,26
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	112.200,00	0,00	112.200,00	56,56
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	3.800,00	0,00	3.800,00	1,92
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,51
9 Dissemination	1.500,00	0,00	1.500,00	0,76
10 Overheads	13.887,10	0,00	13.887,10	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	208.387,10	10.000,00	198.387,10	100,00

Budget Justification

1 Staff Salary	Salary of the permanent staff dedicated to the present project. Dr. Bonaccorsi 2 month/year
2 Researchers' Contracts	The amount will cover the salary for 1 collaborator (to hire) fully dedicated to the present project for two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	The amount will cover the consumables and supplies necessary to buy monoclonal antibodies, reagents for tissue procesing, Elisa and Luminex kits, citokines, Magnetic beads for cell separation, plasticware, supplies for cultures
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	The amount will cover the costs of the travels to attend to the meetings and congresses for the scientific dissemination.
8 Publication Costs	These costs are for submission and publication of manuscripts related to the project on higly impact journal (open access)
9 Dissemination	Registration fees at National and International Congress
10 Overheads	Overheads up to 7%
11 Coordination Costs	NA

Proposed total budget UO4 Institution: ASST Spedali Civili (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	10.000,00	10.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	64.000,00	0,00	64.000,00	48,51
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	50.700,00	0,00	50.700,00	38,43
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	3.000,00	0,00	3.000,00	2,27
8 Publication Costs	2.500,00	0,00	2.500,00	1,89
9 Dissemination	2.500,00	0,00	2.500,00	1,89
10 Overheads	9.235,48	0,00	9.235,48	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	141.935,48	10.000,00	131.935,48	100,00

Budget Justification

1 Staff Salary	Salary of the permanent staff dedicated to the present project. Dr. Munari 2 month/year
2 Researchers' Contracts	The amount will cover the salary for 1 collaborator fully dedicated to the present project for two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	The amount will cover the consumables and supplies necessary to buy monoclonal antibodies, reagents for tissue procesing, plasticware and supplies for IHC
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	These resources will cover the costs of the journeys for attendance to meeting and congresses for the scientific dissemination of the data and to establish new collaborations
8 Publication Costs	These costs are for submission and publication of manuscripts related to the project on higly impact journal (open access)
9 Dissemination	Registration fees at National and International Congress
10 Overheads	Overheads up to 7%
11 Coordination Costs	NA

Principal Investigator Data

Cognome: Vacca
Nome: Paola
Genere: F
Codice fiscale: VCCPLA78D50L219I
Documento: Carta d'identità, Numero: AZ0432862
Data di nascita: 10/04/1978
Luogo di nascita: Torino
Provincia di nascita: TO
Indirizzo lavorativo: Piazza Sant'Onofrio 5
Città: Roma
CAP: 00165
Provincia: RM
Email: paola.vacca@yahoo.it
Altra email: paola.vacca@opbg.net
Telefono: +393471236124
Altro telefono: +390668594419
Qualifica: Biologo
Struttura: Immunologia
Istituzione: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? Yes
Nome datore/ente di lavoro non SSN:
Nome istituzione SSN: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS
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 Euopean Union programs or any other ordinary resources from the State budget.

Project Code: PNRR-POC-2023-12377131	**Call section:** Proof of concept
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	**Applicant/PI Coordinator:** Vacca Paola

Project validation result

Message: Success

Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)									
Specifc Aims and Activity	**Units**	**1st YEAR**				**2nd YEAR**			
		1	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**
AIM 1 Identification and analysis of CD111 expression on PMN-MDSC in patients affected by inflammatory pathologies and tumors									
Collection of samples from HD, tumor, and inflammatory patients	1,2,3,4								
Comparative analysis between standard PMN-MDSC identification and CD111 direct detection by flow cytometry	1.3								
Comprehensive phenotypic IHC analyses	2.4								
Isolation of CD111+PMN-MDSC	1								
Functional validation of PMN-MDSC	1								
Transcriptomic and proteomic analysis of CD111+PMN-MDSC	1,2,3								
Collection of clinical information	1,2,3,4								
AIM 2 Analysis of the interactions between CD111+PMN-MDSC and other immune cells present in the microenvironment									
Co-culture assays between CD111+PMN-MDSC and immune cells (NK, a/b-T and g/d-T cells)	1.3								
Analysis of inhibitory pathway exerted by CD111+PMN-MDSC on immune cells	1.3								
Characterization of the interaction occuring between CD111+PMN-MDSC and macrophages, fibroblast and dendritic cells	1,2,3								
Analysis of soluble factors in the serum of patients and in the supernatant of in vitro cultures	1,2,3								
Correlation between CD111+PMN-MDSC frequency, soluble factors, and functional activity and the clinical outcome and the therapy	1,2,3,4								
AIM 3 Selection of High-performance CD111 products for identification/targeting PMN-MDSC									
Selection of high-performance CD111 mAbs for diagnostic purpose (flow-cytometry and IHC)	1,2,3,4								
Definition of guidelines for CD111 detection in liquid and solid samples	1,2,3,4								
NGS analysis	2								
Functional analysis of CD111 mAbs for the development of therapeutic protocols	1.3								
Development of CD111-gmNK platform	1								
Integration data analysis	2								

Riepilogo comunicazione

Prese in carico
Amministrativo: Cavallini Luigi (626100)

ID invio:	2024004853
Data:	09/05/2024 12:12
Stato:	Inviata
Mittente:	Ospedale Pediatrico Bambino Gesu' (10077)
Destinatario:	Ministero della Salute (10128)
Progetto:	PNRR-POC-2023-12377131 - Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)
Tipo:	Convenzionamento Altri Allegati
Oggetto:	Richiesta Trasferimento U.O. 4
Messaggio:	Gent.mi, si richiede Nulla Osta alla variazione dell¿U.O.4 attraverso la sostituzione dell¿ASST Spedali Civili di Brescia con l¿Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. Tale modifica si rende necessaria a seguito dell¿interruzione del rapporto di lavoro del Responsabile Scientifico dell¿U.O.4, dr. Enrico Munari, e del suo contestuale trasferimento presso l¿Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. Si resta in attesa di Nulla Osta per procedere all¿invio del C.F. e del CUP relativo all¿U.O.4. La Direzione Scientifica
Allegato:	Richiestra trasferimento UO 4 1.pdf.p7m.p7m
Esito	null

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Il Direttore Scientifico

Spett.le attenzione dell'Ex Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in Sanità
Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie
Ministero della Salute

Oggetto: Progetto "Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)", PNRR-POC-2023-12377131, P.I. dr. Paola Vacca – Richiesta di variazione dell'U.O. 4.

In riferimento al progetto in oggetto, approvato dal Ministero della Salute nell'ambito del Bando Next Generation nell'ambito del PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN, si richiede Nulla Osta alla variazione dell'U.O.4 attraverso la sostituzione dell'ASST Spedali Civili di Brescia con l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Tale modifica si rende necessaria a seguito dell'interruzione del rapporto di lavoro del Responsabile Scientifico dell'U.O.4, dr. Enrico Munari, e del suo contestuale trasferimento presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Si allegano le dichiarazioni del dr. Munari, dell'ASST Spedali Riuniti di Brescia e dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e si resta in attesa di Nulla Osta per procedere all'invio del C.F. e del CUP relativo all'U.O.4.

Nel ringraziare anticipatamente si inviano cordiali saluti.

Dr.ssa Paola Vacca
P.I. del Progetto

Prof. Andrea Onetti Muda
Direttore Scientifico e procuratore speciale

Piazza Sant'Onofrio, 4
00165 Roma
Tel. +39 06 6859 2577
Fax +39 06 6859 3860

e-mail direzione.scientifica@opbg.net

Bambino Gesù
Ospedale Pediatrico
Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico

www.ospedalebambinogesu.it

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ASST Spedali Civili
S.C. Clinical Trial Center e Studi di Fase I,
Ricerca e Innovazione, Laboratorio di Ricerca C.R.E.A.
Direttore: Dr. Aldo M. Roccaro
Tel 0303996851
E-mail: aldomaria.roccaro@asst-spedalicivili.it

Brescia, 02/05/2024

Alla c.a.

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Direzione Scientifica - Gestione della Ricerca

GrantOfficeOPBG@opbg.net
research.contracts@opbg.net
stefania.zahora@opbg.net

Oggetto: Progetto "Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)", finanziato dall'Unione europea- Next Generation nell'ambito del PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN- Project Topic Proof of Concept. PI Dott.ssa Paola VACCA - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Cessazione rapporto Dr. Enrico Munari e conseguente rinuncia al ruolo di partner

Il sottoscritto Dott. Aldo Maria Roccaro, Direttore della Struttura Complessa Clinical Trial Center e Studi di Fase I, Ricerca e Innovazione, Laboratorio di Ricerca C.R.E.A., domiciliato per la carica di delegato del legale rappresentante - come da Provvedimento Organizzativo Decreto n. 358 del 26/04/2024 – presso l'Ente denominato ASST Spedali Civili di Brescia, con sede legale nel comune di Brescia, CAP 25123, Piazzale Spedali Civili n. 1, CF e PARTITA IVA 03775110988,

PREMESSO

- Che il Dr. Enrico Munari – contrattualizzato in qualità di personale universitario convenzionato, è cessato in data 01/09/2023;
- Che il Dr. Enrico Munari ha dichiarato, con documentazione in atti, allegata alla presente, di essere impossibilitato a svolgere le attività previste dal progetto in oggetto presso la nostra sede;

DICHIARA

che ASST Spedali Civili di Brescia è disponibile a rinunciare al ruolo di Unità Operativa 4.

Distinti saluti.

Il Direttore
Dott. Aldo M. Roccaro

Firmato da:
ALDO MARIA ROCCARO
Codice fiscale: RCCLMR75C04A662T
Valido da: 11-03-2024 09:51:27 a: 11-03-2027 02:00:00
Certificato emesso da: InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 02-05-2024 10:48:28
Motivo: Approvo il documento

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA
(D.Lgs. n. 517/1999 - Art. 3 L.R. Veneto n. 18/2009)

DIPARTIMENTO AD ATTIVITÀ INTEGRATA DI PATOLOGIA E DIAGNOSTICA

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA – *Direttore: Prof. Aldo Scarpa*
Sede di Borgo Trento – P.le A. Stefani 1 – 37126 Verona - Tel. 045 812 2164 - 812 2144 - Fax 045 812 2011
Sede di Borgo Roma – P.le L.A. Scuro 10 – 37134 Verona - Tel. 045 812 7458 - 812 7457 - Fax 045 802 7136
e-mail: anatomia.patologica.segreteria@aovr.veneto.it

Verona, 30/4/2024

Alla cortese attenzione del Dr. Luigi Cajazzo - Direttore Generale ASST di Brescia e del Dr. Aldo M. Roccaro - Direttore S.C. Clinical Trial Center e Studi di Fase I, Ricerca e Innovazione, Laboratorio di Ricerca C.R.E.A., Direttore Medico Unità di Fase I, ASST Spedali Civili di Brescia

Oggetto: Dichiarazione di impossibilità a svolgere il ruolo di U.O. 4 presso l'ASST di Brescia per il progetto di ricerca *Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)*; Codice progetto: PNRR-POC-2023-12377131; Project topic: Proof of Concept; PI Coordinator: Dr. Paola Vacca; Applicant Institution: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Bando: PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA; Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN (2023).

Il sottoscritto Dr. Enrico Munari, nato a Verona il 8/4/1984, C.F. MNRNRC84D08L781R, residente a Verona in via Carlo Cappelli 7 dichiara: al momento della presentazione della full proposal del progetto in oggetto di essere Personale Universitario (RTDB) presso il Dip. di *Medicina Molecolare e Traslazionale* dell'Università degli Studi di Brescia ed in virtù della convenzione tra il suddetto Istituto e l'ASST Spedali Civili di Brescia, di aver designato quest'ultima come Unità Operativa ove svolgere le attività di ricerca previste dal progetto.

Dichiara altresì di aver cessato il proprio rapporto presso il suddetto istituto a decorre dal

01/09/2023 e di svolgere attualmente le proprie attività lavorative come Dirigente Medico presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Per tale ragione, fermo restando l'eccellenza dell'ASST di Brescia, dichiara l'impossibilità a svolgere le attività progettuali presso il citato Istituto.

In fede,

Enrico Munari

Enrico Munari

Dr. Enrico Munari
enrico.munari@aovr.veneto.it
Anatomia Patologica Pad. 7
Ospedale Borgo Trento
P.le Stefani 1
37126 Verona
tel. 0458122164/2144

Alla c.a. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Direzione Scientifica-Gestione della Ricerca

Oggetto: Progetto "Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)", finanziato dall'Unione europea- Next Generation nell'ambito del PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN- Project Topic Proof of Concept- Coordinato dalla dr. Vacca dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Subentro dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona nel Ruolo di Unità Operativa 4

Il sottoscritto CALLISTO MARCO BRAVI nato a Terno d'Isola (BG) il 29/05/1962, Rappresentante Legale dell' AOUI di Verona, avente sede in Piazzale Aristide Stefani, 1 – CF e P.IVA 03901420236
fa seguito alla comunicazione con cui ASST Spedali ha dichiarato la sua disponibilità a rinunciare al ruolo di U.O. per il progetto in oggetto, in seguito al trasferimento del dr. Enrico Munari, assunto dal 01/09/2023 nel ruolo di Dirigente Medico a Tempo Indeterminato presso l'Unità Operativa Complessa di Anatomia ed Istologia Patologica afferente al Dipartimento ad Attività Integrata di Patologia e Diagnostica e

dichiara

la sua disponibilità a subentrare come partner nel progetto Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC), nel ruolo di Unità Operativa 4.

L'Unità Organizzativa Complessa (UOC) di Anatomia ed Istologia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona è una delle più grandi in Italia ed è completamente attrezzata con tecnologie all'avanguardia per l'elaborazione di campioni e analisi molecolare su tessuti freschi e archiviati, inclusi immunoistochimica, immunofluorescenza e analisi FISH con piattaforme di colorazione automatizzate, nonché strumenti di sequenziamento di nuova generazione (Ion Torrent) e apparecchiature per la scansione digitale di vetrini e per analisi di immagine.

Il Direttore Generale
f.to (*) Callisto Marco Bravi

(*) Documento prodotto in originale informatico e firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs. 82/2005 "Codice dell'Amministrazione Digitale"

Ministero della Salute

WORKFLOW DELLA RICERCA 2.0

Riepilogo comunicazione

Prese in carico
Amministrativo: Cavallini Luigi (626100)

ID invio:	2024004945
Data:	10/05/2024 13:02
Stato:	Inviata
Mittente:	Ospedale Pediatrico Bambino Gesu' (10077)
Destinatario:	Ministero della Salute (10128)
Progetto:	PNRR-POC-2023-12377131 - Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)
Tipo:	Convenzionamento Altri Allegati
Oggetto:	Dichirazione a svolgere le attività presso AOU Verona
Messaggio:	Gent.mi, si trasmette in allegato la Dichiarazione a svolgere le attività progettuali previste dal progetto presso l'AOU di Verona redatta dal dr. Enrico Munari (P.I. U.O. 4). Si resta in attesa di vostro Nulla Osta per il trasferimento dell'U.O. 4 dagli ASST di Brescia all'AOU di Verona per l'invio del C.F. e CUP dell'U.O. Si porgono cordiali saluti, La Direzione Scientifica
Allegato:	Dich_disponib_AOUIVR_Integrazione_10052024_prot_pec (1).pdf
Esito	Accettata

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA
(D.Lgs. n. 517/1999 - Art. 3 L.R. Veneto n. 18/2009)

DIPARTIMENTO AD ATTIVITÀ INTEGRATA DI PATOLOGIA E DIAGNOSTICA

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA – *Direttore: Prof. Aldo Scarpa*
Sede di Borgo Trento – P.le A. Stefani 1 – 37126 Verona - Tel. 045 812 2164 - 812 2144 - Fax 045 812 2011
Sede di Borgo Roma – P.le L.A. Scuro 10 – 37134 Verona - Tel. 045 812 7458 - 812 7457 - Fax 045 802 7136
e-mail: anatomia.patologica.segreteria@aovr.veneto.it

Prot. n. 27676

Verona, 10/5/2024

Alla Cortese attenzione

dell'Ex Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in Sanità

Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie

Ministero della Salute

Oggetto: dichiarazione di disponibilità a svolgere il ruolo di U.O. 4 presso l'AOUI Verona per il progetto di ricerca Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC); Codice progetto: PNRR-POC-2023-12377131; Project topic: Proof of Concept; PI Coordinator: Dr. Paola Vacca; Applicant
Institution: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Bando: PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA; Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento
della ricerca biomedica del SSN (2023).

Il sottoscritto Dr. Enrico Munari, nato a Verona il 8/4/1984, Dirigente Medico presso l'Unità Operativa Complessa del Dipartimento di Patologia e Diagnostica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, dichiara che tale struttura è una struttura diagnostica di riferimento che processa fino a 40.000 esami istologici all'anno, coprendo l'intero spettro delle malattie neoplastiche e non neoplastiche umane. I laboratori sono completamente attrezzati per la processazione di campioni freschi e fissati in formalina e inclusi in paraffina, l'analisi immunoistochimica con strumenti automatici (piattaforma Bond, piattaforma Ventana Benchmark Ultra e Bond RX stainer completamente automatizzato per l'analisi multiplex), l'analisi FISH (microscopio Lecia DM6000B con scanner a 8 vetrini, software Cytovision per l'analisi delle immagini e microscopio Olympus BX61) e analisi genetica molecolare con strumenti di sequenziamento di nuova generazione (sistema di sequenziamento Illumina MiSeq e strumenti Ion Torrent). Inoltre, i

laboratori sono equipaggiati con scanner automatici di vetrini ad alta capacità per la patologia computazionale e per l'applicazione di algoritmi di intelligenza artificiale per l'analisi morfologica e immunofenotipica automatizzata.

L' UOC Anatomia e Istologia Patologica della AOUI è fortemente attiva nell'attività di ricerca, a tal proposito si citano i progetti recentemente finanziati : progetto GR-2021-12374462 di cui è capofila, il bando ricerca finalizzata 2021 e in qualità di spoke partecipa al progetto ``PNC-E3-2022-23683266`` dal titolo ``Italian network of excellence for advanced diagnosis`` (INNOVA).

In fede,

Dr. Enrico Munari

enrico.munari@aovr.veneto.it
Anatomia Patologica Pad. 7
Ospedale Borgo Trento
P.le Stefani 1
37126 Verona
tel. 0458122164/2144

prof. Aldo Scarpa

Direttore

UOC Anatomia e Istologia Patologica

Ministero della Salute

WORKFLOW DELLA RICERCA 2.0

Riepilogo comunicazione

Risposta al messaggio:	2024004945 - 10/05/2024 13:02
ID invio:	2024004976
Data:	10/05/2024 16:06
Stato:	Inviata
Mittente:	Ministero della Salute (10128)
Destinatario:	Ospedale Pediatrico Bambino Gesu' (10077)
Progetto:	PNRR-POC-2023-12377131 - Nectin-1 as a new specific diagnostic and therapeutic marker for polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSC)
Tipo:	Convenzionamento Altri Allegati
Oggetto:	Dichirazione a svolgere le attività presso AOU Verona
Messaggio:	In riferimento alla richeista di sostituzione dell'UO4, pervenuta con messaggio WFR n. 2024004945 in data 10/05/2024, considerata la relaizone di non inferiorità della UOC di Anatomia e Istopatologia Patologica dell'AOU di Verona rispetto al Dip. di Meidicna MOlecolare e Traslazionale dell'ASST di Brescia, si esprime nulla osta alla sostituzione dell'UO4 con la AOU di Verona. Il coordintaroe tecnico-scientifico dell'Uff.3 Ex DGRIC Dott. Giuseppe Gervasi
Tipo messaggio	Messaggio di accettazione